



La salud  
es de todos

Minsalud

## COMISIÓN REVISORA

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

ACTA No. 16 DE 2019

SESIÓN ORDINARIA

18, 19, 20 y 21 DE NOVIEMBRE DE 2019

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

### 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  
José Gilberto Orozco Díaz  
Sindy Pahola Pulgarin Madrigal  
Ana Maria Pedroza Pastrana  
Judith Del Carmen Mestre Arellano

Secretaria de la Sala Especializada de Medicamentos

Leia Esther Hidalgo Urrea

Acta No. 16 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

NA

## 3. TEMAS A TRATAR

### 3.1 MOLÉCULAS NUEVAS

#### 3.1.1 Medicamentos de síntesis

##### 3.1.1.1 ORKAMBI

Expediente : 20169654  
Radicado : 20191179628  
Fecha : 13/09/2019  
Interesado : Laboratorios Biopas S.A.

Composición:

Cada tableta recubierta contiene 200mg de Lumacaftor y 125mg de Ivacaftor

Cada tableta recubierta contiene 100mg de Lumacaftor y 125mg de Ivacaftor

Forma farmacéutica: Tableta recubierta

Indicaciones:

Lumacaftor/ivacaftor está indicado para el tratamiento de la fibrosis quística (FQ) en pacientes de 6 años o más que son homocigotos para la mutación F508del en el gen CFTR

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad a los principios activos o alguno de los excipientes.

Precauciones y advertencias:

Pacientes con enfermedad hepática avanzada.

Las anomalías en la función hepática, incluida la enfermedad hepática avanzada, pueden estar presentes en pacientes con FQ. La descompensación de la función hepática, incluida la insuficiencia hepática que conduce a la muerte, se ha reportado en pacientes con FQ con cirrosis preexistente con hipertensión portal que reciben lumacaftor/ivacaftor. Use lumacaftor/ivacaftor con precaución en pacientes con enfermedad hepática avanzada y solo si se espera que los beneficios superen los riesgos. Si lumacaftor/ivacaftor se usa en estos pacientes, se los debe monitorear de cerca después del inicio del tratamiento y la dosis debe reducirse.

Eventos hepatobiliares

Se han notificado elevadas transaminasas en pacientes con FQ, incluidos algunos que recibieron lumacaftor/ivacaftor. En algunos casos, estas elevaciones se han asociado con elevaciones concomitantes en la bilirrubina sérica total.

Debido a que no se puede excluir una asociación con lesión hepática, se recomiendan evaluaciones de la función hepática (ALT, AST y bilirrubina) antes de iniciar lumacaftor/ivacaftor, cada 3 meses durante el primer año de tratamiento, y anualmente a partir de entonces. Para los pacientes con un historial de elevaciones de ALT, AST o bilirrubina, se debe considerar una monitorización más frecuente.

En caso de elevación significativa de ALT o AST, con o sin bilirrubina elevada [ALT o AST > 5 veces el límite superior de la normalidad (LSN), o ALT o AST > 3 veces el LSN con bilirrubina > 2 veces el LSN], dosificación con lumacaftor/ivacaftor debe suspenderse y las pruebas de

Acta No. 16 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



laboratorio deben seguirse de cerca hasta que se resuelvan las anomalías. Después de la resolución de elevaciones de transaminasas, considere los beneficios y riesgos de reanudar la administración de dosis.

#### Eventos respiratorios

Los eventos respiratorios (por ejemplo, molestias en el pecho, disnea y respiración anormal) se observaron con mayor frecuencia en los pacientes durante el inicio del lumacaftor/ivacaftor en comparación con los que recibieron placebo.

Estos eventos han llevado a la interrupción de la droga y pueden ser graves, particularmente en pacientes con un porcentaje previsto de FEV<sub>1</sub> (ppFEV<sub>1</sub>) <40. La experiencia clínica en pacientes con ppFEV<sub>1</sub> <40 es limitada y se recomienda una monitorización adicional de estos pacientes durante el inicio del tratamiento.

#### Efecto sobre la presión arterial

Se ha observado un aumento de la presión sanguínea en algunos pacientes tratados con lumacaftor/ivacaftor. La presión arterial debe controlarse periódicamente en todos los pacientes durante el tratamiento.

#### Interacciones con medicamentos

##### Sustratos de CYP3A

Lumacaftor es un fuerte inductor de CYP3A. La administración de lumacaftor/ivacaftor puede disminuir la exposición sistémica de los medicamentos que son sustratos del CYP3A, disminuyendo así su efecto terapéutico. No se recomienda la administración conjunta con sustratos sensibles de CYP3A o sustratos de CYP3A con un índice terapéutico estrecho.

Lumacaftor/ivacaftor puede disminuir sustancialmente la exposición a anticonceptivos hormonales, reduciendo la efectividad. Los anticonceptivos hormonales, incluidos los inyectables, transdérmicos y orales, no deben considerarse como un método anticonceptivo eficaz cuando se administra junto con lumacaftor/ivacaftor.

##### Inductores potentes de CYP3A

Ivacaftor es un sustrato de las isoenzimas CYP3A4 y CYP3A5. El uso de lumacaftor/ivacaftor con inductores potentes de CYP3A, como la rifampicina, reduce significativamente la exposición al ivacaftor, lo que puede reducir la efectividad terapéutica del lumacaftor/ivacaftor. Por lo tanto, no se recomienda la administración conjunta con inductores potentes de CYP3A (p. Ej., Rifampicina, hierba de San Juan [*Hypericum perforatum*]).

#### Cataratas

Se han notificado casos de opacidades de lentes no congénitas sin impacto en la visión en pacientes pediátricos tratados con lumacaftor/ivacaftor e ivacaftor en monoterapia. Aunque otros factores de riesgo estuvieron presentes en algunos casos (como el uso de corticosteroides y la exposición a la radiación), no se puede excluir un posible riesgo atribuible a ivacaftor. Los exámenes oftalmológicos iniciales y de seguimiento se recomiendan en pacientes pediátricos que inician el tratamiento con lumacaftor/ivacaftor.

#### Pacientes después de un trasplante de órgano

Lumacaftor/ivacaftor no se ha estudiado en pacientes con FQ sometidos a trasplante de órganos. Por lo tanto, no se recomienda su uso en pacientes trasplantados.

#### Reacciones adversas:

#### Resumen del perfil de seguridad

El perfil de seguridad de lumacaftor/ivacaftor se basa principalmente en los datos combinados de 1108 pacientes con FQ, mayores de 12 años, que son homocigotos para la mutación

Acta No. 16 de 2019 SEMNMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

F508del en el gen CFTR, y que recibieron al menos 1 dosis del fármaco del estudio en 2 estudios clínicos en Fase 3 de doble-ciego, controlados con placebo, cada uno con 24 semanas de tratamiento (Estudios 1 y 2). Un total de 738 pacientes recibió lumacaftor/ivacaftor (369 pacientes recibieron lumacaftor de 400 mg cada 12 horas en combinación con ivacaftor de 250 mg cada 12 horas y 369 pacientes recibieron lumacaftor de 600 mg cada 24 horas en combinación con ivacaftor de 250 mg cada 12 horas) y 370 pacientes recibieron placebo. De los 1108 pacientes, el 49% eran mujeres y el 99% eran caucásicos.

La proporción de pacientes que discontinuaron prematuramente el fármaco del estudio debido a eventos adversos fue del 4,2% para los pacientes tratados con lumacaftor/ivacaftor y del 1,6% para los pacientes tratados con placebo. Los únicos eventos adversos que dieron lugar a la interrupción en al menos el 0,5% de los pacientes que recibieron lumacaftor/ivacaftor fueron aumento de la creatinfosfoquinasa en sangre (0,5%) y eventos hepatobiliares (0,5%).

Las únicas reacciones adversas graves que ocurrieron en al menos el 0,5% de los pacientes tratados con lumacaftor/ivacaftor y mayores que el placebo fueron eventos hepatobiliares, incluidos 4 reportados como elevaciones de transaminasas, 2 como hepatitis colestásica y 1 como encefalopatía hepática.

Lista tabulada de reacciones adversas

La Tabla 4 muestra las reacciones adversas que ocurren en ≥5% de los pacientes tratados con lumacaftor/ivacaftor y con una frecuencia mayor que el placebo en ≥1%.

| Tabla 4: Incidencia de reacciones adversas a medicamentos en ≥5% de pacientes tratados con lumacaftor/ivacaftor en 2 estudios clínicos controlados con placebo, fase 3                                                   |                                       |                         |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------|-------------------------|
| Reacción adversa<br>(Término preferido)                                                                                                                                                                                  | Lumacaftor/ivacaftor<br>N=738†<br>(%) | Placebo<br>N=370<br>(%) |
| Disnea                                                                                                                                                                                                                   | 103 (14,0)                            | 29 (7,8)                |
| Diarrea                                                                                                                                                                                                                  | 81 (11,0)                             | 31 (8,4)                |
| Náusea                                                                                                                                                                                                                   | 75 (10,2)                             | 28 (7,6)                |
| Respiración anormal                                                                                                                                                                                                      | 72 (9,8)                              | 22 (5,9)                |
| Dolor orofaríngeo                                                                                                                                                                                                        | 68 (9,2)                              | 30 (8,1)                |
| Infección del tracto respiratorio superior                                                                                                                                                                               | 61 (8,3)                              | 20 (5,4)                |
| Rinitis                                                                                                                                                                                                                  | 46 (6,2)                              | 18 (4,9)                |
| Flatulencia                                                                                                                                                                                                              | 44 (6,0)                              | 11 (3,0)                |
| Erupción                                                                                                                                                                                                                 | 41 (5,6)                              | 7 (1,9)                 |
| Rinorrea                                                                                                                                                                                                                 | 38 (5,1)                              | 15 (4,1)                |
| Vómito                                                                                                                                                                                                                   | 37 (5,0)                              | 11 (3,0)                |
| †369 pacientes recibieron lumacaftor de 400 mg cada 12 h en combinación con ivacaftor de 250 mg cada 12 h y 369 pacientes recibieron de 600 mg cada 24 h de lumacaftor en combinación con ivacaftor de 250 mg cada 12 h. |                                       |                         |

Los datos de seguridad de una extensión de estudio de 96 semanas (Estudio 4) en 1029 pacientes mayores de 12 años que eran homocigotos para la mutación F508del en el gen CFTR, fueron consistentes con los Estudios 1 y 2.

Estudios en pacientes de 6 a 11 años

El perfil de seguridad de un estudio de Fase 3, abierto y multicéntrico de 24 semanas en 58 pacientes de 6 a 11 años con FQ que son homocigotos para la mutación F508del-CFTR (Estudio 5) fue similar al observado en los Estudios 1 y 2.



El perfil de seguridad de un estudio clínico de Fase 3 controlado con placebo de 24 semanas (Estudio 7) en 204 pacientes (103 recibieron lumacaftor de 200 mg/ivacaftor de 250 mg cada 12 horas y 101 recibieron placebo) de 6 a 11 años fue similar a lo que se observó en los estudios 1 y 2. Las reacciones adversas que no figuran en la Tabla 4 y que ocurrieron en  $\geq 5\%$  de los pacientes tratados con lumacaftor/ivacaftor con una incidencia  $\geq 3\%$  mayor que el placebo incluyeron: tos productiva (17,5% frente a 5,9%), congestión nasal (16,5% vs 7,9%), dolor de cabeza (12,6% vs 8,9%), dolor abdominal superior (12,6% vs 6,9%), y aumento de esputo (10,7% vs 2,0%).

Los datos de seguridad de un estudio de extensión de 96 semanas en 239 pacientes de 6 años o más que eran homocigotos para la mutación F508del en el gen CFTR (Estudio 9) fueron consistentes con los Estudios 5 y 7.

#### Descripción de reacciones adversas seleccionadas

##### Eventos Hepatobiliares

Durante los estudios de Fase 3, controlados con placebo, de 24 semanas (Estudios 1 y 2), la incidencia de niveles máximos de transaminasas (ALT o AST)  $> 8, > 5$  y  $> 3 \times$  LSN fue del 0,8%, 2,0% y 5,2% en los pacientes con lumacaftor/ivacaftor, y 0,5%, 1,9% y 5,1% en los pacientes tratados con placebo. La incidencia de reacciones adversas relacionadas con las transaminasas fue del 5,1% y 4,6% en pacientes tratados con lumacaftor/ivacaftor y aquellos que recibieron placebo, respectivamente. Siete pacientes que recibieron lumacaftor/ivacaftor tuvieron eventos adversos graves relacionados con el hígado con elevadas transaminasas, incluyendo 3 con elevación concurrente en la bilirrubina total. Después de la interrupción del lumacaftor/ivacaftor, las pruebas de función hepática volvieron a la referencia o mejoraron sustancialmente en todos los pacientes. Si bien se encontraron etiologías alternativas, no se puede excluir el potencial de daño hepático asociado con lumacaftor/ivacaftor.

Entre los 7 pacientes con cirrosis preexistente y/o hipertensión portal que recibieron lumacaftor/ivacaftor en los estudios controlados con placebo de Fase 3, se observó un empeoramiento de la función hepática con aumento de ALT, AST, bilirrubina y encefalopatía hepática en un paciente. El evento ocurrió dentro de los 5 días posteriores al inicio de la dosificación y se resolvió después de la interrupción del lumacaftor/ivacaftor.

Durante el estudio clínico de Fase 3, abierto, de 24 semanas en 58 pacientes de 6 a 11 años (Estudio 5), la incidencia de niveles máximos de transaminasas (ALT o AST)  $> 8, > 5$  y  $> 3 \times$  LSN fue del 5,3%, 8,8% y 19,3%. Ningún paciente tenía niveles de bilirrubina total  $> 2 \times$  ULN. La administración de lumacaftor/ivacaftor se mantuvo o se reanudó exitosamente después de la interrupción en todos los pacientes con elevaciones de transaminasas, excepto en 1 paciente que suspendió el tratamiento de forma permanente.

Durante el estudio clínico de Fase 3 controlado con placebo, de 24 semanas en 204 pacientes de 6 a 11 años (Estudio 7), la incidencia de niveles máximos de transaminasas (ALT o AST)  $> 8, > 5$  y  $> 3 \times$  LSN fue del 1,0%, 4,9% y 12,6% en los pacientes con lumacaftor/ivacaftor y 2,0%, 3,0% y 7,9% en los pacientes tratados con placebo. Ningún paciente tenía niveles de bilirrubina total  $> 2 \times$  ULN. Dos pacientes en el grupo de lumacaftor/ivacaftor y dos pacientes en el grupo de placebo interrumpieron el tratamiento permanentemente debido a elevaciones de transaminasas.

##### Eventos respiratorios

Durante los estudios de Fase 3, controlados con placebo, de 24 semanas (Estudios 1 y 2), la incidencia de reacciones respiratorias adversas (p. Ej., molestias en el pecho, disnea y respiración anormal) fue de 26,3% en pacientes tratados con lumacaftor/ivacaftor en comparación con 17,0% en pacientes que recibieron placebo. La incidencia de estos eventos fue más común en pacientes con pretratamiento más bajo de FEV1. Aproximadamente tres cuartas partes de los eventos comenzaron durante la primera semana de tratamiento, y en la mayoría de los pacientes los eventos se resolvieron sin interrumpir la dosificación o

Acta No. 16 de 2019 SEMNINMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



suspender el tratamiento. La mayoría de los eventos fueron leves o moderados en gravedad, y no graves.

Durante un estudio clínico de Fase 3b, abierto, de 24 semanas (Estudio 6) en 46 pacientes mayores de 12 años con enfermedad pulmonar avanzada (ppFEV<sub>1</sub> <40) [media ppFEV<sub>1</sub> de 29,1 al inicio (rango: 18,3 a 42,0)], la incidencia de eventos respiratorios fue del 65,2%. En el subgrupo de 28 pacientes que se iniciaron con la dosis completa de lumacaftor/ivacaftor (2 comprimidos cada 12 horas), la incidencia fue del 71,4% y en los 18 pacientes que se iniciaron con una dosis reducida de lumacaftor/ivacaftor (1 comprimido cada 12 horas hasta por 2 semanas, y posterior incremento a la dosis completa), la incidencia fue del 55,6%. De los pacientes que iniciaron lumacaftor/ivacaftor a la dosis completa, un paciente tuvo un evento respiratorio grave, tres pacientes posteriormente redujeron su dosis y tres pacientes interrumpieron el tratamiento. No se observaron eventos respiratorios graves, reducciones de la dosis o interrupciones en los pacientes que se iniciaron a la mitad de la dosis.

Durante el estudio clínico de Fase 3, abierto, de 24 semanas (Estudio 5) en 58 pacientes de 6 a 11 años (el valor inicial medio de ppFEV<sub>1</sub> fue de 91,4), la incidencia de reacciones adversas respiratorias fue del 6,9% (4/58).

Durante el estudio clínico de Fase 3, controlado con placebo, de 24 semanas (Estudio 7) en pacientes de 6 a 11 años (media inicial de ppFEV<sub>1</sub> fue de 89,8), la incidencia de reacciones adversas respiratorias fue del 18,4% en pacientes con lumacaftor/ivacaftor y del 12,9% en pacientes con placebo. Se observó una disminución en ppFEV<sub>1</sub> al inicio de la terapia durante las evaluaciones espirométricas en serie posteriores a la dosis. El cambio absoluto de la predosis a las 4-6 horas después de la dosis fue de -7,7 en el Día 1 y -1,3 en el Día 15 en pacientes con lumacaftor/ivacaftor. La disminución posterior a la dosis se resolvió en la semana 16.

#### Anormalidades menstruales

Durante estudios de Fase 3, controlados con placebo, de 24 semanas (Estudios 1 y 2), la incidencia de eventos combinados de anomalías menstruales (amenorrea, dismenorrea, menorragia, menstruación irregular, metrorragias, oligomenorrea y polimenorrea) fue del 9,9% en pacientes femeninas tratadas con lumacaftor/ivacaftor y 1,7% en mujeres tratadas con placebo. Estos eventos menstruales ocurrieron con mayor frecuencia en el subconjunto de pacientes mujeres que tomaban anticonceptivos hormonales (25,0%) en comparación con las pacientes que no estaban tomando anticonceptivos hormonales (3,5%). La mayoría de estas reacciones fueron leves o moderadas en gravedad, y no graves.

#### Aumento de la presión sanguínea

Durante los estudios de Fase 3, controlados con placebo, de 24 semanas (Estudios 1 y 2), se reportaron reacciones adversas relacionadas con el aumento de la presión arterial (p. Ej., hipertensión, aumento de la presión arterial) en el 0,9% (7/738) de los pacientes tratados con lumacaftor/ivacaftor y en ningún paciente que recibió placebo.

En pacientes tratados con lumacaftor/ivacaftor, el aumento máximo desde el inicio (114 mm Hg sistólica y 69 mm Hg diastólica) en la presión arterial sistólica y diastólica promedio fue de 3,1 mm Hg y 1,8 mm Hg, respectivamente. En pacientes que recibieron placebo, el aumento máximo desde el inicio (114 mm Hg sistólica y 69 mm Hg diastólica) en la presión arterial sistólica y diastólica promedio fue de 0,9 mm Hg y 0,9 mm Hg, respectivamente.

La proporción de pacientes que experimentaron un valor de presión arterial sistólica > 40 mmHg o una presión arterial diastólica >90 mmHg en al menos dos ocasiones fue del 3,4% y 1,5% en pacientes tratados con lumacaftor/ivacaftor, respectivamente, en comparación con 1,6% y 0,5% en pacientes que recibieron placebo.

#### Experiencia post-comercialización.

Acta No. 16 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Se han notificado casos posteriores a la comercialización de descompensación de la función hepática, incluida la insuficiencia hepática que conduce a la muerte, en pacientes de FQ con cirrosis preexistente, con hipertensión portal que fueron tratados con lumacaftor/ivacaftor

#### Interacciones:

Según la exposición y las dosis indicadas, se considera que el perfil de interacción del medicamento es el mismo para todas las concentraciones y formas de dosificación.

Lumacaftor es un fuerte inductor de CYP3A. La administración conjunta de lumacaftor con ivacaftor, un sustrato sensible de CYP3A, disminuyó la exposición al ivacaftor en aproximadamente 80%. Ivacaftor es un inhibidor débil de CYP3A cuando se administra en monoterapia.

#### Potencial de otros medicamentos para afectar el lumacaftor/ivacaftor

##### Inhibidores de CYP3A

La administración concomitante de lumacaftor/ivacaftor con itraconazol, un fuerte inhibidor del CYP3A, no afectó la exposición del lumacaftor, pero aumentó la exposición al ivacaftor en 4,3 veces. Debido al efecto de inducción de lumacaftor en CYP3A, en estado estable, no se espera que la exposición neta de ivacaftor cuando se administra concomitantemente con un inhibidor de CYP3A sea mayor que cuando se administra en ausencia de lumacaftor en una dosis de 150 mg cada 12 horas, la dosis aprobada de monoterapia con ivacaftor.

No es necesario ajustar la dosis cuando se inician los inhibidores de CYP3A en pacientes que actualmente toman lumacaftor/ivacaftor. Sin embargo, cuando se inicia lumacaftor/ivacaftor en pacientes que toman inhibidores potentes de CYP3A, la dosis debe reducirse.

No se recomienda ajustar la dosis cuando se usa con inhibidores moderados o débiles de CYP3A.

##### Inductores de CYP3A

La administración concomitante de lumacaftor/ivacaftor con rifampina, un potente inductor del CYP3A, tuvo un efecto mínimo sobre la exposición del lumacaftor, pero disminuyó la exposición al ivacaftor (ABC) en un 57%. Por lo tanto, no se recomienda la administración conjunta de lumacaftor/ivacaftor con inductores fuertes de CYP3A.

No se recomienda ajustar la dosis cuando se usa con inductores moderados o débiles de CYP3A.

#### Potencial de lumacaftor/ivacaftor para afectar otros medicamentos

##### Sustratos de CYP3A

Lumacaftor es un fuerte inductor de CYP3A. Ivacaftor es un inhibidor débil de CYP3A cuando se administra en monoterapia. Se espera que el efecto neto de la terapia con lumacaftor/ivacaftor sea una fuerte inducción de CYP3A. Por lo tanto, el uso concomitante de lumacaftor/ivacaftor con sustratos de CYP3A puede disminuir la exposición de estos sustratos. No se recomienda la administración conjunta de lumacaftor/ivacaftor con sustratos sensibles de CYP3A o sustratos de CYP3A con un índice terapéutico estrecho.

##### Sustratos de P-gp

Los estudios in vitro indicaron que el lumacaftor tiene el potencial de inhibir e inducir P-gp. Además, un estudio clínico con monoterapia con ivacaftor mostró que el ivacaftor es un inhibidor débil de la P-gp. Por lo tanto, el uso concomitante de lumacaftor/ivacaftor con sustratos de P-gp (p. Ej., Digoxina) puede alterar la exposición de estos sustratos.

##### Sustratos de CYP2B6 y CYP2C

Los estudios in vitro sugieren que el lumacaftor tiene el potencial de inducir CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9 y CYP2C19; sin embargo, la inhibición de CYP2C8 y CYP2C9 también se ha observado in vitro. Además, los estudios in vitro sugieren que ivacaftor puede inhibir CYP2C9. Por lo tanto, el uso concomitante de lumacaftor/ivacaftor puede alterar la exposición de los sustratos de CYP2C8 y CYP2C9 y disminuir la exposición de los sustratos de CYP2B6 y CYP2C19.

Interacciones con otros medicamentos establecidas y otras potencialmente significativas

La Tabla 3 proporciona el efecto establecido o previsto de lumacaftor/ivacaftor en otros medicamentos o el efecto de otros medicamentos en lumacaftor/ivacaftor. Se realizaron estudios de interacción con medicamentos en adultos con lumacaftor/ivacaftor y otros medicamentos que pueden administrarse conjuntamente o medicamentos comúnmente utilizados como sondas para estudios de interacción farmacocinética.

Las recomendaciones proporcionadas en "Comentario clínico" en la Tabla 3 se basan en estudios de interacción de fármacos, relevancia clínica o interacciones previstas debido a vías de eliminación. Las interacciones con otros medicamentos que tienen la mayor relevancia clínica se enumeran primero.

| Tabla 3: Interacciones con otros medicamentos establecidas y otras potencialmente significativas - recomendaciones de dosis para el uso de lumacaftor/ivacaftor con otros medicamentos |                                                                                                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Clase de drogas concomitantes:<br>Nombre del medicamento                                                                                                                               | Efecto                                                                                            | Comentario clínico                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| Productos medicinales concomitantes de mayor relevancia clínica                                                                                                                        |                                                                                                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| Anti-alérgicos<br>montelukast                                                                                                                                                          | <div>↔ LUM, IVA</div> <div>↓ montelukast<br/>Debido a la inducción de CYP3A/2C8/2C9 por LUM</div> | <div>No se recomienda ajustar la dosis de lumacaftor/ivacaftor cuando se administra conjuntamente con montelukast.</div> <div>No se recomienda ajustar la dosis de montelukast. Se debe emplear una monitorización clínica apropiada, como es razonable, cuando se administre conjuntamente con lumacaftor/ivacaftor. Lumacaftor/ivacaftor puede disminuir la exposición de montelukast, lo que puede reducir su eficacia.</div> |

| Tabla 3: Interacciones con otros medicamentos establecidas y otras potencialmente significativas - recomendaciones de dosis para el uso de lumacaftor/ivacaftor con otros medicamentos |                                                                                                                                                                                                              |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Clase de drogas concomitantes:<br>Nombre del medicamento                                                                                                                               | Efecto                                                                                                                                                                                                       | Comentario clínico                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| Productos medicinales concomitantes de mayor relevancia clínica                                                                                                                        |                                                                                                                                                                                                              |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| <b>Antibióticos:</b><br>claritromicina,<br>telitromicina                                                                                                                               | $\leftrightarrow$ LUM<br>$\uparrow$ IVA<br>Debido a la inhibición de CYP3A por claritromicina, telitromicina<br><br>$\downarrow$ claritromicina, telitromicina<br><br>Debido a la inducción de CYP3A por LUM | No se recomienda ajustar la dosis de lumacaftor/ivacaftor cuando se inicia claritromicina o telitromicina en pacientes que actualmente toman lumacaftor/ivacaftor.<br><br>La dosis de lumacaftor/ivacaftor debe reducirse a un comprimido diario durante la primera semana de tratamiento cuando se inicia lumacaftor/ivacaftor en pacientes que actualmente toman claritromicina o telitromicina.<br><br>Se debe considerar una alternativa a estos antibióticos, como la azitromicina. Lumacaftor/ivacaftor puede disminuir la exposición de claritromicina y telitromicina, lo que puede reducir su eficacia. |
| Eritromicina                                                                                                                                                                           | $\leftrightarrow$ LUM<br>$\uparrow$ IVA<br>Debido a la inhibición de CYP3A por eritromicina<br><br>$\downarrow$ eritromicina<br>Debido a la inducción de CYP3A por LUM                                       | No se recomienda ajustar la dosis de lumacaftor/ivacaftor cuando se administra junto con eritromicina.<br><br>Se debe considerar una alternativa a la eritromicina, como la azitromicina. Lumacaftor/ivacaftor puede disminuir la exposición de la eritromicina, lo que puede reducir su eficacia.                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| <b>Anticonvulsivos:</b><br>carbamazepina,<br>fenobarbital, fenitoína                                                                                                                   | $\leftrightarrow$ LUM<br>$\downarrow$ IVA<br>Debido a la inducción de CYP3A por estos anticonvulsivos<br><br>$\downarrow$ carbamazepina, fenobarbital, fenitoína<br>Debido a la inducción de CYP3A por LUM   | No se recomienda el uso concomitante de lumacaftor/ivacaftor con estos anticonvulsivos. Las exposiciones de ivacaftor y el anticonvulsivo pueden disminuir significativamente, lo que puede reducir la eficacia de ambas sustancias activas.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |

| Tabla 3: Interacciones con otros medicamentos establecidas y otras potencialmente significativas - recomendaciones de dosis para el uso de lumacaftor/ivacaftor con otros medicamentos |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Clase de drogas concomitantes:<br>Nombre del medicamento                                                                                                                               | Efecto                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | Comentario clínico                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| <b>Productos medicinales concomitantes de mayor relevancia clínica</b>                                                                                                                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| <b>Antifúngicos:</b><br>itraconazol*, ketoconazol, posaconazol, voriconazol                                                                                                            | ↔ LUM<br>↑ IVA<br>Debido a la inhibición de CYP3A por estos antifúngicos<br><br>↓ itraconazol, ketoconazol, voriconazol<br>Debido a la inducción de CYP3A por LUM<br><br>↓ posaconazol<br>Debido a la inducción de UGT por LUM                                                                                       | <p>No se recomienda ajustar la dosis de lumacaftor/ivacaftor cuando estos antifúngicos se inicien en pacientes que actualmente toman lumacaftor/ivacaftor.</p> <p>La dosis de lumacaftor/ivacaftor se debe reducir a comprimido diario durante la primera semana de tratamiento cuando se inicia el lumacaftor/ivacaftor en pacientes que actualmente toman estos antifúngicos.</p> <p>No se recomienda el uso concomitante de lumacaftor/ivacaftor con estos antifúngicos. Los pacientes deben ser monitoreados de cerca para detectar infecciones fúngicas de avance si dichos medicamentos son necesarios. Lumacaftor/ivacaftor puede disminuir la exposición de estos antifúngicos, lo que puede reducir su eficacia.</p> |
| fluconazol                                                                                                                                                                             | ↔ LUM<br>↑ IVA<br>Debido a la inhibición de CYP3A por fluconazol<br><br>↓ fluconazol<br>Debido a la inducción por LUM; el fluconazol se elimina principalmente por excreción renal como fármaco inalterado; sin embargo, se ha observado una reducción modesta en la exposición a fluconazol con inductores potentes | <p>No se recomienda ajustar la dosis de lumacaftor/ivacaftor cuando se administra junto con fluconazol.</p> <p>Se puede requerir una dosis más alta de fluconazol para obtener el efecto clínico deseado. Lumacaftor/ivacaftor puede disminuir la exposición de fluconazol, lo que puede reducir su eficacia.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| <b>Anti-inflamatorios:</b><br>ibuprofeno                                                                                                                                               | ↔ LUM, IVA<br><br>↓ ibuprofeno<br>Debido a la inducción de CYP3A/2C8/2C9 por LUM                                                                                                                                                                                                                                     | <p>Es posible que se requiera una dosis más alta de ibuprofeno para obtener el efecto clínico deseado. Lumacaftor/ivacaftor puede disminuir la exposición de ibuprofeno, lo que puede reducir su eficacia.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |

| Tabla 3: Interacciones con otros medicamentos establecidas y otras potencialmente significativas - recomendaciones de dosis para el uso de lumacaftor/ivacaftor con otros medicamentos |                                                                                                                                                                                                                               |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Clase de drogas concomitantes:<br>Nombre del medicamento                                                                                                                               | Efecto                                                                                                                                                                                                                        | Comentario clínico                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| Productos medicinales concomitantes de mayor relevancia clínica                                                                                                                        |                                                                                                                                                                                                                               |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| <b>Anti-micobacterianos:</b><br>Rifabutina, rifampina*, rifapentina                                                                                                                    | $\leftrightarrow$ LUM<br>$\downarrow$ IVA<br>Debido a la inducción de CYP3A por anti-micobacterianos<br><br>$\downarrow$ rifabutina<br>Debido a la inducción de CYP3A por LUM<br><br>$\leftrightarrow$ rifampina, rifapentina | No se recomienda el uso concomitante de lumacaftor/ivacaftor con estos anti-micobacterianos. La exposición de ivacaftor disminuirá, lo que puede reducir la eficacia de lumacaftor/ivacaftor.<br><br>Se puede requerir una dosis más alta de rifabutina para obtener el efecto clínico deseado. Lumacaftor/ivacaftor puede disminuir la exposición de rifabutina, que puede reducir su eficacia. |
| <b>Benzodiazepinas:</b><br>Midazolam, triazolam                                                                                                                                        | $\leftrightarrow$ LUM, IVA<br><br>$\downarrow$ midazolam, triazolam<br>Debido a la inducción de CYP3A por LUM                                                                                                                 | No se recomienda el uso concomitante de lumacaftor/ivacaftor con estas benzodiazepinas. Lumacaftor/ivacaftor disminuirá la exposición de midazolam y triazolam, lo que reducirá su eficacia.                                                                                                                                                                                                     |
| <b>Anticonceptivos hormonales:</b><br>Etinilestradiol, noretindrona y otros progestógenos                                                                                              | $\downarrow$ etinilestradiol, noretindrona, y otros progestógenos<br>Debido a la inducción de CYP3A/UGT por LUM                                                                                                               | Los anticonceptivos hormonales, incluso los inyectables orales, transdérmicos e implantables, no deben considerarse como un método anticonceptivo eficaz cuando se administran conjuntamente con lumacaftor/ivacaftor.<br>Lumacaftor/ivacaftor puede disminuir la exposición de los anticonceptivos hormonales, lo que puede reducir su eficacia.                                                |
| <b>Inmunosupresores:</b><br>ciclosporina, everolimus, sirolimus, tacrolimus (utilizado después de un trasplante de órgano)                                                             | $\leftrightarrow$ LUM, IVA<br><br>$\downarrow$ ciclosporina, everolimus, sirolimus, tacrolimus<br>Debido a la inducción de CYP3A por LUM                                                                                      | No se recomienda el uso concomitante de lumacaftor/ivacaftor con estos inmunosupresores.<br>Lumacaftor/ivacaftor disminuirá la exposición de estos inmunosupresores, lo que puede reducir la eficacia de estos inmunosupresores. El uso de lumacaftor/ivacaftor en pacientes con trasplante de órgano no ha sido estudiado.                                                                      |
| <b>Inhibidores de la bomba de protones:</b><br>Esomeprazol, lansoprazol, omeprazol                                                                                                     | $\leftrightarrow$ LUM, IVA<br><br>$\downarrow$ esomeprazol, lansoprazol, omeprazol<br><br>Debido a la inducción de CYP3A/2C19 por LUM                                                                                         | Se puede requerir una dosis más alta de estos inhibidores de la bomba de protones para obtener el efecto clínico deseado. Lumacaftor/ivacaftor puede disminuir la exposición de estos inhibidores de la bomba de protones, lo que puede reducir su eficacia.                                                                                                                                     |

| Tabla 3: Interacciones con otros medicamentos establecidas y otras potencialmente significativas - recomendaciones de dosis para el uso de lumacaftor/ivacaftor con otros medicamentos                                                          |                                                                                                         |                                                                                                                                                                                                                                           |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Clase de drogas concomitantes:<br>Nombre del medicamento                                                                                                                                                                                        | Efecto                                                                                                  | Comentario clínico                                                                                                                                                                                                                        |
| Productos medicinales concomitantes de mayor relevancia clínica                                                                                                                                                                                 |                                                                                                         |                                                                                                                                                                                                                                           |
| <b>Hierbas:</b><br>Hierba de San Juan<br>( <i>Hypericum perforatum</i> )                                                                                                                                                                        | ↔ LUM<br>↓ IVA<br><br>Debido a la inducción de CYP3A por la hierba de San Juan                          | No se recomienda el uso concomitante de lumacaftor/ivacaftor con hierba de San Juan. La exposición de ivacaftor disminuirá, lo que puede reducir la eficacia de lumacaftor/ivacaftor.                                                     |
| Otros medicamentos concomitantes de importancia clínica                                                                                                                                                                                         |                                                                                                         |                                                                                                                                                                                                                                           |
| <b>Antiarrítmicos:</b><br>Digoxina                                                                                                                                                                                                              | ↔ LUM, IVA<br><br>↑ o ↓ digoxina<br>Debido a la inducción o inhibición potencial de P-gp                | La concentración sérica de digoxina debe controlarse y la dosis debe ajustarse para obtener el efecto clínico deseado. Lumacaftor/ivacaftor puede alterar la exposición de digoxina.                                                      |
| <b>Anticoagulantes:</b><br>warfarina                                                                                                                                                                                                            | ↔ LUM, IVA<br><br>↑ o ↓ warfarina<br>Debido a la posible inducción o inhibición de CYP2C9 por LUM       | La Relación Internacional Normalizada (INR, por sus siglas en inglés) debe controlarse cuando se requiera la administración de warfarina con lumacaftor/ivacaftor. Lumacaftor/ivacaftor puede alterar la exposición de warfarina.         |
| <b>Antidepresivos:</b><br><i>citalopram, escitalopram, sertralina</i>                                                                                                                                                                           | ↔ LUM, IVA<br><br>↓ citalopram, escitalopram, sertralina<br>Debido a la inducción de CYP3A/2C19 por LUM | Se puede requerir una dosis más alta de estos antidepresivos para obtener el efecto clínico deseado. Lumacaftor/ivacaftor puede disminuir la exposición de estos antidepresivos, lo que puede reducir su eficacia.                        |
| <b>Corticosteroides, sistémicos:</b><br>metilprednisolona, prednisona                                                                                                                                                                           | ↔ LUM, IVA<br><br>↓ metilprednisolona, prednisona<br>Debido a la inducción de CYP3A por LUM             | Se puede requerir una dosis más alta de estos corticosteroides sistémicos para obtener el efecto clínico deseado. Lumacaftor/ivacaftor puede disminuir la exposición de metilprednisolona y prednisona, lo que puede reducir su eficacia. |
| <b>Bloqueadores de H2:</b><br>ranitidina                                                                                                                                                                                                        | ↔ LUM, IVA<br><br>↑ o ↓ ranitidina<br>Debido a la inducción o inhibición potencial de P-gp              | Puede ser necesario ajustar la dosis de ranitidina para obtener el efecto clínico deseado. Lumacaftor/ivacaftor puede alterar la exposición de ranitidina.                                                                                |
| Nota: ↑ = incremento, ↓ = disminución, ↔ = sin cambio; LUM = lumacaftor; IVA = ivacaftor.<br>* Basado en estudios clínicos de interacción medicamento-medicamento. Todas las otras interacciones de medicamentos que se muestran son predichas. |                                                                                                         |                                                                                                                                                                                                                                           |

Vía de administración: Oral

Dosificación y Grupo etario:

| Edad                | Dosis de Orkambi                                                          | Dosis diaria total                        |
|---------------------|---------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------|
| 6 a 11 años         | Dos comprimidos de lumacaftor de 100 mg/ivacaftor de 125 mg cada 12 horas | lumacaftor de 400 mg/<br>ivacaftor 500 mg |
| 12 años en adelante | Dos comprimidos de lumacaftor de 200 mg/ivacaftor de 125 mg cada 12 horas | lumacaftor 800 mg/<br>ivacaftor 500 mg    |

Una comida o un refrigerio que contenga grasa se debe consumir justo antes o justo después de la dosificación.

Las comidas y refrigerios recomendados en las pautas de FQ o las comidas recomendadas en las pautas nutricionales estándar contienen cantidades adecuadas de grasa. Ejemplos de comidas o refrigerios que contienen grasa son aquellos preparados con mantequilla o aceites o aquellos que contienen huevos, quesos, nueces, leche entera o carnes.

**Dosis olvidada**  
Si han pasado menos de 6 horas desde la dosis olvidada, la dosis programada de lumacaftor/ivacaftor se debe tomar con alimentos que contengan grasa. Si han transcurrido más de 6 horas, se debe indicar al paciente que espere hasta la siguiente dosis programada. No se debe tomar una dosis doble para compensar la dosis olvidada.

**Poblaciones especiales**  
**Pacientes con insuficiencia hepática**  
No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve (Clase A de Child Pugh). Se recomienda una reducción de la dosis para pacientes con insuficiencia hepática moderada (Clase B de Child Pugh).

No se han realizado estudios en pacientes con insuficiencia hepática grave (Clase C de Child Pugh), pero se espera que la exposición sea mayor que en pacientes con insuficiencia hepática moderada. Por lo tanto, después de sopesar los riesgos y beneficios del tratamiento, lumacaftor/ivacaftor debe usarse con precaución con una dosis reducida.

Para ajustes de dosis para pacientes con insuficiencia hepática, consulte la Tabla 2.

| Tabla 2: Recomendaciones de ajustes de dosis para pacientes con insuficiencia hepática |                                                                          |                                                                                                                                                                                                                           |
|----------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Insuficiencia Hepática                                                                 | Ajuste de dosis                                                          | Dosis diaria total                                                                                                                                                                                                        |
| Insuficiencia hepática leve<br>(Clase A de Child Pugh)                                 | No hay ajuste de dosis                                                   | <ul style="list-style-type: none"><li>Para pacientes de 6 a 11 años<br/>400 mg de lumacaftor + 500 mg de ivacaftor</li><li>Para pacientes de 12 años en adelante<br/>800 mg de lumacaftor + 500 mg de ivacaftor</li></ul> |
| Insuficiencia hepática moderada<br>(Clase B de Child Pugh)                             | 2 comprimidos en la mañana + 1 comprimido en la noche (12 horas después) | <ul style="list-style-type: none"><li>Para pacientes de 6 a 11 años<br/>300 mg de lumacaftor + 375 mg de ivacaftor</li><li>Para pacientes de 12 años en adelante</li></ul>                                                |

Acta No. 16 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

| Tabla 2: Recomendaciones de ajustes de dosis para pacientes con insuficiencia hepática |                                                |                                                                                                                                                                                                                                                                   |
|----------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Insuficiencia Hepática                                                                 | Ajuste de dosis                                | Dosis diaria total                                                                                                                                                                                                                                                |
|                                                                                        |                                                | 600 mg de lumacaftor + 375 mg de ivacaftor                                                                                                                                                                                                                        |
| Insuficiencia hepática grave<br>(Clase C de Child Pugh)                                | 1 comprimido cada 12 horas (o una dosis menor) | <ul style="list-style-type: none"><li>Para pacientes de 6 a 11 años<br/>200 mg de lumacaftor + 250 mg de ivacaftor (o una dosis menor)</li><li>Para pacientes de 12 años en adelante<br/>400 mg de lumacaftor + 250 mg de ivacaftor (o una dosis menor)</li></ul> |

**Uso concomitante de inhibidores de CYP3A**  
No es necesario ajustar la dosis cuando se inician los inhibidores de CYP3A en pacientes que actualmente toman lumacaftor/ivacaftor. Sin embargo, al iniciar lumacaftor/ivacaftor en pacientes que toman inhibidores potentes de CYP3A, reduzca la dosis de lumacaftor/ivacaftor a 1 comprimido diario o 1 sobre en días alternos durante la primera semana de tratamiento. Después de este período, continúe con la dosis diaria recomendada.

Si lumacaftor/ivacaftor se interrumpe durante más de 1 semana y luego se reinicia mientras se toman potentes inhibidores de CYP3A, reduzca la dosis de lumacaftor/ivacaftor a 1 comprimido diario o 1 sobre en días alternos durante la primera semana de reinicio del tratamiento. Después de este período, continúe con la dosis diaria recomendada.

**Pacientes con insuficiencia renal**  
No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve a moderada. Se recomienda precaución al usar lumacaftor/ivacaftor en pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina menor o igual a 30 mL/min) o enfermedad renal en etapa terminal.

**Población pediátrica**  
La seguridad y eficacia del lumacaftor/ivacaftor en niños menores de 2 años aún no se han estudiado.

**Personas mayores**  
No se ha evaluado la seguridad y eficacia de lumacaftor/ivacaftor en pacientes de 65 años o más.

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 Versión Agosto 2018 (basado en CCDS10) allegado mediante radicado No. 20191179628
- Información para prescribir Lumacaftor/Ivacaftor Versión 1.0, Fecha de Versión: 2 August 2019 allegado mediante radicado No. 20191179628

Acta No. 16 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, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe:

Justificar por qué el deterioro clínico en el grupo placebo en los estudios clínicos no corresponde con el deterioro clínico esperado con el conocimiento del curso natural de la enfermedad y explicar esto cómo afecta la validez del modelamiento planteado para proyectar la aparente eficacia del producto.

Explicar cómo una terapia dirigida contra un blanco molecular que parece estar en la base de la fisiopatología de la condición de salud produzca un resultado de discutida relevancia clínica.

Allegar los estudios y análisis orientados a identificar subgrupos de pacientes en los cuales se observe un beneficio de relevancia clínica.

Dado que el efecto máximo en el desenlace primario VEF1 se observó en la semana 8, a partir de la cual comienza a decrecer, la Sala considera que el tiempo de seguimiento fue inapropiado puesto que los datos sugieren que el efecto logrado inicialmente se va a diluir en el tiempo para una terapia que se espera sea de por vida, por tanto el tomar el promedio de los VEF1 de la semana 16 y la semana 24 sobrestima el tamaño del efecto.

Así mismo, en cuanto al plan de gestión de riesgos (PGR), se deben aclarar los aspectos que se relacionarán y detallarán en el acto administrativo.

**3.1.1.2 FYCOMPA®**

Expediente : 20156837  
Radicado : 20181269257 / 20191024166 / 20191156567  
Fecha : 14/08/2019  
Interesado : Biotoscana Farma S.A.

Composición:  
Cada tableta recubierta contiene 2 mg de perampanel  
Cada tableta recubierta contiene 4 mg de perampanel  
Cada tableta recubierta contiene 6 mg de perampanel  
Cada tableta recubierta contiene 8 mg de perampanel

Forma farmacéutica: Tableta recubierta

Indicaciones:  
Fycompa está indicado para el tratamiento de las crisis de inicio parcial con o sin generalización secundaria en pacientes adultos y niños a partir de los 4 años de edad con epilepsia.

Fycompa está indicado para el tratamiento concomitante de las crisis tónico-clónicas generalizadas primarias en pacientes adultos y adolescentes a partir de los 12 años de edad con epilepsia

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



## Precauciones y advertencias:

### Reacciones psiquiátricas y de comportamiento graves

En los ensayos clínicos realizados en pacientes con crisis epiléptica de inicio parcial, se observaron reacciones adversas relacionadas con conductas agresivas y hostiles en el 12% y el 20% de los pacientes seleccionados al azar para recibir Fycompa en dosis de 8 mg y de 12 mg por día, respectivamente, en comparación con el 6% reportado en los pacientes que recibieron el placebo. Estos efectos se consideraron relacionados con la dosis y en general aparecieron dentro de las 6 semanas de tratamiento, aunque se observaron nuevos eventos durante más de 37 semanas. Los pacientes tratados con Fycompa experimentaron mayor cantidad de reacciones adversas de agresión y hostilidad que fueron severas y que obligaron a reducir la dosis o a interrumpir o suspender el tratamiento con mayor frecuencia en este grupo que en el grupo tratado con el placebo.

En general, en los ensayos clínicos controlados con placebo realizados en pacientes con crisis epiléptica de inicio parcial, se reportaron eventos neuropsiquiátricos con mayor frecuencia en los pacientes tratados con Fycompa que en los que recibieron el placebo. Estos eventos incluyeron irritabilidad, agresión, ira y ansiedad, que ocurrieron en el 2% o en un porcentaje aún mayor en los pacientes tratados con Fycompa y con el doble de frecuencia que en los tratados con el placebo. Otros síntomas que ocurrieron con mayor frecuencia en el grupo tratado con Fycompa que en el grupo tratado con el placebo fueron: beligerancia, labilidad afectiva, agitación, y agresión física. Algunos de estos eventos fueron serios y con amenaza de vida. Se observaron signos de ideación y/o conductas suicidas en el 0,1% de los 4.368 pacientes tratados con Fycompa en los estudios clínicos abiertos controlados, incluidos los estudios con pacientes que no presentaban epilepsia. También se reportaron casos de ideación y/o conductas suicidas en los informes post-comercialización en pacientes tratados con Fycompa.

En los ensayos clínicos realizados en pacientes con crisis epiléptica de inicio parcial, estos eventos ocurrieron en pacientes con y sin antecedentes psiquiátricos previos, comportamiento agresivo previo, o uso concomitante de medicamentos asociados con hostilidad y agresión. Algunos pacientes experimentaron empeoramiento de sus condiciones psiquiátricas preexistentes. Los pacientes con trastornos psicóticos activos y trastornos afectivos recurrentes fueron excluidos de los estudios clínicos. La asociación de alcohol y Fycompa empeora significativamente el humor e incrementa la ira. Los pacientes que tomen Fycompa deben evitar el uso de alcohol.

Se observaron eventos psiquiátricos y de comportamiento serios similares en los estudios clínicos realizados con pacientes con crisis tónico-clónica generalizada primaria.

Entre los voluntarios sanos tratados con Fycompa, los eventos psiquiátricos observados incluyeron paranoia, euforia agitación, ira, cambios en el estado mental, y desorientación/confusión.

En los estudios con pacientes que no presentaban epilepsia, los eventos psiquiátricos observados con mayor frecuencia en los pacientes tratados con Perampanel que en los tratados con el placebo incluyeron: desorientación, creencias ilusorias y paranoia.

En estudios post-comercialización, se reportaron eventos psicóticos (psicosis aguda, alucinaciones, creencias ilusorias, paranoia), y delirium o síndrome confusional agudo (delirio, estado de confusión, desorientación, dificultad para memorizar) en pacientes tratados con Fycompa.

Los pacientes, las personas encargadas de cuidar su salud, y el grupo familiar, deberán saber que Fycompa puede aumentar el riesgo de sufrir eventos psiquiátricos. Los pacientes deberán monitorearse durante el tratamiento y durante al menos 1 mes después de administrada la última dosis de Fycompa, y en especial cuando estén recibiendo dosis más altas y durante las primeras semanas de tratamiento (período de titulación) o cuando se requiere un aumento en la dosis. La dosis de Fycompa deberá reducirse si se presentan dichos síntomas y suspenderse en forma permanente si los síntomas psiquiátricos o trastornos de comportamiento persisten o empeoran y someterse a una evaluación psiquiátrica.

Ideación y conducta suicida

Los fármacos antiepilépticos (FAEs), incluido Fycompa, aumentan el riesgo de pensamientos o conductas suicidas en los pacientes tratados con estos fármacos por cualquier indicación. Por lo tanto, los pacientes tratados con un FAE deberán monitorearse para detectar la presencia o el empeoramiento de la depresión, pensamientos o conducta suicida, y/o cualquier cambio inusual en su comportamiento.

El análisis de 199 ensayos clínicos controlados con placebo (monoterapia y tratamiento adyuvante) de 11 FAEs diferentes, indicó que los pacientes aleatorizados para recibir uno de los FAEs en estudio tuvieron aproximadamente el doble del riesgo (Riesgo Relativo ajustado 1.8, 95% IC: 1.2, 2.7) de presentar pensamientos o conductas suicidas en comparación con los pacientes aleatorizados para recibir el placebo. En estos estudios, que tuvieron una duración media de 12 semanas de tratamiento, la incidencia estimada de ideario o conducta suicida entre los 27.863 pacientes tratados con un FAE fue de 0,43%, en comparación con el 0,24% registrado entre los 16.029 pacientes tratados con el placebo; estos valores representan un aumento de aproximadamente un caso de pensamiento o conducta suicida por cada 530 pacientes tratados. Se informaron 4 suicidios entre los pacientes tratados con el fármaco en los estudios clínicos y ninguno entre los tratados con el placebo, pero el número es demasiado pequeño como para permitir cualquier conclusión acerca de los efectos del medicamento sobre el suicidio.

El aumento en el riesgo de pensamientos o conducta suicida con FAEs se observó tan pronto como una semana después del inicio del tratamiento con FAEs y persistió durante todo el tratamiento evaluado. Debido a que la mayoría de los estudios incluidos en el análisis no se extendieron por más de 24 semanas, no se pudo evaluar el riesgo de pensamientos o conducta suicida más allá de las 24 semanas.

El riesgo de pensamientos o conducta suicida fue por lo general consistente entre los fármacos en los datos analizados. El descubrimiento de un aumento en el riesgo con FAEs de varios mecanismos de acción en distintas indicaciones sugiere que el riesgo se aplica a todos los FAEs utilizados para cualquier indicación. El riesgo no varió sustancialmente por edad (entre 5 y 100 años de edad) en los estudios clínicos analizados.

La Tabla 1 muestra el riesgo absoluto y el riesgo relativo por indicación para todos los FAEs evaluados.

| Indicación | Pacientes tratados con placebo, con eventos cada 1000 pacientes | Pacientes tratados con FAEs, con eventos cada 1000 pacientes | Riesgo Relativo: Incidencia de eventos en pacientes tratados con FAEs/ incidencia en pacientes tratados con el placebo | Diferencia de riesgo: Pacientes adicionales tratados con FAEs, con eventos cada 1000 pacientes |
|------------|-----------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Epilepsia  | 1,0                                                             | 3,4                                                          | 3,5                                                                                                                    | 2,4                                                                                            |

|              |     |     |      |     |
|--------------|-----|-----|------|-----|
| Psiquiátrica | 5,7 | 8,5 | 11,5 | 2,9 |
| Otra         | 1,0 | 1,8 | 1,9  | 0,9 |
| Total        | 2,4 | 4,3 | 1,8  | 1,9 |

El riesgo relativo de pensamientos o conducta suicida fue más alto en los estudios clínicos para epilepsia que en los estudios clínicos para trastornos psiquiátricos u otros tipos de trastornos, pero las diferencias de riesgo absoluto fueron similares entre las indicaciones para la epilepsia y las indicaciones para los trastornos psiquiátricos.

Cualquiera que considere recetar Fycompa o cualquier otro FAE deberá evaluar el riesgo de pensamientos o conducta suicidas y el riesgo de la enfermedad no tratada. La epilepsia y muchas otras enfermedades para las que se recetan FAEs están asociadas a morbilidad y mortalidad y a un mayor riesgo de sufrir pensamientos o conductas suicidas. En caso de que surgieran pensamientos o conductas suicidas durante el tratamiento, la persona que receta deberá considerar si la aparición de estos síntomas en cualquier paciente puede estar relacionada con la enfermedad tratada.

Efectos neurológicos

Mareos y trastornos de la marcha

Fycompa causó aumentos relacionados con la dosis en los eventos relacionados con mareos y trastornos de la marcha o la coordinación. En los estudios clínicos controlados, en pacientes con crisis de inicio parcial, se notificaron mareos y vértigo en el 35% y el 47% de los pacientes aleatorizados para recibir Fycompa en dosis de 8 mg y 12 mg por día, respectivamente, en comparación con el 10% de los pacientes tratados con el placebo. Los eventos relacionados con los trastornos de la marcha (ataxia, marcha anormal, trastornos en el equilibrio, y coordinación anormal) se reportaron en el 12% y el 16% de los pacientes aleatorizados para recibir Fycompa en dosis de 8 mg y 12 mg por día, respectivamente, en comparación con el 2% de los pacientes tratados con el placebo. Los pacientes de edad avanzada tenían un riesgo mayor de sufrir estas reacciones adversas en relación a los adultos jóvenes y los pacientes pediátricos.

Estas reacciones adversas ocurrieron mayormente durante la etapa de titulación de dosis y provocaron la suspensión del tratamiento en el 3% de los pacientes tratados con Fycompa frente al 1% reportado en los pacientes tratados con el placebo.

Dichas reacciones adversas también se observaron en el estudio clínico realizado en pacientes con crisis epiléptica tónico-clónica generalizada primaria.

Somnolencia y Fatiga

Fycompa causó aumentos dependientes de la dosis en eventos relacionados con fatiga y somnolencia (fatiga, astenia, y letargia).

En los estudios clínicos controlados, en pacientes con crisis convulsivas de inicio parcial, el 16% y el 18% de los pacientes aleatorizados para recibir Fycompa en dosis de 8 mg y 12 mg por día, respectivamente, reportaron somnolencia frente al 7% de los pacientes que recibieron el placebo. En los estudios clínicos controlados, en pacientes con crisis convulsivas de inicio parcial, el 12% y el 15% de los pacientes aleatorizados para recibir Fycompa en dosis de 8 mg y 12 mg por día, respectivamente, reportaron eventos relacionados con fatiga, frente al 5% de los pacientes que recibieron el placebo. Los eventos relacionados con somnolencia o fatiga causaron la suspensión del tratamiento en el 2% de los pacientes tratados con Fycompa y en el 0,5% de los pacientes tratados con el placebo. Los pacientes de edad



avanzada tenían un riesgo mayor de sufrir estas reacciones adversas en relación a los adultos jóvenes y los pacientes pediátricos.

En los estudios clínicos controlados, en pacientes con crisis convulsivas de inicio parcial, estas reacciones adversas se observaron mayormente durante la etapa de titulación de dosis. Dichas reacciones adversas también se observaron en el estudio clínico realizado en pacientes con crisis epiléptica tónico-clónica generalizada primaria.

#### Reducción del riesgo

Quienes prescriban el fármaco deberán advertir a los pacientes que eviten desarrollar actividades peligrosas que requieren un alto grado de alerta mental, tales como conducir automóviles u operar maquinarias, hasta no saber qué efecto causará Fycompa en su organismo.

#### Caídas

Se han reportado incremento del riesgo de caídas, que en algunos casos causaron lesiones graves tales como golpes en la cabeza y fracturas de huesos, en pacientes medicados con Fycompa (con o sin crisis epiléptica concurrente). En los estudios clínicos controlados en pacientes con crisis de inicio parcial, las caídas se reportaron en el 5% y el 10% de los pacientes que fueron aleatorizados para recibir Fycompa en dosis de 8 mg y 12 mg por día, respectivamente, en comparación con el 3% de los pacientes que recibieron el placebo. Las caídas se consideraron graves y llevaron a la interrupción del tratamiento con mayor frecuencia en los pacientes tratados con Fycompa que en los tratados con el placebo. Los pacientes ancianos tienen mayor riesgo de padecer caídas en comparación con los adultos jóvenes o los pacientes pediátricos.

#### Reacción por drogas con eosinofilia y síntomas sistémicos (síndrome de DRESS) /Hipersensibilidad multiorgánica.

La reacción por drogas con eosinofilia y síntomas sistémicos (síndrome de DRESS), también conocida como hipersensibilidad multiorgánica, se ha asociado al uso de antiepilépticos, incluido Fycompa. El DRESS puede ser mortal o poner en riesgo la vida del paciente. En general el síndrome de DRESS se presenta con fiebre, erupción cutánea, linfadenopatía, y/o hinchazón facial, en asociación con el compromiso de otros órganos y sistemas, tales como la hepatitis, nefritis, anormalidades hematológicas, miocarditis, o miositis, que a veces se asemeja a una infección viral aguda. Con frecuencia también se ha observado eosinofilia. Debido a que este trastorno es variable en su expresión, puede involucrar a otros sistemas de órganos aquí no mencionados. Es importante señalar que las manifestaciones tempranas de hipersensibilidad, como fiebre o linfadenopatía, pueden aparecer incluso cuando la erupción cutánea no es evidente. Si tales signos o síntomas están presentes, los pacientes deben ser evaluados en forma inmediata. Fycompa deberá suspenderse si no puede establecerse una etiología alternativa para los signos o síntomas.

#### Suspensión de fármacos antiepilépticos

Existe la posibilidad de que aumente la frecuencia de las crisis epilépticas en pacientes con este trastorno cuando los fármacos antiepilépticos se suspenden en forma abrupta. Fycompa tiene una vida media de aproximadamente 105 horas, de manera que aún en caso del cese abrupto del fármaco, los niveles en sangre disminuyen en forma gradual. En ensayos clínicos de pacientes con epilepsia, Fycompa se suspendió sin reducción de la dosis. Si bien un menor número de pacientes sufrieron crisis después de la suspensión del fármaco, los datos no fueron suficientes como para permitir cualquier recomendación asociada a los regímenes apropiados de suspensión de fármacos. En general, con antiepilépticos se recomienda retirar

Acta No. 16 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



la dosis en forma gradual, pero si la suspensión es en respuesta a una reacción adversa, puede considerarse la suspensión inmediata del fármaco.

Reacciones adversas:

Las siguientes reacciones adversas graves se describen a continuación:

- Reacciones psiquiátricas y de comportamiento graves
- Ideación y conducta suicida
- Efectos neurológicos
- Caídas
- Reacción por drogas con eosinofilia y síntomas sistémicos (síndrome de DRESS) /Hipersensibilidad multiorgánica

Experiencia de ensayos clínicos

Dado que los ensayos clínicos se llevan a cabo bajo condiciones ampliamente variadas, los índices de reacciones adversas observados en los ensayos clínicos de un medicamento no pueden compararse directamente con los índices de los ensayos clínicos de otro medicamento y pueden no reflejar los índices observados en la práctica clínica.

Crisis de inicio parcial

Adultos y adolescentes (12 años de edad en adelante)

Un total de 1.038 pacientes tratados con Fycompa (2, 4, 8, o 12 mg una vez al día) constituyó la población de seguridad en el análisis combinado de los ensayos controlados con placebo (Estudios 1, 2, y 3) en pacientes con crisis de inicio parcial. Aproximadamente el 51% de los pacientes eran mujeres, y la edad promedio fue de 35 años.

Reacciones adversas que llevaron a la suspensión del fármaco

En los estudios clínicos controlados (Estudios 1, 2, y 3), el índice de suspensión del fármaco como resultado de una reacción adversa fue del 3%, 8%, y 19% en pacientes aleatorizados para recibir Fycompa a las dosis recomendadas 4 mg, 8 mg, y 12 mg por día, respectivamente, y del 5% en los pacientes aleatorizados para recibir el placebo. Las reacciones adversas más frecuentes que llevaron a la suspensión del fármaco ( $\geq 1\%$  en el grupo tratado con 8 mg o 12 mg de Fycompa y con mayor frecuencia que en el grupo placebo) fueron: mareos, somnolencia, vértigo, agresión, ira, ataxia, visión borrosa, irritabilidad, y disartria.

Reacciones adversas más frecuentes

La Tabla 2 muestra la incidencia de reacciones adversas observadas en  $\geq 2\%$  de los pacientes con crisis de inicio parcial en los ensayos clínicos controlados (Estudios 1, 2, y 3) en el grupo tratado con 12 mg de Fycompa y con mayor frecuencia que en el grupo tratado con el placebo (en orden descendiente de frecuencia para el grupo que recibió la dosis de 12 mg).

Las reacciones adversas más frecuentes relacionadas con la dosis observadas en pacientes que recibieron Fycompa en dosis de 8 mg o 12 mg ( $\geq 4\%$  y que ocurrieron con una frecuencia al menos 1% mayor que en el grupo del placebo) incluyeron: mareos (36%), somnolencia (16%), fatiga (10%), irritabilidad (9%), caídas (7%), náuseas (7%), ataxia (5%), trastornos del equilibrio (4%), marcha anormal (4%), vértigo (4%), y aumento de peso (4%). Para casi todas las reacciones adversas, los índices fueron mayores en el grupo tratado con 12 mg, y llevaron con mayor frecuencia a la reducción o suspensión de la dosis.

Tabla 2. Reacciones adversas en ensayos combinados controlados con placebo en pacientes con crisis de inicio parcial (Estudios 1, 2, y 3) (Reacciones observadas en ≥ 2% de pacientes del grupo tratado con la dosis más alta de Fycompa (12 mg) y con mayor frecuencia que en el grupo del placebo).

|                                                | Placebo<br>n=442<br>% | FYCOMPA            |                    |                     |
|------------------------------------------------|-----------------------|--------------------|--------------------|---------------------|
|                                                |                       | 4 mg<br>n=172<br>% | 8 mg<br>n=431<br>% | 12 mg<br>n=255<br>% |
| Mareos                                         | 9                     | 16                 | 32                 | 43                  |
| Somnolencia                                    | 7                     | 9                  | 16                 | 18                  |
| Cefalea                                        | 11                    | 11                 | 11                 | 13                  |
| Irritabilidad                                  | 3                     | 4                  | 7                  | 12                  |
| Fatiga                                         | 5                     | 8                  | 8                  | 12                  |
| Caídas                                         | 3                     | 2                  | 5                  | 10                  |
| Ataxia                                         | 0                     | 1                  | 3                  | 8                   |
| Náuseas                                        | 5                     | 3                  | 6                  | 8                   |
| Vértigo                                        | 1                     | 4                  | 3                  | 5                   |
| Dolor de espalda                               | 2                     | 2                  | 2                  | 5                   |
| Disartria                                      | 0                     | 1                  | 3                  | 4                   |
| Ansiedad                                       | 1                     | 2                  | 3                  | 4                   |
| Visión borrosa                                 | 1                     | 1                  | 3                  | 4                   |
| Trastornos en la marcha                        | 1                     | 1                  | 4                  | 4                   |
| Aumento de peso                                | 1                     | 4                  | 4                  | 4                   |
| Tos                                            | 3                     | 1                  | 1                  | 4                   |
| Infecciones en el tracto respiratorio superior | 3                     | 3                  | 3                  | 4                   |
| Vómitos                                        | 3                     | 2                  | 3                  | 4                   |
| Hipersomnia                                    | 0                     | 1                  | 2                  | 3                   |
| Ira                                            | <1                    | 0                  | 1                  | 3                   |
| Agresión                                       | 1                     | 1                  | 2                  | 3                   |
| Trastornos del equilibrio                      | 1                     | 0                  | 5                  | 3                   |
| Diplopía                                       | 1                     | 1                  | 1                  | 3                   |
| Lesión en la cabeza                            | 1                     | 1                  | 1                  | 3                   |
| Hipostesia                                     | 1                     | 0                  | 0                  | 3                   |
| Dolor en las extremidades                      | 1                     | 0                  | 2                  | 3                   |
| Constipación                                   | 2                     | 2                  | 2                  | 3                   |
| Mialgia                                        | 2                     | 1                  | 1                  | 3                   |
| Coordinación anormal                           | 0                     | 1                  | <1                 | 2                   |
| Euforia                                        | 0                     | 0                  | <1                 | 2                   |
| Estado de confusión                            | <1                    | 1                  | 1                  | 2                   |
| Hiponatremia                                   | <1                    | 0                  | 0                  | 2                   |
| Lesión en las extremidades                     | <1                    | 1                  | 1                  | 2                   |
| Estado de ánimo alterado                       | <1                    | 1                  | <1                 | 2                   |
| Artralgia                                      | 1                     | 0                  | 3                  | 2                   |
| Astenia                                        | 1                     | 1                  | 2                  | 2                   |
| Contusión                                      | 1                     | 0                  | 2                  | 2                   |
| Deterioro de la memoria                        | 1                     | 0                  | 1                  | 2                   |
| Dolor músculo-esquelético                      | 1                     | 1                  | 1                  | 2                   |
| Dolor orofaríngeo                              | 1                     | 2                  | 2                  | 2                   |
| Parestesia                                     | 1                     | 0                  | 1                  | 2                   |
| Edema periférico                               | 1                     | 1                  | 1                  | 2                   |
| Laceraciones en la piel                        | 1                     | 0                  | 2                  | 2                   |

Pacientes pediátricos (4 a <12 años de edad).

En dos estudios en pacientes pediátricos de 4 a <12 años con epilepsia, un total de 225 pacientes recibieron Fycompa, con 110 pacientes expuestos durante al menos 6 meses, y 21 pacientes durante al menos 1 año. Las Reacciones adversas en pacientes pediátricos de 4 a <12 años de edad fueron similares a los observados en pacientes de 12 años y mayores

Crisis tónico-clónicas generalizadas primarias

Un total de 81 pacientes tratados con Fycompa 8 mg una vez al día constituyó la población de seguridad en el ensayo controlado con placebo entre los pacientes con crisis tónico-clónicas generalizadas primarias (Estudio 4). Aproximadamente el 57% de los pacientes eran mujeres, y la edad promedio fue de 27 años.

En el estudio clínico de pacientes con crisis tónico-clónicas generalizadas primarias (Estudio 4), el perfil de reacciones adversas fue similar al notificado en los estudios clínicos de pacientes con crisis de inicio parcial (Estudios 1, 2, y 3).

La Tabla 3 muestra la incidencia de reacciones adversas observadas en pacientes tratados con Fycompa 8 mg ( $\geq 4\%$  y aún mayor que en el grupo de placebo) en el Estudio 4. Las reacciones adversas más frecuentes entre los pacientes tratados con Fycompa ( $\geq 10\%$  y aún mayor que en el placebo) fueron: mareos (32%), fatiga (15%), cefalea (12%), somnolencia (11%), e irritabilidad (11%).

Las reacciones adversas que llevaron con mayor frecuencia a la suspensión de la dosis en pacientes que recibían Fycompa 8 mg ( $\geq 2\%$  y aún mayor que en el placebo) fueron: vómitos (2%) y mareos (2%).

Tabla 3. Reacciones adversas en ensayos combinados controlados con placebo en pacientes con crisis tónico-clónicas generalizadas primarias (Estudio 4) (Reacciones observadas en  $\geq 4\%$  de los pacientes del grupo tratado con Fycompa y con mayor frecuencia que en el grupo del placebo)

|                                  | Placebo n=82<br>% | FYCOMPA 8<br>mg n=81<br>% |
|----------------------------------|-------------------|---------------------------|
| Mareos                           | 6                 | 32                        |
| Fatiga                           | 6                 | 15                        |
| Cefalea                          | 10                | 12                        |
| Somnolencia                      | 4                 | 11                        |
| Irritabilidad                    | 2                 | 11                        |
| Vértigo                          | 2                 | 9                         |
| Vómitos                          | 2                 | 9                         |
| Aumento de peso                  | 4                 | 7                         |
| Contusión                        | 4                 | 6                         |
| Náuseas                          | 5                 | 6                         |
| Dolor abdominal                  | 1                 | 5                         |
| Ansiedad                         | 4                 | 5                         |
| Infección del tracto<br>urinario | 1                 | 4                         |
| Distensión muscular              | 0                 | 4                         |
| Trastornos del equilibrio        | 1                 | 4                         |
| Erupción cutánea                 | 1                 | 4                         |

Aumento de peso

Se observó aumento de peso con Fycompa.

En estudios clínicos controlados de crisis de inicio parcial, los pacientes adultos tratados con Fycompa aumentaron un promedio de 1,1 kg (2,5 lbs) en comparación con un promedio de 0,3 kg (0,7 lbs) en adultos tratados con el placebo con una exposición media de 19 semanas. El porcentaje de adultos que aumentaron al menos un 7% y un 15% de su peso corporal basal, en el grupo tratado con Fycompa fue de 9,1% y 0,9%, respectivamente, en



comparación con el 4,5% y el 0,2% de los pacientes tratados con el placebo, respectivamente. Se recomienda controlar el peso de los pacientes.

También se observaron aumentos similares de peso en los pacientes adultos y pediátricos tratados con Fycompa en el estudio clínico de crisis tónico-clónicas generalizadas primarias.

#### Valores elevados de triglicéridos

Se observaron aumentos en los valores de triglicéridos con el uso de Fycompa.

#### Comparación de sexo y raza

No se observaron diferencias significativas en la incidencia de eventos adversos en relación al sexo.

Si bien los pacientes no caucásicos fueron pocos, no se observaron diferencias en la incidencia de reacciones adversas en comparación con los pacientes caucásicos.

#### Experiencia de post-comercialización

Las siguientes reacciones adversas se identificaron durante el uso posterior a la aprobación de Fycompa. Dado que estas reacciones son reportadas voluntariamente por una población de tamaño incierto, no siempre es posible estimar de manera confiable su frecuencia ni establecer una relación causal con la exposición al fármaco.

Dermatológicas: Reacción por drogas con eosinofilia y síntomas sistémicos (síndrome de DRESS)

Psiquiátricas: psicosis aguda, alucinaciones, delusiones, paranoia, delirio, estado de confusión, desorientación, deterioro de la memoria

#### Interacciones:

##### Anticonceptivos

El uso concomitante de 12 mg/día de Fycompa redujo la exposición de levonorgestrel en aproximadamente un 40%. El uso de Fycompa con anticonceptivos que contienen levonorgestrel puede reducir la eficacia de dichos fármacos. Se recomienda utilizar un método anticonceptivo no hormonal adicional.

##### Inductores potentes y moderados de la enzima CYP3A4

El uso concomitante de inductores potentes o moderados de la enzima CYP3A4 (entre los que se incluyen la carbamazepina, la fenitoina, o la oxcarbazepina) con Fycompa, redujo los niveles plasmáticos de perampanel en aproximadamente 50-67%. Las dosis iniciales de Fycompa deberán aumentarse en presencia de inductores potentes o moderados de la enzima CYP3A4.

Cuando estos inductores potentes o moderados de la enzima CYP3A4 se añaden o retiran del régimen de tratamiento del paciente, se deberá monitorear cuidadosamente al paciente para observar su respuesta clínica y tolerabilidad. Podrá ser necesario ajustar la dosis de Fycompa.

##### Alcohol y otros depresores del SNC



El uso de Fycompa en combinación con depresores del sistema nervioso central (SNC), como el alcohol, puede aumentar la depresión del SNC. Un estudio de interacción farmacodinámica en sujetos sanos demostró que los efectos de Fycompa en tareas complejas, como la capacidad para conducir, fueron aditivos o supra-aditivos a los efectos del propio alcohol.

La administración de múltiples dosis de 12 mg/día de Fycompa aumenta los niveles de alcohol como para interferir en los períodos de vigilia/alerta, y también aumenta los niveles de ira, confusión y depresión. Estos efectos también pueden observarse cuando Fycompa se usa en combinación con otros depresores del SNC. Deberá tenerse especial cuidado cuando Fycompa se administra en combinación con estos agentes. Los pacientes deberán limitar su actividad hasta tener experiencia con el uso concomitante de depresores del SNC (como benzodiacepinas, narcóticos, barbitúricos, antihistamínicos sedantes). Se aconseja que los pacientes no conduzcan, ni utilicen máquinas complejas ni realicen otras actividades potencialmente peligrosas hasta que sepan si Fycompa afecta su capacidad para realizar estas actividades.

Vía de administración: Oral

Dosificación y Grupo etario:

Posología para las crisis de inicio parcial

Monoterapia o tratamiento adyuvante

La dosis inicial recomendada de Fycompa en adultos y pacientes pediátricos de 4 años de edad y mayores es de 2 mg administrada por vía oral una vez al día al acostarse. Se puede aumentar la dosis con un intervalo semanal como mínimo en incrementos de 2 mg/día conforme a la respuesta clínica y la tolerabilidad.

La dosis de mantenimiento recomendada es de 8 a 12 mg/día, aunque algunos pacientes pueden responder a la dosis de 4 mg/día. Con las dosis más altas de 12 mg/día hay una mayor reducción de las crisis que con la dosis de 8 mg/día, pero puede haber aumento de eventos adversos.

Se recomienda ajustar la dosis con el uso concomitante de inductores potentes o moderados de la enzima CYP3A4, entre los que se incluyen ciertos fármacos antiepilépticos (FAEs).

Posología para las crisis tónico-clónicas generalizadas primarias

Tratamiento adyuvante

La dosis inicial recomendada de Fycompa en adultos y adolescentes a partir de 12 años de edad es de 2 mg administrada por vía oral una vez al día al acostarse. Se puede aumentar la dosis en incrementos de 2 mg/día conforme a la respuesta clínica y la tolerabilidad, con un intervalo semanal como mínimo.

La dosis de mantenimiento recomendada es de 8 mg/día al acostarse. Los pacientes que toleran bien los 8 mg/día y requieren mayor control de las crisis, pueden beneficiarse con un incremento de la dosis hasta 12 mg/día.

Se recomienda ajustar la dosis con el uso concomitante de inductores potentes o moderados de la enzima CYP3A4, entre los que se incluyen ciertos fármacos antiepilépticos (FAEs)

Modificaciones posológicas con el uso concomitante de inductores moderados o potentes de la enzima CYP3A4

Acta No. 16 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Los inductores moderados o potentes de la enzima CYP3A4, entre ellos los antiepilépticos inductores de enzimas (carbamazepina, fenitoína, oxcarbazepina), pueden disminuir los niveles plasmáticos de Fycompa. Por lo tanto, en adultos y pacientes pediátricos de 4 años de edad y mayores que reciben estos fármacos inductores de enzimas en forma concomitante, la dosis inicial recomendada de Fycompa es de 4 mg/día administrada por vía oral al acostarse.

Se puede aumentar la dosis en incrementos de 2 mg/día conforme a la respuesta clínica y la tolerabilidad, con un intervalo semanal como mínimo.

No se estableció la dosis de mantenimiento en los ensayos clínicos. La dosis más alta estudiada con antiepilépticos inductores concomitantes fue de 12 mg/día.

Cuando estos antiepilépticos son introducidos o suspendidos del régimen de tratamiento del paciente, éste debería ser estrechamente monitoreado para evaluar la respuesta clínica y tolerabilidad. Podría ser necesario ajustar la dosis de Fycompa.

#### Ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia hepática

En pacientes con insuficiencia hepática leve y moderada, la dosis inicial de Fycompa es de 2 mg/día. Podrá aumentarse en incrementos de 2 mg/día a intervalos de 2 semanas como mínimo. La dosis máxima diaria recomendada en pacientes con insuficiencia hepática leve es de 6 mg/día, y en pacientes con insuficiencia hepática moderada es de 4 mg/día. No se recomienda el uso de Fycompa en pacientes con insuficiencia hepática severa.

#### Información posológica para pacientes con insuficiencia renal

Fycompa puede usarse en pacientes con insuficiencia renal moderada si son cuidadosamente monitoreados. Podrá considerarse una reducción de la dosis, en base a la respuesta clínica y tolerabilidad. No se recomienda el uso de Fycompa en pacientes con insuficiencia renal severa o en pacientes que reciben hemodiálisis.

#### Información posológica para pacientes de edad avanzada

En pacientes de edad avanzada, se recomienda un aumento de la dosis con un intervalo de 2 semanas como mínimo.

#### 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. 2019006973 emitido mediante Acta No. 06 de 2019, numeral 3.1.1.1, con el fin de continuar con el proceso de aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- Evaluación farmacológica
- Declaración de nueva entidad química, con protección de datos bajo el decreto 2085 de 2002.
- Inserto versión 1\_Basado en US PI Sep 2018 allegado mediante radicado No. 20181269257

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada por el interesado y dada la respuesta que presentó frente a los requerimientos emitidos en el Acta No. 06 de 2019, numeral 3.1.1.1., la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora considera:

**Respecto a la respuesta de la pregunta 1 del Auto 2019006973, el interesado anuncia la extrapolación de la eficacia y seguridad del medicamento en niños de 4 a 12 años en el**

Acta No. 16 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



estudio fase III multicéntrico abierto de un solo brazo que aún se encuentra en curso (estudio CORE 311) y en estudios farmacocinéticos fase 2 (study CORE 232), la Sala encuentra que aún no tienen resultados que permitan valorar la eficacia y seguridad así como la validez de la extrapolación en este grupo etario.

Así mismo, en cuanto a la respuesta de la pregunta 2 del Auto 2019006973, referente a monoterapia, el interesado presentó el estudio E2007-J00-342, estudio abierto sin control, que a juicio de la Sala no es suficiente para sustentar la eficacia como monoterapia.

Adicionalmente, respecto a la solicitud de protección de datos, la Sala considera que si bien el interesado allega respuesta a la pregunta 3 del Auto 2019006973, ésta no desvirtúa la afirmación sobre la amplia información científica divulgada para el principio activo y recomienda negar la protección de datos en virtud de lo establecido en el Artículo 1 del Decreto 2085 de 2002, por cuanto el principio activo Perampanel ya fue incluido en la norma farmacológica Colombiana y por tanto no cumple el criterio de nueva entidad química.

Por lo tanto, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar el producto de la referencia, únicamente con la siguiente información:

#### Composición:

Cada tableta recubierta contiene 2 mg de perampanel

Cada tableta recubierta contiene 4 mg de perampanel

Cada tableta recubierta contiene 6 mg de perampanel

Cada tableta recubierta contiene 8 mg de perampanel

#### Forma farmacéutica:

Tableta recubierta

#### Indicaciones:

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

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

#### Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.

#### Precauciones y advertencias:

#### Reacciones psiquiátricas y de comportamiento graves

En los ensayos clínicos realizados en pacientes con crisis epiléptica de inicio parcial, se observaron reacciones adversas relacionadas con conductas agresivas y hostiles en el 12% y el 20% de los pacientes seleccionados al azar para recibir Fycompa en dosis de 8 mg y de 12 mg por día, respectivamente, en comparación con el 6% reportado en los pacientes que recibieron el placebo. Estos efectos se consideraron

Acta No. 16 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



relacionados con la dosis y en general aparecieron dentro de las 6 semanas de tratamiento, aunque se observaron nuevos eventos durante más de 37 semanas. Los pacientes tratados con Fycompa experimentaron mayor cantidad de reacciones adversas de agresión y hostilidad que fueron severas y que obligaron a reducir la dosis o a interrumpir o suspender el tratamiento con mayor frecuencia en este grupo que en el grupo tratado con el placebo.

En general, en los ensayos clínicos controlados con placebo realizados en pacientes con crisis epiléptica de inicio parcial, se reportaron eventos neuropsiquiátricos con mayor frecuencia en los pacientes tratados con Fycompa que en los que recibieron el placebo. Estos eventos incluyeron irritabilidad, agresión, ira y ansiedad, que ocurrieron en el 2% o en un porcentaje aún mayor en los pacientes tratados con Fycompa y con el doble de frecuencia que en los tratados con el placebo. Otros síntomas que ocurrieron con mayor frecuencia en el grupo tratado con Fycompa que en el grupo tratado con el placebo fueron: beligerancia, labilidad afectiva, agitación, y agresión física. Algunos de estos eventos fueron serios y con amenaza de vida. Se observaron signos de ideación y/o conductas suicidas en el 0,1% de los 4.368 pacientes tratados con Fycompa en los estudios clínicos abiertos controlados, incluidos los estudios con pacientes que no presentaban epilepsia. También se reportaron casos de ideación y/o conductas suicidas en los informes post-comercialización en pacientes tratados con Fycompa.

En los ensayos clínicos realizados en pacientes con crisis epiléptica de inicio parcial, estos eventos ocurrieron en pacientes con y sin antecedentes psiquiátricos previos, comportamiento agresivo previo, o uso concomitante de medicamentos asociados con hostilidad y agresión. Algunos pacientes experimentaron empeoramiento de sus condiciones psiquiátricas preexistentes. Los pacientes con trastornos psicóticos activos y trastornos afectivos recurrentes fueron excluidos de los estudios clínicos. La asociación de alcohol y Fycompa empeora significativamente el humor e incrementa la ira. Los pacientes que tomen Fycompa deben evitar el uso de alcohol.

Se observaron eventos psiquiátricos y de comportamiento serios similares en los estudios clínicos realizados con pacientes con crisis tónico-clónica generalizada primaria.

Entre los voluntarios sanos tratados con Fycompa, los eventos psiquiátricos observados incluyeron paranoia, euforia agitación, ira, cambios en el estado mental, y desorientación/confusión.

En los estudios con pacientes que no presentaban epilepsia, los eventos psiquiátricos observados con mayor frecuencia en los pacientes tratados con Perampanel que en los tratados con el placebo incluyeron: desorientación, creencias ilusorias y paranoia.

En estudios post-comercialización, se reportaron eventos psicóticos (psicosis aguda, alucinaciones, creencias ilusorias, paranoia), y delirium o síndrome confusional agudo (delirio, estado de confusión, desorientación, dificultad para memorizar) en pacientes tratados con Fycompa.

Los pacientes, las personas encargadas de cuidar su salud, y el grupo familiar, deberán saber que Fycompa puede aumentar el riesgo de sufrir eventos psiquiátricos. Los pacientes deberán monitorearse durante el tratamiento y durante al menos 1 mes después de administrada la última dosis de Fycompa, y en especial cuando estén recibiendo dosis más altas y durante las primeras semanas de tratamiento (período de titulación) o cuando se requiere un aumento en la dosis. La dosis de Fycompa deberá reducirse si se presentan dichos síntomas y suspenderse en forma permanente si los

síntomas psiquiátricos o trastornos de comportamiento persisten o empeoran y someterse a una evaluación psiquiátrica.

Ideación y conducta suicida

Los fármacos antiepilépticos (FAEs), incluido Fycompa, aumentan el riesgo de pensamientos o conductas suicidas en los pacientes tratados con estos fármacos por cualquier indicación. Por lo tanto, los pacientes tratados con un FAE deberán monitorearse para detectar la presencia o el empeoramiento de la depresión, pensamientos o conducta suicida, y/o cualquier cambio inusual en su comportamiento.

El análisis de 199 ensayos clínicos controlados con placebo (monoterapia y tratamiento adyuvante) de 11 FAEs diferentes, indicó que los pacientes aleatorizados para recibir uno de los FAEs en estudio tuvieron aproximadamente el doble del riesgo (Riesgo Relativo ajustado 1.8, 95% IC: 1.2, 2.7) de presentar pensamientos o conductas suicidas en comparación con los pacientes aleatorizados para recibir el placebo. En estos estudios, que tuvieron una duración media de 12 semanas de tratamiento, la incidencia estimada de ideario o conducta suicida entre los 27.863 pacientes tratados con un FAE fue de 0,43%, en comparación con el 0,24% registrado entre los 16.029 pacientes tratados con el placebo; estos valores representan un aumento de aproximadamente un caso de pensamiento o conducta suicida por cada 530 pacientes tratados. Se informaron 4 suicidios entre los pacientes tratados con el fármaco en los estudios clínicos y ninguno entre los tratados con el placebo, pero el número es demasiado pequeño como para permitir cualquier conclusión acerca de los efectos del medicamento sobre el suicidio.

El aumento en el riesgo de pensamientos o conducta suicida con FAEs se observó tan pronto como una semana después del inicio del tratamiento con FAEs y persistió durante todo el tratamiento evaluado. Debido a que la mayoría de los estudios incluidos en el análisis no se extendieron por más de 24 semanas, no se pudo evaluar el riesgo de pensamientos o conducta suicida más allá de las 24 semanas.

El riesgo de pensamientos o conducta suicida fue por lo general consistente entre los fármacos en los datos analizados. El descubrimiento de un aumento en el riesgo con FAEs de varios mecanismos de acción en distintas indicaciones sugiere que el riesgo se aplica a todos los FAEs utilizados para cualquier indicación. El riesgo no varió sustancialmente por edad (entre 5 y 100 años de edad) en los estudios clínicos analizados.

La Tabla 1 muestra el riesgo absoluto y el riesgo relativo por indicación para todos los FAEs evaluados.

| Indicación   | Pacientes tratados con placebo, con eventos cada 1000 pacientes | Pacientes tratados con FAEs, con eventos cada 1000 pacientes | Riesgo Relativo: Incidencia de eventos en pacientes tratados con FAEs/ Incidencia en pacientes tratados con el placebo | Diferencia de Riesgo: Pacientes adicionales tratados con FAEs, con eventos cada 1000 pacientes. |
|--------------|-----------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Epilepsia    | 1,0                                                             | 3,4                                                          | 3,5                                                                                                                    | 2,4                                                                                             |
| Psiquiátrica | 5,7                                                             | 8,5                                                          | 1,5                                                                                                                    | 2,9                                                                                             |
| Otra         | 1,0                                                             | 1,8                                                          | 1,9                                                                                                                    | 0,9                                                                                             |
| Total        | 2,4                                                             | 4,3                                                          | 1,8                                                                                                                    | 1,9                                                                                             |

Acta No. 16 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



El riesgo relativo de pensamientos o conducta suicida fue más alto en los estudios clínicos para epilepsia que en los estudios clínicos para trastornos psiquiátricos u otros tipos de trastornos, pero las diferencias de riesgo absoluto fueron similares entre las indicaciones para la epilepsia y las indicaciones para los trastornos psiquiátricos.

Cualquiera que considere recetar Fycompa o cualquier otro FAE deberá evaluar el riesgo de pensamientos o conducta suicidas y el riesgo de la enfermedad no tratada. La epilepsia y muchas otras enfermedades para las que se recetan FAEs están asociadas a morbilidad y mortalidad y a un mayor riesgo de sufrir pensamientos o conductas suicidas. En caso de que surgieran pensamientos o conductas suicidas durante el tratamiento, la persona que receta deberá considerar si la aparición de estos síntomas en cualquier paciente puede estar relacionada con la enfermedad tratada.

### Efectos neurológicos

#### Mareos y trastornos de la marcha

Fycompa causó aumentos relacionados con la dosis en los eventos relacionados con mareos y trastornos de la marcha o la coordinación. En los estudios clínicos controlados, en pacientes con crisis de inicio parcial, se notificaron mareos y vértigo en el 35% y el 47% de los pacientes aleatorizados para recibir Fycompa en dosis de 8 mg y 12 mg por día, respectivamente, en comparación con el 10% de los pacientes tratados con el placebo. Los eventos relacionados con los trastornos de la marcha (ataxia, marcha anormal, trastornos en el equilibrio, y coordinación anormal) se reportaron en el 12% y el 16% de los pacientes aleatorizados para recibir Fycompa en dosis de 8 mg y 12 mg por día, respectivamente, en comparación con el 2% de los pacientes tratados con el placebo. Los pacientes de edad avanzada tenían un riesgo mayor de sufrir estas reacciones adversas en relación a los adultos jóvenes y los pacientes pediátricos.

Estas reacciones adversas ocurrieron mayormente durante la etapa de titulación de dosis y provocaron la suspensión del tratamiento en el 3% de los pacientes tratados con Fycompa frente al 1% reportado en los pacientes tratados con el placebo.

Dichas reacciones adversas también se observaron en el estudio clínico realizado en pacientes con crisis epiléptica tónico-clónica generalizada primaria.

#### Somnolencia y Fatiga

Fycompa causó aumentos dependientes de la dosis en eventos relacionados con fatiga y somnolencia (fatiga, astenia, y letargia).

En los estudios clínicos controlados, en pacientes con crisis convulsivas de inicio parcial, el 16% y el 18% de los pacientes aleatorizados para recibir Fycompa en dosis de 8 mg y 12 mg por día, respectivamente, reportaron somnolencia frente al 7% de los pacientes que recibieron el placebo. En los estudios clínicos controlados, en pacientes con crisis convulsivas de inicio parcial, el 12% y el 15% de los pacientes aleatorizados para recibir Fycompa en dosis de 8 mg y 12 mg por día, respectivamente, reportaron eventos relacionados con fatiga, frente al 5% de los pacientes que recibieron el placebo. Los eventos relacionados con somnolencia o fatiga causaron la suspensión del tratamiento en el 2% de los pacientes tratados con Fycompa y en el 0,5% de los pacientes tratados con el placebo. Los pacientes de edad avanzada tenían un riesgo mayor de sufrir estas reacciones adversas en relación a los adultos jóvenes y los pacientes pediátricos.

Acta No. 16 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



En los estudios clínicos controlados, en pacientes con crisis convulsivas de inicio parcial, estas reacciones adversas se observaron mayormente durante la etapa de titulación de dosis. Dichas reacciones adversas también se observaron en el estudio clínico realizado en pacientes con crisis epiléptica tónico-clónica generalizada primaria.

#### Reducción del riesgo

Quienes prescriban el fármaco deberán advertir a los pacientes que eviten desarrollar actividades peligrosas que requieren un alto grado de alerta mental, tales como conducir automóviles u operar maquinarias, hasta no saber qué efecto causará Fycompa en su organismo.

#### Caídas

Se han reportado incremento del riesgo de caídas, que en algunos casos causaron lesiones graves tales como golpes en la cabeza y fracturas de huesos, en pacientes medicados con Fycompa (con o sin crisis epiléptica concurrente). En los estudios clínicos controlados en pacientes con crisis de inicio parcial, las caídas se reportaron en el 5% y el 10% de los pacientes que fueron aleatorizados para recibir Fycompa en dosis de 8 mg y 12 mg por día, respectivamente, en comparación con el 3% de los pacientes que recibieron el placebo. Las caídas se consideraron graves y llevaron a la interrupción del tratamiento con mayor frecuencia en los pacientes tratados con Fycompa que en los tratados con el placebo. Los pacientes ancianos tienen mayor riesgo de padecer caídas en comparación con los adultos jóvenes o los pacientes pediátricos.

#### Reacción por drogas con eosinofilia y síntomas sistémicos (síndrome de DRESS) /Hipersensibilidad multiorgánica.

La reacción por drogas con eosinofilia y síntomas sistémicos (síndrome de DRESS), también conocida como hipersensibilidad multiorgánica, se ha asociado al uso de antiepilépticos, incluido Fycompa. El DRESS puede ser mortal o poner en riesgo la vida del paciente. En general el síndrome de DRESS se presenta con fiebre, erupción cutánea, linfadenopatía, y/o hinchazón facial, en asociación con el compromiso de otros órganos y sistemas, tales como la hepatitis, nefritis, anormalidades hematológicas, miocarditis, o miositis, que a veces se asemeja a una infección viral aguda. Con frecuencia también se ha observado eosinofilia. Debido a que este trastorno es variable en su expresión, puede involucrar a otros sistemas de órganos aquí no mencionados. Es importante señalar que las manifestaciones tempranas de hipersensibilidad, como fiebre o linfadenopatía, pueden aparecer incluso cuando la erupción cutánea no es evidente. Si tales signos o síntomas están presentes, los pacientes deben ser evaluados en forma inmediata. Fycompa deberá suspenderse si no puede establecerse una etiología alternativa para los signos o síntomas.

#### Suspensión de fármacos antiepilépticos

Existe la posibilidad de que aumente la frecuencia de las crisis epilépticas en pacientes con este trastorno cuando los fármacos antiepilépticos se suspenden en forma abrupta. Fycompa tiene una vida media de aproximadamente 105 horas, de manera que aún en caso del cese abrupto del fármaco, los niveles en sangre disminuyen en forma gradual. En ensayos clínicos de pacientes con epilepsia, Fycompa se suspendió sin reducción de la dosis. Si bien un menor número de pacientes sufrieron crisis después de la suspensión del fármaco, los datos no fueron suficientes como para permitir cualquier recomendación asociada a los regímenes apropiados de suspensión de

Acta No. 16 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



fármacos. En general, con antiepilépticos se recomienda retirar la dosis en forma gradual, pero si la suspensión es en respuesta a una reacción adversa, puede considerarse la suspensión inmediata del fármaco.

Reacciones adversas:

Las siguientes reacciones adversas graves se describen a continuación:

- Reacciones psiquiátricas y de comportamiento graves
- Ideación y conducta suicida
- Efectos neurológicos
- Caídas
- Reacción por drogas con eosinofilia y síntomas sistémicos (síndrome de DRESS) /Hipersensibilidad multiorgánica

Experiencia de ensayos clínicos

Dado que los ensayos clínicos se llevan a cabo bajo condiciones ampliamente variadas, los índices de reacciones adversas observados en los ensayos clínicos de un medicamento no pueden compararse directamente con los índices de los ensayos clínicos de otro medicamento y pueden no reflejar los índices observados en la práctica clínica.

Crisis de inicio parcial

Adultos y adolescentes (12 años de edad en adelante)

Un total de 1.038 pacientes tratados con Fycompa (2, 4, 8, o 12 mg una vez al día) constituyó la población de seguridad en el análisis combinado de los ensayos controlados con placebo (Estudios 1, 2, y 3) en pacientes con crisis de inicio parcial. Aproximadamente el 51% de los pacientes eran mujeres, y la edad promedio fue de 35 años.

Reacciones adversas que llevaron a la suspensión del fármaco

En los estudios clínicos controlados (Estudios 1, 2, y 3), el índice de suspensión del fármaco como resultado de una reacción adversa fue del 3%, 8%, y 19% en pacientes aleatorizados para recibir Fycompa a las dosis recomendadas 4 mg, 8 mg, y 12 mg por día, respectivamente, y del 5% en los pacientes aleatorizados para recibir el placebo. Las reacciones adversas más frecuentes que llevaron a la suspensión del fármaco ( $\geq 1\%$  en el grupo tratado con 8 mg o 12 mg de Fycompa y con mayor frecuencia que en el grupo placebo) fueron: mareos, somnolencia, vértigo, agresión, ira, ataxia, visión borrosa, irritabilidad, y disartria.

Reacciones adversas más frecuentes

La Tabla 2 muestra la incidencia de reacciones adversas observadas en  $\geq 2\%$  de los pacientes con crisis de inicio parcial en los ensayos clínicos controlados (Estudios 1, 2, y 3) en el grupo tratado con 12 mg de Fycompa y con mayor frecuencia que en el grupo tratado con el placebo (en orden descendiente de frecuencia para el grupo que recibió la dosis de 12 mg).

Las reacciones adversas más frecuentes relacionadas con la dosis observadas en pacientes que recibieron Fycompa en dosis de 8 mg o 12 mg ( $\geq 4\%$  y que ocurrieron con una frecuencia al menos 1% mayor que en el grupo del placebo) incluyeron: mareos (36%), somnolencia (16%), fatiga (10%), irritabilidad (9%), caídas (7%), náuseas (7%),

ataxia (5%), trastornos del equilibrio (4%), marcha anormal (4%), vértigo (4%), y aumento de peso (4%). Para casi todas las reacciones adversas, los índices fueron mayores en el grupo tratado con 12 mg, y llevaron con mayor frecuencia a la reducción o suspensión de la dosis.

Tabla 2. Reacciones adversas en ensayos combinados controlados con placebo en pacientes con crisis de inicio parcial (Estudios 1, 2, y 3) (Reacciones observadas en ≥ 2% de pacientes del grupo tratado con la dosis más alta de Fycompa (12 mg) y con mayor frecuencia que en el grupo del placebo).

|                                                | Placebo<br>n=442<br>% | FYCOMPA            |                    |                     |
|------------------------------------------------|-----------------------|--------------------|--------------------|---------------------|
|                                                |                       | 4 mg<br>n=172<br>% | 8 mg<br>n=431<br>% | 12 mg<br>n=255<br>% |
| Mareos                                         | 9                     | 16                 | 32                 | 43                  |
| Somnolencia                                    | 7                     | 9                  | 16                 | 18                  |
| Cefalea                                        | 11                    | 11                 | 11                 | 13                  |
| Irritabilidad                                  | 3                     | 4                  | 7                  | 12                  |
| Fatiga                                         | 5                     | 8                  | 8                  | 12                  |
| Caídas                                         | 3                     | 2                  | 5                  | 10                  |
| Ataxia                                         | 0                     | 1                  | 3                  | 8                   |
| Náuseas                                        | 5                     | 3                  | 6                  | 8                   |
| Vértigo                                        | 1                     | 4                  | 3                  | 5                   |
| Dolor de espalda                               | 2                     | 2                  | 2                  | 5                   |
| Disartria                                      | 0                     | 1                  | 3                  | 4                   |
| Ansiedad                                       | 1                     | 2                  | 3                  | 4                   |
| Visión borrosa                                 | 1                     | 1                  | 3                  | 4                   |
| Trastornos en la marcha                        | 1                     | 1                  | 4                  | 4                   |
| Aumento de peso                                | 1                     | 4                  | 4                  | 4                   |
| Tos                                            | 3                     | 1                  | 1                  | 4                   |
| Infecciones en el tracto respiratorio superior | 3                     | 3                  | 3                  | 4                   |
| Vómitos                                        | 3                     | 2                  | 3                  | 4                   |
| Hipersomnia                                    | 0                     | 1                  | 2                  | 3                   |
| Ira                                            | <1                    | 0                  | 1                  | 3                   |
| Agresión                                       | 1                     | 1                  | 2                  | 3                   |
| Trastornos del equilibrio                      | 1                     | 0                  | 5                  | 3                   |
| Diplopía                                       | 1                     | 1                  | 1                  | 3                   |
| Lesión en la cabeza                            | 1                     | 1                  | 1                  | 3                   |
| Hipostesia                                     | 1                     | 0                  | 0                  | 3                   |
| Dolor en las extremidades                      | 1                     | 0                  | 2                  | 3                   |
| Constipación                                   | 2                     | 2                  | 2                  | 3                   |
| Mialgia                                        | 2                     | 1                  | 1                  | 3                   |
| Coordinación anormal                           | 0                     | 1                  | <1                 | 2                   |
| Euforia                                        | 0                     | 0                  | <1                 | 2                   |
| Estado de confusión                            | <1                    | 1                  | 1                  | 2                   |
| Hiponatremia                                   | <1                    | 0                  | 0                  | 2                   |
| Lesión en las extremidades                     | <1                    | 1                  | 1                  | 2                   |
| Estado de ánimo alterado                       | <1                    | 1                  | <1                 | 2                   |
| Artralgia                                      | 1                     | 0                  | 3                  | 2                   |
| Astenia                                        | 1                     | 1                  | 2                  | 2                   |
| Contusión                                      | 1                     | 0                  | 2                  | 2                   |
| Deterioro de la memoria                        | 1                     | 0                  | 1                  | 2                   |
| Dolor músculo-esquelético                      | 1                     | 1                  | 1                  | 2                   |
| Dolor orofaríngeo                              | 1                     | 2                  | 2                  | 2                   |
| Parestesia                                     | 1                     | 0                  | 1                  | 2                   |
| Edema periférico                               | 1                     | 1                  | 1                  | 2                   |
| Laceraciones en la piel                        | 1                     | 0                  | 2                  | 2                   |

Pacientes pediátricos (4 a <12 años de edad).

Acta No. 16 de 2019 SEMNNIMB

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA

ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

En dos estudios en pacientes pediátricos de 4 a <12 años con epilepsia, un total de 225 pacientes recibieron Fycompa, con 110 pacientes expuestos durante al menos 6 meses, y 21 pacientes durante al menos 1 año. Las Reacciones adversas en pacientes pediátricos de 4 a <12 años de edad fueron similares a los observados en pacientes de 12 años y mayores.

Crisis tónico-clónicas generalizadas primarias

Un total de 81 pacientes tratados con Fycompa 8 mg una vez al día constituyó la población de seguridad en el ensayo controlado con placebo entre los pacientes con crisis tónico-clónicas generalizadas primarias (Estudio 4). Aproximadamente el 57% de los pacientes eran mujeres, y la edad promedio fue de 27 años.

En el estudio clínico de pacientes con crisis tónico-clónicas generalizadas primarias (Estudio 4), el perfil de reacciones adversas fue similar al notificado en los estudios clínicos de pacientes con crisis de inicio parcial (Estudios 1, 2, y 3).

La Tabla 3 muestra la incidencia de reacciones adversas observadas en pacientes tratados con Fycompa 8 mg (≥4% y aún mayor que en el grupo de placebo) en el Estudio 4. Las reacciones adversas más frecuentes entre los pacientes tratados con Fycompa (≥10% y aún mayor que en el placebo) fueron: mareos (32%), fatiga (15%), cefalea (12%), somnolencia (11%), e irritabilidad (11%).

Las reacciones adversas que llevaron con mayor frecuencia a la suspensión de la dosis en pacientes que recibían Fycompa 8 mg (≥2% y aún mayor que en el placebo) fueron: vómitos (2%) y mareos (2%).

Tabla 3. Reacciones adversas en ensayos combinados controlados con placebo en pacientes con crisis tónico-clónicas generalizadas primarias (Estudio 4) (Reacciones observadas en ≥ 4% de los pacientes del grupo tratado con Fycompa y con mayor frecuencia que en el grupo del placebo)

|                                  | Placebo n=82<br>% | FYCOMPA 8<br>mg n=81<br>% |
|----------------------------------|-------------------|---------------------------|
| Mareos                           | 6                 | 32                        |
| Fatiga                           | 6                 | 15                        |
| Cefalea                          | 10                | 12                        |
| Somnolencia                      | 4                 | 11                        |
| Irritabilidad                    | 2                 | 11                        |
| Vértigo                          | 2                 | 9                         |
| Vómitos                          | 2                 | 9                         |
| Aumento de peso                  | 4                 | 7                         |
| Contusión                        | 4                 | 6                         |
| Náuseas                          | 5                 | 6                         |
| Dolor abdominal                  | 1                 | 5                         |
| Ansiedad                         | 4                 | 5                         |
| Infección del tracto<br>urinario | 1                 | 4                         |
| Distensión muscular              | 0                 | 4                         |
| Trastornos del equilibrio        | 1                 | 4                         |
| Erupción cutánea                 | 1                 | 4                         |

Aumento de peso

Se observó aumento de peso con Fycompa.



En estudios clínicos controlados de crisis de inicio parcial, los pacientes adultos tratados con Fycompa aumentaron un promedio de 1,1 kg (2,5 lbs) en comparación con un promedio de 0,3 kg (0,7 lbs) en adultos tratados con el placebo con una exposición media de 19 semanas. El porcentaje de adultos que aumentaron al menos un 7% y un 15% de su peso corporal basal, en el grupo tratado con Fycompa fue de 9,1% y 0,9%, respectivamente, en comparación con el 4,5% y el 0,2% de los pacientes tratados con el placebo, respectivamente. Se recomienda controlar el peso de los pacientes.

También se observaron aumentos similares de peso en los pacientes adultos y pediátricos tratados con Fycompa en el estudio clínico de crisis tónico-clónicas generalizadas primarias.

#### Valores elevados de triglicéridos

Se observaron aumentos en los valores de triglicéridos con el uso de Fycompa.

#### Comparación de sexo y raza

No se observaron diferencias significativas en la incidencia de eventos adversos en relación al sexo.

Si bien los pacientes no caucásicos fueron pocos, no se observaron diferencias en la incidencia de reacciones adversas en comparación con los pacientes caucásicos.

#### Experiencia de post-comercialización

Las siguientes reacciones adversas se identificaron durante el uso posterior a la aprobación de Fycompa. Dado que estas reacciones son reportadas voluntariamente por una población de tamaño incierto, no siempre es posible estimar de manera confiable su frecuencia ni establecer una relación causal con la exposición al fármaco.

**Dermatológicas:** Reacción por drogas con eosinofilia y síntomas sistémicos (síndrome de DRESS)

**Psiquiátricas:** psicosis aguda, alucinaciones, delusiones, paranoia, delirio, estado de confusión, desorientación, deterioro de la memoria

#### Interacciones:

##### Anticonceptivos

El uso concomitante de 12 mg/día de Fycompa redujo la exposición de levonorgestrel en aproximadamente un 40%. El uso de Fycompa con anticonceptivos que contienen levonorgestrel puede reducir la eficacia de dichos fármacos. Se recomienda utilizar un método anticonceptivo no hormonal adicional.

##### Inductores potentes y moderados de la enzima CYP3A4

El uso concomitante de inductores potentes o moderados de la enzima CYP3A4 (entre los que se incluyen la carbamazepina, la fenitoina, o la oxcarbazepina) con Fycompa, redujo los niveles plasmáticos de perampanel en aproximadamente 50-67%. Las dosis iniciales de Fycompa deberán aumentarse en presencia de inductores potentes o moderados de la enzima CYP3A4.



Cuando estos inductores potentes o moderados de la enzima CYP3A4 se añaden o retiran del régimen de tratamiento del paciente, se deberá monitorear cuidadosamente al paciente para observar su respuesta clínica y tolerabilidad. Podrá ser necesario ajustar la dosis de Fycompa.

#### **Alcohol y otros depresores del SNC**

El uso de Fycompa en combinación con depresores del sistema nervioso central (SNC), como el alcohol, puede aumentar la depresión del SNC. Un estudio de interacción farmacodinámica en sujetos sanos demostró que los efectos de Fycompa en tareas complejas, como la capacidad para conducir, fueron aditivos o supra-aditivos a los efectos del propio alcohol.

La administración de múltiples dosis de 12 mg/día de Fycompa aumenta los niveles de alcohol como para interferir en los períodos de vigilia/alerta, y también aumenta los niveles de ira, confusión y depresión. Estos efectos también pueden observarse cuando Fycompa se usa en combinación con otros depresores del SNC. Deberá tenerse especial cuidado cuando Fycompa se administra en combinación con estos agentes. Los pacientes deberán limitar su actividad hasta tener experiencia con el uso concomitante de depresores del SNC (como benzodiacepinas, narcóticos, barbitúricos, antihistamínicos sedantes). Se aconseja que los pacientes no conduzcan, ni utilicen máquinas complejas ni realicen otras actividades potencialmente peligrosas hasta que sepan si Fycompa afecta su capacidad para realizar estas actividades.

Vía de administración: Oral

Dosificación y Grupo etario:

Posología para las crisis de inicio parcial

Monoterapia o tratamiento adyuvante

La dosis inicial recomendada de Fycompa en adultos y pacientes pediátricos de 4 años de edad y mayores es de 2 mg administrada por vía oral una vez al día al acostarse. Se puede aumentar la dosis con un intervalo semanal como mínimo en incrementos de 2 mg/día conforme a la respuesta clínica y la tolerabilidad.

La dosis de mantenimiento recomendada es de 8 a 12 mg/día, aunque algunos pacientes pueden responder a la dosis de 4 mg/día. Con las dosis más altas de 12 mg/día hay una mayor reducción de las crisis que con la dosis de 8 mg/día, pero puede haber aumento de eventos adversos.

Se recomienda ajustar la dosis con el uso concomitante de inductores potentes o moderados de la enzima CYP3A4, entre los que se incluyen ciertos fármacos antiepilépticos (FAEs).

Posología para las crisis tónico-clónicas generalizadas primarias

Tratamiento adyuvante

La dosis inicial recomendada de Fycompa en adultos y adolescentes a partir de 12 años de edad es de 2 mg administrada por vía oral una vez al día al acostarse. Se puede aumentar la dosis en incrementos de 2 mg/día conforme a la respuesta clínica y la tolerabilidad, con un intervalo semanal como mínimo.



La dosis de mantenimiento recomendada es de 8 mg/día al acostarse. Los pacientes que toleran bien los 8 mg/día y requieren mayor control de las crisis, pueden beneficiarse con un incremento de la dosis hasta 12 mg/día.

Se recomienda ajustar la dosis con el uso concomitante de inductores potentes o moderados de la enzima CYP3A4, entre los que se incluyen ciertos fármacos antiepilépticos (FAEs).

Modificaciones posológicas con el uso concomitante de inductores moderados o potentes de la enzima CYP3A4.

Los inductores moderados o potentes de la enzima CYP3A4, entre ellos los antiepilépticos inductores de enzimas (carbamazepina, fenitoína, oxcarbazepina), pueden disminuir los niveles plasmáticos de Fycompa. Por lo tanto, en adultos y pacientes pediátricos de 4 años de edad y mayores que reciben estos fármacos inductores de enzimas en forma concomitante, la dosis inicial recomendada de Fycompa es de 4 mg/día administrada por vía oral al acostarse.

Se puede aumentar la dosis en incrementos de 2 mg/día conforme a la respuesta clínica y la tolerabilidad, con un intervalo semanal como mínimo.

No se estableció la dosis de mantenimiento en los ensayos clínicos. La dosis más alta estudiada con antiepilépticos inductores concomitantes fue de 12 mg/día.

Cuando estos antiepilépticos son introducidos o suspendidos del régimen de tratamiento del paciente, éste debería ser estrechamente monitoreado para evaluar la respuesta clínica y tolerabilidad. Podría ser necesario ajustar la dosis de Fycompa.

#### Ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia hepática

En pacientes con insuficiencia hepática leve y moderada, la dosis inicial de Fycompa es de 2 mg/día. Podrá aumentarse en incrementos de 2 mg/día a intervalos de 2 semanas como mínimo. La dosis máxima diaria recomendada en pacientes con insuficiencia hepática leve es de 6 mg/día, y en pacientes con insuficiencia hepática moderada es de 4 mg/día. No se recomienda el uso de Fycompa en pacientes con insuficiencia hepática severa.

#### Información posológica para pacientes con insuficiencia renal

Fycompa puede usarse en pacientes con insuficiencia renal moderada si son cuidadosamente monitoreados. Podrá considerarse una reducción de la dosis, en base a la respuesta clínica y tolerabilidad. No se recomienda el uso de Fycompa en pacientes con insuficiencia renal severa o en pacientes que reciben hemodiálisis.

#### Información posológica para pacientes de edad avanzada

En pacientes de edad avanzada, se recomienda un aumento de la dosis con un intervalo de 2 semanas como mínimo.

Condición de venta: Venta con fórmula médica.

Norma Farmacológica: 19.9.0.0.N10



Así mismo, la Sala recomienda aprobar el plan de gestión de riesgos-PGR versión 4.3 del producto Fycompa. De ser aprobada su comercialización, se solicita informar al grupo de farmacovigilancia la metodología a utilizar para implementar los cuestionarios anexados en la respuesta de auto, con el fin de dar cumplimiento a la medida de minimización planteada en el PGR versión 4.3.

Adicionalmente, la Sala considera que el interesado debe ajustar el inserto versión 1\_Basado en US PI Sep 2018 allegado mediante radicado No. 20181269257 en cuanto a la indicación y presentarlo 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.

### 3.1.1.3 TEGSEDI® INOTERSEN

Expediente : 20169458  
Radicado : 20191177518  
Fecha : 11/09/2019  
Interesado : PTC Therapeutics Colombia SAS

Composición:  
Cada mL contiene 200mg de Inotersen

Forma farmacéutica:  
Solución inyectable

Indicaciones:  
TEGSEDI es indicado para el tratamiento de la polineuropatía de la amiloidosis mediada por transtiretina hereditaria en adultos.

Contraindicaciones:

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes
- Recuento de plaquetas  $< 100 \times 10^9/l$  antes del tratamiento.
- Cociente proteína/creatinina en orina (CPCo)  $\geq 113 \text{ mg/mmol}$  (1 g/g) antes del tratamiento.
- Tasa de filtración glomerular estimada (TFGe)  $< 45 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ .
- Insuficiencia hepática grave.

Precauciones y advertencias:  
Trombocitopenia

Inotersen se asocia a reducciones en el recuento de plaquetas, lo que puede provocar trombocitopenia. Se deben controlar los recuentos de plaquetas cada 2 semanas durante el tratamiento con Inotersen, y durante 8 semanas tras la interrupción del tratamiento. Las recomendaciones para ajustar la frecuencia de los controles y la administración de Inotersen se especifican en la Tabla 1.

Se debe indicar a los pacientes que informen a su médico de inmediato si presentan cualquier signo de hemorragia inusual o prolongada (por ejemplo, petequias, hematomas espontáneos, hemorragia subconjuntival, hemorragias nasales), rigidez en el cuello o cefalea atípica severa.



Se debe tener cuidado especial en los pacientes de edad avanzada, los pacientes que toman medicamentos antitrombóticos, antiplaquetarios o medicamentos que pueden reducir el recuento plaquetario, y en los pacientes con antecedentes de hemorragias importantes.

#### Glomerulonefritis/deterioro de la función renal

Se ha producido glomerulonefritis en pacientes tratados con Inotersen. También, se ha observado deterioro de la función renal en algunos pacientes sin signos de glomerulonefritis.

Se debe controlar el CPCo y la TFG<sub>e</sub> cada 3 meses o con más frecuencia, según lo indicado desde el punto de vista clínico, en función de los antecedentes de nefropatía crónica y/o amiloidosis renal. Se debe controlar el CPCo y la TFG<sub>e</sub> durante 8 semanas tras la interrupción del tratamiento. A los pacientes con CPCo mayor o igual a dos veces el límite superior normal, o TFG<sub>e</sub> < 60 ml/min, confirmada en análisis repetidos, y en ausencia de una explicación alternativa, se les debe controlar cada 4 semanas.

En caso de una disminución de la TFG<sub>e</sub> >30%, en ausencia de una explicación alternativa, se debe contemplar interrumpir la administración de Inotersen mientras se realiza una evaluación más profunda de la causa.

En caso de CPCo  $\geq 2$  g/g (226 mg/mmol), confirmada en pruebas repetidas, se debe interrumpir la administración de Inotersen mientras se hace una evaluación más extensa para detectar glomerulonefritis aguda. Si se confirma la glomerulonefritis aguda, se debe interrumpir la administración de Inotersen de manera permanente. Si se descarta la glomerulonefritis, se puede retomar la administración si está clínicamente indicado, y después de la mejoría de la función renal.

Si se confirma un diagnóstico de glomerulonefritis, se debe contemplar el inicio temprano de terapia inmunosupresora.

Se debe tener precaución con los medicamentos nefrotóxicos y otros medicamentos que pueden alterar la función renal.

#### Deficiencia de vitamina A

En función del mecanismo de acción, se espera que el Inotersen reduzca los niveles plasmáticos de vitamina A (retinol) por debajo de los niveles normales.

Se deben corregir los niveles plasmáticos de vitamina A (retinol) por debajo del límite inferior normal, y cualquier síntoma ocular o signo de deficiencia de vitamina A se debe resolver antes de iniciar la administración de Inotersen.

Los pacientes que reciben Inotersen deben tomar suplementos orales de 3.000 UI de vitamina A por día, aproximadamente, a fin de reducir el riesgo potencial de toxicidad ocular por deficiencia de vitamina A. Se recomienda la derivación para evaluación oftalmológica si los pacientes presentan síntomas oculares coherentes con deficiencia de vitamina A, incluidos: reducción de la visión nocturna o ceguera nocturna, ojos secos persistentes, inflamación ocular, inflamación o ulceración de la córnea, engrosamiento de la córnea, perforación de la córnea.

Durante los primeros 60 días del embarazo, tanto los niveles demasiado elevados como demasiado bajos de vitamina A pueden estar asociados con un aumento del riesgo de malformación fetal. En consecuencia, se debe evitar un embarazo antes del inicio del tratamiento, y las mujeres en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos efectivos. Si una mujer tiene la intención de quedar embarazada, se debe interrumpir la administración de Inotersen y la suplementación de vitamina A, y se deben vigilar los niveles plasmáticos de

Acta No. 16 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

vitamina A y constatar que estos hayan retornado a los valores normales antes de intentar la concepción.

En caso de un embarazo no planificado, se debe interrumpir la administración de Inotersen. Debido a la vida media prolongada de Inotersen, se puede presentar un déficit de vitamina A incluso después de interrumpir el tratamiento. No se puede hacer ninguna recomendación sobre la continuación o interrupción de la administración de suplementos de vitamina A durante el primer trimestre de un embarazo no planificado. Si se continúa la suplementación de vitamina A, la dosis diaria no debe exceder las 3000 UI por día, dada la falta de datos que respalden dosis más elevadas. Posteriormente, se debe reanudar la suplementación de 3000 UI de vitamina A por día en el segundo y el tercer trimestre si los niveles plasmáticos de retinol todavía no han retornado a valores normales, debido al aumento del riesgo de deficiencia de vitamina A en el tercer trimestre.

Se desconoce si la suplementación de vitamina A en el embarazo será suficiente para prevenir la deficiencia de vitamina A si la mujer embarazada sigue recibiendo Inotersen. Sin embargo, es improbable que aumentar la suplementación de vitamina A a más de 3000 UI por día durante el embarazo corrija los niveles plasmáticos de retinol dado el mecanismo de acción del Inotersen, y puede resultar perjudicial para la madre y el feto.

Control del hígado

Se deben medir las enzimas hepáticas a los 4 meses del inicio del tratamiento con Inotersen, y a posteriori, de manera anual o con mayor frecuencia según esté clínicamente indicado, a fin de detectar casos de insuficiencia hepática.

Precauciones previas al inicio de la administración de Inotersen

Antes del tratamiento con Tegsedi se debe medir el recuento de plaquetas, la tasa de filtración glomerular estimada (TFGe), el cociente de proteína/creatinina en orina (CPCo) y las enzimas hepáticas.

En algunos pacientes se pueden producir incrementos transitorios en los niveles de CRP y plaquetas tras el inicio de la administración de Inotersen. Esta reacción por lo general se resuelve de manera espontánea después de unos días de tratamiento.

El tratamiento debe iniciarse y permanecer bajo la supervisión de un médico experimentado en el tratamiento de pacientes con amiloidosis familiar por transtiretina (ATTR).

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de Tegsedi sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante.

Reacciones adversas:  
Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas observadas de forma más frecuente durante el tratamiento con Inotersen fueron eventos relacionados con reacciones en la zona de inyección (50,9%). Otras reacciones adversas notificadas de forma más frecuente con Inotersen fueron náuseas (31,3%), anemia (27,7%), cefalea (23,2%), pirexia (19,6%), edema periférico (18,8%), escalofríos (17,9%), vómitos (15,2%), trombocitopenia (13,4%) y recuento de plaquetas disminuido (10,7%).

Tabla de reacciones adversas

Acta No. 16 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

La Tabla 2 presenta las reacciones adversas al medicamento (RAM) enumeradas según la clasificación por órganos o sistemas de MedDRA. Dentro de cada clasificación por órgano o sistema, los RAM están ordenados por frecuencia, con las reacciones más frecuentes en primer lugar. Dentro de cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas al medicamento se presentan en orden de gravedad decreciente. Además, la categoría de frecuencia correspondiente para cada RAM se basa en la siguiente convención: muy frecuente ( $\geq 1/10$ ); frecuente ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ); poco frecuente ( $\geq 1/1000$  a  $< 1/100$ ); raro ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1000$ ); muy raro ( $< 1/10.000$ ).

Tabla 2. Lista de reacciones adversas en estudios clínicos

| Clasificación por órganos y sistemas                                                 | Muy frecuente                                                                    | Frecuente                                                                                            |
|--------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Trastornos de la sangre y del sistema linfático                                      | Trombocitopenia<br>Anemia<br>Recuento de plaquetas disminuido                    | Eosinofilia                                                                                          |
| Trastornos del metabolismo y de la nutrición                                         |                                                                                  | Apetito disminuido                                                                                   |
| Trastornos del sistema nervioso                                                      | Cefalea                                                                          |                                                                                                      |
| Trastornos vasculares                                                                |                                                                                  | Hipotensión ortostática<br>Hipotensión<br>Hematoma                                                   |
| Trastornos gastrointestinales                                                        | Vómitos<br>Náuseas                                                               |                                                                                                      |
| Trastornos hepatobiliares                                                            |                                                                                  | Transaminasas elevadas                                                                               |
| Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo                                        |                                                                                  | Prurito<br>Erupción                                                                                  |
| Trastornos renales y urinarios                                                       |                                                                                  | Glomerulonefritis<br>Proteinuria<br>Fallo renal<br>Lesión renal aguda Insuficiencia renal            |
| Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración                    | Pirexia<br>Escalofríos<br>Reacciones en la zona de inyección<br>Edema periférico | Enfermedad similar a la gripe<br>Hinchazón periférica<br>Cambio de color en el lugar de la inyección |
| Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos |                                                                                  | Contusión                                                                                            |

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Reacciones en la zona de inyección

Los eventos observados de manera más frecuente incluyeron acontecimientos asociados con reacciones en la zona de inyección (que incluyen dolor, eritema, prurito, hinchazón, erupción, induración, hematomas y hemorragia la zona de inyección). Estos eventos por lo general son autolimitados o bien pueden manejarse con tratamiento sintomático.

Trombocitopenia

El Inotersen se asocia a reducciones en el recuento de plaquetas, lo que puede provocar trombocitopenia. En el estudio de fase 3 NEURO-TTR, se observaron reducciones en el recuento de plaquetas por debajo de lo normal ( $140 \times 10^9/l$ ) en el 54% de los pacientes tratados con Inotersen y 13% de los pacientes con placebo; se observaron reducciones a menos de  $100 \times 10^9/l$  en el 23% de los pacientes tratados con Inotersen y el 2% de los pacientes que recibían placebo; se observaron recuentos de plaquetas confirmados de  $< 75 \times 10^9/l$  en 10,7% de los pacientes tratados con Inotersen. Tres pacientes (3%) presentaron recuentos de plaquetas  $< 25 \times 10^9/l$ ; uno de estos pacientes sufrió una hemorragia intracraneal mortal. Se debe controlar a los pacientes para detectar trombocitopenia durante el tratamiento con Inotersen.

Acta No. 16 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

Glomerulonefritis/deterioro de la función renal

Se debe controlar a los pacientes para detectar signos de aumento de proteinuria y reducción en la TFGe durante el tratamiento con Inotersen.

Immunogenicidad

En el estudio pivotal de fase 2/3, 30,4% de los pacientes tratados con Inotersen fueron positivos para anticuerpos antifármaco tras 15 meses de tratamiento. El desarrollo de anticuerpos contra Inotersen se caracterizó por un inicio tardío (mediana del inicio > 200 días) y baja titulación (mediana de titulación máxima de 284 en el estudio pivotal). No se observó ningún efecto sobre las propiedades farmacocinéticas (Cmax, ABC o vida media) ni la eficacia del Inotersen en presencia de anticuerpos antifármaco, pero los pacientes con anticuerpos antifármaco tuvieron más reacciones en la zona de inyección.

Interacciones:

Se debe tener cuidado con los medicamentos antitrombóticos, antiplaquetarios y los medicamentos que puedan reducir el recuento de plaquetas, por ejemplo ácido acetilsalicílico, clopidogrel, warfarina, heparina, heparinas de bajo peso molecular, inhibidores del factor Xa como rivaroxabán y apixabán, e inhibidores de la trombina, como dabigatrán.

Se debe tener cuidado con el uso concomitante de medicamentos nefrotóxicos y otros medicamentos que pueden afectar la función renal, como sulfonamidas, antagonistas de aldosterona, anilidas, alcaloides opiáceos naturales y otros opioides. Si bien el análisis farmacocinético poblacional no identificó efectos clínicamente relevantes de algunos medicamentos nefrotóxicos sobre el aclaramiento del Inotersen ni sobre el potencial para afectar la función renal, no se ha realizado una evaluación sistemática de la administración conjunta de Inotersen y medicamentos potencialmente nefrotóxicos.

Incompatibilidades

En ausencia de estudios de compatibilidad, este medicamento no debe mezclarse con otros.

Vía de administración: Subcutánea

Dosificación y Grupo etario:  
Posología

La dosis recomendada es 284 mg de Inotersen en inyección por vía subcutánea. Las dosis se deben administrar una vez por semana. Para una administración regular, se debe indicar a los pacientes que recibirán la inyección el mismo día de cada semana.

Ajuste de dosis en caso de reducción en el recuento de plaquetas

Inotersen se asocia a reducciones en el recuento de plaquetas, lo que puede dar lugar a trombocitopenia. El intervalo de administración se deber ajustar en función de los valores de laboratorio de la siguiente manera:

Tabla 1. Control del recuento de plaquetas y recomendaciones de tratamiento con Inotersen

| Recuento de plaquetas (x10 <sup>9</sup> /l) | Frecuencia del control                                                                                                                                                                                            | Posología                                                                                                                                                                                                                                                                           |
|---------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| > 100                                       | Cada 2 semanas                                                                                                                                                                                                    | Se debe continuar la administración semanal                                                                                                                                                                                                                                         |
| ≥ 75 a < 100*                               | Cada semana                                                                                                                                                                                                       | Se debe reducir la frecuencia de administración a 284 mg cada 2 semanas                                                                                                                                                                                                             |
| < 75*                                       | Dos veces por semana hasta obtener 3 valores sucesivos superiores a 75, luego control semanal.                                                                                                                    | Se debe interrumpir la administración hasta alcanzar 3 valores sucesivos > 100. Al reiniciar el tratamiento se debe reducir la frecuencia de administración a 284 mg cada 2 semanas.                                                                                                |
| < 50†‡                                      | Dos veces por semana hasta obtener 3 valores sucesivos superiores a 75, luego control semanal.<br>Contemplar un control más frecuente si hay otros factores de riesgo para hemorragia.                            | Se debe interrumpir la administración hasta obtener 3 valores sucesivos > 100. Al reiniciar el tratamiento se debe reducir la frecuencia de administración a 284 mg cada 2 semanas.<br>Contemplar la administración de corticoides si hay otros factores de riesgo para hemorragia. |
| < 25†                                       | A diario hasta obtener 2 valores sucesivos superiores a 25. Luego controlar dos veces por semana hasta obtener 3 valores sucesivos superiores a 75. Después, control semanal hasta que los valores sean estables. | Se debe suspender el tratamiento.<br>Se recomiendan corticosteroides.                                                                                                                                                                                                               |

\* Si el análisis posterior confirma el resultado del análisis inicial, entonces se debe ajustar la frecuencia del control y la administración según lo recomendado en la tabla.

‡ Otros factores de riesgo para hemorragias incluyen edad >60 años, recibir medicamentos anticoagulantes o antiplaquetarios, y/o antecedentes de hemorragias importante.

† Se recomienda insistentemente que, salvo que los corticosteroides estén contraindicados, el paciente reciba tratamiento con glucocorticoides para revertir la disminución de plaquetas. Los pacientes que suspendan la administración de Inotersen por recuentos de plaquetas inferiores a 25 x 10<sup>9</sup>/l no reiniciarán el tratamiento.

Omisión de dosis

Si se omite una dosis de Inotersen, entonces se debe administrar la dosis siguiente lo más pronto posible, salvo que la próxima dosis programada sea en dos días, en cuyo caso se debe saltar la dosis omitida y se administrará la dosis siguiente conforme a lo programado.

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada

No se requiere un ajuste de la dosis en los pacientes de 65 o más años de edad.

Insuficiencia renal

No se requiere un ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal leve a moderada . No se debe utilizar Inotersen en pacientes con un cociente de proteína/creatinina en orina (CPCo) ≥ 113 mg/mmol (1 g/g) o una tasa de filtración glomerular estimada (TFGe) < 45 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>.



Dado el riesgo de glomerulonefritis y el posible deterioro de la función renal, se debe vigilar el CPCo y la TFGe durante el tratamiento con Inotersen. Si se confirma glomerulonefritis aguda, se debe contemplar la interrupción del tratamiento permanente.

#### Insuficiencia hepática

No se requiere un ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve a moderada.

No se debe utilizar Inotersen en pacientes con insuficiencia hepática grave.

#### Pacientes que se someten a trasplante hepático

El Inotersen no ha sido evaluado en pacientes que se someten a trasplante hepático. En consecuencia, se recomienda interrumpir la administración de Inotersen en los pacientes que se someten a trasplante hepático.

#### Población pediátrica

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

#### Forma de administración

Solo para vía subcutánea.

La primera inyección administrada por el paciente o cuidador se debe realizar bajo la guía de un profesional sanitario debidamente cualificado. Se debe enseñar a los pacientes y/o cuidadores la administración por vía subcutánea de Tegsedi.

Las zonas para la inyección incluyen el abdomen, la parte superior del muslo o el área externa de la parte superior del brazo. Es importante rotar las zonas de inyección. Si se inyecta en la parte superior del brazo, la inyección se debe administrar por otra persona. Se debe evitar inyectar en la cintura u otras zonas donde se podría producir presión o roce de la ropa. Tegsedi no se debe inyectar en áreas con enfermedad o lesiones de la piel. También, se deben evitar los tatuajes y cicatrices.

Antes de la inyección se debe dejar que la jeringa precargada alcance la temperatura ambiente. Se debe retirar de la nevera como mínimo 30 minutos antes de usarla. No se debe utilizar ningún otro método para calentarla.

#### Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Tegsedi se debe inspeccionar visualmente antes de utilizarlo. La solución debe ser transparente, de incolora a amarillo pálido. Si la solución está turbia o contiene partículas visibles, no se debe inyectar el contenido.

Cada jeringa precargada se debe utilizar una sola vez, y luego, para su eliminación, se colocará en un contenedor para desechar objetos punzantes.

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

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

- Evaluación farmacológica
- Declaración de nueva entidad química, con protección de datos bajo el decreto 2085 de 2002.
- Inserto versión CCDS v.01\_IAP\_v.0619 allegado mediante radicado No. 20191177518
- Información para prescribir versión CCDS v.01\_IAP\_v.0619 allegado mediante radicado No. 20191177518

**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 debe:

1. Explicar el número de muertes mayor en el grupo que recibió el medicamento desde el inicio y qué análisis realizan de estas muertes para justificar balance beneficio/riesgo favorable y cómo afecta esto la esperanza de vida de los pacientes.
2. Explicar las diferentes tasas de abandono de 26 de 113 (23%) vs. 8 de 60 (13.3%) y como se relaciona esto con el riesgo de sesgo de desgaste.
3. Teniendo en cuenta la naturaleza de la enfermedad, cuyo tratamiento final se fundamenta en el trasplante hepático, explicar el impacto sobre esta última terapia ya sea para evitar o retrasar el trasplante de hígado ó incrementar un riesgo de rechazo evitando de esta manera un tratamiento definitivo.
4. Teniendo en consideración que durante las primeras 65 semanas, el deterioro del puntaje en la variable principal fue de 4.16 en el grupo que recibió tratamiento y que en las siguientes 12 semanas, el deterioro pasó de 3.58 a 7.13 (diferencia de 3.55), estos datos sugieren una rápida disminución del efecto favorable del medicamento en esta variable (mNIS+7), por lo tanto la Sala le solicita al interesado allegar datos de mayor tiempo de seguimiento para evaluar esta tendencia, así como la interpretación que hace de estos resultados.
5. Explicar cuál puede ser el impacto a mediano y largo plazo de los títulos de ADA y su incidencia en la eficacia y seguridad.

Así mismo, en cuanto al plan de gestión de riesgos (PGR), se deben aclarar los aspectos que se relacionarán y detallarán en el acto administrativo.

**3.1.1.4**            **VITRAKVI 25 mg Cápsulas**  
                         **VITRAKVI 100 mg Cápsulas**  
                         **VITRAKVI 20 mg/mL Solución oral**

Expediente        : 20167864  
Radicado           : 20191154500  
Fecha               : 12/08/2019  
Interesado        : Bayer S.A.

Composición:  
Cada cápsula contiene sulfato de larotrectinib, equivalente a 25 mg de Larotrectinib.  
Cada cápsula contiene sulfato de larotrectinib, equivalente a 100 mg de Larotrectinib.  
Cada ml de solución oral contiene sulfato de larotrectinib, equivalente a 20 mg de Larotrectinib

Acta No. 16 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Forma farmacéutica:

Capsula  
Solución oral

Indicaciones:

Vitrakvi está indicado para el tratamiento de pacientes adultos y pediátricos con tumores sólidos localmente avanzados o metastásicos que albergan una fusión del gen NTRK.

Contraindicaciones:

Ninguna

Precauciones y advertencias:

Reacciones neurológicas

Se reportaron reacciones neurológicas como mareos, trastornos de la marcha y parestesia en pacientes que recibían larotrectinib. La mayoría de las reacciones neurológicas aparecieron por primera vez en los primeros tres meses de tratamiento.

Advertir a los pacientes sobre conducir y usar máquinas hasta que estén razonablemente seguros de que el tratamiento con Vitrakvi no les afecta negativamente. Se debe considerar la posibilidad de detener, reducir o suspender la dosis de Vitrakvi dependiendo de la gravedad y persistencia de estos síntomas.

Elevaciones de transaminasas

Se reportó un aumento de ALT y AST en pacientes que recibían larotrectinib. La mayoría de los aumentos de ALT y AST ocurrieron en los primeros 3 meses de tratamiento.

Monitorear la función hepática, incluyendo las evaluaciones de ALT y AST, antes de la primera dosis y cada mes durante los primeros 3 meses de tratamiento, luego periódicamente durante el tratamiento, con pruebas más frecuentes en pacientes que desarrollen elevaciones de transaminasas. Se debe considerar la posibilidad de detener, reducir o suspender la dosis de Vitrakvi dependiendo de la gravedad y persistencia de la elevación de transaminasas.

Reacciones adversas:

Resumen del perfil de seguridad

La seguridad de Vitrakvi fue evaluada en 176 pacientes (población de seguridad general) con tumores sólidos localmente avanzados o metastásicos, independientemente del estado de fusión del gen NTRK, que recibieron al menos una dosis de Vitrakvi en uno de los tres ensayos clínicos, Estudios 1, 2 ("NAVIGATE") y 3 ("SCOUT"). La mayoría (80%) de los pacientes adultos (mayores de 18 años de edad) recibieron 100 mg de Vitrakvi dos veces al día como dosis inicial. Se evaluaron tres niveles de dosis pediátricas y 65% de los pacientes pediátricos recibieron una dosis inicial de 100 mg/m<sup>2</sup> (con un máximo de 100 mg) dos veces al día. La mediana de tiempo del tratamiento para la población general de seguridad fue de 3.7 meses (intervalo: de 0.03 a 35.2).

Las características generales de la población de seguridad estaban compuestas por pacientes con una mediana de edad de 51 años (intervalo: 0.1, 82) y 25% de los pacientes eran pacientes pediátricos.

Acta No. 16 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

Las reacciones adversas a Vitrakvi reportadas con mayor frecuencia fueron fatiga, náuseas, mareos, vómitos, anemia y estreñimiento.

La mayoría de las reacciones adversas fueron de grado 1 o 2. Los grados más altos reportados con Vitrakvi fueron: aumento de ALT y disminución del recuento de neutrófilos de grado 4 y anemia de grado 3, fatiga, mareos, trastornos de la marcha, parestesia, náuseas, vómitos, estreñimiento, mialgias y aumento de peso. No hubo reacciones adversas letales.

La suspensión permanente de Vitrakvi respecto a los eventos adversos que aparecen durante el tratamiento atribuidos al fármaco en estudio se produjo en 3% de los pacientes (aumento de ALT, aumento de AST, debilidad muscular, náuseas, fístula enterocutánea, elevación de lipasas y elevación de amilasas). La mayoría de los eventos que conllevaron a la reducción de la dosis ocurrieron en los primeros tres meses de tratamiento.

Lista tabulada de reacciones adversas

Las reacciones adversas al medicamento reportadas en los ensayos clínicos en pacientes tratados con Vitrakvi se muestran en la Tabla 2. Estas se clasifican de acuerdo con la Clasificación por órganos y sistemas (MedDRA versión 21.0). El término en MedDRA más apropiado se utiliza para describir cierta reacción, sus sinónimos y padecimientos relacionados.

Las reacciones adversas al medicamento se agrupan según su frecuencia. Los grupos de frecuencias se definen mediante la siguiente convención:

- Muy común (≥1/10)
- Común (de ≥1/100 a <1/10)
- Poco común (de ≥1/1,000 a <1/100)
- Raro (de ≥ 1/10,000 a < 1/1,000)
- Muy raro (<1/10,000)

Dentro de cada grupo de frecuencias, los efectos adversos se presentan por orden de gravedad decreciente.

Tabla 2: Reacciones adversas al medicamento reportadas en ensayos clínicos en pacientes tratados con Vitrakvi (análisis combinado)

| Clasificación por órganos y sistemas                              | Muy común<br>(≥1/10)                |                                       |
|-------------------------------------------------------------------|-------------------------------------|---------------------------------------|
|                                                                   | Común<br>(de ≥1/100 a <1/10)        |                                       |
| Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración | Fatiga                              |                                       |
| Trastornos del sistema nervioso                                   | Mareos                              | Trastornos de la marcha<br>Parestesia |
| Trastornos gastrointestinales                                     | Náuseas<br>Vómitos<br>Estreñimiento | Disgeusia                             |
| Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo            | Mialgia<br>Debilidad muscular       |                                       |
| Trastornos de la sangre y del sistema linfático                   | Anemia                              |                                       |
| Exploraciones complementarias                                     | Aumento de peso                     |                                       |

Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

Reacciones neurológicas

En la base de datos de seguridad general (N=176), la reacción neurológica observada de grado máximo fue de grado 3 que se observó en seis (3%) pacientes e incluyó mareos, trastornos de la marcha y parestesia (1% cada uno). Las reacciones de grado 2 aparecieron en menos de 5% de los pacientes y los eventos de grado 1 representaron la mayoría de los eventos reportados. No se reportaron eventos de grado 4. Las reacciones neurológicas que conllevaron a la modificación de la dosis incluyeron mareos (5 pacientes) y trastornos de la marcha (1 paciente). Ninguna de estas reacciones adversas llevó a la suspensión del tratamiento. En todos los casos, los pacientes con evidencia de actividad antitumoral que

requirieron una reducción de la dosis pudieron continuar la dosificación a una dosis y/o horario reducidos.

Elevaciones de transaminasas

En la base de datos de seguridad general (N=176), la elevación de transaminasas observada de grado máximo fue el aumento de ALT de grado 4 en 1 paciente (1%) y los aumentos de ALT y AST de grado 3 en 5 (3%) pacientes para cada uno. La mayoría de las elevaciones de grado 3 fueron transitorias, apareciendo en los ciclos 1-2 de los tratamientos y resolviéndose a grado 1 en los ciclos 3-4. Se observaron aumentos de ALT y AST de grado 2 en 7 (4%) y 8 (5%) pacientes, respectivamente, y aumentos de ALT y AST de grado 1 en 32 (18%) pacientes para cada uno. La mayoría de los aumentos de transaminasas de grado 1 y 2 no empeoraron con dosis continuas no modificadas.

Los aumentos de ALT y AST que llevaron a modificaciones de dosis ocurrieron en 9 (5%) pacientes y 8 (5%) pacientes, respectivamente.

Anomalías en las pruebas de laboratorio

Las reacciones adversas relevantes para el laboratorio que cumplen los criterios internos de RAM se muestran en la Tabla 3 respecto a las anomalías de laboratorio.

Tabla 3: Anomalías de laboratorio basadas en los informes de laboratorio

| Parámetros de laboratorio (SOC/PT)                 | Conjunto de análisis de seguridad general<br>N=176, n (%) |         |                    |                    |                  |
|----------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------|---------|--------------------|--------------------|------------------|
|                                                    | Grado 1                                                   | Grado 2 | Grado 3            | Grado 4            | Todos los grados |
| Exploraciones complementarias                      |                                                           |         |                    |                    |                  |
| Aumento de <u>aspartato aminotransferasa</u> (AST) | 79 (45)                                                   | 12 (7)  | 6 (3)              | 0                  | 97 (55)          |
| Aumento de <u>alanina aminotransferasa</u> (ALT)   | 76 (43)                                                   | 12 (7)  | 4 (2) <sup>a</sup> | 1 (1) <sup>a</sup> | 93 (53)          |
| Aumento de fosfatasa alcalina en sangre            | 64 (36)                                                   | 15 (9)  | 6 (3)              | 0                  | 85 (48)          |
| Trastornos de la sangre y del sistema linfático    |                                                           |         |                    |                    |                  |
| Disminución del recuento de neutrófilos            | 13 (7)                                                    | 18 (10) | 9 (5)              | 4 (2)              | 44 (25)          |
| Disminución del recuento de leucocitos             | 42 (24)                                                   | 14 (8)  | 2 (1)              | 1 (1)              | 59 (33)          |

Incluye anomalías de laboratorio que fueron reportadas como relacionadas con el tratamiento en al menos 5% de los pacientes. Los datos se basan en el grado máximo de toxicidad reportado durante el estudio, incluyendo pacientes que no tuvieron cambios con respecto al grado inicial.  
<sup>a</sup> En el momento del corte de datos (19 DE FEBRERO DE 2018) se reportó un grado 4 de eventos adversos que aparecen durante el tratamiento de ALT elevada en el paciente 101-025; sin embargo, los datos crudos de laboratorio correspondientes reportados en ese momento equivalían a una elevación de ALT de grado 3. El valor de laboratorio correcto correspondiente que equivale a una ALT de grado 4 ha sido actualizado y se refleja en esta tabla.  
No se produjeron eventos de grado 5.  
(NCI CTCAE) versión 4.03  
Abreviaturas: ALT = alanina aminotransferasa; AST = aspartato aminotransferasa

Información adicional sobre poblaciones especiales

Pacientes pediátricos

De los 176 pacientes tratados con Vitrakvi, 44 (25%) tenían entre 28 días y 18 años de edad. El perfil de seguridad en la población pediátrica (< 18 años) fue congruente en los tipos de eventos adversos reportados con los observados en la población adulta. La mayoría de las reacciones adversas fueron de gravedad grado 1 o 2 y se resolvieron sin una modificación o suspensión de la dosis de Vitrakvi. Las reacciones adversas de náuseas (18% frente a 15% en adultos), vómitos (14% frente a 10% en adultos), estreñimiento (14% frente a 11% en adultos), disminución del recuento de leucocitos (18% frente a 2% en adultos), disminución del recuento de neutrófilos (18% frente a 1% en adultos), anemia (18% frente a 8% en adultos) y elevación de transaminasas (ALT 36% frente a 17% en adultos y AST 34% frente a 16% en adultos) fueron más frecuentes en pacientes pediátricos comparadas con las de los adultos. La mayoría de estas reacciones adversas fueron reportadas asociadas con una infección viral concurrente y lesión de la médula ósea por quimioterapia sistémica previa. Las elevaciones de las enzimas hepáticas en niños menores de 1 año de edad pueden deberse a la inmadurez de la función hepática. El aumento de peso también fue más frecuente en el



grupo de edad < 18 años que en los adultos (18-65 años de edad) (23% frente a 12%, respectivamente); sin embargo, esto puede explicarse debido al crecimiento y desarrollo normal y la normalización de los valores iniciales bajos con mejoría clínica.

#### Pacientes geriátricos

De los 176 pacientes en la población general de seguridad que recibieron Vitrakvi, 38 (22%) eran  $\geq 65$  años de edad y 9 (5%) pacientes eran  $\geq 75$  años de edad. El perfil de seguridad en pacientes geriátricos ( $\geq 65$  años) es congruente con el observado en pacientes más jóvenes (< 65 años). Las reacciones adversas de fatiga, anemia y estreñimiento fueron más frecuentes en pacientes  $\geq 65$  años de edad.

#### Interacciones:

##### Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

##### Efectos de otros agentes sobre larotrectinib

Larotrectinib es un sustrato del citocromo P450 (CYP) 3A, glucoproteína P (P-gp) y proteína de resistencia del cáncer de mama (BCRP). La administración conjunta de Vitrakvi con fuertes inhibidores de CYP3A e inhibidores de P-gp y BCRP aumenta las concentraciones plasmáticas de larotrectinib. Tener cuidado con el tratamiento concomitante de fuertes inhibidores de CYP3A, P-gp y BCRP (por ejemplo: atazanavir, claritromicina, indinavir, itraconazol, ketoconazol, nefazodona, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, telitromicina, troleandomicina o voriconazol) y monitorear a los pacientes para detectar reacciones adversas. Evitar consumir toronja o jugo de toronja, ya que también pueden aumentar las concentraciones plasmáticas de larotrectinib.

La administración conjunta de Vitrakvi con fuertes inductores de CYP3A y P-gp disminuye las concentraciones plasmáticas de larotrectinib. Evitar el uso concomitante de fuertes inductores de CYP3A y P-gp (por ejemplo: carbamazepina, fenobarbital, fenitoína, rifabutina, rifampina o hierba de San Juan).

##### Efecto de inhibidores de CYP3A, P-gp y BCRP sobre larotrectinib

Los datos clínicos en sujetos adultos sanos indican que la administración conjunta de una dosis única de 100 mg de Vitrakvi con 200 mg de itraconazol (un fuerte inhibidor de CYP3A e inhibidor de P-gp y BCRP) una vez al día durante 7 días aumentó la  $C_{máx}$  y el ABC de larotrectinib en 2.8 veces y 4.3 veces, respectivamente.

Los datos clínicos en sujetos adultos sanos indican que la administración conjunta de una dosis única de 100 mg de Vitrakvi con una dosis única de 600 mg de rifampina (un inhibidor de P-gp y BCRP) aumentó la  $C_{máx}$  y el ABC de larotrectinib en 1.8 y 1.7 veces, respectivamente.

##### Efecto de inductores de CYP3A y P-gp sobre larotrectinib

Los datos clínicos en sujetos adultos sanos indican que la administración conjunta de una dosis única de 100 mg de Vitrakvi con 600 mg de rifampina (un fuerte inductor de CYP3A y P-gp) dos veces al día durante 11 días redujo la  $C_{máx}$  y el ABC de larotrectinib en 81% y 71%, respectivamente.

#### Efectos de larotrectinib sobre otros agentes

##### Efecto de larotrectinib sobre sustratos de CYP3A

Larotrectinib inhibe levemente CYP3A tanto *in vitro* como *in vivo*. Tener cuidado con el uso concomitante de sustratos de CYP3A con un intervalo terapéutico estrecho (por ejemplo: alfentanilo, ciclosporina, dihidroergotamina, ergotamina, fentanilo, pimozida, quinidina, sirolimús o tacrolimús) en pacientes que toman Vitrakvi. Si se requiere el uso concomitante de estos sustratos de CYP3A con un intervalo terapéutico estrecho en pacientes que toman

Vitrakvi, puede ser necesario modificar la dosis de los sustratos de CYP3A debido a reacciones adversas.

Los datos clínicos en sujetos adultos sanos indican que la administración conjunta de Vitrakvi (100 mg dos veces al día durante 10 días) aumentó la  $C_{máx}$  y el ABC de midazolam oral 1.7 veces en comparación con midazolam solo, lo que sugiere que larotrectinib es un leve inhibidor de CYP3A.

Vía de administración: Oral

Dosificación y Grupo etario:  
Posología y forma de administración

Confirmar la presencia de una fusión del gen NTRK en una muestra del tumor antes de iniciar el tratamiento con Vitrakvi

Forma de administración

Para uso oral

Vitrakvi está disponible en forma de cápsula o solución oral con una biodisponibilidad oral equivalente, y puede utilizarse indistintamente.

Cápsula

Se debe aconsejar al paciente que trague la cápsula entera con una gran cantidad de agua. La cápsula no debe abrirse, masticarse ni triturarse.

Solución oral

Administrar la solución oral por vía oral o enteral mediante sonda nasogástrica o gástrica con una jeringa dosificadora.

Esquema de dosificación

Adultos

La dosis recomendada de Vitrakvi en adultos es de 100 mg por vía oral, dos veces al día hasta que el paciente ya no se beneficie clínicamente del tratamiento o hasta que se produzca una toxicidad inaceptable.

Pediátrico

La dosis en pacientes pediátricos se basa en la superficie corporal (BSA). La dosis recomendada de Vitrakvi en pacientes pediátricos (de 1 mes a 18 años de edad) es de 100 mg/m<sup>2</sup> por vía oral, dos veces al día con un máximo de 100 mg por dosis hasta que el paciente ya no se beneficie clínicamente del tratamiento o hasta que se produzca una toxicidad inaceptable.

Administrar Vitrakvi con o sin alimentos.

Si el paciente vomita después de tomar una dosis, no debe tomar una dosis adicional para compensar por los vómitos. Si se omite una dosis, el paciente no debe tomar dos dosis al mismo tiempo para compensar la dosis omitida. Los pacientes deben tomar la siguiente dosis a la próxima hora programada.

Modificación de dosis

Las modificaciones de dosis recomendadas para Vitrakvi se presentan en la Tabla 1.

Tabla 1: Modificaciones de dosis recomendadas para reacciones adversas

| Modificación de dosis     | Adulto                 | Pediatrico                                                 |
|---------------------------|------------------------|------------------------------------------------------------|
| 1.ª Modificación de dosis | 75 mg dos veces al día | 75 mg/m² dos veces al día con un máximo de 75 mg por dosis |
| 2.ª Modificación de dosis | 50 mg dos veces al día | 50 mg/m² dos veces al día con un máximo de 50 mg por dosis |
| 3.ª Modificación de dosis | 100 mg una vez al día  | 25 mg/m² dos veces al día con un máximo de 25 mg por dosis |
| 4.ª Modificación de dosis | 50 mg una vez al día   | 10 mg/m² dos veces al día con un máximo de 10 mg por dosis |
| 5.ª Modificación de dosis | Detener el tratamiento | Detener el tratamiento                                     |

En todas las reacciones adversas de grado 2, puede ser apropiado continuar la dosificación a pesar de la toxicidad, aunque se recomienda una estrecha vigilancia para asegurar que ésta no empeore.

A los pacientes con ALT de grado 2 y/o aumentos de AST [según la definición de los Criterios de Terminología Común para Eventos Adversos del Instituto Nacional del Cáncer (NCI CTCAE)] se les debe dar seguimiento con evaluaciones seriadas de laboratorio cada una o dos semanas después de la observación de la toxicidad de grado 2 para establecer si se requiere una suspensión o reducción de la dosis.

En una reacción adversa ≥ grado 3 considerar la suspensión de la dosis de Vitrakvi y reevaluar con regularidad al menos semanalmente. Vitrakvi se puede detener hasta por 4 semanas para permitir la recuperación al grado 1 o de vuelta al valor de referencia y reanudarlo con una dosis reducida.

Información adicional sobre poblaciones especiales

Pacientes con insuficiencia hepática

Los datos clínicos de un estudio farmacocinético indican que la exposición al larotrectinib aumentó en pacientes con insuficiencia hepática hasta 3.2 veces. No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática.

Pacientes con insuficiencia renal

Los datos clínicos de un estudio farmacocinético indican que la exposición al larotrectinib aumentó 1.46 veces en pacientes con nefropatía terminal. No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal.

Condición de venta:  
Venta con fórmula médica  
Uso Institucional

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

- Evaluación farmacológica
- Declaración de nueva entidad química, con protección de datos bajo el decreto 2085 de 2002.
- Inserto basado en CCDS Versión 01/29 Ago 2018 allegado mediante radicado No. 20191154500

Acta No. 16 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

- Información para prescribir basado en CCDS Versión 01/29 Ago 2018 allegado mediante radicado No. 20191154500

**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:

1. Allegar información de los estudios en curso con resultados más maduros y desenlaces de relevancia clínica (sobrevida global y/o calidad de vida).

Lo anterior teniendo en cuenta que los estudios 1 y 2 se encuentran en curso, y por tanto, no se presenta un informe final que permita caracterizar de una manera adecuada la magnitud y la duración del efecto en los pacientes que lograron una respuesta completa o parcial. Adicionalmente, el interesado expresa que reserva la presentación de los resultados en la variable tasa de respuesta general (ORR) valorada por un comité independiente para la versión final del estudio, por tanto la Sala considera necesario esperar la presentación de dichos resultados para hacer una evaluación adecuada del estudio.

2. Allegar información clínica de pacientes pediátricos con tumores sólidos que expresen la proteína de fusión NTRK en relación con el riesgo potencial de efectos adversos a largo plazo en el crecimiento y desarrollo.

3. Aclarar la indicación solicitada, dado que no se ajusta a las características de los pacientes incluidos en los estudios allegados, las cuales corresponden a pacientes con enfermedad localmente avanzada, metastásica o cuya resección quirúrgica genera una elevada morbilidad y con ausencia de opciones terapéuticas satisfactorias.

4. Aclarar las discrepancias entre la información farmacológica solicitada y la que se encuentra aprobada en agencias de referencia en relación a los siguientes ítems:

- Ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia hepática.
- Ajuste de dosis en pacientes con eventos adversos.
- Precauciones y advertencias.
- Reacciones adversas reportadas en ensayos clínicos.
- Descripción de reacciones adversas seleccionadas.

Así mismo, en cuanto al plan de gestión de riesgos (PGR), se deben aclarar los aspectos que se relacionarán y detallarán en el acto administrativo.

**3.1.1.5      CEVIMELINA CLORHIDRATO**

Expediente       : 20127530  
Radicado         : 2017067913 / 2017144377 / 20181122331 / 20181257530  
Fecha            : 14/12/2018  
Interesado       : The Labs S.A.S

Composición:  
Cada cápsula contiene 30mg de Cevimelina Clorhidrato

Forma farmacéutica: Cápsulas

Indicaciones:

Acta No. 16 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- Tratamiento de los síntomas de boca seca y ojo seco en pacientes con síndrome de Sjögren.
- Tratamiento de los pacientes con boca seca (Xerostomía) secundaria a radioterapia por cáncer de cabeza y/o cuello

Contraindicaciones: Cevimelina está contraindicada en pacientes con asma no controlada, hipersensibilidad conocida a cevimelina, y cuando la miosis es indeseable, por ejemplo, en la iritis aguda y en el glaucoma de ángulo estrecho. Embarazo y lactancia.

Precauciones y advertencias:

- La toxicidad se caracteriza por exageración de efectos parasimpatomiméticos que pueden incluir: dolor de cabeza, alteración visual, lagrimeo, sudoración, dificultad respiratoria, espasmo gastrointestinal, náuseas, vómitos, diarrea, bloqueo auriculoventricular, taquicardia, bradicardia, hipotensión, hipertensión, shock, confusión mental, arritmia cardíaca y temblores.
- Administrar con precaución a pacientes con antecedentes de nefrolitiasis o colelitiasis. Las contracciones de la vesícula biliar o del músculo liso biliar podrían precipitar colecistitis, colangitis y obstrucción biliar. Un aumento en el tono del músculo liso ureteral podría teóricamente precipitar cólico renal o reflujo ureteral en pacientes con nefrolitiasis.

Reacciones Adversas:

En estudios de seguridad en pacientes con xerostomía secundaria a radioterapia por cáncer de cabeza y/o cuello, cevimelina se administró a 274 pacientes en dos estudios de un total de 570 pacientes enrolados. El efecto adverso relacionado más frecuente con el tratamiento fue incremento de la sudoración, que se reportó en un 18-19%. La incidencia de los efectos adversos en ambos estudios fue de 41.6% vs. 17.4 de placebo y de 38 vs. 18.6% de placebo, respectivamente. La mayoría de los efectos adversos fueron de intensidad leve a moderada. Los efectos adversos que ocurrieron en al menos el 5% de los pacientes, fueron: dolor de cabeza, fatiga, aumento de la sudoración, eventos gastrointestinales como dolor abdominal, diarrea dispepsia, náusea, estreñimiento, ERGE, infecciones de VRS, rinitis, otros como mareo.

Cevimelina se administró a 1.777 pacientes durante ensayos clínicos en todo el mundo, incluyendo pacientes con síndrome de Sjögren y pacientes con otras condiciones.

En los estudios controlados con placebo en pacientes con síndrome de Sjögren en EE.UU., 320 pacientes recibieron cevimelina a dosis de 15 mg tid a 60 mg tid, de los cuales el 93% eran mujeres y el 7% hombres.

La distribución demográfica fue de 90% caucásicos, 5% hispanos, 3% afroamericanos y 2% de otras etnias. En estos estudios, el 14,6% de los pacientes interrumpieron el tratamiento con cevimelina debido a eventos adversos.

Los siguientes eventos fueron reportados en pacientes con síndrome de Sjögren en la incidencia de <3% y ≥1%:

Estreñimiento, temblores, visión anormal, hipertonía, edema periférico, dolor de pecho, mialgia, fiebre, anorexia, dolor en los ojos, la boca dolor de oído, seca, vértigo, dolor de la glándula salival, prurito, síntomas similares a la influenza, infección ocular, dolor postoperatorio, vaginitis, trastorno de la piel, depresión, hipo, hiporreflexia, infección por hongos, sialadenitis, otitis media, erupción eritematosa, neumonía, edema, agrandamiento de las glándulas salivales, alergia, reflujo gastroesofágico, anormalidad ocular, migraña, trastornos dentales, epistaxis, flatulencia, dolor de muelas, estomatitis ulcerativa, anemia,



hipoestesia, cistitis, calambres en las piernas, absceso, eructos, moniliasis, palpitaciones, aumento de la amilasa, xeroftalmía, reacción alérgica.

Los siguientes eventos fueron reportados raramente en pacientes tratados con síndrome de Sjögren (<1%): Se desconoce la relación causal.

Trastornos del organismo como un todo: alergia agravada, dolor en el pecho precordial, llanto anormal, hematoma, dolor en las piernas, edema, edema periorbital, el trauma del dolor se activa, palidez, cambió la sensación de temperatura, disminución de peso, aumento de peso, asfixia, edema bucal, síncope, malestar, Edema facial, dolor en el pecho subesternal.

Trastornos cardiovasculares: ECG anormal, trastorno cardíaco, soplo cardíaco, empeoramiento de la hipertensión, hipotensión, arritmia, extrasístoles, inversión de la onda T, taquicardia, taquicardia supraventricular, angina de pecho, infarto de miocardio, pericarditis, embolia pulmonar, isquemia periférica, flebitis superficial, púrpura, profundas Tromboflebitis, trastorno vascular, vasculitis, hipertension.

Enfermedades del Aparato Digestivo: apendicitis, aumento del apetito, colitis ulcerosa, diverticulitis, duodenitis, disfagia, enterocolitis, úlcera gástrica, gastritis, gastroenteritis, hemorragia gastrointestinal, gingivitis, glositis, hemorragia rectal, hemorroides, íleo, síndrome del intestino irritable, melena, mucositis, estenosis esofágica, esofagitis, hemorragia oral, úlcera péptica, destrucción periodontal, estomatitis, tenesmo, decoloración de la lengua, trastorno de la lengua, lengua geográfica, ulceración de la lengua, caries dental.

Trastornos endocrinos: Aumento de los glucocorticoides, bocio, hipotiroidismo.

Trastornos hematológicos: púrpura trombocitopénica, trombocitemia, trombocitopenia, anemia hipocrómica, eosinofilia, granulocitopenia, leucopenia, leucocitosis, linfadenopatía cervical, linfadenopatía

Trastornos hepatobiliares: colelitiasis, aumento de la gamma-glutamyl transferasa, aumento de las enzimas hepáticas, función hepática anormal, hepatitis viral, aumento de aminotransferasas (ALT, AST).

Trastornos metabólicos y nutricionales: deshidratación, diabetes mellitus, hipercalcemia, hipercolesterolemia, hiperglucemia, hiperlipemia, hipertrigliceridemia, hiperuricemia, hipoglucemia, hipocalcemia, hiponatremia, sed.

Trastornos musculoesqueléticos: artritis, artritis agravada, la artropatía, la cabeza femoral avascular necrosis, trastorno óseo, bursitis, costocondritis, fascitis plantar, debilidad muscular, osteomielitis, osteoporosis, sinovitis, tendinitis, tenosinovitis.

Neoplasias: carcinoma de células basales, carcinoma escamoso

Trastornos de sistema nervioso: síndrome del túnel carpiano, coma, coordinación anormal, disestesia, discinesia, disfonía, esclerosis múltiple agravado, contracciones musculares involuntarias, neuralgia, neuropatía, parestesia, trastorno del habla, agitación, confusión, despersonalización, depresión agravado, sueños anormales, labilidad emocional, Reacción maníaca, paroniria, somnolencia, pensamiento anormal, hipercinesia, alucinación

Trastornos diversos: caída, intoxicaciones alimentarias, golpe de calor, luxación de la articulación, la hemorragia post-operatorio

Trastornos de defensas: celulitis, herpes simple, herpes zoster, infección bacteriana, infección viral, moniliasis genital, sepsis



Trastornos respiratorios: asma, broncoespasmo, enfermedad obstructiva crónica de vías respiratorias, disnea, hemoptisis, laringitis, úlcera nasal, derrame pleural, pleuresía, congestión pulmonar, fibrosis pulmonar, trastorno respiratorio.

Enfermedades reumatológicas: artritis reumatoide agravada, erupción lupus eritematoso sistémico, síndrome de lupus eritematoso

Trastornos de Piel y apéndices cutáneos: acné, alopecia, quemadura, dermatitis, dermatitis de contacto, dermatitis liquenoide, eczema, furunculosis, hiperqueratosis, liquen plano, decoloración de uñas, alteración de uñas, oniquia, onicomycosis, paroniquia, reacción de fotosensibilidad, rosácea, esclerodermia, seborrea, descoloración, piel seca, exfoliación de la piel, hipertrofia de la piel, ulceración de la piel, urticaria, verruga, erupción ampollosa, piel fría y húmeda.

Trastornos de Órganos de los sentidos: sordera, tinnitus, disminución de la audición, el mareo por movimiento, parosmia, alteración del gusto, blefaritis, cataratas, opacidad corneal, ulceración de la córnea, diplopía, glaucoma, hemorragia ocular de la cámara anterior, queratitis, queratoconjuntivitis, midriasis, miopía, fotopsia, depósitos de la retina, trastornos retinales, escleritis, desprendimiento vítreo.

Trastornos urogenitales: epididimitis, trastorno prostático, la función sexual anormal, amenorrea, neoplasias de mama femenino, neoplasia maligna de mama femenina, dolor de pecho en mujer, citología positiva, dismenorrea, trastorno de endometrio, sangrado intermenstrual, leucorrea, menorragia, trastornos menstruales, quistes ováricos, prurito genital, hemorragia uterina, hemorragia vaginal, vaginitis atrófica, albuminuria, molestias en la vejiga, aumento del nitrógeno ureico en la sangre, disuria, hematuria, trastornos de la micción, nefrosis, nocturia, aumento de nitrógeno no proteico, pielonefritis, cálculo renal, función renal anormal, dolor renal, disuria, trastorno uretral, anormalidades de orina, incontinencia urinaria, disminución de flujo de orina, piuria. En un sujeto con LES al recibir concomitante múltiples fármacos, se observó un nivel elevado de ALT luego de la cuarta semana de tratamiento con cevimeлина. En otros dos sujetos que recibieron cevimeлина en los ensayos clínicos, se observaron niveles altos de AST. La importancia de estos hallazgos es desconocida.

Otros eventos adversos (relación desconocida) ocurridos en otros estudios clínicos (población de pacientes diferente de los pacientes con síndrome de Sjögren) son los siguientes:

Síndrome colinérgico, fluctuación de la presión arterial, cardiomegalia, hipotensión postural, afasia, convulsiones, marcha anormal, hiperestesia, parálisis, función sexual anormal, agrandamiento del abdomen, cambios en los hábitos intestinales, hiperplasia de las encías, obstrucción intestinal, bloqueo de rama, aumento de la creatina fosfoquinasa, anormalidades electrolíticas, glucosuria, gota, hiperpotasemia, hiperproteinemia, aumento de deshidrogenasa láctica (LDH), aumento de fosfatasa alcalina, falta de crecimiento, anormalidades plaquetarias, reacción agresiva, amnesia, apatía, delirio, delirio, demencia, alucinaciones, impotencia, neurosis, reacción paranoide, trastornos de la personalidad, hiperhemoglobinemia, apnea, atelectasia, bostezos, oliguria, retención urinaria, distensión venosa, linfocitosis.

Eventos adversos Post-comercialización: colecistitis

Interacciones:

Cevimeлина debe administrarse con precaución a los pacientes que toman antagonistas beta-adrenérgicos, debido a la posibilidad de trastornos de la conducción.

Los fármacos con efectos parasimpaticomiméticos administrados concurrentemente con cevimeлина se puede esperar a tener efectos aditivos. Cevimeлина podría interferir con los efectos antimuscarínicos deseables de los fármacos utilizados concomitantemente.

Acta No. 16 de 2019 SEMNINMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

Los fármacos que inhiben CYP2D6 y CYP3A3 / 4 también inhiben el metabolismo de cevimelina.

Cevimelina debe usarse con precaución en individuos conocidos o sospechosos de ser deficientes en la actividad de CYP2D6, basándose en la experiencia previa, ya que pueden estar en un mayor riesgo de eventos adversos.

En un estudio in vitro, el citocromo P450 isoenzimas 1A2, 2A6, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 y 3A4 no fueron inhibidas por la exposición a cevimelina.

Vía de administración: Oral

Dosificación y Grupo Etario:  
La dosis recomendada es de 30 mg tres veces al día. No hay suficiente información de seguridad para soportar dosis mayores de 30 mg tid

Condición de venta: Venta con fórmula médica y uso institucional

Solicitud: El interesado presenta ante la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora revocatoria directa contra la Resolución No. 2018044146 con el fin de:

Revocar en su totalidad la Resolución No. 2018044146 del 12 de Octubre del 2018, y en su lugar se apruebe la solicitud de evaluación farmacológica e inclusión en norma farmacológica.

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora ratifica el concepto emitido en Acta No. 12 de 2018 SEMNNIMB, numeral 3.1.1.2 y Acta 01 de 2018 SEMNNIMB Segunda parte, numeral 3.1.1.3, por cuanto los argumentos presentados por el interesado no desvirtúan los motivos de negación allí señalados

**Cabe señalar que el concepto emitido en el acta 12 de 2018 SEMNNMB, numeral 3.1.1.2 no corresponde a nuevos requerimientos, sino a la ampliación de los detalles que justifican la negación previamente conceptuada en el Acta Acta 01 de 2018 SEMNNIMB Segunda parte, numeral 3.1.1.3.**

**3.1.2 Medicamentos biológicos**

**3.1.2.1 LIBTAYO 50mg/mL**

Expediente : 20158475  
Radicado : 20191025726 / 20191075931 / 20191136720  
Fecha : 18/07/2019  
Interesado : Sanofi Aventis de Colombia S.A.

Composición:  
Cada vial de 7mL contiene 50mg/mL de Cemiplimab

Forma farmacéutica: Solución para infusión

Indicaciones:  
Libtayo es un anticuerpo bloqueante del recepto de muerte celular programada 1 (PD-1) indicado para el tratamiento de pacientes con carcinoma de células escamosas cutáneo

Acta No. 16 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



(CSCC) metastásico o en estadio localmente avanzado que no son candidatos para la cirugía curativa.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al principio activo o a cualquiera de los excipientes

Precauciones y advertencias:

Neumonitis relacionada con el sistema inmunitario

Se ha observado neumonitis relacionada con el sistema inmunitario, que se define por necesitar el uso de corticosteroides sin una etiología alternativa clara, incluidos los casos mortales, en pacientes que reciben Libtayo. Monitoree a los pacientes para detectar signos y síntomas de neumonitis. Evalúe a los pacientes respecto a los cuales existan sospechas de neumonitis con estudios radiográficos y maneje con modificaciones al tratamiento y corticosteroides. Administre corticosteroides a una dosis inicial de 1 a 2 mg/kg al día (grado 2) o de 2 a 4 mg/kg al día (grado 3 o mayor o grado 2 moderado recurrente) de prednisona o equivalente, seguido de una reducción gradual de corticosteroides. Suspenda Libtayo para una neumonitis moderada (grado 2). Reanude Libtayo si la neumonitis mejora y se mantiene de grado 0 a 1 después de reducir gradualmente la dosis de corticosteroides a menos de 10 mg al día de prednisona o equivalente. Interrumpa de manera permanente para neumonitis grave (grado 3), con riesgo de mortalidad (grado 4) o moderada recurrente (grado 2).

La neumonitis relacionada con el sistema inmunitario ocurrió en 13 (2,4 %) de 534 pacientes que reciben Libtayo, incluido 1 (0,2 %) paciente con neumonitis de grado 5, y 4 (0,7 %) pacientes con neumonitis de grado 3. La neumonitis relacionada con el sistema inmunitario derivó en la interrupción permanente de Libtayo en 7 (1,3 %) de 534 pacientes. Entre los 13 pacientes con neumonitis relacionada con el sistema inmunitario, la mediana de tiempo hasta el inicio fue de 1,8 meses (intervalo: de 7 días a 7,4 meses) y la duración media de la neumonitis fue de 25 días (intervalo: de 5 días a 4,9 meses). Once pacientes (2,1 %) recibieron dosis altas de corticosteroides durante una mediana de 7 días (intervalo: de 1 día a 4,7 meses). 9 (69,2 %) de los 13 pacientes se habían aliviado de la neumonitis al momento del corte de datos.

Colitis relacionada con el sistema inmunitario

Se ha observado diarrea o colitis relacionada con el sistema inmunitario, que se define por necesitar el uso de corticosteroides sin una etiología alternativa clara, en pacientes que reciben Libtayo. Monitoree a los pacientes para detectar signos y síntomas de diarrea o colitis y maneje con modificaciones al tratamiento, agentes antidiarreicos y corticosteroides. Administre corticosteroides a una dosis inicial de 1 a 2 mg/kg al día de prednisona o equivalente, seguido de una reducción gradual de corticosteroides en el caso de diarrea o colitis de grado 2 o superior. Suspenda Libtayo para diarrea o colitis moderada o grave (grado 2 o 3) hasta su alivio. Reanude Libtayo si la diarrea o la colitis mejora o se mantiene de grado 0 a 1 después de una reducción gradual de corticosteroides a menos de 10 mg al día de prednisona o equivalente. Suspenda de manera permanente Libtayo en el caso de diarrea o colitis con riesgo de mortalidad (grado 4) o grave recurrente (grado 3).

La diarrea o colitis relacionada con el sistema inmunitario ocurrió en 5 (0,9 %) de 534 pacientes que reciben Libtayo, incluidos 2 (0,4 %) con diarrea o colitis relacionada con el sistema inmunitario de grado 3. La diarrea o colitis relacionada con el sistema inmunitario condujo a la interrupción permanente de Libtayo en 1 (0,2 %) paciente. Entre los 5 pacientes con diarrea o colitis relacionada con el sistema inmunitario, la mediana de tiempo hasta el inicio fue 3,8 meses (intervalo: de 15 días a 4,5 meses) y la duración media de la diarrea o colitis relacionada con el sistema inmunitario fue de 23 días (intervalo: de 4 días a 3,0 meses). Tres pacientes (0,6 %) con diarrea o colitis relacionada con el sistema inmunitario recibieron

Acta No. 16 de 2019 SEMNINMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



dosis altas de corticosteroides durante una mediana de 28 días (intervalo: de 12 días a 2,0 meses). 3 (60 %) de los 5 pacientes se habían aliviado de la diarrea o la colitis relacionada con el sistema inmunitario al momento del corte de los datos.

#### Hepatitis relacionada con el sistema inmunitario

Se ha observado hepatitis relacionada con el sistema inmunitario, que se define por necesitar el uso de corticosteroides sin una etiología alternativa clara, incluidos los casos mortales, en pacientes que reciben Libtayo. Monitoree a los pacientes para detectar resultados anormales en pruebas hepáticas antes del tratamiento y periódicamente durante el mismo, y maneje con modificaciones al tratamiento y corticosteroides. Administre corticosteroides a una dosis inicial de 1 a 2 mg/kg al día de prednisona o equivalente, seguido de una reducción gradual de corticosteroides para hepatitis de grado 2 (AST o ALT  $> 3$  y  $\leq 5 \times$  ULN o bilirrubina total  $> 1,5$  y  $\leq 3 \times$  ULN) o superior. Suspenda Libtayo para una hepatitis moderada (grado 2) hasta su alivio. Reanude Libtayo si la hepatitis mejora y se mantiene de grado 0 a 1 después de una reducción gradual de corticosteroides a menos de 10 mg al día de prednisona o equivalente, o si regresa a los valores iniciales de AST o ALT una vez finalizada la reducción gradual de la dosis de corticosteroides. Interrumpa de manera permanente para hepatitis relacionada con el sistema inmunitario grave (grado 3 con AST o ALT  $> 5 \times$  ULN o bilirrubina total  $> 3 \times$  ULN) o con riesgo de mortalidad (grado 4).

La hepatitis relacionada con el sistema inmunitario ocurrió en 11 (2,1 %) de 534 pacientes que reciben Libtayo, incluido 1 (0,2 %) paciente con hepatitis relacionada con el sistema inmunitario de grado 5, 1 (0,2 %) paciente de grado 4, y 9 (1,7 %) pacientes de grado 3. La hepatitis relacionada con el sistema inmunitario derivó en la interrupción permanente de Libtayo en un 0,9 % (5/534) de los pacientes. Entre los 11 pacientes con hepatitis relacionada con el sistema inmunitario, la mediana de tiempo hasta el inicio fue de 1,0 mes (intervalo: de 7 días a 4,2 meses) y la duración media de la hepatitis fue de 15 días (intervalo: de 8 días a 2,7 meses). Diez (1,9 %) pacientes con hepatitis relacionada con el sistema inmunitario recibieron dosis altas de corticosteroides durante una mediana de 10,5 días (intervalo: de 2 días a 1,9 meses). 8 (72,7 %) de los 11 pacientes se habían aliviado de la hepatitis al momento del corte de los datos.

#### Endocrinopatías relacionadas con el sistema inmunitario

Se han observado endocrinopatías relacionadas con el sistema inmunitario en pacientes que reciben Libtayo.

##### Trastornos tiroideos (hipotiroidismo/hipertiroidismo)

Se han observado trastornos tiroideos relacionados con el sistema inmunitario en pacientes que reciben Libtayo. Pueden aparecer trastornos tiroideos en cualquier momento durante el tratamiento. Monitoree a los pacientes para detectar cambios en la función tiroidea al inicio del tratamiento, de forma periódica durante el tratamiento, y según se indique con base en la evaluación clínica. Maneje a los pacientes con terapia de reemplazo hormonal (si está indicado), así como con modificaciones al tratamiento. Inicie la gestión médica para el control del hipertiroidismo. Suspenda Libtayo para trastornos tiroideos graves (grado 3) o con riesgo de mortalidad (grado 4). Reanude Libtayo cuando los trastornos tiroideos regresen al grado 0 a 1 o cuando de otro modo sean estables clínicamente.

##### Hipotiroidismo

El hipotiroidismo ocurrió en 32 (6,0 %) de 534 pacientes que reciben Libtayo, incluido 1 (0,2 %) paciente con hipotiroidismo relacionado con el sistema inmunitario de grado 3. Ningún paciente interrumpió el tratamiento con Libtayo debido al hipotiroidismo. Entre los 32 pacientes con hipotiroidismo relacionado con el sistema inmunitario, la mediana de tiempo hasta el inicio fue de 4,0 meses (intervalo: de 15 días a 13,7 meses) y la duración media fue



de 5,2 meses (intervalo: de 1 día a 13,4 meses). El hipotiroidismo relacionado con el sistema inmunitario se resolvió en 3 (9,4 %) de los 32 pacientes.

#### Hipertiroidismo

El hipertiroidismo ocurrió en 8 (1,5 %) de 534 pacientes que reciben Libtayo, incluido 1 (0,2 %) paciente con hipertiroidismo de grado 3. Ningún paciente interrumpió el tratamiento con Libtayo debido al hipertiroidismo. Entre los 8 pacientes con hipertiroidismo, la mediana de tiempo hasta el inicio fue de 1,6 meses (intervalo: de 28 días a 5,7 meses) y la duración media fue de 1,4 meses (intervalo: de 8 días a 4,7 meses). El hipertiroidismo se resolvió en 3 (37,5 %) de los 8 pacientes.

#### Hipofisitis

Se ha observado hipofisitis relacionada con el sistema inmunitario en pacientes que reciben Libtayo. Monitoree a los pacientes para detectar signos y síntomas de hipofisitis y maneje con modificaciones al tratamiento, con corticosteroides a una dosis inicial de 1 a 2 mg/kg al día de prednisona o equivalente, seguido de una reducción gradual de corticosteroides, así como terapia de reemplazo hormonal, según esté indicado clínicamente. Suspenda Libtayo en casos moderados (grado 2), graves (grado 3) o con riesgo de mortalidad (grado 4). Reanude Libtayo si la hipofisitis mejora y se mantiene de grado 0 a 1 después de una reducción gradual de corticosteroides a menos de 10 mg al día de prednisona o equivalente, o si de otro modo es estable clínicamente.

La hipofisitis relacionada con el sistema inmunitario ocurrió en 1 (0,2 %) de 534 pacientes que reciben Libtayo. El evento se clasificó como hipofisitis de grado 3.

#### Insuficiencia suprarrenal

Se ha observado insuficiencia suprarrenal en pacientes que reciben Libtayo. Monitoree a los pacientes para detectar signos y síntomas de insuficiencia suprarrenal durante y después del tratamiento y maneje con modificaciones al tratamiento, con corticosteroides a una dosis inicial de 1 a 2 mg/kg al día de prednisona o equivalente, seguido de una reducción gradual de corticosteroides y terapia de reemplazo hormonal, según esté indicado clínicamente. Suspenda Libtayo en casos moderados (grado 2), graves (grado 3) o con riesgo de mortalidad (grado 4). Reanude Libtayo si la insuficiencia suprarrenal mejora y se mantiene de grado 0 a 1 después de la reducción gradual de corticosteroides a menos de 10 mg al día de prednisona o equivalente, o si de otro modo es estable clínicamente.

La insuficiencia suprarrenal ocurrió en 2 (0,4 %) de 534 pacientes que reciben Libtayo, incluido 1 (0,2 %) paciente con insuficiencia suprarrenal de grado 3. La insuficiencia suprarrenal no condujo a la interrupción permanente de Libtayo en ningún paciente. Entre los 2 pacientes con insuficiencia suprarrenal, la mediana de tiempo hasta el inicio fue de 10,9 meses (intervalo: de 10,4 meses a 11,5 meses) y la duración media fue de 3,4 meses (intervalo: de 1,8 meses a 5,1 meses). Uno de los 2 pacientes se trató con corticosteroides sistémicos. El paciente recibió una dosis alta de corticosteroides durante 1 día.

#### Diabetes mellitus tipo 1

Se ha observado diabetes mellitus tipo 1 relacionada con el sistema inmunitario, incluida la cetoacidosis diabética, en pacientes que reciben Libtayo. Monitoree a los pacientes para detectar hiperglucemia, así como signos y síntomas de diabetes, y maneje con antihiperoglucémicos orales o insulina, así como con modificaciones al tratamiento. Suspenda Libtayo y administre antihiperoglucémicos o insulina en pacientes con hiperglucemia grave o con riesgo de mortalidad (grado  $\geq 3$ ). Reanude Libtayo cuando se logre un control metabólico con el reemplazo con insulina o antihiperoglucémicos.



Ocurrió una nueva aparición de diabetes mellitus tipo 1 en 4 (0,7 %) de 534 pacientes, incluidos 2 (0,4 %) pacientes con hiperglucemia de grado 4 y 2 (0,4 %) pacientes con hiperglucemia de grado 3. La diabetes mellitus tipo 1 derivó en la interrupción permanente de Libtayo en 1 paciente.

#### Reacciones adversas cutáneas relacionadas con el sistema inmunitario

Se han observado reacciones adversas cutáneas relacionadas con el sistema inmunitario, que se define por necesitar el uso de corticosteroides sin una etiología alternativa clara, incluida la erupción cutánea, eritema multiforme, penfigoide y el síndrome de Stevens-Johnson (SJS)/necrólisis epidérmica tóxica (TEN) (algunos casos con resultados mortales). Monitoree a los pacientes para detectar signos y síntomas sobre sospechas de reacciones cutáneas graves y excluya otras causas. Maneje a los pacientes con modificaciones al tratamiento y con corticosteroides a una dosis inicial de 1 a 2 mg/kg al día de prednisona o equivalente, seguido de una reducción gradual de corticosteroides para reacciones adversas cutáneas de grado 2 que duren más de 1 semana, graves (grado 3) o con riesgo de mortalidad (grado 4). Suspenda Libtayo para reacciones adversas cutáneas de grado 2 que duren más de 1 semana o graves (grado 3). Reanude si la reacción adversa cutánea mejora y se mantiene de grado 0 a 1 después de una reducción gradual de corticosteroides a menos de 10 mg al día de prednisona o equivalente. Para los síntomas o signos de SJS o TEN, interrumpa Libtayo y remita al paciente a una atención especializada para su evaluación y tratamiento. Suspenda de manera permanente Libtayo para reacciones adversas cutáneas con riesgo de mortalidad (grado 4) o si se confirma el SJS o TEN.

Han ocurrido casos de SJS/TEN/estomatitis, incluso TEN mortales, después de 1 dosis de Libtayo en pacientes con exposición previa a idelalisib, que participaban en un ensayo clínico que evalúa Libtayo en casos de linfoma no hodgkiniano (LNH), y que recientemente se expusieron a antibióticos que contienen sulfas. Maneje a los pacientes inmediatamente con modificaciones al tratamiento y con corticosteroides tal como se ha descrito anteriormente.

Ocurrieron reacciones adversas cutáneas relacionadas con el sistema inmunitario en 9 (1,7 %) de 534 pacientes que reciben Libtayo, incluidos 6 (1,1 %) pacientes con grado 3. Las reacciones adversas cutáneas relacionadas con el sistema inmunitario no condujeron a la interrupción permanente de Libtayo en ningún paciente. Entre los 9 pacientes con reacciones adversas cutáneas relacionadas con el sistema inmunitario, la mediana de tiempo hasta el inicio fue de 1,1 mes (intervalo: de 2 días a 3,7 meses) y la duración media fue de 2,3 meses (intervalo: de 29 días a 9,2 meses). Ocho pacientes (1,5 %) con reacciones adversas cutáneas relacionadas con el sistema inmunitario recibieron dosis altas de corticosteroides durante una media de 13,5 días (intervalo: de 7 días a 2,5 meses). 6 (66,7 %) de 9 pacientes se habían aliviado al momento del corte de los datos.

#### Nefritis relacionada con el sistema inmunitario

La nefritis relacionada con el sistema inmunitario, que se define por necesitar el uso de corticosteroides sin una etiología alternativa clara, se ha observado en pacientes que reciben Libtayo. Monitoree a los pacientes para detectar cambios en la función renal. Maneje a los pacientes con modificaciones al tratamiento y con corticosteroides a una dosis inicial de 1 a 2 mg/kg al día de prednisona o equivalente, seguido de una reducción gradual de corticosteroides. Suspenda Libtayo para el grado 2. Reanude Libtayo si la nefritis mejora y se mantiene de grado 0 a 1 después de una reducción gradual de corticosteroides a menos de 10 mg al día de prednisona o equivalente. Interrumpa de manera permanente para nefritis grave (grado 3) o con riesgo de mortalidad (grado 4).

La nefritis relacionada con el sistema inmunitario ocurrió en 3 (0,6 %) de 534 pacientes que reciben Libtayo, incluidos 2 (0,4 %) pacientes con nefritis relacionada con el sistema



inmunitario de grado 3. La nefritis relacionada con el sistema inmunitario condujo a la interrupción permanente de Libtayo en 1 (0,2 %) paciente. Entre los 3 pacientes con nefritis relacionada con el sistema inmunitario, la mediana de tiempo hasta el inicio fue de 1,8 meses (intervalo: de 29 días a 4,1 meses) y la duración media de nefritis fue de 18 días (intervalo: de 9 días a 29 días). Dos (0,4 %) pacientes con nefritis relacionada con el sistema inmunitario recibieron dosis altas de corticosteroides durante una media de 1,5 meses (intervalo: de 16 días a 2,6 meses). Los 3 pacientes se habían aliviado de nefritis al momento del corte de los datos.

#### Otras reacciones adversas relacionadas con el sistema inmunitario

Se han observado reacciones adversas relacionadas con el sistema inmunitario mortales y graves con Libtayo. Estas reacciones relacionadas con el sistema inmunitario pueden incluir cualquier sistema de órganos. La mayoría de las reacciones relacionadas con el sistema inmunitario inicialmente se manifiesta durante el tratamiento con Libtayo; sin embargo, las reacciones adversas relacionadas con el sistema inmunitario pueden ocurrir después de la interrupción de Libtayo.

En relación con sospechas de reacciones adversas relacionadas con el sistema inmunitario, evalúe para confirmar una reacción adversa relacionada con el sistema inmunitario y para eliminar otras causas. Administre con modificaciones al tratamiento, con terapia de reemplazo hormonal (si está indicado clínicamente) y con corticosteroides. Dependiendo de la gravedad de la reacción adversa, suspenda o interrumpa permanentemente Libtayo, administre corticosteroides a una dosis inicial de 1 a 2 mg/kg al día de prednisona o equivalente, y, si corresponde, inicie la terapia de reemplazo hormonal. Cuando mejore a grado 1 o menos, comience a disminuir gradualmente los corticosteroides. Reanude el tratamiento con Libtayo si otras reacciones adversas relacionadas con el sistema inmunitario mejoran y se mantienen de grado 0 a 1 después de la reducción gradual de corticosteroides a menos de 10 mg al día de prednisona o equivalente. Interrumpa de manera permanente Libtayo para reacciones adversas con riesgo de mortalidad (sin incluir endocrinopatías), o reacciones adversas relacionadas con el sistema inmunitario graves recurrentes (grado 3), o reacciones adversas relacionadas con el sistema inmunitario persistentes de grado 2 o 3 que duren 12 semanas o más (sin incluir endocrinopatías), o de no ser posible la reducción de la dosis de corticosteroides a 10 mg o menos de prednisona o equivalente al día durante 12 semanas.

Las siguientes reacciones adversas relacionadas con el sistema inmunitario clínicamente significativas se produjeron con una incidencia de menos del 1 % de los 534 pacientes tratados con Libtayo: 2 (0,4 %) meningitis (1 de grado 4 y 1 de grado 3), 1 (0,2 %) encefalomielitis paraneoplásica (grado 5), 1 (0,2 %) artritis (grado 3), 1 (0,2 %) síndrome de Guillain-Barré (grado 3), 1 (0,2 %) encefalitis (grado 3), 1 (0,2 %) polirradiculoneuropatía desmielinizante inflamatoria crónica (grado 2), 1 (0,2 %) inflamación del sistema nervioso central (grado 2), 1 (0,2 %) miocarditis autoinmunitaria (grado 3), 1 (0,2 %) púrpura trombocitopénica inmunitaria (grado 2), 2 (0,4 %) mialgia (grado 3), 1 (0,2 %) síndrome de Sjögren (grado 2), 1 (0,2 %) vasculitis (grado 2) y 1 (0,2 %) miastenia gravis (grado 2). Un evento adicional de miastenia gravis de grado 4 ocurrió en un paciente con exposición previa a idelalisib que participaba en un ensayo clínico que evalúa Libtayo en casos de linfoma no hodgkiniano (LNH). El paciente también experimentó miositis.

#### Reacciones relacionadas con la infusión

Libtayo puede provocar reacciones graves relacionadas con la infusión o con riesgo de mortalidad. Monitoree a los pacientes para detectar signos y síntomas de reacciones relacionadas con la infusión y maneje con modificaciones al tratamiento y con corticosteroides. Interrumpa o disminuya la velocidad de la infusión para reacciones leves o moderadas relacionadas con la infusión. Detenga la infusión e interrumpa de forma

Acta No. 16 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

permanente Libtayo para reacciones graves relacionadas con la infusión (grado 3) o con riesgo de mortalidad (grado 4).

Ocurrieron reacciones graves relacionadas con la infusión (grado 3) en 1 (0,2 %) de 534 pacientes tratados con Libtayo. El paciente interrumpió el tratamiento y se recuperó de las reacciones relacionadas con la infusión.

Reacciones adversas:  
Los datos descritos en la sección advertencias y precauciones muestran la exposición a Libtayo en 534 pacientes en estudios clínicos no controlados. Esto incluyó a 98 pacientes con carcinoma escamocelular cutáneo (cutaneous squamous cell carcinoma, CSCC) (ganglionar o a distancia) metastásico (CSCC metastásico), 65 pacientes con carcinoma escamocelular cutáneo localmente avanzado (CSCC localmente avanzado) y 371 pacientes con otras neoplasias malignas sólidas avanzadas. Los datos descritos a continuación reflejan la exposición a Libtayo en los 163 pacientes con CSCC avanzado (CSCC metastásico y CSCC localmente avanzado) en el estudio 1423 y en el estudio 1540. Los pacientes en ambos estudios recibieron Libtayo como infusión intravenosa durante 30 minutos, hasta la progresión inequívoca de la enfermedad, la toxicidad inaceptable o la finalización del tratamiento programado. El estudio 1423 fue un estudio abierto, multicéntrico en 397 pacientes con una variedad de tumores sólidos avanzados. Se incluyeron 16 pacientes con CSCC metastásico y 10 pacientes con CSCC localmente avanzado. El estudio 1540 fue un estudio abierto, multicéntrico en el que había inscritos 137 pacientes con CSCC metastásico o CSCC localmente avanzado al momento del corte de los datos. En los pacientes con CSCC avanzado, la duración media de exposición a Libtayo fue de 20 semanas (intervalo: de 3 días a 71 semanas).

Las características de la población del estudio fueron las siguientes: mediana de edad de 71,0 años (intervalo: de 38 a 96), 84,7 % de sexo masculino, 96,3 % de raza blanca, puntaje de desempeño según el ECOG de 0 (44,2 %) o 1 (55,8 %) y el 42,9 % de los pacientes se había sometido al menos a 1 terapia contra el cáncer y 73,0 % había recibido radioterapia anteriormente.

Libtayo se suspendió de forma permanente debido a reacciones adversas en 8 (4,9 %) pacientes; la única reacción adversa que resultó en la interrupción permanente del tratamiento en más de 1 paciente fue la neumonitis. Hubo reacciones adversas graves en 13 (8 %) pacientes. La única reacción adversa grave que se produjo en más de 1 paciente fue la neumonitis. No hubo reacciones adversas de grado 4. Las reacciones adversas de grado 3 reportadas en más de 1 paciente fueron hepatitis, erupción cutánea, aumento de aspartato aminotransferasa y neumonitis.

En la Tabla 2 se resume la incidencia de las reacciones adversas que ocurrieron en pacientes que reciben Libtayo.

Tabla 2. Reacciones adversas en pacientes con CSCC avanzado que recibieron Libtayo

| Reacciones adversas<br><br>SOC/<br>TP         | Libtayo<br>N=163          |                      |
|-----------------------------------------------|---------------------------|----------------------|
|                                               | Todos los Grados<br>N (%) | Grado 3 - 4<br>N (%) |
| Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo |                           |                      |
| Erupción <sup>a</sup>                         | 32 (19,6)                 | 2 (1,2)              |
| Prurito <sup>b</sup>                          | 17 (10,4)                 | 0                    |
| Trastornos gastrointestinales                 |                           |                      |
| Diarrea <sup>c</sup>                          | 20 (12,3)                 | 1 (0,6)              |

| Reacciones adversas<br><br>SOC/<br>TP                            | Libtayo<br>N=163          |                      |
|------------------------------------------------------------------|---------------------------|----------------------|
|                                                                  | Todos los Grados<br>N (%) | Grado 3 - 4<br>N (%) |
| Trastornos generales y afecciones en el lugar de administración  |                           |                      |
| Fatiga <sup>d</sup>                                              | 34 (20,9)                 | 1 (0,6)              |
| Trastornos en el sistema musculo-esquelético y tejido conjuntivo |                           |                      |
| Mialgia                                                          | 4 (2,5)                   | 1 (0,6)              |
| Artritis                                                         | 2 (1,2)                   | 1 (0,6)              |
| Pruebas complementarias                                          |                           |                      |
| Aumento de la alanina aminotransferasa                           | 8 (4,9)                   | 1 (0,6)              |
| Aumento de la aspartato aminotransferasa                         | 6 (3,7)                   | 2 (1,2)              |
| Aumento de la fosfatasa alcalina en sangre                       | 3 (1,8)                   | 0                    |
| Aumento de creatinina en sangre                                  | 3 (1,8)                   | 0                    |
| Trastornos endocrinos                                            |                           |                      |
| Hipotiroidismo                                                   | 12 (7,4)                  | 0                    |
| Hipertiroidismo                                                  | 3 (1,8)                   | 0                    |
| Insuficiencia suprarrenal                                        | 1 (0,6)                   | 1 (0,6)              |
| Hipofisitis                                                      | 1 (0,6)                   | 1 (0,6)              |
| Trastornos del sistema nervioso                                  |                           |                      |
| Polirradiculoneuropatía desmielinizante inflamatoria crónica     | 1 (0,6)                   | 0                    |
| Meningitis                                                       | 1 (0,6)                   | 1 (0,6)              |
| Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos              |                           |                      |
| Neumonitis                                                       | 6 (3,7)                   | 2 (1,2)              |
| Trastornos del sistema inmunológico                              |                           |                      |
| Reacción relacionada con la infusión                             | 7 (4,3)                   | 0                    |
| Síndrome de Sjögren                                              | 1 (0,6)                   | 0                    |
| Trastornos hepatobiliares                                        |                           |                      |
| Hepatitis                                                        | 3 (1,8)                   | 3 (1,8)              |
| Trastornos renales y urinarios                                   |                           |                      |
| Nefritis                                                         | 1 (0,6)                   | 0                    |
| Trastornos cardíacos                                             |                           |                      |
| Miocarditis autoinmunitaria                                      | 1 (0,6)                   | 1 (0,6)              |

<sup>a</sup>Erupción es un término compuesto que incluye erupción cutánea maculopapular, erupción cutánea, dermatitis, erupción generalizada, dermatitis ampollosa, erupción medicamentosa, eritema, erupción eritematosa, erupción macular, erupción prurítica y reacción en la piel.

<sup>b</sup>Prurito es un término compuesto que incluye prurito y prurito alérgico.

<sup>c</sup>Diarrea es un término compuesto que incluye colitis y diarrea.

<sup>d</sup>Fatiga es un término compuesto que incluye fatiga y astenia.

Immunogenicidad

Como con todas las proteínas terapéuticas, existe el potencial de inmunogenicidad con Libtayo. Aproximadamente el 1,3 % de los 398 pacientes desarrolló anticuerpos a cemiplimab surgidos durante el tratamiento. Los títulos de anticuerpos fueron de bajo a moderado y ninguno desarrolló anticuerpos neutralizantes. Ninguno de los pacientes con CSCC desarrolló anticuerpos que surgieran del tratamiento.

Aproximadamente el 0,3 % de los 398 pacientes tuvo respuestas persistentes a los anticuerpos, que se definen por tener al menos 2 muestras consecutivas positivas después del inicio con al menos 16 semanas de separación.

En los pocos pacientes que desarrollaron anticuerpos contra cemiplimab, no hubo evidencia de un perfil farmacocinético alterado. La presencia de ADA no se asoció con eventos adversos significativos o EArSi (eventos adversos relacionados con el sistema inmunitario).

Interacciones:

No se han realizado estudios de interacción farmacológica de naturaleza farmacocinética con cemiplimab.

Vía de administración:  
Intravenosa

Dosificación y Grupo etario:

General

La dosis recomendada de Libtayo es de 350 mg (cada 3 semanas) administrada como infusión intravenosa durante 30 minutos hasta la progresión sintomática de la enfermedad o la toxicidad inaceptable.

El tratamiento podrá continuarse mediante la progresión inicial medible de la enfermedad hasta la progresión sintomática de la enfermedad o la toxicidad inaceptable.

No se recomienda ninguna reducción de la dosis. Podría ser necesario el retraso de la administración de la dosis o su interrupción en función de la tolerabilidad y seguridad individuales. Las modificaciones recomendadas para manejar las reacciones adversas se presentan en la Tabla 1.

Tabla 1: Modificaciones al tratamiento recomendadas en relación con las reacciones adversas

| Reacción adversa | Severidad <sup>a</sup>           | Modificación de la dosis                                                                                                                                                         | Intervención adicional                                                                                                           |
|------------------|----------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Neumonitis       | Grado 2                          | Suspenda Libtayo                                                                                                                                                                 | Dosis inicial de 1 mg/kg al día y hasta 2 mg/kg al día de prednisona o equivalente, seguido de una reducción gradual de la dosis |
|                  |                                  | Reanude Libtayo si la neumonitis mejora y se mantiene de grado 0 a 1 después de una reducción gradual de corticosteroides a ≤ 10 mg al día de prednisona o equivalente           |                                                                                                                                  |
|                  | Grado 3 o 4 o Grado 2 recurrente | Interrumpa de forma permanente                                                                                                                                                   | Dosis inicial de 2 mg/kg al día a 4 mg/kg al día de prednisona o equivalente, seguido de una reducción gradual de la dosis       |
| Colitis          | Grado 2 o 3                      | Suspenda Libtayo                                                                                                                                                                 | Dosis inicial de 1 mg/kg al día a 2 mg/kg al día de prednisona o equivalente, seguido de una reducción gradual de la dosis       |
|                  |                                  | Reanude Libtayo si la colitis o la diarrea mejora y se mantiene de grado 0 a 1 después de una reducción gradual de corticosteroides a ≤ 10 mg al día de prednisona o equivalente |                                                                                                                                  |
|                  | Grado 4 o Grado 3 recurrente     | Interrumpa de forma permanente                                                                                                                                                   | Dosis inicial de 1 mg/kg al día a 2 mg/kg al día de prednisona o equivalente, seguido de una reducción gradual de la dosis       |

| Reacción adversa             | Severidad <sup>a</sup>                                                      | Modificación de la dosis                                                                                                                                                                                                                                                           | Intervención adicional                                                                                                                                                              |
|------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Hepatitis                    | Grado 2 con AST o ALT > 3 y ≤ 5 × ULN o bilirrubina total > 1,5 y ≤ 3 × ULN | Suspenda Libtayo                                                                                                                                                                                                                                                                   | Dosis inicial de 1 mg/kg al día a 2 mg/kg al día de prednisona o equivalente, seguido de una reducción gradual de la dosis                                                          |
|                              |                                                                             | Reanude Libtayo si la hepatitis mejora y se mantiene de grado 0 a 1 después de una reducción gradual de corticosteroides a ≤ 10 mg al día de prednisona o equivalente o si regresa a los valores iniciales de AST o ALT una vez concluida la reducción gradual de corticosteroides |                                                                                                                                                                                     |
|                              | Grado ≥ 3 con AST o ALT > 5 × ULN o bilirrubina total > 3 × ULN             | Interrumpa de forma permanente                                                                                                                                                                                                                                                     | Dosis inicial de 1 mg/kg al día a 2 mg/kg al día de prednisona o equivalente, seguido de una reducción gradual de la dosis                                                          |
| Hipotiroidismo               | Grado 3 o 4                                                                 | Suspenda Libtayo                                                                                                                                                                                                                                                                   | Inicie el reemplazo de la hormona tiroidea según se indique clínicamente                                                                                                            |
|                              |                                                                             | Reanude Libtayo cuando el hipotiroidismo regrese al grado 0 a 1 o de otro modo sea estable clínicamente                                                                                                                                                                            |                                                                                                                                                                                     |
| Hipertiroidismo              | Grado 3 o 4                                                                 | Suspenda Libtayo                                                                                                                                                                                                                                                                   | Inicie el tratamiento sintomático                                                                                                                                                   |
|                              |                                                                             | Reanude Libtayo cuando el hipertiroidismo regrese al grado 0 a 1 o de otro modo sea estable clínicamente                                                                                                                                                                           |                                                                                                                                                                                     |
| Hipofisitis                  | Grado 2 a 4                                                                 | Suspenda Libtayo                                                                                                                                                                                                                                                                   | Dosis inicial de 1 mg/kg al día a 2 mg/kg al día de prednisona o equivalente, seguido de una reducción gradual de la dosis y el reemplazo hormonal según esté clínicamente indicado |
|                              |                                                                             | Reanude Libtayo si la hipofisitis mejora y se mantiene de grado 0 a 1 después de una reducción gradual de corticosteroides a ≤ 10 mg al día de prednisona o equivalente, o de otro modo es clínicamente estable                                                                    |                                                                                                                                                                                     |
| Insuficiencia suprarrenal    | Grado 2 a 4                                                                 | Suspenda Libtayo                                                                                                                                                                                                                                                                   | Dosis inicial de 1 mg/kg al día a 2 mg/kg al día de prednisona o equivalente, seguido de una reducción gradual de la dosis                                                          |
|                              |                                                                             | Reanude Libtayo si la insuficiencia suprarrenal mejora y se mantiene de grado 0 a 1 después de una reducción gradual de corticosteroides a ≤ 10 mg al día de prednisona o equivalente, o de otro modo es estable clínicamente                                                      |                                                                                                                                                                                     |
| Diabetes mellitus tipo 1     | Grado 3 o 4 (hiperglucemia)                                                 | Suspenda Libtayo                                                                                                                                                                                                                                                                   | Iniciar el tratamiento con antihiper glucémicos según esté indicado clínicamente                                                                                                    |
|                              |                                                                             | Reanude Libtayo cuando la diabetes mellitus regrese al grado 0 a 1 o de otro modo sea estable clínicamente                                                                                                                                                                         |                                                                                                                                                                                     |
| Reacciones adversas cutáneas | Grado 2 con una duración de más de 1 semana, grado 3                        | Suspenda Libtayo                                                                                                                                                                                                                                                                   | Dosis inicial de 1 mg/kg al día a 2 mg/kg al día de prednisona o equivalente, seguido de una reducción gradual de la dosis                                                          |

| Reacción adversa                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | Severidad <sup>a</sup>                                                                                                                                                                                                       | Modificación de la dosis                                                                                                                                                                                                                    | Intervención adicional                                                                                                                                                                      |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | o sospecha del síndrome de Stevens-Johnson (Stevens-Johnson syndrome, SJS) o necrólisis epidérmica tóxica (toxic epidermal necrolysis, TEN)                                                                                  | Reanude Libtayo si la reacción cutánea mejora y se mantiene de grado 0 a 1 después de una reducción gradual de corticosteroides a ≤ 10 mg al día de prednisona o equivalente                                                                |                                                                                                                                                                                             |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | Grado 4 o SJS o TEN confirmado                                                                                                                                                                                               | Interrumpa de forma permanente                                                                                                                                                                                                              | Dosis inicial de 1 mg/kg al día a 2 mg/kg al día de prednisona o equivalente, seguido de una reducción gradual de la dosis                                                                  |
| Reacciones cutáneas relacionadas con el sistema inmunitario u otras reacciones adversas relacionadas con el sistema inmunitario en pacientes con tratamiento previo de idelalisib                                                                                                                                                         | Grado 2                                                                                                                                                                                                                      | Suspenda Libtayo                                                                                                                                                                                                                            | Inicie inmediatamente el tratamiento sintomático, que incluye la dosis inicial de 1 mg/kg al día a 2 mg/kg al día de prednisona o equivalente, seguido de una reducción gradual de la dosis |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |                                                                                                                                                                                                                              | Reanude Libtayo si la reacción cutánea u otra reacción adversa relacionada con el sistema inmunitario mejora y se mantiene de grado 0 a 1 después de una reducción gradual de corticosteroides a ≤ 10 mg al día de prednisona o equivalente |                                                                                                                                                                                             |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | Grado 3 o 4 (sin incluir endocrinopatías) o grado 2 recurrente                                                                                                                                                               | Interrumpa de forma permanente                                                                                                                                                                                                              | Inicie inmediatamente el tratamiento sintomático, que incluye la dosis inicial de 1 mg/kg al día a 2 mg/kg al día de prednisona o equivalente, seguido de una reducción gradual de la dosis |
| Nefritis                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | Grado 2                                                                                                                                                                                                                      | Suspenda Libtayo                                                                                                                                                                                                                            | Dosis inicial de 1 mg/kg al día a 2 mg/kg al día de prednisona o equivalente, seguido de una reducción gradual de la dosis                                                                  |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |                                                                                                                                                                                                                              | Reanude Libtayo si la nefritis mejora y se mantiene de grado 0 a 1 después de una reducción gradual de corticosteroides a ≤ 10 mg al día de prednisona o equivalente                                                                        |                                                                                                                                                                                             |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | Grado 3 o 4                                                                                                                                                                                                                  | Interrumpa de forma permanente                                                                                                                                                                                                              | Dosis inicial de 1 mg/kg al día a 2 mg/kg al día de prednisona o equivalente, seguido de una reducción gradual de la dosis                                                                  |
| Otras reacciones adversas relacionadas con el sistema inmunitario (incluidas, entre otros, meningitis, encefalomiелitis paraneoplásica, artritis, síndrome de Guillain-Barré, encefalitis, polirradiculoneuropatía desmielinizante inflamatoria crónica, inflamación del sistema nervioso central, miocarditis autoinmunitaria, y púrpura | Signos o síntomas clínicos moderados o graves de una reacción adversa relacionada con el sistema inmunitario que no se describe arriba                                                                                       | Suspenda Libtayo                                                                                                                                                                                                                            | Inicie tratamiento sintomático                                                                                                                                                              |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | Reanude Libtayo si otras reacciones adversas relacionadas con el sistema inmunitario mejoran y se mantienen de grado 0 a 1 después de una reducción gradual de corticosteroides a ≤ 10 mg al día de prednisona o equivalente |                                                                                                                                                                                                                                             |                                                                                                                                                                                             |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | – Reacción adversa con riesgo de mortalidad (sin incluir endocrinopatías)<br>– Reacción adversa                                                                                                                              | Interrumpa de forma permanente                                                                                                                                                                                                              | Dosis inicial de 1 mg/kg al día a 2 mg/kg al día de prednisona o equivalente, seguido de una reducción gradual de la dosis                                                                  |

| Reacción adversa                                                                                       | Severidad <sup>a</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | Modificación de la dosis                         | Intervención adicional         |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------|--------------------------------|
| trombocitopénica inmunitaria, mialgia, síndrome de Sjögren, vasculitis, miastenia gravis) <sup>b</sup> | relacionada con el sistema inmunitario grave y recurrente de grado 3<br>– Reacciones adversas relacionadas con el sistema inmunitario persistentes de grado 2 o 3 con una duración de 12 semanas o más (sin incluir endocrinopatías)<br>– Imposibilidad de reducir la dosis de corticosteroides a 10 mg o menos de prednisona o equivalente al día durante 12 semanas |                                                  |                                |
| Reacción relacionada con la infusión                                                                   | Grado 1 o 2                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | Interrumpa o reduzca la velocidad de la infusión | Inicie tratamiento sintomático |
|                                                                                                        | Grado 3 o 4                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | Interrumpa de forma permanente                   |                                |

ALT = alanina aminotransferasa; AST = aspartato aminotransferasa; ULN = límite superior de lo normal.  
<sup>a</sup> La toxicidad se clasifica según los Criterios comunes para la terminología de eventos adversos del Instituto Nacional del Cáncer (National Cancer Institute). Versión 4.0 (NCI CTCAE v4).  
<sup>b</sup> Valores observados con Libtayo o con otros anticuerpos monoclonales anti-PD-1/PD-L1

Insuficiencia renal

Según un análisis farmacocinético poblacional, no se recomienda ningún ajuste de la dosis de Libtayo para pacientes con insuficiencia renal

Insuficiencia hepática

Según un análisis farmacocinético poblacional, no se recomienda ningún ajuste de la dosis de Libtayo para pacientes con insuficiencia hepática leve. No se ha estudiado Libtayo en pacientes con insuficiencia hepática de moderada a grave.

Niños y adolescentes

No se ha determinado ni la seguridad ni la eficacia de Libtayo en niños de 0 a 18 años.

Geriatría

No se recomienda ajustar la dosis para pacientes adultos mayores (≥ 75 años).

Terapia concomitante

No aplica.

Administración

Se debe administrar Libtayo mediante infusión intravenosa durante 30 minutos a través de una línea intravenosa que contiene un filtro estéril, en línea o complementario (tamaño de poro de 0,2 micrones a 5 micrones).

No se deben coadministrar otros medicamentos a través de la misma línea de infusión.

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. 2019006189 emitido mediante Acta No. 05 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 allegado mediante radicado No. 20191025726
- Información para prescribir allegada mediante radicado No. 20191025726

**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.

3.1.2.2 PASURTA

Expediente : 20163321  
Radicado : 20191093071 / 20191169178  
Fecha : 30/08/2019  
Interesado : Novartis de Colombia S.A.

Composición:  
Cada mL contiene 70 mg de Erenumab

Forma farmacéutica: Solución Inyectable

Indicaciones:  
Pasurta está indicado para la profilaxis de la migraña en adultos con al menos 4 días de migraña al mes.

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

Precauciones y advertencias:

Acta No. 16 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 ensayos clínicos. En estos pacientes no se dispone de datos de seguridad.

Individuos sensibles al látex  
El capuchón extraíble de la jeringa/pluma precargada de Pasurta contiene látex de caucho natural seco, que puede causar reacciones alérgicas en individuos sensibles al látex.

Reacciones adversas:  
Resumen del perfil de seguridad

Un total de más de 2.500 pacientes (más de 2.600 pacientes-año) han sido tratados con Pasurta en los ensayos clínicos de registro. De éstos, más de 1.300 pacientes fueron expuestos durante al menos 12 meses.

Las reacciones adversas notificadas para 70 mg y 140 mg fueron reacciones en el lugar de inyección (5,6%/4,5%), estreñimiento (1,3%/3,2%), espasmos musculares (0,7%/2,0%) y prurito (1,0%/1,8%). La mayoría de las reacciones fueron de intensidad leve o moderada. Menos de un 2% de los pacientes en estos ensayos, los abandonaron debido a acontecimientos adversos.

Tabla de reacciones adversas

En la Tabla 1 se presentan todas las reacciones adversas observadas en los pacientes tratados con Pasurta durante los periodos controlados con placebo de 12 semanas de los ensayos. Dentro de cada clase de sistema orgánico, las reacciones adversas se clasifican por frecuencia, con las reacciones más frecuentes primero. Dentro de cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad. Además la correspondiente categoría de frecuencia para cada reacción adversa se basa en 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 ( $< 1/10.000$ ).

Tabla 1 Listado de las reacciones adversas en los ensayos clínicos

| Sistema de clasificación de órganos                                                                                                                                                          | Reacción adversa (término preferente)            | Categoría de frecuencia |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------|-------------------------|
| Trastornos gastrointestinales                                                                                                                                                                | Estreñimiento                                    | Frecuente               |
| Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo                                                                                                                                                | Prurito <sup>a</sup>                             | Frecuente               |
| Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo                                                                                                                                       | Espasmos musculares                              | Frecuente               |
| Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración                                                                                                                            | Reacciones en el lugar de inyección <sup>b</sup> | Frecuente               |
| <sup>a</sup> Prurito incluye los términos preferentes de prurito generalizado, prurito y erupción prurítica.<br><sup>b</sup> Ver la siguiente sección “Reacciones en el lugar de inyección”. |                                                  |                         |

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Reacciones en el lugar de inyección

En la fase controlada con placebo de 12 semanas de los estudios integrados, las reacciones en el lugar de inyección fueron leves y la mayoría de carácter transitorio. No hubo ningún caso de abandono debido a las reacciones en el lugar de inyección. Las reacciones en el lugar de inyección más frecuentes fueron dolor localizado, eritema y



prurito. El dolor en el lugar de inyección remitió normalmente en el plazo de 1 hora tras la administración.

#### Reacciones cutáneas

Se observaron casos no graves de erupción cutánea, prurito e inflamación/edema, los cuales en la mayoría de casos fueron leves y no condujeron a una interrupción del tratamiento.

#### Inmunogenicidad

En los ensayos clínicos, la incidencia de desarrollar anticuerpos anti-erenumab durante la fase de tratamiento doble ciego fue del 6,3% (56/884) entre los sujetos que recibieron una dosis de 70 mg de erenumab (3 de los cuales tenían una actividad neutralizante in vitro) y del 2,6% (13/504) entre los sujetos que recibieron una dosis de 140 mg de erenumab (ninguno de los cuales tenía una actividad neutralizante in vitro). El desarrollo de anticuerpos anti-erenumab no afectó ni la eficacia ni la seguridad.

#### Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del sistema nacional de notificación.

#### Interacciones:

Sobre la base de las vías metabólicas de los anticuerpos monoclonales, no se espera que la administración concomitante de medicamentos tenga ningún efecto sobre la exposición. En estudios con voluntarios sanos, no se observó ninguna interacción con anticonceptivos orales (etinilestradiol/norgestimato) ni con sumatriptán.

#### Vía de administración: Subcutánea

#### Dosificación y Grupo etario:

El tratamiento debe ser iniciado por médicos con experiencia en el diagnóstico y tratamiento de la migraña.

#### Posología

El tratamiento va dirigido a pacientes con al menos 4 días de migraña al mes al inicio del tratamiento con erenumab.

La dosis recomendada es de 70 mg de erenumab cada 4 semanas. Algunos pacientes pueden beneficiarse de una dosis de 140 mg cada 4 semanas.

Cada dosis de 140 mg se administra mediante dos inyecciones subcutáneas de 70 mg.

Los ensayos clínicos han demostrado que la mayoría de pacientes que respondieron al tratamiento mostraron un beneficio clínico en un plazo de 3 meses. En los pacientes que no han mostrado ninguna respuesta tras 3 meses de tratamiento, se debería considerar la interrupción del tratamiento. A partir de entonces se recomienda evaluar regularmente la necesidad de continuar con el tratamiento.

#### Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada (a partir de 65 años de edad)

Pasurta no ha sido estudiado en pacientes de edad avanzada. No es necesario ningún ajuste de la dosis ya que la edad no afecta a la farmacocinética de erenumab.

#### Insuficiencia renal / insuficiencia hepática

Acta No. 16 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

En pacientes con insuficiencia renal o insuficiencia hepática de leve a moderada no es necesario ningún ajuste de la dosis.

Población pediátrica

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

Forma de administración

Pasurta se administra por vía subcutánea.

Pasurta está dirigido para ser autoadministrado por el paciente tras recibir la formación adecuada. Las inyecciones también las puede administrar otra persona, que haya sido formada adecuadamente. La inyección se puede administrar en el abdomen, muslos o en la zona externa de la parte superior de los brazos (el brazo sólo se debe utilizar si la inyección la aplica otra persona que no sea el paciente). Se deben alternar los lugares de inyección y las inyecciones no se deben administrar en zonas donde la piel sea sensible, esté dañada, enrojecida o endurecida.

Jeringa precargada

Se debe inyectar todo el contenido de la jeringa precargada de Pasurta. Cada jeringa precargada es para un solo uso y está diseñada para administrar todo el contenido sin que sobre ningún contenido residual.

Pluma precargada

Se debe inyectar todo el contenido de la pluma precargada de Pasurta. Cada pluma precargada es para un solo uso y está diseñada para administrar todo el contenido sin que sobre ningún contenido residual.

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. 20191093071

**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.

**3.1.2.3 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 isoza* y *Micrurus surinamensis*.

Acta No. 16 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



## 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*.

## 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.

Acta No. 16 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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 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

Acta No. 16 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

**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.

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

#### 3.2.1 PERSIVIA® concentrado para solución para infusión 400mg/16 mL

#### PERSIVIA® concentrado para solución para infusión 100mg/4 mL

Expediente : 20169679  
Radicado : 20191179913  
Fecha : 13/09/2019  
Interesado : Dr. Reddy's Laboratories S.A.S.

#### Composición

Cada mL contiene 25 mg de Bevacizumab

Forma farmacéutica: Solución inyectable

#### Indicaciones

Asociación en la quimioterapia a base de fluoropirimidinas como tratamiento de primera línea en pacientes con carcinoma metastásico de colon o recto.

Carcinoma pulmonar no microcítico (CPNM) avanzado, metastásico o recurrente:

- Persivia® agregado a quimioterapia basada en platino está indicado para el tratamiento de primera línea del cpnm no escamoso avanzado, metastásico o recurrente e irresecable.
- Persivia® en combinación con erlotinib, está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes con CPNM no escamoso avanzado, metastásico o recidivante e irresecable con mutaciones activadoras del gen EGFR.

Tratamiento de primera línea del cáncer renal avanzado y/o metastásico en combinación con interferón ALFA-2A (INF).

Persivia® en combinación con carboplatino y paclitaxel está indicado para el tratamiento adyuvante ("front line") de los pacientes adultos con cáncer epitelial de ovario estadio III con citoreducción sub-óptima o no cirugía de cito-reducción y estadio IV.

Persivia® en asociación con quimioterapia basada en platinos (cisplatino) más paclitaxel o topotecán mas paclitaxel, está indicado como tratamiento del carcinoma de cuello uterino persistente, recidivante o metastásico.

#### Contraindicaciones

Bevacizumab está contraindicado en pacientes con metástasis no tratadas en el sistema nervioso central.

Bevacizumab está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida a:

- Cualquiera de los componentes del producto

Acta No. 16 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- Productos obtenidos en células de Ovario de Hámster Chino u otros anticuerpos recombinantes humanos o humanizados.

Embarazo.

Precauciones y advertencias

Perforaciones gastrointestinales (GI) y fístulas

El tratamiento con bevacizumab puede elevar el riesgo de perforación gastrointestinal y de la vesícula biliar. El tratamiento con bevacizumab debe suspenderse definitivamente en caso de perforación gastrointestinal. Las pacientes que reciben bevacizumab para el tratamiento del cáncer cervicouterino persistente, recidivante o metastásico pueden tener mayor riesgo de desarrollar fistulas entre la vagina y cualquier parte del tubo gastrointestinal (fistulas gastrointestinales-vaginales).

Fístulas no gastrointestinales

Los pacientes tratados con bevacizumab pueden tener mayor riesgo de desarrollar fístulas. Se suspenderá definitivamente la administración de bevacizumab en pacientes con fístula traqueoesofágica (TE) o con cualquier tipo de fístula de grado 4. La información sobre el uso continuado de bevacizumab en pacientes con otros tipos de fístulas es limitada. En caso de fístulas internas que no se localicen en el tubo digestivo, se debe considerar la suspensión del tratamiento con bevacizumab.

Cicatrización de heridas

Bevacizumab puede afectar negativamente el proceso de cicatrización de heridas. El tratamiento con bevacizumab no debe iniciarse hasta que hayan transcurrido al menos 28 días desde una intervención de cirugía mayor o hasta que la herida quirúrgica haya cicatrizado por completo. En caso de complicaciones de la cicatrización durante el tratamiento con bevacizumab, este debe retirarse temporalmente hasta la plena cicatrización de la herida. La administración de bevacizumab debe suspenderse de forma transitoria ante una intervención quirúrgica programada.

En raras ocasiones se han notificado casos de fascitis necrotizante, algunos de ellos mortales, en pacientes tratados con bevacizumab; generalmente fueron secundarios a complicaciones de la cicatrización de heridas, perforación gastrointestinal o formación de fistulas. En pacientes que desarrollen una fascitis necrotizante se interrumpirá la administración de bevacizumab y se instaurará cuanto antes el tratamiento pertinente.

Hipertensión arterial

Entre los pacientes tratados con bevacizumab se ha observado un aumento de la incidencia de hipertensión. De los datos clínicos sobre seguridad se infiere que la incidencia de la hipertensión probablemente depende de la dosis. La hipertensión preexistente debe controlarse adecuadamente antes de empezar el tratamiento con bevacizumab. No hay datos sobre el efecto de bevacizumab en pacientes con hipertensión no controlada en el momento de comenzar el tratamiento con este medicamento. Se recomienda vigilar la tensión arterial durante el tratamiento con bevacizumab.

En la mayoría de los casos, la hipertensión se controló adecuadamente con un tratamiento antihipertensivo estándar ajustado a la situación particular del paciente afectado. El tratamiento con bevacizumab debe suspenderse definitivamente si una hipertensión clínicamente importante no puede controlarse de modo adecuado con un tratamiento antihipertensivo o si el paciente sufre una crisis hipertensiva o una encefalopatía hipertensiva.

Acta No. 16 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



## Síndrome de encefalopatía reversible posterior (SERP)

En raras ocasiones se han descrito en pacientes tratados con bevacizumab signos y síntomas compatibles con el SERP, un raro trastorno neurológico que se manifiesta clínicamente con los siguientes signos y síntomas (entre otros): convulsiones, cefalea, estado mental alterado, deterioro visual o ceguera cortical, con o sin hipertensión asociada. El diagnóstico de SERP requiere la confirmación por técnicas de imagen cerebral, preferiblemente la resonancia magnética (RM). En pacientes con SERP se recomienda el tratamiento de los síntomas específicos, incluido el control de la hipertensión, junto con la retirada de bevacizumab. Se desconocen los efectos toxicológicos de reiniciar la administración de bevacizumab en los pacientes que hayan experimentado antes el SERP.

## Proteinuria

En los estudios clínicos, la incidencia de proteinuria fue mayor en los pacientes tratados con bevacizumab en combinación con quimioterapia que en los que recibieron quimioterapia sola. Proteinuria de grado 4 (síndrome nefrótico) fue poco frecuente en los pacientes tratados con bevacizumab. En caso de proteinuria de grado 4, la administración de bevacizumab debe suspenderse definitivamente.

## Tromboembolia arterial

En los estudios clínicos, la incidencia de episodios tromboembólicos arteriales (accidentes cerebrovasculares, accidentes isquémicos transitorios e infarto agudo de miocardio) fue superior en los pacientes tratados con bevacizumab + quimioterapia que en los que recibieron quimioterapia sola. Bevacizumab se suspenderá definitivamente en caso de eventos de tromboembolia arterial.

Los pacientes tratados con bevacizumab + quimioterapia que tengan más de 65 años o antecedentes de tromboembolia arterial corren un mayor riesgo de sufrir un episodio de tromboembolia arterial mientras reciben bevacizumab. El tratamiento de tales pacientes con bevacizumab exige precaución.

## Tromboembolia venosa

Los pacientes tratados con bevacizumab pueden correr el riesgo de sufrir un episodio de tromboembolia venosa, incluida una embolia pulmonar.

Las pacientes que reciben bevacizumab como tratamiento del cáncer cervicouterino persistente, recidivante o metastásico pueden tener mayor riesgo de sufrir eventos tromboembólicos venosos: se suspenderá la administración de bevacizumab en los pacientes con episodios de tromboembolia venosa potencialmente mortales (grado 4), como embolia pulmonar. Si esta es de grado 3, se los vigilará estrechamente.

## Hemorragia

En los pacientes tratados con bevacizumab el riesgo de hemorragia, en particular de hemorragia asociada al tumor, es elevado. Se suspenderá definitivamente la administración de bevacizumab en pacientes que sufran hemorragias de grado 3 o 4 durante el tratamiento.

Se excluyó sistemáticamente de los ensayos clínicos con bevacizumab a los pacientes que, según las pruebas de diagnóstico por imágenes o los signos y síntomas, presentaran metástasis del sistema nervioso central (SNC), por lo que el riesgo de hemorragia del SNC en tales pacientes no se ha evaluado prospectivamente en estudios clínicos aleatorizados. Se vigilará en los pacientes la presencia de signos y síntomas de hemorragia del SNC, y se suspenderá la administración de bevacizumab en caso de hemorragia intracraneal.

Acta No. 16 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



No hay datos sobre el perfil de toxicidad de bevacizumab en pacientes con diátesis hemorrágica congénita, coagulopatía adquirida o en tratamiento anticoagulante con dosis plenas de una tromboembolia anterior al inicio del tratamiento con bevacizumab, puesto que tales pacientes fueron excluidos de los estudios clínicos. Por consiguiente, se requiere precaución antes de iniciar el tratamiento con bevacizumab en tales pacientes. Sin embargo, no parece que en los pacientes que sufren una trombosis venosa durante el tratamiento con bevacizumab sea mayor el riesgo de hemorragia de grado 3 o superior si reciben dosis plenas de warfarina y bevacizumab simultáneamente.

#### Hemorragia pulmonar/hemoptisis

Los pacientes con CPNM tratados con bevacizumab pueden correr un riesgo de hemorragia pulmonar/hemoptisis grave o, en algunos casos, letal. Los pacientes con historia reciente de hemorragia pulmonar/hemoptisis ( $> 1/2$  cucharilla de sangre roja) no deben recibir bevacizumab.

#### Insuficiencia cardíaca congestiva (ICC)

En los estudios clínicos se han descrito episodios compatibles con insuficiencia cardíaca congestiva (ICC). Las observaciones clínicas iban desde descenso asintomático de la fracción de eyección ventricular izquierda a ICC sintomática, con necesidad de tratamiento u hospitalización. La administración de bevacizumab a pacientes con una cardiovascular patología clínicamente importante, por ejemplo, una coronariopatía preexistente, o ICC preexistente exige especial precaución.

La mayoría de los pacientes que sufrieron ICC presentaban carcinoma de mama metastásico y habían recibido previamente tratamiento con antraciclinas o radioterapia de la pared torácica izquierda o tenían otros factores de riesgo de ICC. En los pacientes del estudio AVF3694g tratados con antraciclinas y que no habían recibido antraciclinas previamente no se elevó la incidencia de ICC de todos los grados en el grupo de antraciclina + bevacizumab en comparación con los que habían recibido antraciclinas solamente.

Tanto en el estudio AVF3694g como en AVF3693g, episodios de ICC de grado 3 o superior fueron algo más frecuentes entre los pacientes tratados con bevacizumab en combinación con quimioterapia que entre los que recibieron quimioterapia sola. Esta observación concuerda con los resultados de otros estudios del carcinoma de mama metastásico sin tratamiento antraciclínico concomitante.

#### Neutropenia

Se ha observado un incremento de las tasas de neutropenia, neutropenia febril e infección con neutropenia grave (incluidos algunos fallecimientos) en los pacientes tratados con ciertos regímenes quimioterápicos mielotóxicos + bevacizumab en comparación con la quimioterapia sola.

#### Reacciones de hipersensibilidad, reacciones a la infusión

Los pacientes pueden sufrir reacciones a la infusión/de hipersensibilidad. Se recomienda observar estrechamente a los pacientes durante la administración de bevacizumab y tras la misma, como corresponde a cualquier infusión de un anticuerpo monoclonal humanizado terapéutico. En caso de que se produzca una reacción, se debe retirar la infusión e instaurar las medidas terapéuticas adecuadas. No se considera necesaria la premedicación sistemática.

Infecciones oculares graves tras la preparación de la solución para uso intravítreo no aprobado

Acta No. 16 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Se han descrito casos individuales y series de graves acontecimientos oculares adversos (endofthalmitis infecciosa y otros trastornos oculares inflamatorios inclusive) tras el uso intravítreo no aprobado de bevacizumab preparado a partir de viales aprobados para la administración intravenosa en pacientes con cáncer. Algunos de estos acontecimientos han causado pérdida visual de diversos grados, incluida la ceguera permanente.

#### Insuficiencia ovárica/fecundidad

Bevacizumab puede alterar la fecundidad femenina. Por tanto, antes de comenzar el tratamiento con bevacizumab de mujeres con capacidad de procrear deben analizarse con ellas estrategias para preservar la fecundidad.

#### Reacciones adversas

El perfil general de seguridad del bevacizumab se basa en los datos de más de 5.700 pacientes con diferentes neoplasias tratadas, predominantemente, con bevacizumab en combinación con quimioterapia en ensayos clínicos.

Las reacciones adversas más graves fueron:

- Perforaciones gastrointestinales.
- Hemorragia, incluyendo hemorragia pulmonar/hemoptisis, que es más frecuente en los pacientes con carcinoma pulmonar no microcítico.
- Tromboembolismo arterial.

Las reacciones adversas observadas con más frecuencia en todos los ensayos clínicos en pacientes tratados con bevacizumab fueron hipertensión, fatiga o astenia, diarrea y dolor abdominal.

Los análisis de los datos de seguridad clínica sugieren que la aparición de hipertensión y proteinuria con el tratamiento de bevacizumab dependa, probablemente, de la dosis.

Las reacciones adversas que se enumeran en esta sección pertenecen a las siguientes categorías de frecuencias: Muy frecuente ( $\geq 1/10$ ); frecuente ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ); poco frecuente ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ); rara ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ ); muy rara ( $< 1/10.000$ ), desconocida (no se puede estimar a partir de los datos disponibles).

Las tablas 1 y 2 enumeran las reacciones adversas asociadas con el uso del bevacizumab en combinación con diferentes esquemas de quimioterapia para múltiples indicaciones.

La tabla 1 enumera todas las reacciones adversas, según su frecuencia, que se determinó tienen una relación causal con bevacizumab a través de:

- Incidencias comparativas observadas entre los grupos de tratamiento de ensayos clínicos (con al menos una diferencia del 10% con respecto al grupo de control para las reacciones de Grado 1-5 NCI-CTCAE o al menos una diferencia del 2% para las reacciones de Grado 3-5 NCI-CTCAE,
- Estudios de seguridad posterior a la autorización de comercialización,
- Reporte espontáneo,
- Estudios epidemiológicos/estudios sin intervención u observacionales,
- O a través de la evaluación de reportes de casos individuales.

La tabla 2 muestra la frecuencia de las reacciones adversas graves. Las reacciones graves se definen como eventos adversos con una diferencia en su incidencia de al

Acta No. 16 de 2019 SEMNMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

menos 2% en comparación con el grupo de control en los ensayos clínicos para las reacciones de Grado 3-5 NCI-CTCAE. La tabla 2 también incluye las reacciones adversas que se consideran clínicamente significativas o graves.

Las reacciones adversas reportadas después de la comercialización se incluyen en las tablas 1 y 2, cuando proceda. En la tabla 3 se brinda una Información detallada sobre estas reacciones.

En las siguientes tablas, las reacciones adversas se especifican en la categoría de frecuencia adecuada de acuerdo con la mayor incidencia observada en cualquier indicación.

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

Algunas de las reacciones adversas son reacciones comúnmente observadas con la quimioterapia; sin embargo, bevacizumab puede exacerbar estas reacciones cuando se usa con otros medicamentos quimioterapéuticos. El síndrome de eritrodisestesia palmoplantar con doxorrubicina liposomal pegilada o capecitabina, neuropatía sensitiva periférica con paclitaxel u oxaliplatino, trastornos de las uñas o alopecia con paclitaxel y paroniquia con erlotinib son algunos ejemplos.

Tabla 1: Reacciones adversas clasificadas por frecuencia

| Clasificación por órganos y sistemas            | Muy frecuente                                                                | Frecuente                                                                                           | Poco frecuente | Rara                                                              | Muy rara                                | Frecuencia desconocida                           |
|-------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------|-------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------|--------------------------------------------------|
| Infecciones e infestaciones                     |                                                                              | Sepsis, Absceso <sup>b, d</sup> , Celulitis, Infección, Infección de las vías urinarias             |                | Fascitis necrotizante <sup>a</sup>                                |                                         |                                                  |
| Trastornos del sistema linfático y de la sangre | Neutropenia febril, Leucopenia, Neutropenia <sup>b</sup> Trombocitopenia     | Anemia, Linfopenia                                                                                  |                |                                                                   |                                         |                                                  |
| Trastornos del sistema inmune                   |                                                                              | Hipersensibilidad, reacciones a la infusión <sup>a, b, d</sup>                                      |                |                                                                   |                                         |                                                  |
| Trastornos del metabolismo y la nutrición       | Anorexia, Hipomagnesemia, Hiponatremia                                       | Deshidratación                                                                                      |                |                                                                   |                                         |                                                  |
| Trastornos del sistema nervioso                 | Neuropatía sensitiva periférica <sup>b</sup> , Disartria, Cefalea, Disgeusia | Accidente cerebrovascular, Síncope, Somnolencia                                                     |                | Síndrome de encefalopatía posterior reversible <sup>a, b, d</sup> | Encefalopatía hipertensiva <sup>a</sup> |                                                  |
| Trastornos oculares                             | Trastorno ocular, aumento de la lacrimación                                  |                                                                                                     |                |                                                                   |                                         |                                                  |
| Trastornos cardíacos                            |                                                                              | Insuficiencia cardíaca congestiva <sup>b, d</sup> , Taquicardia supraventricular                    |                |                                                                   |                                         |                                                  |
| Trastornos vasculares                           | Hipertensión <sup>b, d</sup> , Tromboembolismo (venoso) <sup>b, d</sup>      | Tromboembolismo (arterial) <sup>b, d</sup> , Hemorragia <sup>b, d</sup> , Trombosis venosa profunda |                |                                                                   |                                         | Microangiopatía trombótica renal <sup>a, b</sup> |

| Clasificación por<br>órganos y sistemas                                     | Muy frecuente                                                                                                                                     | Frecuente                                                                                                                                                                                                   | Poco<br>frecuente | Rara | Muy rara | Frecuencia<br>desconocida                                                                              |
|-----------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------|------|----------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Trastornos<br>respiratorios, del<br>tórax y del<br>mediastino               | Disnea,<br>Rinitis,<br>Epistaxis,<br>Tos                                                                                                          | Hemorragia<br>pulmonar/<br>Hemoptisis <sup>b,d</sup> ,<br>Embolia<br>pulmonar,<br>Hipoxia,<br>Disfonía <sup>a</sup>                                                                                         |                   |      |          | Hipertensión<br>pulmonar <sup>a</sup> ,<br>Perforación<br>del tabique<br>nasal <sup>a</sup>            |
| Trastornos<br>gastrointestinales                                            | Hemorragia<br>rectal,<br>Estomatitis,<br>Estreñimiento,<br>Diarrea,<br>Náuseas,<br>Vómito,<br>Dolor abdominal                                     | Perforación<br>gastrointestinal <sup>b,d</sup><br>Perforación<br>Intestinal, Íleo<br>Obstrucción<br>intestinal,<br>Fístula<br>rectovaginal <sup>d,e</sup> ,<br>Trastorno<br>gastrointestinal,<br>Proctalgia |                   |      |          | Úlcera<br>gastrointestinal <sup>a</sup>                                                                |
| Trastornos<br>hepatobiliares                                                |                                                                                                                                                   |                                                                                                                                                                                                             |                   |      |          | Perforación<br>de la<br>vesícula<br>biliar <sup>a,b</sup>                                              |
| Trastornos de la<br>piel y del tejido<br>subcutáneo                         | Complicaciones<br>en la<br>cicatrización de<br>heridas <sup>b,d</sup> ,<br>Dermatitis<br>exfoliativa,<br>Piel seca,<br>Decoloración de<br>la piel | Síndrome de<br>eritrodisestesia<br>palmoplantar                                                                                                                                                             |                   |      |          |                                                                                                        |
| Trastornos<br>musculoesqueléticos<br>y del tejido<br>conjuntivo             | Artralgia,<br>Mialgia                                                                                                                             | Fístula <sup>b,d</sup> ,<br>Debilidad<br>muscular,<br>Dolor de<br>espalda                                                                                                                                   |                   |      |          | Osteonecrosis<br>de la<br>mandíbula <sup>a,b</sup><br>Osteonecrosis<br>no<br>mandibular <sup>a,f</sup> |
| Trastornos renales y<br>urinarios                                           | Proteinuria <sup>b,d</sup>                                                                                                                        |                                                                                                                                                                                                             |                   |      |          |                                                                                                        |
| Trastornos del<br>sistema<br>reproductor y las<br>mamas                     | Insuficiencia<br>ovárica <sup>b,c,d</sup>                                                                                                         | Dolor pélvico                                                                                                                                                                                               |                   |      |          |                                                                                                        |
| Trastornos<br>congénitos,<br>familiares y<br>genéticos                      |                                                                                                                                                   |                                                                                                                                                                                                             |                   |      |          | Anomalías<br>fetales <sup>a,b</sup>                                                                    |
| Trastornos<br>generales y<br>afecciones en el<br>sitio de<br>administración | Astenia,<br>Fatiga,<br>Fiebre,<br>Dolor,<br>Inflamación de<br>las mucosas                                                                         | Letargo                                                                                                                                                                                                     |                   |      |          |                                                                                                        |
| Exámenes<br>complementarios                                                 | Reducción en<br>el peso                                                                                                                           |                                                                                                                                                                                                             |                   |      |          |                                                                                                        |

Cuando se observaron eventos como reacciones adversas medicamentosas de todos los grados y grados 3-5 en los ensayos clínicos, se reportó la mayor frecuencia observada en los pacientes. Los datos no están ajustados por el tiempo diferencial del tratamiento.

Para obtener mayor información, por favor remítase a la Tabla 3 “Reacciones adversas reportadas en la vigilancia posterior a la comercialización”.

Los términos representan un grupo de eventos que describen un concepto médico más que una única condición o un término preferido de MedDRA (Diccionario Médico para Actividades Regulatorias). Este grupo de términos médicos puede involucrar la misma fisiopatología subyacente (p. ej., los eventos tromboembólicos arteriales incluyen accidente cerebrovascular, infarto de miocardio, ataque isquémico transitorio y otros eventos tromboembólicos arteriales).

Con base en un estudio secundario en 295 pacientes.

- Las Fístulas rectovaginales son las fístulas más frecuentes en la categoría fístula GI vaginal.

Observado únicamente en población pediátrica.

Tabla 2: Reacciones adversas graves por frecuencia.

| Clasificación por órganos y sistemas                 | Muy frecuente                                                              | Frecuente                                                                                                                                 | Poco frecuente | Rara | Muy rara | Frecuencia desconocida                                                                                    |
|------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------|------|----------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Infecciones e infestaciones                          |                                                                            | Sepsis, Celulitis, Absceso <sup>a,b</sup> , Infección, Infección de las vías urinarias                                                    |                |      |          | Fascitis necrotizante <sup>c</sup>                                                                        |
| Trastornos del sistema linfático y de la sangre      | Neutropenia febril, Leucopenia, Neutropenia <sup>a</sup> , Trombocitopenia | Anemia, Linfopenia                                                                                                                        |                |      |          |                                                                                                           |
| Trastornos del sistema inmune                        |                                                                            |                                                                                                                                           |                |      |          | Hipersensibilidad, Reacciones a la infusión <sup>a,b,c</sup>                                              |
| Trastornos del metabolismo y la nutrición            |                                                                            | Deshidratación Hiponatremia                                                                                                               |                |      |          |                                                                                                           |
| Trastornos del sistema nervioso                      | Neuropatía sensitiva periférica <sup>a</sup>                               | Accidente cerebrovascular, Síncope, Somnolencia, Cefalea                                                                                  |                |      |          | Síndrome de encefalopatía posterior reversible <sup>a,b,c</sup> , Encefalopatía hipertensiva <sup>a</sup> |
| Trastornos cardíacos                                 |                                                                            | Insuficiencia cardíaca congestiva <sup>a,b</sup> , Taquicardia supraventricular                                                           |                |      |          |                                                                                                           |
| Trastornos vasculares                                | Hipertensión <sup>a,b</sup>                                                | Tromboembolismo arterial <sup>a,b</sup> , Hemorragia <sup>a,b</sup> , Tromboembolismo (venoso) <sup>a,b</sup> , Trombosis venosa profunda |                |      |          | Microangiopatía trombótica renal <sup>b,c</sup>                                                           |
| Trastornos respiratorios, del tórax y del mediastino |                                                                            | Hemorragia pulmonar/ Hemoptisis <sup>a,b</sup> , Embolia pulmonar, Epistaxis, Disnea, Hipoxia                                             |                |      |          | Hipertensión pulmonar <sup>c</sup> , Perforación del tabique nasal <sup>c</sup>                           |

Acta No. 16 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

| Clasificación por<br>órganos y<br>sistemas                                  | Muy frecuente                                       | Frecuente                                                                                                                                                                  | Poco<br>frecuente | Rara | Muy<br>rara | Frecuencia<br>desconocida                                                                                     |
|-----------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------|------|-------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Trastornos<br>gastrointestinales                                            | Diarrea,<br>Náuseas,<br>Vómitos,<br>Dolor abdominal | Perforación<br>intestinal, Íleo,<br>Obstrucción<br>intestinal, Fístula<br>rectovaginal <sup>c,d</sup> ,<br>Trastornos<br>gastrointestinales,<br>Estomatitis,<br>Proctalgia |                   |      |             | Perforación<br>gastrointestinal <sup>a,b</sup> ,<br>Úlcera gastrointestinal <sup>c</sup><br>Hemorragia rectal |
| Trastornos<br>hepatobiliares                                                |                                                     |                                                                                                                                                                            |                   |      |             | Perforación de la<br>vesícula biliar <sup>b,c</sup>                                                           |
| Trastornos de la<br>piel y del tejido<br>subcutáneo                         |                                                     | Complicaciones en<br>la cicatrización de<br>heridas <sup>a,b</sup> ,<br>Síndrome de<br>eritrodisestesia<br>palmoplantar                                                    |                   |      |             |                                                                                                               |
| Trastornos<br>musculoesqueléticos<br>y del tejido<br>conjuntivo             |                                                     | Fístula <sup>a,b</sup><br>Mialgia,<br>Artralgia, Debilidad<br>muscular,<br>Dolor de espalda                                                                                |                   |      |             | Osteonecrosis de la<br>mandíbula <sup>b,c</sup>                                                               |
| Trastornos renales y<br>urinarios                                           |                                                     | Proteinuria <sup>a,b</sup>                                                                                                                                                 |                   |      |             |                                                                                                               |
| Trastornos del<br>sistema reproductor<br>y las mama                         |                                                     | Dolor pélvico                                                                                                                                                              |                   |      |             | Insuficiencia<br>ovárica <sup>a,b</sup>                                                                       |
| Trastornos<br>congénitos,<br>familiares y<br>genéticos                      |                                                     |                                                                                                                                                                            |                   |      |             | Anomalías<br>fetales <sup>a,c</sup>                                                                           |
| Trastornos<br>generales y<br>afecciones en el<br>sitio de<br>administración | Astenia,<br>Fatiga                                  | Dolor,<br>Letargo,<br>Inflamación de<br>mucosas                                                                                                                            |                   |      |             |                                                                                                               |

La tabla 2 proporciona la frecuencia de las reacciones adversas graves. Las reacciones graves se definen como eventos adversos con una diferencia en su incidencia de al menos 2% en comparación con el grupo de control en los ensayos clínicos para las reacciones de grado 3-5 NCI-CTCAE. La tabla 2 también incluye las reacciones adversas que se consideran clínicamente significativas o graves. Estas reacciones adversas clínicamente significativas se reportaron en ensayos clínicos pero las reacciones de grado 3-5 no cumplieron con el umbral mínimo de una diferencia del 2% en comparación con el grupo de control. La tabla 2 también incluye las reacciones adversas clínicamente significativas que se observaron únicamente en la vigilancia posterior a la comercialización y, por lo tanto, la frecuencia y el grado NCI-CTCAE se desconocen. Estas reacciones clínicamente significativas se incluyeron en la tabla 2 dentro de la columna titulada “Frecuencia desconocida”.

a. Los términos representan un grupo de eventos que describen un concepto médico más que una única condición o un término preferido de MedDRA (Diccionario Médico para Actividades Regulatorias). Este grupo de términos médicos puede involucrar la misma



fisiopatología subyacente (p. ej., los eventos tromboembólicos arteriales incluyen accidente cerebrovascular, infarto de miocardio, ataque isquémico transitorio y otros eventos tromboembólicos arteriales).

b. Para obtener información adicional remítase a la siguiente sección “Descripción de reacciones adversas graves seleccionadas”.

c. Para obtener mayor información, por favor remítase a la tabla 3 “Reacciones adversas reportadas en la vigilancia posterior a la comercialización”.

d. Las fistulas rectovaginales son las fistulas más frecuentes en la categoría fistula GI vaginal.

#### Descripción de reacciones adversas graves seleccionadas

##### Perforaciones y fístulas gastrointestinales (GI)

La administración de bevacizumab se ha asociado con casos serios de perforación gastrointestinal.

Se han reportado casos de perforaciones gastrointestinales en los ensayos clínicos con una incidencia inferior al 1% en pacientes con carcinoma pulmonar no escamoso no microcítico, de hasta el 1,3% en pacientes con carcinoma de mama metastásico, de hasta el 2,0% en pacientes con cáncer de células renales metastásico, o en pacientes con carcinoma ovárico que recibieron tratamiento de primera línea, y de hasta el 2,7% (incluyendo fístula gastrointestinal y absceso) en pacientes con carcinoma colorrectal metastásico. De un ensayo clínico en pacientes con carcinoma cervical persistente, recurrente o metastásico, se reportaron perforaciones GI (de todos los grados) en el 3,2% de los pacientes, quienes tenían un antecedente de radiación pélvica previa.

La aparición de esos eventos varió en tipo y gravedad, oscilando entre aire libre observado en radiografía abdominal simple, que se resolvió sin tratamiento, y perforación intestinal con absceso abdominal y desenlace fatal. En algunos casos se presentó inflamación intraabdominal subyacente, bien sea secundaria a úlcera gástrica, necrosis tumoral, diverticulitis o colitis asociada a la quimioterapia.

Se reportó un desenlace fatal en aproximadamente una tercera parte de los casos graves de perforación gastrointestinal, lo que representa entre el 0,2% - 1% de todos los pacientes tratados con bevacizumab.

En los ensayos clínicos con bevacizumab, se reportaron fístulas gastrointestinales (de todos los Grados) con una incidencia de hasta el 2% en pacientes con carcinoma colorrectal metastásico y carcinoma ovárico, pero también se reportaron, con menos frecuencia, en pacientes con otros tipos de cáncer.

##### Fístulas GI vaginales.

En un ensayo clínico en pacientes con carcinoma cervical persistente, recurrente o metastásico la incidencia de fístulas GI vaginales fue del 8,3% en los pacientes tratados con bevacizumab y del 0,9% en pacientes del grupo de control, quienes tenían un antecedente de radiación pélvica previa. La frecuencia de fístulas GI vaginales en el grupo de pacientes tratados con bevacizumab más quimioterapia fue mayor en aquellos con recurrencia dentro del campo de radiación previa (16,7%) en comparación con los pacientes con recurrencia fuera del campo de radiación previa (3,6%). Las frecuencias correspondientes en el grupo de control tratado con quimioterapia únicamente fueron de 1,1% frente a 0,8%, respectivamente. Los pacientes que desarrollaron fístulas GI vaginales también pueden presentar obstrucciones intestinales y requerir intervención quirúrgica y ostomías de derivación.

##### Fístulas no GI

Acta No. 16 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



El uso de bevacizumab se ha asociado con casos graves de fístulas, incluyendo casos fatales.

En un ensayo clínico en pacientes con carcinoma cervical persistente, recurrente o metastásico se reportó la presencia de fístulas vaginales, vesicales o del tracto genital femenino no gastrointestinales en 1,8% de los pacientes tratados con bevacizumab y 1,4% de los pacientes del grupo de control.

Se observaron casos poco frecuentes ( $\geq 0,1\%$  a  $< 1\%$ ) de fístulas que involucraron áreas del organismo diferentes al tracto gastrointestinales (p.ej., fístulas broncopleurales y biliares) fueron observadas en varias indicaciones. También se han reportado fístulas en la vigilancia posterior a la comercialización.

Estos eventos se han reportado en diferentes puntos de tiempo durante el tratamiento oscilando entre una semana y más de 1 año del inicio de la administración de bevacizumab, la mayoría ocurre en los primeros 6 meses de tratamiento.

#### Cicatrización de heridas

Dado que bevacizumab puede afectar negativamente la cicatrización de heridas, se excluyeron de los ensayos clínicos de fase III a los pacientes que se sometieron a cirugía mayor en los últimos 28 días.

En los ensayos clínicos ejecutados en pacientes con carcinoma colorrectal metastásico no se presentó un aumento del riesgo de sangrado postoperatorio o de las complicaciones observadas relacionadas con la cicatrización de las heridas en los pacientes que se sometieron a cirugía mayor 28-60 días antes de iniciar bevacizumab. Se observó un aumento en la incidencia de sangrado postoperatorio o de las complicaciones relacionadas con la cicatrización de las heridas en los 60 días posteriores a una cirugía mayor en los pacientes tratados con bevacizumab al momento del procedimiento. La incidencia varió entre el 10% (4/40) y el 20% (3/15).

Se reportaron complicaciones graves relacionadas con la cicatrización de heridas incluyendo las complicaciones de las anastomosis, algunas de las cuales tuvieron un desenlace fatal.

En ensayos clínicos realizados en pacientes con carcinoma de mama con recurrencia local y metastásico se observaron complicaciones relacionadas con la cicatrización de heridas de Grado 3-5 en hasta el 1,1% de los pacientes tratados con bevacizumab en comparación con el 0,9% de los pacientes del grupo de control (NCI-CTCAE v.3).

En ensayos clínicos realizados en pacientes con carcinoma ovárico se observaron complicaciones relacionadas con la cicatrización de heridas de Grado 3-5 en hasta el 1,8% de los pacientes en el grupo con bevacizumab en comparación con el 0,1% en el grupo de control (NCICTCAE v.3).

#### Hipertensión

En ensayos clínicos, con excepción del estudio JO25567, la incidencia global de hipertensión (de todos los grados) osciló hasta el 42,1% en los grupos de tratamiento con bevacizumab en comparación con el 14% en los grupos de control. La incidencia global de hipertensión de Grado 3 y 4 NCI-CTC en los pacientes tratados con bevacizumab osciló entre el 0,4% y el 17,9%. Se reportó hipertensión de Grado 4 (crisis hipertensiva) en hasta el 1,0% de los pacientes tratados con bevacizumab y quimioterapia en comparación con el 0,2% de los pacientes tratados con el mismo esquema de quimioterapia únicamente.

En el estudio JO25567, se observó hipertensión de todos los Grados en el 77,3% de los pacientes que recibieron bevacizumab en combinación con erlotinib como tratamiento de primera línea para CPNM no escamoso con mutaciones activadoras del EGFR, en

Acta No. 16 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



comparación con el 14,3% de los pacientes tratados únicamente con erlotinib. Se reportó hipertensión de Grado 3 en el 60,0% de los pacientes tratados con bevacizumab en combinación con erlotinib en comparación con el 11,7% de los pacientes tratados únicamente con erlotinib. No se presentaron eventos hipertensivos de Grado 4 o 5.

Por lo general, la hipertensión se controló de manera adecuada con antihipertensivos orales como los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, diuréticos e inhibidores de los canales de calcio. En muy pocas situaciones ocasiona la discontinuación del tratamiento con bevacizumab u hospitalización.

Se han reportado casos muy raros de encefalopatía hipertensiva, algunos fatales.

El riesgo de hipertensión asociado con el uso de bevacizumab no se correlacionó con las características clínicas iniciales del paciente, la enfermedad subyacente o el tratamiento concomitante.

#### Síndrome de encefalopatía posterior reversible

Se han reportado casos poco frecuentes de pacientes tratados con bevacizumab que desarrollaron signos y síntomas congruentes con SEPR, un trastorno neurológico poco común. La presentación puede incluir convulsiones, cefalea, estado mental alterado, alteración de la visión o ceguera cortical, con o sin hipertensión asociada. La presentación clínica del SEPR usualmente es inespecífica, y por lo tanto, el diagnóstico requiere confirmación mediante imágenes cerebrales, preferiblemente RM.

En los pacientes que desarrollan SEPR, se recomienda un reconocimiento temprano de los síntomas y un tratamiento sintomático oportuno, que incluya el control de la hipertensión (si se asocia con hipertensión grave no controlada) además de la discontinuación del tratamiento con bevacizumab. Los síntomas se resuelven o mejoran generalmente en los días siguientes a la discontinuación del tratamiento, aunque algunos pacientes han experimentado algunas secuelas neurológicas. Se desconoce la seguridad de reiniciar el tratamiento con bevacizumab en pacientes que hayan experimentado previamente SEPR.

A lo largo de los ensayos clínicos, se reportaron 8 casos de SEPR. Dos de los ocho casos no tuvieron una confirmación radiológica a través de RM.

#### Proteinuria

En los ensayos clínicos se ha reportado proteinuria entre el 0,7% y el 54,7% de pacientes tratados con bevacizumab.

La gravedad de la proteinuria varió entre la presencia transitoria de trazas de proteinuria clínicamente asintomática a síndrome nefrótico; la mayoría de los casos de proteinuria fueron de Grado 1 (NCI-CTCAE v.3). Se reportó proteinuria de grado 3 en hasta el 10,9% de los pacientes tratados. Se observó proteinuria de grado 4 (síndrome nefrótico) en hasta el 1,4% de los pacientes tratados. Se recomienda realizar pruebas de proteinuria antes de iniciar el tratamiento con bevacizumab. En la mayoría de los ensayos clínicos, niveles de proteína en la orina de  $\geq 2\text{g}/24\text{ h}$  desencadenaron la suspensión del tratamiento con bevacizumab hasta la recuperación a  $< 2\text{g}/24\text{ h}$ .

#### Hemorragia

En los ensayos clínicos realizados en los pacientes de todas las indicaciones la incidencia global de los eventos de sangrado de grado 3-5 NCI-CTCAE v.3 osciló entre el 0,4% y el 6,9% de los pacientes tratados con bevacizumab, en comparación con hasta el 4,5% de los pacientes en el grupo de control tratado con quimioterapia.

En un ensayo clínico realizado en pacientes con carcinoma cervical persistente, recurrente o metastásico, se reportaron eventos de sangrado de Grado 3-5 en hasta el



8,3% de los pacientes tratados con bevacizumab en combinación con paclitaxel y topotecán en comparación con hasta el 4,6% de los pacientes tratados con paclitaxel y topotecán únicamente.

Los eventos hemorrágicos que se observaron en los ensayos clínicos fueron principalmente hemorragias asociadas al tumor y hemorragias mucocutáneas menores (p.ej., epistaxis).

#### Hemorragia asociada al tumor

Se han observado casos de hemorragia pulmonar/hemoptisis mayor o masiva en los ensayos clínicos realizados en pacientes con carcinoma pulmonar no microcítico (CPNM). Los factores de riesgo potenciales incluyeron histología celular escamosa, tratamiento con sustancias antirreumáticas/antiinflamatorias, tratamiento con anticoagulantes, radioterapia previa, tratamiento con bevacizumab, antecedentes médicos de aterosclerosis, localización central del tumor y cavitación tumoral antes o durante el tratamiento. Las únicas variables que presentaron una correlación estadísticamente significativa con el sangrado fueron el tratamiento con bevacizumab y la histología celular escamosa. Los pacientes con CPNM de histología celular escamosa conocida o histología celular escamosa predominante se excluyeron de los ensayos clínicos posteriores en fase III, mientras que se incluyeron los pacientes con histología tumoral desconocida.

En pacientes con CPNM sin histología predominantemente escamosa, se observaron reacciones de todos los Grados con una frecuencia de hasta el 9,3% cuando se trataron con bevacizumab en combinación con quimioterapia en comparación con el 5% de pacientes tratados únicamente con quimioterapia. Las reacciones de Grado 3-5 se observaron en hasta el 2,3% de los pacientes tratados con bevacizumab más quimioterapia en comparación con < 1% en los pacientes tratados con quimioterapia sola (NCI-CTCAE v.3). Se puede presentar hemorragia pulmonar/hemoptisis mayor o masiva de forma súbita y hasta dos terceras partes de los casos graves dan como resultado un desenlace mortal.

Se han reportado hemorragias gastrointestinales, como sangrado rectal y melenas, en los pacientes con carcinoma colorrectal, valoradas como hemorragias asociadas al tumor.

Se han observado casos poco frecuentes de hemorragia asociada al tumor en otro tipo de tumores y lugares que incluyen casos de sangrado del sistema nervioso central (SNC) en pacientes con metástasis en el SNC.

La incidencia de sangrado en el SNC en pacientes con metástasis no tratada del SNC que reciben bevacizumab no se evaluó de forma prospectiva en los ensayos clínicos aleatorizados. En un análisis retrospectivo exploratorio de los datos de 13 estudios aleatorizados completos, realizados en pacientes con diversos tipos de tumores, 3 de 91 pacientes (3,3%) con metástasis cerebrales sufrieron sangrado del SNC (grado 4 en todos los casos) cuando se trataron con bevacizumab, en comparación con 1 caso (de grado 5) de 96 pacientes (1%) no expuestos a bevacizumab. En dos estudios secundarios en pacientes con metástasis cerebrales tratadas (que incluyeron cerca de 800 pacientes), se reportó un caso de hemorragia del SNC de grado 2 en 83 individuos tratados con bevacizumab (1,2%) en el momento del análisis preliminar de seguridad (NCI-CTCAE v.3).

En todos los ensayos clínicos se observó hemorragia mucocutánea en hasta el 50% de los pacientes tratados con bevacizumab. Los eventos más frecuentes fueron epistaxis de grado 1 NCI-CTCAE v.3 de menos de 5 minutos de duración, que se resolvió sin intervención médica y no requirió ningún cambio en el esquema del tratamiento con bevacizumab. Los datos de seguridad clínica sugieren que la incidencia de hemorragia mucocutánea menor (p.ej., epistaxis) puede depender de la dosis.

También se presentaron eventos poco frecuentes de hemorragia mucocutánea menor en otras ubicaciones, como sangrado gingival o sangrado vaginal.

Acta No. 16 de 2019 SEMNNMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



## Tromboembolismo

Tromboembolismo arterial: Se observó un aumento en la incidencia de eventos tromboembólicos arteriales en pacientes tratados con bevacizumab en todas las indicaciones, incluyendo accidentes cerebrovasculares, infarto de miocardio, ataque isquémico transitorio y otros eventos tromboembólicos arteriales.

En ensayos clínicos, la incidencia global de eventos tromboembólicos arteriales alcanzó el 3,8% en los grupos de tratamiento con bevacizumab en comparación con el 2,1% en los grupos de control tratados con quimioterapia. Se reportó un desenlace mortal en el 0,8% de los pacientes tratados con bevacizumab en comparación con el 0,5% de pacientes tratados con quimioterapia sola. Se reportaron accidentes cerebrovasculares (incluyendo ataques isquémicos transitorios) en hasta el 2,7% de los pacientes tratados con bevacizumab en combinación con quimioterapia en comparación con el 0,5% de pacientes tratados con quimioterapia sola. Se reportó infarto de miocardio en hasta el 1,4% de los pacientes tratados con bevacizumab en combinación con quimioterapia en comparación con el 0,7% de pacientes tratados con quimioterapia sola.

En un ensayo clínico que evaluó el tratamiento con bevacizumab en combinación con 5-fluorouracilo/ácido folínico fueron incluidos pacientes con carcinoma colorrectal metastásico que no eran candidatos para el tratamiento con irinotecán. En este estudio se observaron eventos tromboembólicos arteriales en el 11% (11/100) de los pacientes en comparación con el 5,8% (6/104) del grupo de control tratado con quimioterapia.

## Tromboembolismo venoso:

La incidencia de eventos tromboembólicos venosos en los ensayos clínicos fue similar en pacientes tratados con bevacizumab en combinación con quimioterapia en comparación con aquellos tratados únicamente con quimioterapia de control. Los eventos tromboembólicos venosos incluyen trombosis venosa profunda, tromboembolismo pulmonar y tromboflebitis.

En los ensayos clínicos realizados en pacientes de todas las indicaciones, la incidencia global de los eventos tromboembólicos venosos osciló entre el 2,8% y el 17,3% de los pacientes tratados con bevacizumab en comparación con los grupos de control, en los que la incidencia varió entre 3,2% y el 15,6%.

Se reportaron eventos tromboembólicos venosos de Grado 3-5 (NCI-CTCAE v.3) en hasta el 7,8% de los pacientes tratados con quimioterapia más bevacizumab en comparación con los pacientes tratados con quimioterapia únicamente en donde la incidencia alcanzó el 4,9% (en todas las indicaciones, excluyendo el carcinoma cervical persistente, recurrente, o metastásico).

En un ensayo clínico realizado en pacientes con carcinoma cervical persistente, recurrente o metastásico, se reportaron eventos tromboembólicos venosos de Grado 3-5 en hasta el 15,6% de pacientes tratados con bevacizumab en combinación con paclitaxel y cisplatino en comparación con el 7,0% de los pacientes tratados con paclitaxel y cisplatino.

Los pacientes que experimentaron un evento tromboembólico venoso pueden tener un mayor riesgo de recurrencia si se tratan con bevacizumab en combinación con quimioterapia en comparación con quimioterapia sola.

## Insuficiencia cardíaca congestiva (ICC)

En los ensayos clínicos con bevacizumab, se observaron casos de insuficiencia cardíaca congestiva (ICC) en todas las indicaciones de cáncer estudiadas a la fecha, pero se presentó predominantemente en los pacientes con cáncer de mama metastásico (CMm). En cuatro estudios de fase III en pacientes con cáncer de mama metastásico se reportó



ICC de Grado 3 (NCI-CTCAE v.3) o superior en hasta el 3,5% de los pacientes tratados con bevacizumab y quimioterapia en comparación con hasta el 0,9% en los grupos de control. En un estudio realizado en pacientes tratados con antraciclinas y bevacizumab, las incidencias de ICC de Grado 3 o superior en los respectivos grupos de tratamiento y de control fueron similares a las reportadas en otros estudios en pacientes con cáncer de mama metastásico: 2,9% en el grupo de tratamiento con antraciclinas + bevacizumab y 0% en el grupo con antraciclinas + placebo. Además, en este estudio las incidencias de ICC de todos los Grados fueron similares entre los grupos de antraciclinas + bevacizumab (6,2%) y antraciclinas + placebo (6,0%).

La mayoría de pacientes que desarrollaron ICC durante los ensayos clínicos de CMm mostraron mejoría de los síntomas y/o de la función ventricular izquierda después del tratamiento médico apropiado.

En la mayoría de ensayos clínicos de bevacizumab, se excluyeron los pacientes con ICC preexistente II-IV NYHA (New York Heart Association) y, por lo tanto, no hay información disponible del riesgo de ICC en esta población.

La exposición previa a antraciclinas y/o radiación previa de la pared torácica pueden ser posibles factores de riesgo para el desarrollo de ICC.

Se observó un aumento en la incidencia de ICC en un ensayo clínico de pacientes con linfoma difuso de células grandes B cuando se trataron con bevacizumab y tenían una dosis acumulada de doxorubicina mayor a 300 mg/m<sup>2</sup>. Este ensayo clínico de fase III comparó rituximab/ciclofosfamida/doxorubicina/vincristina/prednisona (R-CHOP) más bevacizumab con R-CHOP sin bevacizumab. Mientras que la incidencia del ICC fue, en los dos grupos, superior a la que se observó anteriormente en el tratamiento con doxorubicina, la tasa fue superior en el grupo de R-CHOP más bevacizumab. Estos resultados sugieren que se debe considerar una vigilancia clínica estricta con valoraciones cardíacas adecuadas en los pacientes expuestos a dosis acumuladas de doxorubicina mayores a 300 mg/m<sup>2</sup> cuando se tratan en combinación con bevacizumab.

#### Reacciones de hipersensibilidad/reacciones a la infusión

En algunos ensayos clínicos se reportaron reacciones anafilácticas y de tipo anafilactoide con más frecuencia en los pacientes tratados con bevacizumab en combinación con quimioterapia que en los pacientes tratados con quimioterapia sola. La incidencia de estas reacciones en algunos ensayos clínicos de bevacizumab es común (hasta el 5% en pacientes tratados con bevacizumab).

#### Infecciones

En un ensayo clínico realizado en pacientes con carcinoma cervical persistente, recurrente o metastásico, se reportaron infecciones de grado 3-5 en hasta el 24% de pacientes tratados con bevacizumab en combinación con paclitaxel y topotecán en comparación con hasta el 13% de los pacientes tratados con paclitaxel y topotecán.

#### Insuficiencia ovárica/fertilidad

En un estudio de fase III de bevacizumab como tratamiento adyuvante en pacientes con carcinoma de colon, la incidencia de casos nuevos de insuficiencia ovárica, definida como amenorrea de 3 meses o más, concentración de FSH  $\geq$  30 mUI/mL y una prueba de embarazo de  $\beta$ -HCG sérica negativa, se evaluó en 295 mujeres premenopáusicas. Los nuevos casos de insuficiencia ovárica se reportaron en el 2,6% de los pacientes en el grupo mFOLFOX-6 en comparación con el 39% en el grupo mFOLFOX-6 + bevacizumab. Después de la suspensión del tratamiento con bevacizumab, la insuficiencia ovárica se recuperó en un 86,2% de las mujeres evaluadas. Se desconocen los efectos a largo plazo del tratamiento con bevacizumab sobre la fertilidad.

Acta No. 16 de 2019 SEMNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



## Anormalidades de las pruebas de laboratorio

La disminución del recuento de neutrófilos, la disminución del recuento de leucocitos y la presencia de proteína en orina pueden estar asociadas con el tratamiento con bevacizumab.

En todos los ensayos clínicos, se presentaron las siguientes anomalías de laboratorio de grado 3 y 4 (NCI-CTCAE v.3) en los pacientes tratados con bevacizumab con una diferencia de al menos el 2% con respecto a los grupos de control correspondientes: hiperglucemia, disminución de la hemoglobina, hipocalcemia, hiponatremia, disminución del recuento de leucocitos, aumento de la relación internacional normalizada (INR, por sus siglas en inglés).

Los ensayos clínicos mostraron que el aumento transitorio de la creatinina sérica (que oscila entre 1,5-1,9 veces el nivel inicial), con y sin proteinuria, se asocia con el uso de bevacizumab. El aumento observado en la creatinina sérica no se asoció con una incidencia mayor de manifestaciones clínicas de insuficiencia renal en los pacientes tratados con bevacizumab.

## Otras poblaciones especiales

### Pacientes de edad avanzada

En ensayos clínicos aleatorizados, la edad > 65 años se asoció con un aumento del riesgo de desarrollar eventos tromboembólicos arteriales, incluyendo los accidentes cerebrovasculares (ACVs), los ataques isquémicos transitorios (AITs) y los infartos de miocardio (IMs). Otros eventos que se observaron con mayor frecuencia en los pacientes mayores de 65 años son leucopenia y trombocitopenia de grado 3-4 (NCI-CTCAE v.3); y todos los grados de neutropenia, diarrea, náuseas, cefalea y fatiga en comparación con los pacientes de ≤ 65 años tratados con bevacizumab. En un ensayo clínico, la incidencia de la hipertensión de grado ≥ 3 fue dos veces mayor en pacientes > 65 años que en el grupo de menor edad (< 65 años). En un estudio de pacientes con cáncer ovárico recurrente y resistente al platino también se reportaron alopecia, inflamación de las mucosas, neuropatía sensitiva periférica, proteinuria e hipertensión y se presentaron a una tasa de por lo menos 5% mayor en el grupo CT + BV para los pacientes tratados con bevacizumab ≥ 65 años en comparación con pacientes tratados con bevacizumab < 65 años.

No se observó un aumento en la incidencia de otras reacciones, incluyendo perforación gastrointestinal, complicaciones de cicatrización de heridas, insuficiencia cardíaca congestiva y hemorragia en pacientes de edad avanzada (> 65 años) tratados con bevacizumab en comparación con aquellos ≤ 65 años.

### Población pediátrica

No se ha estudiado la seguridad y eficacia de bevacizumab en niños menores de 18 años de edad.

En un estudio de bevacizumab con el estándar actual de cuidado en el rabdomiosarcoma metastásico y el sarcoma de tejido blando no rabdomiosarcoma, el perfil de seguridad de los niños tratados con bevacizumab fue comparable al observado en los adultos tratados con bevacizumab.

Bevacizumab no está aprobado para su uso en pacientes menores de 18 años de edad. En la literatura médica publicada, se han reportado casos de osteonecrosis no mandibular en pacientes menores de 18 años tratados con bevacizumab.

## Experiencia posterior a la comercialización

Acta No. 16 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

Tabla 3 Reacciones adversas reportadas en la vigilancia posterior a la comercialización.

| Clasificación por órganos y sistemas (COS)             | Reacciones (frecuencia*)                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
|--------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Infecciones e infestaciones                            | Fascitis necrotizante, por lo general, secundaria a complicaciones relacionadas con la cicatrización de heridas, perforación gastrointestinal o formación de fístulas (rara)                                                                                                                                                  |
| Trastornos del sistema inmune                          | Reacciones de hipersensibilidad y reacciones a la infusión (desconocida); con las siguientes posibles co-manifestaciones: disnea/dificultad para respirar, eritema/enrojecimiento/salpullido, hipotensión o hipertensión, desaturación de oxígeno, dolor en el pecho, rigidez y náuseas/vómito                                |
| Trastornos del sistema nervioso                        | Encefalopatía hipertensiva (muy rara)<br>Síndrome de Encefalopatía Posterior Reversible (SEPR) (rara)                                                                                                                                                                                                                         |
| Trastornos vasculares                                  | Microangiopatía trombótica renal, que se puede manifestar clínicamente con proteinuria (desconocida) con o sin uso concomitante de sunitinib.                                                                                                                                                                                 |
| Trastornos respiratorios, del tórax y del mediastino   | Perforación del tabique nasal (desconocida)<br>Hipertensión pulmonar (desconocida)<br>Disfonía (frecuente)                                                                                                                                                                                                                    |
| Trastornos gastrointestinales                          | Úlcera gastrointestinal (desconocida)                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| Trastornos hepatobiliares                              | Perforación de la vesícula biliar (desconocida)                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo | Se han reportado casos de osteonecrosis mandibular (ONM) en pacientes tratados con bevacizumab, la mayoría se presentaron en pacientes con factores de riesgo identificados de ONM, en especial, exposición a bisfosfonatos intravenosos y/o antecedentes de enfermedad dental que requiere procedimientos dentales invasivos |
|                                                        | Se observaron casos de osteonecrosis no mandibular en pacientes pediátricos tratados con bevacizumab                                                                                                                                                                                                                          |
| Trastornos congénitos, familiares y genéticos          | Se observaron casos de anomalías fetales en mujeres tratadas únicamente con bevacizumab o en combinación con quimioterapias embriotóxicas conocidas                                                                                                                                                                           |

\*Si se especifica, la frecuencia se ha derivado de datos de los ensayos clínicos.

Reporte de presuntas reacciones adversas

Es importante reportar las presuntas reacciones adversas al medicamento después de su aprobación de comercialización. Esto permite una vigilancia continua de la relación beneficio/riesgo del medicamento.

Interacciones

Efecto de los medicamentos antineoplásicos en la farmacocinética de bevacizumab

No se observó una interacción clínicamente significativa de la administración simultánea de quimioterapia en la farmacocinética de bevacizumab con base en los resultados de los análisis farmacocinéticos poblacionales. No hubo diferencias estadística o clínicamente significativas en la depuración de bevacizumab entre los pacientes tratados con bevacizumab en monoterapia en comparación con aquellos tratados con bevacizumab e



interferón alfa-2a, erlotinib o quimioterapia (IFL, 5-FU/LV, carboplatino/paclitaxel, capecitabina, doxorubicina o cisplatino/gemcitabina).

Efecto de bevacizumab en la farmacocinética de otros medicamentos antineoplásicos.

No se observó una interacción clínicamente significativa de bevacizumab en la farmacocinética de interferón alfa 2a, erlotinib (y su metabolito activo OSI-420) o irinotecán (y su metabolito activo SN38), capecitabina, oxiplatino (con base en la medición de platino libre y platino total) y cisplatino. No se pueden deducir conclusiones sobre el impacto de bevacizumab en la farmacocinética de gemcitabina.

Tratamiento con bevacizumab y maleato de sunitinib

En dos ensayos clínicos en pacientes con carcinoma renal metastásico se reportó anemia hemolítica microangiopática (MAHA, por sus siglas en inglés) en 7 de 19 pacientes tratados con bevacizumab (10 mg/kg cada dos semanas) en combinación con maleato de sunitinib (50 mg al día).

MAHA es un trastorno hemolítico que se puede presentar con fragmentación de eritrocitos, anemia, y trombocitopenia. Además, en algunos de estos pacientes se observó hipertensión (incluyendo crisis hipertensivas), aumento de la creatinina y síntomas neurológicos. Todos estos hallazgos se revirtieron con la discontinuación de bevacizumab y maleato de sunitinib.

Combinación con terapias basadas en platino o taxanos

Se observó un aumento de la tasa de neutropenia grave, neutropenia febril, o infección con o sin neutropenia grave (incluyendo algunas muertes) principalmente en los pacientes tratados con platino o taxanos para CPNM.

Radioterapia

No se ha determinado la seguridad y eficacia de la administración concomitante de radioterapia y bevacizumab.

Anticuerpos monoclonales contra EGFR y esquemas de quimioterapia con bevacizumab

No se han realizado estudios de interacciones. Los anticuerpos monoclonales contra EGFR no se deben administrar junto con esquemas de quimioterapia con bevacizumab para el tratamiento del CCRm. Los resultados de los ensayos clínicos aleatorizados de fase III en pacientes con CCRm sugieren que el uso de los anticuerpos monoclonales contra EGFR, panitumumab y cetuximab, en combinación con bevacizumab más quimioterapia se asocia con una disminución de la supervivencia libre de progresión (SLP) y/o la supervivencia global (SG) y con un aumento de la toxicidad en comparación con bevacizumab en combinación con quimioterapia sola.

Vía de administración

Intravenosa

Dosificación y Grupo etario

Carcinoma colorrectal metastásico (CCRm)

La dosis recomendada de Persivia®, administrado como una infusión intravenosa, es de 5 mg/kg o 10 mg/kg de peso corporal administrados una vez cada 2 semanas o 7,5 mg/kg o 15 mg/kg de peso corporal administrados una vez cada 3 semanas.

Se recomienda que el tratamiento continúe hasta la progresión de la enfermedad subyacente o hasta el desarrollo de toxicidad inaceptable.

Carcinoma pulmonar no microcítico (CPNM) avanzado, metastásico o recurrente:

Acta No. 16 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Tratamiento de primera línea del CPNM no escamoso en combinación con quimioterapia con platino

Persivia® se administra en combinación con la quimioterapia con platino hasta por 6 ciclos de tratamiento y luego Persivia® como único agente hasta la progresión de la enfermedad.

La dosis recomendada de Persivia® es 7,5 mg/kg o 15 mg/kg de peso corporal administrado una vez cada 3 semanas en infusión intravenosa.

El beneficio clínico en pacientes con CPNM se ha demostrado con las dosis de 7,5 mg/kg y 15 mg/kg.

Se recomienda que el tratamiento continúe hasta la progresión de la enfermedad subyacente o hasta el desarrollo de toxicidad inaceptable.

Tratamiento de primera línea del CPNM no escamoso con mutaciones activadoras del gen EGFR en combinación con erlotinib.

La prueba de la mutación del gen receptor del factor de crecimiento epidérmico, EGFR (por sus siglas en inglés) se debe realizar antes de iniciar el tratamiento con Persivia® y erlotinib en combinación. Es importante elegir una metodología adecuadamente validada y robusta para evitar falsos negativos o falsos positivos.

La dosis recomendada de Persivia® con erlotinib es de 15 mg/kg de peso corporal administrado una vez cada 3 semanas en infusión intravenosa. Se recomienda que el tratamiento con Persivia® y erlotinib continúe hasta la progresión de la enfermedad.

Para consultar la posología y el modo de administración de erlotinib, remítase a la información de prescripción completa de erlotinib.

Cáncer renal avanzado y/o metastásico (CRm)

La dosis recomendada de Persivia® es de 10 mg/kg de peso corporal administrado una vez cada 2 semanas en infusión intravenosa.

Se recomienda que el tratamiento continúe hasta la progresión de la enfermedad subyacente o hasta la toxicidad inaceptable.

Cáncer epitelial de ovario

Persivia® se administra en combinación con carboplatino y paclitaxel hasta por 6 ciclos de tratamiento, seguido por el uso continuo de Persivia® administrado como medicamento único hasta la progresión de la enfermedad o por un máximo de 15 meses o hasta el desarrollo de toxicidad inaceptable, lo que ocurra primero.

La dosis recomendada de Persivia® es 15 mg/kg de peso corporal administrado una vez cada 3 semanas en infusión intravenosa.

Carcinoma de cuello uterino

Persivia® se administra en combinación con uno de los siguientes esquemas de quimioterapia: paclitaxel y cisplatino o paclitaxel y topotecán.

La dosis recomendada de Persivia® es 15 mg/kg del peso corporal administrado una vez cada 3 semanas en infusión intravenosa.

Se recomienda que el tratamiento continúe hasta la progresión de la enfermedad subyacente o hasta el desarrollo de toxicidad inaceptable.

Poblaciones especiales

Pacientes de la tercera edad: No es necesario ajustar la dosis en los ancianos.

Acta No. 16 de 2019 SEMNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

Pacientes con insuficiencia renal: No se ha estudiado la seguridad y eficacia en pacientes con insuficiencia renal.

Pacientes con insuficiencia hepática: No se ha estudiado la seguridad y eficacia en pacientes con insuficiencia hepática.

Población pediátrica

No se ha estudiado la seguridad y eficacia de bevacizumab en niños menores de 18 años de edad. Persivia® no está aprobado para su uso en pacientes menores de 18 años de edad. No existe una indicación de uso pertinente de bevacizumab en la población pediátrica y no se puede hacer ninguna recomendación sobre su posología.

Modo de administración

Persivia® es para uso intravenoso. La dosis inicial se debe administrar durante 90 minutos en infusión intravenosa. Si la primera infusión se tolera bien, la segunda infusión se puede administrar durante 60 minutos. Si la infusión de 60 minutos se tolera bien, todas las infusiones posteriores se pueden administrar durante 30 minutos.

No se debe administrar en inyección rápida intravenosa o bolo intravenoso.

No se recomienda reducir la dosis en caso de presentarse reacciones adversas. De ser necesario, el tratamiento debe suspenderse permanente o temporalmente.

Precauciones que se deben tomar antes de la manipulación o administración del medicamento

La sección 6.6 contiene las instrucciones de dilución del medicamento antes de su administración. Las infusiones de Persivia® no se deben administrar o mezclar con soluciones de glucosa. Este medicamento no se debe mezclar con otros medicamentos excepto los mencionados en la sección 6.6.

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 PI-BZ-CR-00-10/18) allegado mediante radicado No. 20191179913
- Información para prescribir (Versión PI-BZ-CR-00-10/18) allegado mediante radicado No. 20191179913

**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.

**3.2.2 BEVAAS 100 & BEVAAS 400 CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA INFUSIÓN**

Expediente : 20157911  
Radicado : 20191018840 / 20191131817 / 20191149168  
Fecha : 05/08/2019  
Interesado : Seven Pharma S.A.S.

Composición:

Cada vial de 4mL contiene 100mg de Bevacizumab

Acta No. 16 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Cada vial de 16mL contiene 400mg de Bevacizumab

Forma farmacéutica

Concentrado para solución para Infusión en 4 ml y 16 ml. En Vial un solo uso

Indicaciones

Carcinoma metastásico de colon o recto:

Bevacizumab está indicado para el tratamiento de primera o segunda línea de pacientes con carcinoma metastásico de colon o recto en combinación con quimioterapia intravenosa basada en 5-fluorouracilo.

Bevacizumab, en combinación con la quimioterapia basada en fluoropirimidina-irinotecán o fluoropirimidina-oxaliplatina, está indicado para el tratamiento de segunda línea de pacientes con cáncer colorrectal metastásico que han progresado en un régimen de primera línea que contiene Bevacizumab.

Cáncer de pulmón no escamoso de células no pequeñas (CPCNP):

Bevacizumab está indicado para el tratamiento de primera línea de cáncer de pulmón de células no pequeñas no resecable, localmente avanzado, recurrente o metastásico no escamoso e irresecable en combinación con carboplatino y paclitaxel.

Glioblastoma:

Bevacizumab está indicado para el tratamiento del glioblastoma con enfermedad progresiva en pacientes adultos después de una terapia previa como agente único.

Carcinoma metastásico de células renales (CCRM):

Bevacizumab está indicado para el tratamiento del carcinoma de células renales metastásico en combinación con interferón alfa.

Carcinoma persistente, recurrente o metastásico del cuello uterino:

Bevacizumab en combinación con paclitaxel y cisplatino o paclitaxel y topotecan está indicado para el tratamiento del carcinoma de cuello uterino persistente, recurrente o metastásico.

Cáncer de mama metastásico (mBC):

Bevacizumab en combinación con capecitabina está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes adultos con cáncer de mama metastásico en los que el tratamiento con otras opciones de quimioterapia, incluidos los taxanos o las antraciclinas, no se considera adecuado.

La dosis recomendada de Bevacizumab es de 10 mg / kg de peso corporal administrada una vez cada 2 semanas o 15 mg / kg de peso corporal administrada una vez cada 3 semanas como infusión intravenosa.

Se recomienda que el tratamiento continúe hasta la progresión de la enfermedad subyacente o hasta una toxicidad inaceptable.

Contraindicaciones:

Bevacizumab está contraindicado en pacientes con:

- Hipersensibilidad al principio activo o a sus excipientes en la formulación.
- Hipersensibilidad a los productos celulares de ovario de hámster chino (CHO) u otros anticuerpos humanos o humanizados recombinantes.
- Embarazo

Perforaciones gastrointestinales (GI) y fístulas:

Acta No. 16 de 2019 SEMNINMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Los pacientes pueden tener un mayor riesgo de desarrollar perforación gastrointestinal y perforación de la vesícula biliar cuando se tratan con Bevacizumab. El proceso inflamatorio intraabdominal puede ser un factor de riesgo para perforaciones gastrointestinales en pacientes con carcinoma metastásico de colon o recto; por lo tanto, se debe tener precaución al tratar a estos pacientes. La radiación previa es un factor de riesgo para la perforación gastro intestinal GI en pacientes tratados con cáncer cervical persistente, recurrente o metastásico con Bevacizumab y todos los pacientes con perforación gastro intestinal GI tenían antecedentes de radiación previa. La terapia debe interrumpirse permanentemente en pacientes que desarrollen perforación gastrointestinal.

#### Fístulas no GI:

Los pacientes pueden tener un mayor riesgo de desarrollar fístulas cuando se tratan con Bevacizumab.

Suspenda permanentemente el Bevacizumab en pacientes con fístula traqueoesofágica (TE) o cualquier fístula de Grado 4 [Criterios de terminología común para eventos adversos (NCI-CTCAE v.3)]. Se dispone de información limitada sobre el uso continuado de Bevacizumab en pacientes con otras fístulas.

En los casos de fístula interna que no surjan en el tracto gastrointestinal, se debe considerar la interrupción del tratamiento con Bevacizumab.

#### Complicaciones de cicatrización de heridas:

Bevacizumab puede afectar negativamente el proceso de curación de la herida. Se han notificado complicaciones graves en la cicatrización de heridas, incluidas complicaciones anastomóticas, con un desenlace fatal. La terapia no debe iniciarse durante al menos 28 días después de una cirugía mayor o hasta que la herida quirúrgica esté completamente curada. En pacientes que experimentaron complicaciones en la cicatrización de la herida durante la terapia, el tratamiento debe suspenderse hasta que la herida esté completamente curada. La terapia debe ser retenida para cirugía electiva. La fascitis necrotizante, incluidos los casos fatales, rara vez se ha notificado en pacientes tratados con Bevacizumab. Esta afección suele ser secundaria a complicaciones de la cicatrización de la herida, perforación gastrointestinal o formación de fístulas. El tratamiento con Bevacizumab se debe suspender en pacientes que desarrollen fascitis necrotizante, y el tratamiento adecuado debe iniciarse de inmediato.

#### Hipertensión:

Se observó una mayor incidencia de hipertensión en los pacientes tratados con Bevacizumab. Los datos de seguridad clínica sugieren que la incidencia de hipertensión es probable que sea dosis dependiente. La hipertensión preexistente debe controlarse adecuadamente antes de comenzar el tratamiento con Bevacizumab. No hay información sobre el efecto de Bevacizumab en pacientes con hipertensión no controlada en el momento de iniciar el tratamiento. El control de la presión arterial generalmente se recomienda durante la terapia. En la mayoría de los casos, la hipertensión se controló adecuadamente mediante el tratamiento antihipertensivo estándar adecuado para la situación individual del paciente afectado. El uso de diuréticos para controlar la hipertensión no se recomienda en pacientes que reciben un régimen de quimioterapia a base de cisplatino. Bevacizumab debe interrumpirse permanentemente si la hipertensión médicamente significativa no puede controlarse adecuadamente con terapia antihipertensiva, o si el paciente desarrolla una crisis hipertensiva o encefalopatía hipertensiva.

#### Síndrome de encefalopatía reversible posterior (PRES):

Ha habido reportes raros de pacientes tratados con Bevacizumab que desarrollan signos y síntomas que son consistentes con el PRES, un trastorno neurológico raro, que puede presentarse con los siguientes signos y síntomas entre otros: convulsiones, cefalea, estado mental alterado, trastornos visuales o cortical Ceguera, con o sin hipertensión asociada. Un diagnóstico de PRES requiere confirmación por imágenes del cerebro, preferiblemente imágenes por resonancia magnética (MRI). En pacientes que desarrollan PRES, se

Acta No. 16 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



recomienda el tratamiento de síntomas específicos, incluido el control de la hipertensión, junto con la interrupción del tratamiento con Bevacizumab. No se conoce la seguridad de reiniciar el tratamiento con Bevacizumab en pacientes que previamente presentaron PRES.

#### Proteinuria:

Los pacientes con antecedentes de hipertensión pueden tener un mayor riesgo de desarrollar proteinuria cuando se tratan con Bevacizumab. Existe evidencia que sugiere que la proteinuria de cualquier Grado (Instituto Nacional del Cáncer de EE. UU. - Terminología común para eventos adversos [NCI-CTCAE v.3]) puede estar relacionada con la dosis. Se recomienda el monitoreo de la proteinuria mediante un análisis de orina con tira reactiva antes de comenzar y durante la terapia. Se observó proteinuria de grado 4 (síndrome nefrótico) en hasta el 1,4% de los pacientes tratados con Bevacizumab. La terapia debe ser permanente.

#### Tromboembolismo arterial:

La incidencia de reacciones tromboembólicas arteriales, incluidos los accidentes cerebrovasculares (ACV), los ataques isquémicos transitorios (AIT) y los infartos de miocardio (IM) fue mayor en pacientes que recibieron Bevacizumab en combinación con quimioterapia en comparación con los que recibieron quimioterapia sola.

Los pacientes que reciben Bevacizumab más quimioterapia, con antecedentes de tromboembolismo arterial, diabetes o edad mayor de 65 años tienen un mayor riesgo de desarrollar reacciones tromboembólicas arteriales durante el tratamiento. Se debe tener precaución al tratar a estos pacientes con Bevacizumab.

La terapia debe interrumpirse permanentemente en pacientes que desarrollen reacciones tromboembólicas arteriales.

#### Tromboembolismo venoso:

Los pacientes pueden estar en riesgo de desarrollar reacciones tromboembólicas venosas, incluyendo embolia pulmonar bajo tratamiento con Bevacizumab.

Los pacientes tratados por cáncer cervical persistente, recurrente o metastásico con Bevacizumab en combinación con paclitaxel y cisplatino pueden tener un riesgo mayor de eventos tromboembólicos venosos.

Se debe suspender el tratamiento con Bevacizumab en pacientes con reacciones tromboembólicas que ponen en peligro la vida (Grado 4), incluida la embolia pulmonar (NCI-CTCAE v.3). Los pacientes con reacciones tromboembólicas  $\leq$  Grado 3 deben ser monitoreados de cerca (NCI-CTCAE v.3).

#### Hemorragia:

Los pacientes tratados con Bevacizumab tienen un mayor riesgo de hemorragia, especialmente hemorragia asociada a tumores. Bevacizumab debe suspenderse de forma permanente en pacientes que experimentan sangrado de Grado 3 o 4 durante la terapia con Bevacizumab (NCI-CTCAE v.3).

Los pacientes con metástasis del SNC no tratados se excluyeron rutinariamente de los ensayos clínicos con Bevacizumab, según los procedimientos de imagen o los signos y síntomas. Por lo tanto, el riesgo de hemorragia del SNC en tales pacientes no se ha evaluado prospectivamente en ensayos clínicos aleatorizados. Se debe vigilar a los pacientes para detectar signos y síntomas de sangrado del SNC, y debe suspenderse el tratamiento con Bevacizumab en casos de sangrado intracraneal.

No hay información sobre el perfil de seguridad de Bevacizumab en pacientes con diátesis hemorrágica congénita, coagulopatía adquirida o en pacientes que reciben una dosis completa de anticoagulantes para el tratamiento del tromboembolismo antes de comenzar el tratamiento con Bevacizumab, ya que dichos pacientes fueron excluidos de los ensayos clínicos. Por lo tanto, se debe tener precaución antes de iniciar la terapia en estos pacientes. Sin embargo, los pacientes que desarrollaron trombosis venosa mientras recibían tratamiento no parecían tener un aumento en la tasa de sangrado de Grado 3 o superior cuando se



trataron con una dosis completa de warfarina y Bevacizumab concomitantemente (NCI-CTCAE v.3).

#### Hemorragia pulmonar / hemoptisis:

Los pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas tratados con Bevacizumab pueden tener riesgo de hemorragia / hemoptisis pulmonar grave y, en algunos casos, mortal. Los pacientes con hemorragia / hemoptisis pulmonar reciente (> 2,5 ml de sangre roja) no deben tratarse con Bevacizumab.

#### Insuficiencia cardíaca congestiva (ICC):

Las reacciones consistentes con la ICC se informaron en ensayos clínicos. Los hallazgos variaron desde disminuciones asintomáticas en la fracción de eyección del ventrículo izquierdo hasta ICC sintomática, que requiere tratamiento u hospitalización. Se debe tener precaución al tratar a pacientes con enfermedades cardiovasculares clínicamente significativas, como una enfermedad coronaria preexistente o insuficiencia cardíaca congestiva con Bevacizumab.

#### Neutropenia e infecciones:

Se han observado mayores tasas de neutropenia grave, neutropenia febril o infección con o sin neutropenia grave (incluidas algunas muertes) en pacientes tratados con algunos regímenes de quimioterapia mielotóxica más Bevacizumab en comparación con la quimioterapia sola. Esto se ha observado principalmente en combinación con terapias basadas en platino o taxano en el tratamiento del NSCLC, mBC y en combinación con paclitaxel y topotecan en el cáncer cervical persistente, recurrente o metastásico.

#### Reacciones de hipersensibilidad / reacciones a la perfusión:

Los pacientes pueden estar en riesgo de desarrollar reacciones de infusión / hipersensibilidad. Se recomienda la observación cercana del paciente durante y después de la administración de Bevacizumab como se espera para cualquier infusión de un anticuerpo monoclonal humanizado terapéutico. Si ocurre una reacción, la infusión debe suspenderse y deben administrarse las terapias médicas apropiadas. No se justifica una premedicación sistemática.

#### Osteonecrosis de la mandíbula (ONJ):

Se han notificado casos de ONJ en pacientes con cáncer tratados con Bevacizumab, la mayoría de los cuales habían recibido tratamiento previo o concomitante con bifosfonatos intravenosos, para los cuales la ONJ es un riesgo identificado. Se debe tener precaución cuando el Bevacizumab y los bifosfonatos intravenosos se administren de forma simultánea o secuencial.

Los procedimientos dentales invasivos también son un factor de riesgo identificado. Se debe considerar un examen dental y una odontología preventiva apropiada antes de comenzar el tratamiento con Bevacizumab. En pacientes que hayan recibido previamente o estén recibiendo bifosfonatos intravenosos, deben evitarse los procedimientos dentales invasivos, si es posible.

#### Uso intravítreo:

Bevacizumab no está formulado para uso intravítreo.

#### Efectos sistémicos tras el uso intravítreo:

Se ha demostrado una reducción de la concentración de VEGF en circulación después de la terapia intravítrea anti-VEGF. Se han notificado reacciones adversas sistémicas que incluyen hemorragias no oculares y reacciones tromboembólicas arteriales tras la inyección intravítrea de inhibidores de VEGF.

#### Trastornos oculares:

Acta No. 16 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Se han notificado casos individuales y grupos de reacciones adversas oculares graves después del uso intravítreo no aprobado de Bevacizumab compuesto de viales aprobados para administración intravenosa en pacientes con cáncer. Estas reacciones incluyeron endoftalmitis infecciosa, inflamación intraocular como endoftalmitis estéril, uveítis y vitritis, desprendimiento de retina, desgarro epitelial del pigmento retiniano, aumento de la presión intraocular, hemorragia intraocular como hemorragia vítrea o hemorragia retinal y hemorragia conjuntival. Algunas de estas reacciones han provocado diversos grados de pérdida visual, incluida la ceguera permanente.

#### Insuficiencia ovárica / fertilidad:

Bevacizumab puede perjudicar la fertilidad femenina. Por lo tanto, las estrategias de preservación de la fertilidad se deben discutir con las mujeres en edad fértil antes de comenzar el tratamiento con Bevacizumab.

#### Toxicidad embrio-fetal:

El Bevacizumab puede causar daño fetal según el mecanismo de acción del fármaco y los hallazgos de estudios en animales. Se observaron malformaciones congénitas con la administración de Bevacizumab a conejos embarazadas durante la organogénesis cada 3 días a una dosis tan baja como una dosis clínica de 10 mg / kg. Además, los modelos animales relacionan la angiogénesis con el VEGF y el Receptor 2 de VEGF (VEGFR2) con aspectos críticos de la reproducción femenina, el desarrollo embrio-fetal y el desarrollo postnatal. Las mujeres embarazadas deben ser informadas sobre el riesgo potencial para un feto. Se debe recomendar a las mujeres con potencial reproductivo que usen un método anticonceptivo eficaz durante el tratamiento con y durante 6 meses después de la última dosis de Bevacizumab.

#### Precauciones y advertencias:

Bevacizumab está contraindicado en pacientes con:

Hipersensibilidad al principio activo o a sus excipientes en la formulación.

Hipersensibilidad a los productos celulares de ovario de hámster chino (CHO) u otros anticuerpos humanos o humanizados recombinantes.

Embarazo

#### Perforaciones gastrointestinales (GI) y fístulas:

Los pacientes pueden tener un mayor riesgo de desarrollar perforación gastrointestinal y perforación de la vesícula biliar cuando se tratan con Bevacizumab. El proceso inflamatorio intraabdominal puede ser un factor de riesgo para perforaciones gastrointestinales en pacientes con carcinoma metastásico de colon o recto; por lo tanto, se debe tener precaución al tratar a estos pacientes. La radiación previa es un factor de riesgo para la perforación gastro intestinal GI en pacientes tratados con cáncer cervical persistente, recurrente o metastásico con Bevacizumab y todos los pacientes con perforación gastro intestinal GI tenían antecedentes de radiación previa. La terapia debe interrumpirse permanentemente en pacientes que desarrollen perforación gastrointestinal.

#### Fístulas no GI:

Los pacientes pueden tener un mayor riesgo de desarrollar fístulas cuando se tratan con Bevacizumab.

Suspenda permanentemente el Bevacizumab en pacientes con fístula traqueoesofágica (TE) o cualquier fístula de Grado 4 [Criterios de terminología común para eventos adversos (NCI-CTCAE v.3)]. Se dispone de información limitada sobre el uso continuado de Bevacizumab en pacientes con otras fístulas.

En los casos de fístula interna que no surjan en el tracto gastrointestinal, se debe considerar la interrupción del tratamiento con Bevacizumab.

Acta No. 16 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



#### Complicaciones de cicatrización de heridas:

Bevacizumab puede afectar negativamente el proceso de curación de la herida. Se han notificado complicaciones graves en la cicatrización de heridas, incluidas complicaciones anastomóticas, con un desenlace fatal. La terapia no debe iniciarse durante al menos 28 días después de una cirugía mayor o hasta que la herida quirúrgica esté completamente curada. En pacientes que experimentaron complicaciones en la cicatrización de la herida durante la terapia, el tratamiento debe suspenderse hasta que la herida esté completamente curada. La terapia debe ser retenida para cirugía electiva. La fascitis necrotizante, incluidos los casos fatales, rara vez se ha notificado en pacientes tratados con Bevacizumab. Esta afección suele ser secundaria a complicaciones de la cicatrización de la herida, perforación gastrointestinal o formación de fístulas. El tratamiento con Bevacizumab se debe suspender en pacientes que desarrollen fascitis necrotizante, y el tratamiento adecuado debe iniciarse de inmediato.

#### Hipertensión:

Se observó una mayor incidencia de hipertensión en los pacientes tratados con Bevacizumab. Los datos de seguridad clínica sugieren que la incidencia de hipertensión es probable que sea dosis dependiente. La hipertensión preexistente debe controlarse adecuadamente antes de comenzar el tratamiento con Bevacizumab. No hay información sobre el efecto de Bevacizumab en pacientes con hipertensión no controlada en el momento de iniciar el tratamiento. El control de la presión arterial generalmente se recomienda durante la terapia. En la mayoría de los casos, la hipertensión se controló adecuadamente mediante el tratamiento antihipertensivo estándar adecuado para la situación individual del paciente afectado. El uso de diuréticos para controlar la hipertensión no se recomienda en pacientes que reciben un régimen de quimioterapia a base de cisplatino. Bevacizumab debe interrumpirse permanentemente si la hipertensión médicamente significativa no puede controlarse adecuadamente con terapia antihipertensiva, o si el paciente desarrolla una crisis hipertensiva o encefalopatía hipertensiva.

#### Síndrome de encefalopatía reversible posterior (PRES):

Ha habido reportes raros de pacientes tratados con Bevacizumab que desarrollan signos y síntomas que son consistentes con el PRES, un trastorno neurológico raro, que puede presentarse con los siguientes signos y síntomas entre otros: convulsiones, cefalea, estado mental alterado, trastornos visuales o cortical Ceguera, con o sin hipertensión asociada. Un diagnóstico de PRES requiere confirmación por imágenes del cerebro, preferiblemente imágenes por resonancia magnética (MRI). En pacientes que desarrollan PRES, se recomienda el tratamiento de síntomas específicos, incluido el control de la hipertensión, junto con la interrupción del tratamiento con Bevacizumab. No se conoce la seguridad de reiniciar el tratamiento con Bevacizumab en pacientes que previamente presentaron PRES.

#### Proteinuria:

Los pacientes con antecedentes de hipertensión pueden tener un mayor riesgo de desarrollar proteinuria cuando se tratan con Bevacizumab. Existe evidencia que sugiere que la proteinuria de cualquier Grado (Instituto Nacional del Cáncer de EE. UU. - Terminología común para eventos adversos [NCI-CTCAE v.3]) puede estar relacionada con la dosis. Se recomienda el monitoreo de la proteinuria mediante un análisis de orina con tira reactiva antes de comenzar y durante la terapia. Se observó proteinuria de grado 4 (síndrome nefrótico) en hasta el 1,4% de los pacientes tratados con Bevacizumab. La terapia debe ser permanente.

#### Tromboembolismo arterial:

La incidencia de reacciones tromboembólicas arteriales, incluidos los accidentes cerebrovasculares (ACV), los ataques isquémicos transitorios (AIT) y los infartos de miocardio (IM) fue mayor en pacientes que recibieron Bevacizumab en combinación con quimioterapia en comparación con los que recibieron quimioterapia sola.

Los pacientes que reciben Bevacizumab más quimioterapia, con antecedentes de tromboembolismo arterial, diabetes o edad mayor de 65 años tienen un mayor riesgo de



desarrollar reacciones tromboembólicas arteriales durante el tratamiento. Se debe tener precaución al tratar a estos pacientes con Bevacizumab

La terapia debe interrumpirse permanentemente en pacientes que desarrollen reacciones tromboembólicas arteriales.

#### Tromboembolismo venoso:

Los pacientes pueden estar en riesgo de desarrollar reacciones tromboembólicas venosas, incluyendo embolia pulmonar bajo tratamiento con Bevacizumab.

Los pacientes tratados por cáncer cervical persistente, recurrente o metastásico con Bevacizumab en combinación con paclitaxel y cisplatino pueden tener un riesgo mayor de eventos tromboembólicos venosos.

Se debe suspender el tratamiento con Bevacizumab en pacientes con reacciones tromboembólicas que ponen en peligro la vida (Grado 4), incluida la embolia pulmonar (NCI-CTCAE v.3). Los pacientes con reacciones tromboembólicas  $\leq$  Grado 3 deben ser monitoreados de cerca (NCI-CTCAE v.3).

#### Hemorragia:

Los pacientes tratados con Bevacizumab tienen un mayor riesgo de hemorragia, especialmente hemorragia asociada a tumores. Bevacizumab debe suspenderse de forma permanente en pacientes que experimentan sangrado de Grado 3 o 4 durante la terapia con Bevacizumab (NCI-CTCAE v.3).

Los pacientes con metástasis del SNC no tratados se excluyeron rutinariamente de los ensayos clínicos con Bevacizumab, según los procedimientos de imagen o los signos y síntomas. Por lo tanto, el riesgo de hemorragia del SNC en tales pacientes no se ha evaluado prospectivamente en ensayos clínicos aleatorizados. Se debe vigilar a los pacientes para detectar signos y síntomas de sangrado del SNC, y debe suspenderse el tratamiento con Bevacizumab en casos de sangrado intracraneal.

No hay información sobre el perfil de seguridad de Bevacizumab en pacientes con diátesis hemorrágica congénita, coagulopatía adquirida o en pacientes que reciben una dosis completa de anticoagulantes para el tratamiento del tromboembolismo antes de comenzar el tratamiento con Bevacizumab, ya que dichos pacientes fueron excluidos de los ensayos clínicos. Por lo tanto, se debe tener precaución antes de iniciar la terapia en estos pacientes. Sin embargo, los pacientes que desarrollaron trombosis venosa mientras recibían tratamiento no parecían tener un aumento en la tasa de sangrado de Grado 3 o superior cuando se trataron con una dosis completa de warfarina y Bevacizumab concomitantemente (NCI-CTCAE v.3).

#### Hemorragia pulmonar / hemoptisis:

Los pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas tratados con Bevacizumab pueden tener riesgo de hemorragia / hemoptisis pulmonar grave y, en algunos casos, mortal. Los pacientes con hemorragia / hemoptisis pulmonar reciente ( $> 2,5$  ml de sangre roja) no deben tratarse con Bevacizumab.

#### Insuficiencia cardíaca congestiva (ICC):

Las reacciones consistentes con la ICC se informaron en ensayos clínicos. Los hallazgos variaron desde disminuciones asintomáticas en la fracción de eyección del ventrículo izquierdo hasta ICC sintomática, que requiere tratamiento u hospitalización. Se debe tener precaución al tratar a pacientes con enfermedades cardiovasculares clínicamente significativas, como una enfermedad coronaria preexistente o insuficiencia cardíaca congestiva con Bevacizumab.

#### Neutropenia e infecciones:

Se han observado mayores tasas de neutropenia grave, neutropenia febril o infección con o sin neutropenia grave (incluidas algunas muertes) en pacientes tratados con algunos regímenes de quimioterapia mielotóxica más Bevacizumab en comparación con la

Acta No. 16 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



quimioterapia sola. Esto se ha observado principalmente en combinación con terapias basadas en platino o taxano en el tratamiento del NSCLC, mBC y en combinación con paclitaxel y topotecan en el cáncer cervical persistente, recurrente o metastásico.

#### Reacciones de hipersensibilidad / reacciones a la perfusión:

Los pacientes pueden estar en riesgo de desarrollar reacciones de infusión / hipersensibilidad. Se recomienda la observación cercana del paciente durante y después de la administración de Bevacizumab como se espera para cualquier infusión de un anticuerpo monoclonal humanizado terapéutico. Si ocurre una reacción, la infusión debe suspenderse y deben administrarse las terapias médicas apropiadas. No se justifica una premedicación sistemática.

#### Osteonecrosis de la mandíbula (ONJ):

Se han notificado casos de ONJ en pacientes con cáncer tratados con Bevacizumab, la mayoría de los cuales habían recibido tratamiento previo o concomitante con bifosfonatos intravenosos, para los cuales la ONJ es un riesgo identificado. Se debe tener precaución cuando el Bevacizumab y los bifosfonatos intravenosos se administren de forma simultánea o secuencial.

Los procedimientos dentales invasivos también son un factor de riesgo identificado. Se debe considerar un examen dental y una odontología preventiva apropiada antes de comenzar el tratamiento con Bevacizumab. En pacientes que hayan recibido previamente o estén recibiendo bifosfonatos intravenosos, deben evitarse los procedimientos dentales invasivos, si es posible.

#### Uso intravítreo:

Bevacizumab no está formulado para uso intravítreo.

#### Efectos sistémicos tras el uso intravítreo:

Se ha demostrado una reducción de la concentración de VEGF en circulación después de la terapia intravítrea anti-VEGF. Se han notificado reacciones adversas sistémicas que incluyen hemorragias no oculares y reacciones tromboembólicas arteriales tras la inyección intravítrea de inhibidores de VEGF.

#### Trastornos oculares:

Se han notificado casos individuales y grupos de reacciones adversas oculares graves después del uso intravítreo no aprobado de Bevacizumab compuesto de viales aprobados para administración intravenosa en pacientes con cáncer. Estas reacciones incluyeron endoftalmitis infecciosa, inflamación intraocular como endoftalmitis estéril, uveítis y vitritis, desprendimiento de retina, desgarramiento epitelial del pigmento retiniano, aumento de la presión intraocular, hemorragia intraocular como hemorragia vítrea o hemorragia retinal y hemorragia conjuntival. Algunas de estas reacciones han provocado diversos grados de pérdida visual, incluida la ceguera permanente.

#### Insuficiencia ovárica / fertilidad:

Bevacizumab puede perjudicar la fertilidad femenina. Por lo tanto, las estrategias de preservación de la fertilidad se deben discutir con las mujeres en edad fértil antes de comenzar el tratamiento con Bevacizumab.

#### Toxicidad embrio-fetal:

El Bevacizumab puede causar daño fetal según el mecanismo de acción del fármaco y los hallazgos de estudios en animales. Se observaron malformaciones congénitas con la administración de Bevacizumab a conejos embarazadas durante la organogénesis cada 3 días a una dosis tan baja como una dosis clínica de 10 mg / kg. Además, los modelos animales relacionan la angiogénesis con el VEGF y el Receptor 2 de VEGF (VEGFR2) con aspectos críticos de la reproducción femenina, el desarrollo embrio-fetal y el desarrollo postnatal. Las mujeres embarazadas deben ser informadas sobre el riesgo potencial para un

Acta No. 16 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

feto. Se debe recomendar a las mujeres con potencial reproductivo que usen un método anticonceptivo eficaz durante el tratamiento con y durante 6 meses después de la última dosis de Bevacizumab.

Reacciones adversas

El siguiente perfil de seguridad resumido de Bevacizumab se basa en datos de ensayos clínicos de pacientes con diversas neoplasias malignas, que se tratan predominantemente con Bevacizumab en combinación con quimioterapia.

Las reacciones adversas más graves fueron:

- Perforaciones gastrointestinales
- Hemorragia, incluida la hemorragia pulmonar / hemoptisis, que es más común en pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas.

- Tromboembolismo arterial.

Las reacciones adversas observadas con mayor frecuencia en pacientes que recibieron Bevacizumab fueron hipertensión, fatiga o astenia, diarrea y dolor abdominal.

Los análisis de los datos de seguridad clínica sugieren que la aparición de hipertensión y proteinuria con el tratamiento con Bevacizumab es probable que sea dosis dependiente.

Eventos adversos asociados con el uso de Bevacizumab:

| Sistema inmune                                    | Reacciones de hipersensibilidad a la infusión.                                                                                                                                                                                                                                 |
|---------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Infecciones e infestaciones.                      | Sepsis, absceso, celulitis, infección, infección del tracto urinario y fascitis necrotizante                                                                                                                                                                                   |
| La sangre y el sistema linfático.                 | Neutropenia febril, leucopenia, trombocitopenia, neutropenia, anemia y linfopenia.                                                                                                                                                                                             |
| Trastornos del metabolismo y de la nutrición.     | Deshidratación, anorexia                                                                                                                                                                                                                                                       |
| Trastornos del sistema nervioso.                  | Neuropatía sensorial periférica, accidente cerebrovascular, síncope, mareos, somnolencia, cefalea, disgoria, disartria, síndrome de encefalopatía reversible posterior, hipertensivo.                                                                                          |
| Trastornos oculares                               | Trastorno ocular, aumento de lagrimeo.                                                                                                                                                                                                                                         |
|                                                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| Trastornos cardiacos                              | Taquicardia supraventricular e insuficiencia cardíaca congestiva y trombosis e hipotensión intraabdominales                                                                                                                                                                    |
| Trastornos Vasculares                             | Hipertensión, tromboembolismo (arterial y venoso), trombosis venosa profunda, hemorragia, microangiopatía trombótica renal.                                                                                                                                                    |
| Respiratorio, torácico y mediastínico. desórdenes | Hemorragia pulmonar / hemoptisis, embolia pulmonar, epistaxis, disfonía, disnea, hipoxia, rinitis, perforación del tabique nasal, hipertensión pulmonar y alteración de la voz.                                                                                                |
| Desórdenes gastrointestinales                     | Diarrea, boca seca, colitis, náuseas, vómitos, perforación gastrointestinal, perforación intestinal, lleus obstrucción intestinal, dolor abdominal, trastorno gastrointestinal, estreñimiento, estomatitis, hemorragia rectal, Úlcera gastrointestinal, fístula rectovaginal y |
| Trastornos hepatobiliares                         | Perforación de la vesícula biliar                                                                                                                                                                                                                                              |
| Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo.    | Complicaciones de la cicatrización de heridas, síndrome de eritrodisestesia palmo-plantar, dermatitis exfoliativa, piel seca, alopecia, úlcera cutánea y                                                                                                                       |

| Sistema inmune                                                | Reacciones de hipersensibilidad a la infusión.                                                                                  |
|---------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Trastornos musculoesqueléticos, del tejido conjuntivo y óseo. | Debilidad muscular, mialgia, artralgia, osteonecrosis de la mandíbula, osteonecrosis no mandibular, fístula y dolor de espalda. |
| Trastornos renales y urinarios.                               | Proteinuria                                                                                                                     |
| Desórdenes generales y del sitio de administración.           | Astenia, Fatiga, Dolor, Letargo, Inflamación de la mucosa, Pirexia                                                              |
| Sistema reproductivo y trastornos mamarios.                   | Insuficiencia ovárica y dolor pélvico                                                                                           |
| Trastorno congénito, familiar y genético                      | Anomalías fetales                                                                                                               |
| Sentidos especiales<br>Investigaciones                        | Trastorno del gusto<br>Peso disminuido                                                                                          |

**Bevacizumab en combinación con FOLFOX-4 en mCRC de segunda línea**  
Solo se observaron eventos adversos hematológicos no hematológicos de grado 3-5 y grado 4-5 relacionados con el tratamiento. Los eventos adversos más frecuentes (eventos no hematológicos de grado 3-5 y hematológicos de grado 4-5 seleccionados) que se produjeron con una mayor incidencia ( $\geq 2\%$ ) en pacientes que recibieron FOLFOX-4 más Bevacizumab en comparación con pacientes que recibieron FOLFOX-4 solo fueron Fatiga, diarrea, neuropatía sensorial, náuseas, vómitos, deshidratación, hipertensión, dolor abdominal, hemorragia, otros neurológicos, íleo y cefalea.

**Bevacizumab en combinación con fluoropirimidina-irinotecán o quimioterapia basada en fluoropirimidina-oxaliplatino en mCRC de segunda línea** Pacientes que han progresado con un régimen que contiene Bevacizumab en mCRC de primera línea:  
No se observaron nuevas señales de seguridad cuando se administró Bevacizumab en pacientes de mCRC de segunda línea que progresaron con un régimen que contenía Bevacizumab en mCRC de primera línea. Los datos de seguridad fueron consistentes con el perfil de seguridad conocido establecido en la primera y segunda línea de mCRC.

**Inmunogenicidad**  
Al igual que con todas las proteínas terapéuticas, existe la posibilidad de una respuesta inmune a Bevacizumab. Según los datos clínicos, algunos sujetos dieron positivo para el tratamiento de anticuerpos anti-Bevacizumab emergentes detectados por un ensayo basado en electroquimioluminiscencia (ECL). Estos sujetos dieron positivo para anticuerpos neutralizantes contra Bevacizumab utilizando un ensayo inmunoabsorbente ligado a enzimas (ELISA). Se desconoce la importancia clínica de estas respuestas de anticuerpos contra el producto a Bevacizumab.  
Los resultados del ensayo de inmunogenicidad dependen en gran medida de la sensibilidad y la especificidad del método de prueba y pueden verse influidos por varios factores, entre ellos el manejo de la muestra, el momento de la recolección de la muestra, los medicamentos concomitantes y la enfermedad subyacente. Por estas razones, la comparación de la incidencia de anticuerpos contra Bevacizumab con la incidencia de anticuerpos contra otros productos puede ser engañosa.

**Anomalías de laboratorio**  
La disminución del recuento de neutrófilos, la disminución del recuento de glóbulos blancos y la presencia de proteínas en la orina pueden estar asociadas con el tratamiento con Bevacizumab.  
Las siguientes anomalías de laboratorio de los Grados 3 y 4 (NCI-CTCAE v.3) ocurrieron en pacientes tratados con Bevacizumab con al menos una diferencia del 2% en comparación con los grupos de control correspondientes: hiperglucemia, hemoglobina disminuida,



hipopotasemia, hiponatremia, disminución del recuento de glóbulos blancos , mayor ratio internacional normalizado (INR).

Se observaron aumentos transitorios en la creatinina sérica (que oscilan entre 1,5 y 1,9 veces el nivel de referencia), tanto con como sin proteinuria, que se asocian con el uso de Bevacizumab. El aumento observado en la creatinina sérica no se asoció con una mayor incidencia de manifestaciones clínicas de insuficiencia renal en pacientes tratados con Bevacizumab.

Otro evento adverso que incluye fístulas rectovaginales también se observó con el tratamiento con Bevacizumab.

Efectos adversos informados durante el uso de Bevacizumab posterior a la aprobación

Se han identificado las siguientes reacciones adversas durante el uso de Bevacizumab posterior a la aprobación.

Debido a que estas reacciones se informan voluntariamente en una población de tamaño incierto, no siempre es posible estimar de forma confiable su frecuencia o establecer una relación causal con la exposición al fármaco.

Cuerpo en conjunto: poliserositis

Cardiovascular: hipertensión pulmonar, PRES, oclusión venosa mesentérica

Trastornos oculares (por uso intravítreo no aprobado para el tratamiento de diversos trastornos oculares): pérdida permanente de la visión; endoftalmitis (infecciosa y estéril); inflamación intraocular; desprendimiento de retina; aumento de la presión intraocular; hemorragia incluyendo conjuntiva, hemorragia vítrea o hemorragia retiniana; flotadores vítreos; hiperemia ocular; dolor o malestar ocular

Gastrointestinal: úlcera gastrointestinal, necrosis intestinal, ulceración anastomótica

Hémico y linfático: pancitopenia.

Trastornos hepatobiliares: perforación de la vesícula biliar.

Infecciones e infestaciones: fascitis necrotizante, generalmente secundaria a complicaciones de cicatrización de heridas, perforación gastrointestinal o formación de fístulas.

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo: osteonecrosis de la mandíbula; osteonecrosis no mandibular (se han observado casos en pacientes pediátricos que han recibido Bevacizumab)

Neurológico: síndrome de encefalopatía reversible posterior (PRES) y encefalopatía hipertensiva

Renal: microangiopatía trombótica renal (manifestada como proteinuria severa)

Trastornos respiratorios torácicos y mediastínicos: perforación del tabique nasal, disfonía e hipertensión pulmonar

Eventos sistémicos (de uso intravítreo no aprobado para el tratamiento de diversos trastornos oculares): eventos tromboembólicos arteriales, hipertensión, perforación gastrointestinal, hemorragia

Trastornos del sistema inmunológico: reacciones de hipersensibilidad y reacciones a la perfusión (no conocidas); con las siguientes co-manifestaciones posibles: disnea / dificultad para respirar, enrojecimiento / enrojecimiento / erupción, hipotensión o hipertensión, desaturación de oxígeno, dolor de pecho, rigor y náuseas / vómitos

Acta No. 16 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Congénita, familiar, y trastorno genético: anomalías fetales en mujeres tratadas con Bevacizumab solo o en combinación con agentes quimioterapéuticos conocidos embriotóxicos se han observado

Interacciones:

Efecto de los agentes antineoplásicos sobre la farmacocinética de Bevacizumab:

No se ha observado una interacción farmacocinética clínicamente relevante de la quimioterapia administrada conjuntamente con la farmacocinética de Bevacizumab sobre la base de los resultados de un análisis de PK de la población. No hubo significación estadística ni diferencia clínica relevante en el aclaramiento de Bevacizumab en pacientes que recibieron monoterapia con Bevacizumab en comparación con pacientes que recibieron Bevacizumab en combinación con interferón alfa-2a u otras quimioterapias (IFL, 5-FU / LV, carboplatino / paclitaxel, capecitabina, doxorubicina o cisplatino / gemcitabina).

Efecto del Bevacizumab sobre la farmacocinética de otros agentes antineoplásicos:

- No hay un efecto significativo de Bevacizumab sobre la farmacocinética de irinotecan y su metabolito activo SN38 como se informó anteriormente.
- No hay un efecto significativo de Bevacizumab en la farmacocinética de capecitabina y sus metabolitos, y en la farmacocinética de oxaliplatino, según lo determinado por la medición de platino libre y total en pacientes con cáncer colorrectal metastásico.
- No hay un efecto significativo de Bevacizumab sobre la farmacocinética de interferón alfa-2a en pacientes con cáncer renal como se informó anteriormente.
- No hay un efecto significativo de Bevacizumab sobre la farmacocinética de cisplatino y gemcitabina en pacientes con CPNM no escamoso como se informó anteriormente.

Combinación de Bevacizumab y sunitinib malato:

Se informó anemia hemolítica microangiopática (MAHA) en pacientes tratados con Bevacizumab (10 mg / kg cada dos semanas) y combinación de malato de sunitinib (50 mg al día).

MAHA es un trastorno hemolítico que puede presentarse con fragmentación de glóbulos rojos, anemia y trombocitopenia. Además, en algunos de estos pacientes se observó hipertensión (incluida la crisis hipertensiva), creatinina elevada y síntomas neurológicos. Todos estos hallazgos fueron reversibles al suspender el Bevacizumab y el malato de sunitinib.

Combinación con terapias basadas en platino o taxano

Se han observado mayores tasas de neutropenia grave, neutropenia febril o infección con o sin neutropenia grave (incluidas algunas muertes), principalmente en pacientes tratados con terapias basadas en platino o taxano en el tratamiento del NSCLC y mBC.

Radioterapia

No se ha establecido la seguridad y eficacia de la administración concomitante de radioterapia y Bevacizumab.

Anticuerpos monoclonales EGFR en combinación con regímenes de quimioterapia con Bevacizumab:

No se han realizado estudios de interacción. Los anticuerpos monoclonales EGFR no deben administrarse para el tratamiento de mCRC en combinación con quimioterapia que contenga Bevacizumab. El uso de anticuerpos monoclonales anti-EGFR, panitumumab y cetuximab, respectivamente, en combinación con Bevacizumab más quimioterapia, se asocia con disminución de la SSA y / o SG, y con mayor toxicidad en comparación con Bevacizumab más quimioterapia sola.

Vía de administración:

Administración intravenosa después de la dilución.

Acta No. 16 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



#### Dosificación y Grupo etario:

##### Carcinoma metastásico del colon o recto (mCRC):

Bevacizumab debe administrarse bajo la supervisión de un médico con experiencia en el uso de medicamentos antineoplásicos.

Los pacientes deben continuar el tratamiento hasta la progresión de la enfermedad o una toxicidad inaceptable.

##### Cáncer colorrectal metastásico (mCRC):

Las dosis recomendadas son 5 mg / kg o 10 mg / kg cada 2 semanas cuando se usa en combinación con

Quimioterapia intravenosa basada en 5-FU.

Administrar 5 mg / kg cuando se usa en combinación con bolus-IFL.

Administrar 10 mg / kg cuando se usa en combinación con FOLFOX4.

Administre 5 mg / kg cada 2 semanas o 7,5 mg / kg cada 3 semanas cuando se use en combinación con un régimen de quimioterapia basada en fluoropirimidina-irinotecán o fluoropirimidina-oxaliplatino en pacientes que hayan progresado con un régimen que contenga Bevacizumab de primera línea.

##### Cáncer de pulmón no escamoso de células no pequeñas (CPCNP):

La dosis recomendada es de 15 mg / kg cada 3 semanas en combinación con carboplatino y paclitaxel.

##### Glioblastoma:

La dosis recomendada es de 10 mg / kg cada 2 semanas.

##### Carcinoma metastásico de células renales (CCRm):

La dosis recomendada es de 10 mg / kg cada 2 semanas en combinación con interferón alfa.

##### Cáncer de cuello uterino:

La dosis recomendada de Bevacizumab es de 15 mg / kg cada 3 semanas como infusión intravenosa administrada en combinación con uno de los siguientes regímenes de quimioterapia: paclitaxel y cisplatino, o paclitaxel y topotecan.

##### Cáncer de mama metastásico (mBC):

La dosis recomendada de Bevacizumab es de 10 mg / kg de peso corporal administrada una vez cada 2 semanas o 15 mg / kg de peso corporal administrada una vez cada 3 semanas como infusión intravenosa.

Se recomienda que el tratamiento continúe hasta la progresión de la enfermedad subyacente o hasta una toxicidad inaceptable.

#### 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. 2019006188 emitido mediante Acta No. 05 de 2019, numeral 3.2.1, 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. 20191149168
- Información para prescribir allegada mediante radicado No. 20191149168

Acta No. 16 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, 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.

### 3.2.3 ABRILADA®

Expediente : 20169597  
Radicado : 20191179270  
Fecha : 13/09/2019  
Interesado : Pfizer S.A.S.

Composición  
Cada mL de solución inyectable contiene 50 mg de Adalimumab

Forma farmacéutica  
Solución inyectable

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 mejoría en la función física en pacientes con artritis psoriásica.
- Espondilitis anquilosante. Espondiloartritis axial no radiográfica: (espondiloartritis axial sin evidencia radiográfica de espondilitis anquilosante (EA)). 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: 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.
- 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. Ha demostrado curación de la mucosa y cierre de la fístula en forma completa en pacientes con enfermedad de Crohn moderada a severa ileocolónica. Induce y mantiene la respuesta clínica a largo plazo y la remisión en pacientes con la enfermedad de Crohn moderada a severa. Reduce el riesgo de re-hospitalización y cirugía relacionada con la enfermedad de Crohn.
- Colitis ulcerativa: 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.

Pediatría

Acta No. 16 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- Artritis idiopática juvenil - artritis idiopática juvenil poliarticular: 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. Puede usarse solo o en combinación con metotrexato.
- Crohn pediátrico: 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: 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 placas en pediatría: indicado para el tratamiento de pacientes con psoriasis en placas, crónica y severa, en niños y adolescentes a partir de los 4 años de edad que han tenido una respuesta inadecuada o que son candidatos inapropiados para terapia tópica o fototerapia.
- Hidradenitis supurativa (HS): 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: Indicado para el tratamiento de uveítis no infecciosa intermedia, posterior y panuveitis en pacientes adultos que no han respondido previamente a la terapia con corticoides. Está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con psoriasis crónica en placas, de moderada a severa, que no han respondido a terapia sistémica o fototerapia.

#### Contraindicaciones:

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

#### Precauciones y advertencias:

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

#### Infecciones

Infecciones serias debidas a infecciones bacterianas, micobacterianas, micóticas invasivas (histoplasmosis diseminada o extrapulmonar, aspergilosis, coccidioidomicosis), virales, por parásitos u otras infecciones oportunistas, han sido reportadas en pacientes que reciben agentes bloqueadores del TNF.

También se ha reportado sepsis, casos raros de tuberculosis, candidiasis, listeriosis, legionelosis y neumocistis con el uso de los antagonistas del TNF, incluyendo Abrilada®. Otras infecciones serias observadas en ensayos clínicos incluyen neumonía, pielonefritis, artritis séptica y septicemia. Se han reportado hospitalizaciones o resultados fatales asociados con infecciones. Muchas de las infecciones serias han ocurrido en pacientes bajo tratamiento concomitante con agentes inmunosupresores que, junto con su enfermedad subyacente, pudieron haberlos predispuesto a las infecciones.

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

Acta No. 16 de 2019 SEMNMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



beneficios del tratamiento con Abrilada® antes de comenzar la terapia. Como ocurre con otros antagonistas del TNF, los pacientes deberán ser estrechamente controlados por infecciones, incluyendo la tuberculosis, antes, durante y después del tratamiento con Abrilada®.

Los pacientes que desarrollen una infección nueva mientras reciben tratamiento con Abrilada® deben ser vigilados estrechamente y recibir una evaluación diagnóstica completa. La administración de Abrilada® debe suspenderse si un paciente presenta una nueva infección seria o sepsis y se debe iniciar la terapia antimicrobiana o antimicótica apropiada, hasta que las infecciones estén controladas. Los médicos deben tener precaución al considerar el uso de Abrilada® en pacientes con antecedentes de infecciones recurrentes o con condiciones subyacentes que puedan predisponer a los pacientes a infecciones.

#### Tuberculosis:

Se ha reportado tuberculosis, incluyendo reactivación y nuevos brotes de tuberculosis, en pacientes bajo tratamiento con Abrilada®. Los reportes incluyen casos de tuberculosis pulmonar y extrapulmonar (es decir, diseminada). Antes de iniciar la terapia con Abrilada®, todos los pacientes deben ser evaluados por infección de tuberculosis tanto activa e inactiva ("latente"). Esta evaluación debe incluir una evaluación médica detallada de la historia del paciente en lo que respecta a tuberculosis o cualquier posible exposición previa a personas con tuberculosis activa y una terapia inmunosupresora previa y/o actual. Se deben realizar pruebas de tamizaje apropiadas de acuerdo con las recomendaciones locales (por ejemplo, radiografía de tórax y prueba cutánea de tuberculina).

Debe iniciarse el tratamiento de las infecciones latentes por tuberculosis antes de la terapia con Abrilada®. Cuando se realiza la prueba cutánea de tuberculina para detección de la infección de tuberculosis latente se debe considerar positivo un tamaño de induración de 5 mm o mayor, aun si el paciente se ha vacunado previamente con el bacilo de calmette-guerin (bcg)+. La posibilidad de tuberculosis latente no detectada se debe considerar especialmente en pacientes que han inmigrado o viajado a países con alta prevalencia de tuberculosis o quienes hayan tenido contacto cercano con una persona con tuberculosis activa.

Si se diagnostica tuberculosis activa no se debe iniciar la terapia con Abrilada®. Si se diagnostica tuberculosis latente se debe iniciar el tratamiento adecuado con tratamiento profiláctico antituberculoso antes de iniciar el tratamiento con Abrilada®, de acuerdo con las recomendaciones locales. El uso del tratamiento profiláctico antituberculoso también debe considerarse antes de iniciar el tratamiento con Abrilada® en los pacientes con varios o significativos factores de riesgo de tuberculosis, a pesar de que presenten una prueba negativa para tuberculosis, y en pacientes con historia de tuberculosis latente o activa en los cuales no se puede confirmar que haya un curso adecuado del tratamiento.

La decisión de iniciar una terapia antituberculosa en estos pacientes sólo se debe tomar luego de evaluar el riesgo de infección por tuberculosis latente y los riesgos de la terapia antituberculosa. Si es necesario, se debe consultar con un médico con experiencia en el tratamiento de la tuberculosis. El tratamiento antituberculoso de pacientes con infección de tuberculosis latente reduce el riesgo de reactivación en pacientes que reciben tratamiento con Abrilada®. A pesar del tratamiento profiláctico para tuberculosis, han ocurrido casos de reactivación de tuberculosis en pacientes bajo tratamiento con Abrilada®.

Asimismo, se ha desarrollado tuberculosis activa en pacientes que reciben Abrilada® cuya prueba de tamizaje para la infección por tuberculosis latente fue negativa y algunos pacientes que han sido tratados exitosamente contra tuberculosis activa han vuelto a desarrollar tuberculosis al ser tratados con agentes bloqueadores del TNF. Los pacientes que reciben Abrilada® deben ser vigilados por signos y síntomas de tuberculosis activa, particularmente porque las pruebas para infección por tuberculosis latente pueden ser falsos negativos. El riesgo de resultados falsos negativos en una prueba cutánea de tuberculina se debe considerar especialmente en pacientes severamente enfermos o inmunocomprometidos.



Se debe instruir a los pacientes que deben buscar la asesoría médica si se presentan signos/síntomas que sugieran una infección de tuberculosis (por ejemplo, tos persistente, pérdida de peso, febrícula, languidez) durante o después de la terapia con Abrilada®. + según sea permitido por las regulaciones locales. Otras infecciones oportunistas se han observado infecciones oportunistas, incluyendo infecciones micóticas invasivas en pacientes que reciben Abrilada®. Estas infecciones no se reconocen de manera consistente en los pacientes que reciben bloqueadores del TNF, lo cual ha resultado en retrasos del tratamiento apropiado, resultando algunas veces en desenlaces fatales. Los pacientes que toman bloqueadores del TNF son más susceptibles a infecciones micóticas serias, como histoplasmosis, coccidioidomicosis, blastomicosis, aspergilosis, candidiasis y otras infecciones oportunistas. Aquellos pacientes que desarrollen fiebre, malestar, pérdida de peso, sudoración, tos, disnea y/o infiltrados pulmonares u otras enfermedades sistémicas serias, con o sin shock concomitante, deben buscar de inmediato atención médica para una evaluación diagnóstica.

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

Se recomienda detener el uso de los bloqueadores del TNF en los pacientes que desarrollan una infección micótica severa hasta que la infección sea controlada.

#### Reactivación de la hepatitis B:

El uso de agentes bloqueadores del TNF se ha asociado con reactivación del virus de la hepatitis B (VHB) en pacientes portadores crónicos de este virus. En algunos casos, la reactivación del VHB que ocurre junto con la terapia bloqueadora del TNF ha sido fatal. La mayoría de estos reportes han ocurrido en pacientes que reciben concomitantemente otras medicaciones supresoras del sistema inmune, lo cual también puede contribuir a la reactivación del VHB. Los pacientes en riesgo de infección por VHB deben evaluarse para establecer una evidencia previa de infección por VHB, antes de iniciar la terapia bloqueadora del TNF.

Los médicos deben tener precaución al prescribir bloqueadores del TNF en pacientes identificados como portadores del VHB. Los pacientes que son portadores del VHB y que requieren tratamiento con bloqueadores del TNF deben ser vigilados estrechamente por signos y síntomas de infección activa para VHB durante la terapia y por varios meses posteriores a su finalización.

No hay información disponible sobre la seguridad o eficacia de los pacientes tratados que son portadores del VHB, con terapia antiviral en conjunto con terapia bloqueadora del TNF para prevenir la reactivación del VHB. En pacientes que desarrollan reactivación del VHB, debe suspenderse la administración de Abrilada® y se debe iniciar una terapia antiviral efectiva con tratamiento de soporte apropiado. Episodios neurológicos los antagonistas del TNF, incluyendo Abrilada®, se han asociado en casos raros con la nueva aparición o exacerbación de síntomas clínicos y/o evidencia radiográfica de enfermedad desmielinizante del sistema nervioso central, incluyendo la esclerosis múltiple, neuritis óptica y la enfermedad desmielinizante periférica, incluyendo el síndrome de Guillain-Barré.

Los médicos deben tener precaución en considerar el uso de Abrilada® en pacientes con trastornos desmielinizantes del sistema nervioso central, preexistentes o de reciente aparición; la discontinuación de Abrilada® debe ser considerada si alguno de estos

Acta No. 16 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



trastornos se desarrolla. Hay una asociación conocida entre uveítis intermedia y trastornos centrales desmielinizantes. Una evaluación neurológica deber ser llevada a cabo en pacientes con uveítis intermedia no infecciosa antes de la iniciación de la terapia con Abrilada® para evaluar trastornos centrales desmielinizantes pre existentes. Neoplasias en las secciones controladas de los ensayos clínicos de los antagonistas del TNF, se han observado más casos de neoplasias incluyendo linfoma entre los pacientes que reciben un antagonista del TNF, comparados con los pacientes control.

El tamaño del grupo control y la duración limitada de las secciones controladas de los estudios no permite llegar a conclusiones firmes. Además, existe un antecedente incrementado de riesgo de linfoma en los pacientes con artritis reumatoide con enfermedad inflamatoria prolongada y altamente activa, lo que complica la evaluación de riesgo. Durante los ensayos de etiqueta abierta a largo plazo con Abrilada®, la tasa general de neoplasias fue similar a la esperada para una población general comparada por edad, género y etnia. Con el conocimiento actual, no puede excluirse un posible riesgo de desarrollo de linfomas u otras neoplasias en pacientes tratados con un antagonista del TNF.

Se han reportado neoplasias, algunas fatales, entre niños y adolescentes quienes han recibido tratamiento con agentes bloqueadores del TNF. Aproximadamente la mitad de los casos fueron linfomas, incluyendo linfoma Hodgkin y no-Hodgkin. Los otros casos representaban una variedad de diferentes neoplasias e incluían neoplasias raras usualmente asociadas con inmunosupresión. Las neoplasias ocurrieron luego de una media de 30 meses de terapia. La mayoría de los pacientes estaba recibiendo inmunosupresores concomitantemente. Estos casos fueron reportados postcomercialización y son derivados de una variedad de fuentes incluyendo registros y reportes espontáneos postcomercialización. Después de la comercialización se han identificado reportes muy raros de linfoma de células T hepatoesplénicas (HSTCL, por sus siglas en inglés), un linfoma raro y agresivo que a menudo es fatal, en pacientes tratados con adalimumab.

La mayoría de estos pacientes recibieron terapias previas con infliximab al igual que el uso concomitante con azatioprina o 6-mercaptopurina, para la enfermedad inflamatoria intestinal. Se debería considerar el riesgo potencial con la combinación de azatioprina o 6-mercaptopurina y Abrilada®. No es clara la asociación causal del hstcl con el adalimumab. No se han realizado estudios que incluyan pacientes con una historia de neoplasia ni sobre el tratamiento continuo en pacientes que desarrollan neoplasia mientras reciben Abrilada®.

Por consiguiente, debe ejercerse precaución adicional al considerar el tratamiento de estos pacientes con Abrilada®. Todos los pacientes y en particular aquellos con una historia médica de terapia inmunosupresora extensa, o pacientes con psoriasis con una historia de tratamiento con psoralen y rayos UVA (puva), deben ser examinados para descartar la presencia de cáncer de piel de tipo no melanoma antes y durante el tratamiento con Abrilada®.

Se han reportado casos de leucemia aguda y crónica asociados con el uso post-comercialización de un bloqueador del TNF en artritis reumatoide y otras indicaciones. Los pacientes con artritis reumatoide pueden presentar un riesgo mayor (hasta del doble) que la población general para el desarrollo de leucemia, incluso en ausencia de terapia con bloqueador del TNF. Con los datos disponibles actualmente, se desconoce si el tratamiento con adalimumab influye en el riesgo de desarrollo de displasia o cáncer de colon.

Todos los pacientes con colitis ulcerativa que están en riesgo de displasia o carcinoma de colon (por ejemplo, pacientes que han padecido colitis ulcerativa desde hace mucho tiempo o colangitis esclerosante primaria) o que tenían una historia previa de displasia o carcinoma de colon, deben ser evaluados para displasia a intervalos regulares antes de la terapia y a lo largo del curso de la enfermedad. Esta evaluación debe incluir colonoscopia y biopsias, según recomendaciones locales. Alergias las reacciones alérgicas serias asociadas con Abrilada® en los estudios clínicos fueron raras. Se han recibido reportes de reacciones alérgicas serias incluyendo reacciones anafilácticas después de la administración de Abrilada®.

Acta No. 16 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Si se presentara una reacción anafiláctica u otra reacción alérgica seria, deberá suspenderse inmediatamente la administración de Abrilada® e iniciarse la terapia apropiada. Reacciones hematológicas se han hecho reportes aislados de pancitopenia incluyendo la anemia aplásica con los agentes bloqueadores del TNF. Eventos adversos del sistema hematológico, incluyendo citopenia médicamente significativa (por ejemplo, trombocitopenia, leucopenia) se han reportado con Abrilada®. No es clara la relación causal de estos reportes con el uso de Abrilada®. A todos los pacientes se les debe aconsejar solicitar atención médica inmediata si desarrollan signos o síntomas sugerentes de discrasias sanguíneas (por ejemplo, fiebre persistente, hematoma, hemorragias, palidez) mientras reciben Abrilada®.

Se debe considerar la discontinuación de la terapia con Abrilada® en pacientes con anormalidades hematológicas significativas confirmadas. Administración concomitante de fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FARMES) biológicos o antagonistas del TNF durante estudios clínicos se observaron infecciones serias debidas al uso concomitante de anakinra y otros antagonistas del TNF, etanercept, con ningún beneficio clínico adicional comparado con etanercept solo. Debido a la naturaleza de los eventos adversos observados con la terapia que combina etanercept y anakinra, pueden resultar toxicidades similares de la combinación de anakinra con otros antagonistas del TNF. Por tanto, la combinación de adalimumab y anakinra no es recomendada.

La administración concomitante de adalimumab con otros FARMES biológicos (por ejemplo, anakinra y abatacept) u otros antagonistas del TNF no es recomendada, debido al posible aumento en el riesgo de infecciones y otras interacciones farmacológicas potenciales.

#### Inmunosupresión

En un estudio que incorporó a 64 pacientes con artritis reumatoide tratados con Abrilada®, no hubo evidencia de depresión de la hipersensibilidad retardada, disminución de los niveles de inmunoglobulina, ni cambio los recuentos de células b y t efectoras ni en las células asesinas naturales (NK, por sus siglas en inglés), monocitos/macrófagos ni neutrófilos. Vacunas en un estudio aleatorio, doble ciego, controlado con placebo realizado en 226 pacientes adultos con artritis reumatoide tratados con Abrilada®, se evaluaron las respuestas del anticuerpo a la administración concomitante de las vacunas del neumococo y de la influenza. Se lograron niveles de anticuerpos protectores a los antígenos del neumococo en 86% de los pacientes tratados en el grupo de Abrilada® en comparación con 82% en el grupo de placebo.

Un total de 37% de los pacientes tratados con Abrilada® y 40% de los tratados con placebo logró un incremento de al menos dos veces en al menos tres de cinco antígenos del neumococo. En el mismo estudio, 98% de los pacientes tratados con Abrilada® y 95% de los tratados con placebo lograron niveles protectores de anticuerpos a los antígenos de la influenza. Un total de 52% de los pacientes tratados con Abrilada® y 63% de los tratados con placebo logró al menos un incremento de cuatro veces en al menos dos de tres de los antígenos de la influenza.

Se ha recomendado que los pacientes pediátricos, si es posible, actualicen todas las inmunizaciones, según las directrices actuales de inmunización, antes de comenzar la terapia con Abrilada®. Los pacientes que se tratan con Abrilada® pueden recibir simultáneamente vacunas exceptuando las vacunas vivas. No hay datos disponibles sobre la transmisión secundaria de infección por vacunas vivas en pacientes tratados con Abrilada®. No se recomienda la administración de vacunas vivas a infantes que estuvieron expuestos a adalimumab en el útero, por 5 meses después de la última inyección de adalimumab administrada a la madre durante el embarazo.

#### Insuficiencia cardiaca congestiva.

Abrilada® no ha sido estudiado formalmente en pacientes con insuficiencia cardiaca congestiva (ICC), sin embargo, se ha reportado en estudios clínicos con otro antagonista del TNF una tasa más alta de eventos adversos relacionados con la ICC, incluyendo

Acta No. 16 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



empeoramiento de la ICC y nueva aparición de ICC. Se han reportado también casos de empeoramiento de la ICC en pacientes que reciben Abrilada®. Los médicos deben tener precaución al usar Abrilada® en pacientes que tengan insuficiencia cardíaca y los deben vigilar cuidadosamente. Procesos autoinmunes el tratamiento con Abrilada® puede resultar en la formación de anticuerpos autoinmunes. Se desconoce el impacto del tratamiento con Abrilada® a largo plazo en el desarrollo de enfermedades autoinmunes.

Si un paciente desarrolla síntomas sugerentes de un síndrome similar al lupus después del tratamiento con Abrilada®, la terapia debe discontinuarse. Uso geriátrico la frecuencia de infección grave entre los individuos mayores de 65 años de edad tratados con Abrilada® fue más alta que para los individuos menores de 65 años de edad. Del número total de individuos en los estudios clínicos con Abrilada®, el 9.4% era de 65 años o mayores, mientras que aproximadamente el 2.0% tenía 75 años y mayores. Debido a que existe una incidencia más alta de infecciones en la población de personas de edad avanzada en general, debe tenerse precaución al tratar a estas personas.

Nueva información de embarazo y lactancia:

Embarazo.

Se realizó un estudio de desarrollo de toxicidad perinatal embrio-fetal en monos cynomolgus a dosis hasta de 100 mg/kg (373 veces el área bajo la curva (ABC) humano cuando se administraron 40 mg por vía subcutánea (SC), el cual no evidenció daño fetal asociado con adalimumab. En un estudio prospectivo de registro de exposición durante el embarazo, 257 mujeres con ar (artritis reumatoidea) o CD (por sus siglas en inglés, enfermedad de Crohn), fueron tratadas con adalimumab al menos durante el primer trimestre y 120 mujeres con ar (artritis reumatoidea) o cd (enfermedad de Crohn) no tratadas con adalimumab fueron enroladas.

No se presentaron diferencias significativas en las tasas generales del criterio de valoración primario del estudio o defectos de nacimiento mayores (odds ratio ajustado 0,84%, intervalo de confianza (ci) 0,34, 2,05) así como para los criterios de valoración secundarios del estudio los cuales incluyeron defectos de nacimiento menores, aborto espontáneo, parto prematuro, bajo peso al nacer e infecciones serias u oportunistas. No se reportaron mortinatalidad o neoplasias.

Este estudio no puede descartar de manera confiable si existe una asociación entre el adalimumab y los defectos congénitos mayores debido a las limitaciones metodológicas del registro, incluido el tamaño pequeño de la muestra, la naturaleza voluntaria del estudio y el diseño no aleatorizado. Adicionalmente, la información de vigilancia post mercadeo no establece la presencia de riesgos asociados al medicamento.

Adalimumab puede cruzar la placenta hacia el suero de los infantes nacidos de mujeres bajo tratamiento con adalimumab durante el embarazo. Por consiguiente, estos infantes pueden tener mayor riesgo de infecciones. No se recomienda la administración de vacunas vivas a infantes que estuvieron expuestos a adalimumab en el útero, por 5 meses después de la última inyección de adalimumab administrada a la madre durante el embarazo.

Trabajo de parto y parto:

No se conocen los efectos de Abrilada® en el trabajo de parto o parto.

Madres en periodo de lactancia:

Información limitada incluida en literatura publicada, indica que adalimumab es excretado en la leche materna a muy bajas concentraciones, con presencia de adalimumab en leche humana a concentraciones de 0.1% a 1% del nivel de suero materno. Dada la proteólisis intestinal a la que se someten y la baja biodisponibilidad de las inmunoglobulinas g ingeridas

por vía oral, efectos sistémicos del adalimumab sobre un infante en lactancia materna son improbables.

Los beneficios de la lactancia materna para el desarrollo y la salud deberían ser considerados junto con la necesidad clínica de adalimumab de la madre, así como cualquier potencial efecto adverso sobre el lactante, de adalimumab o desde las condiciones subyacentes de la madre.

Reacciones adversas:

Resumen del perfil de seguridad

Adalimumab se estudió en 9506 pacientes en ensayos pivotaes abiertos y controlados por hasta 60 meses o más. Estos ensayos incluyeron pacientes con artritis reumatoide con enfermedad a corto plazo y de larga duración, artritis idiopática juvenil (artritis idiopática juvenil poliarticular y artritis relacionada con entesitis), así como pacientes con espondiloartritis axial (espondilitis anquilosante y espondiloartritis axial no radiográfica de EA), artritis psoriásica, enfermedad de Crohn, colitis ulcerativa, psoriasis, hidrosadenitis supurativa y uveítis. Los estudios pivotaes controlados incluyeron a 6089 pacientes que recibieron el adalimumab y 3801 pacientes que recibieron el placebo o un comparador activo durante el período controlado.

La proporción de pacientes que interrumpieron el tratamiento debido a eventos adversos durante la parte doble ciega y controlada de los estudios pivotaes fue del 5,9% en los pacientes que recibieron el adalimumab y del 5,4% en los pacientes con el tratamiento de control.

Las reacciones adversas informadas con mayor frecuencia son infecciones (como nasofaringitis, infección de las vías respiratorias altas y sinusitis), reacciones en el lugar de la inyección (eritema, picazón, hemorragia, dolor o hinchazón), dolor de cabeza y dolor musculoesquelético.

También se han informado reacciones adversas serias con el adalimumab. Los antagonistas del TNF, como el adalimumab, afectan el sistema inmunitario y su consumo puede afectar la defensa del cuerpo contra infecciones y cáncer.

También se informaron con la administración de adalimumab infecciones mortales y potencialmente mortales (incluidas septicemia, infecciones oportunistas y TB), reactivación del VHB y varias neoplasias (incluye leucemia, linfoma y linfoma hepatoesplénico de linfocitos T [HSTCL]). Además, se han informado reacciones hematológicas, neurológicas y autoinmunitarias serias. Entre ellas, se incluyen informes poco frecuentes de pancitopenia, anemia aplásica, eventos desmielinizantes centrales y periféricos, informes de lupus, afecciones relacionadas con el lupus y el síndrome de Stevens-Johnson.

Población pediátrica

En general, los eventos adversos en pacientes pediátricos fueron similares en frecuencia y tipo a aquellos observados en pacientes adultos.

Lista tabulada de reacciones adversas

La siguiente lista de reacciones adversas se basa en la presentación de ensayos clínicos y en la experiencia poscomercialización, y se muestran por clasificación por órganos y sistemas y frecuencia en la tabla 6, a continuación: muy frecuente ( $\geq 1/10$ ), frecuente ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ), poco frecuente ( $\geq 1/1000$  a  $< 1/100$ ), raro ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1000$ ) y desconocida (no se puede estimar a partir de los datos disponibles). En cada agrupación de frecuencia, las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad. Se incluyó la frecuencia más alta observada entre las múltiples indicaciones. Aparece un asterisco (\*) en la columna de la SOC si hay información adicional en alguna otra parte en las secciones contraindicaciones, advertencias y precauciones y reacciones adversas.

Tabla 6

Reacciones adversas

| Clasificación por Órganos y Sistemas                                      | Frecuencia     | Reacción Adversa                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
|---------------------------------------------------------------------------|----------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Infecciones e infestaciones*                                              | Muy frecuente  | Infecciones de las vías respiratorias (incluye infección de las vías respiratorias superiores e inferiores, neumonía, sinusitis, faringitis, nasofaringitis y neumonía por virus del herpes).                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
|                                                                           | Frecuente      | Infecciones sistémicas (incluye septicemia, candidiasis e influenza), infecciones intestinales (incluye gastroenteritis viral), infecciones de la piel y del tejido blando (incluye paroniquia, celulitis, impétigo, fascitis necrotizante y herpes zoster), infecciones del oído, infecciones orales (incluye herpes simple, herpes orales e infecciones dentales), infecciones del aparato reproductor (incluye infección micótica vulvovaginal), infecciones del tracto urinario (incluye pielonefritis), infecciones micóticas, Infecciones articulares. |
|                                                                           | Poco frecuente | Infecciones neurológicas (incluye meningitis viral), infecciones oportunistas y tuberculosis (incluidas coccidioidomicosis, histoplasmosis e infección por complejo de mycobacterium avium), infecciones bacterianas, infecciones oculares, diverticulitis <sup>1</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| Neoplasia benigna, maligna y sin especificar (incluye quistes y pólipos)* | Frecuente      | Cáncer de piel, excluye el melanoma (incluye carcinoma basocelular y carcinoma de células escamosas), neoplasia benigna                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
|                                                                           | Poco frecuente | Linfoma**, neoplasia de órganos sólidos (incluye cáncer de mama, neoplasia pulmonar y neoplasia de tiroides), melanoma**.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
|                                                                           | Raro           | Leucemia <sup>1</sup> .                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
|                                                                           | Desconocida    | Linfoma hepatoesplénico de células T <sup>1</sup> carcinoma de células de Merkel, (carcinoma neuroendocrino de la piel) <sup>1</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| Trastornos de la sangre y del sistema linfático*                          | Muy frecuente  | Leucopenia (incluye neutropenia y agranulocitosis), Anemia.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
|                                                                           | Frecuente      | Leucocitosis, trombocitopenia.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
|                                                                           | Poco frecuente | Púrpura trombocitopénica idiopática                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
|                                                                           | Raro           | Pancitopenia                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| Trastornos del sistema inmunitario*                                       | Frecuente      | Hipersensibilidad, alergias (incluye alergia estacional).                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
|                                                                           | Poco frecuente | Sarcoidosis <sup>1</sup> , Vasculitis.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
|                                                                           | Raro           | Anafilaxia <sup>1</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| Trastornos del metabolismo y de la nutrición                              | Muy frecuente  | Aumento de los lípidos                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
|                                                                           | Frecuente      | Hipopotasemia, aumento del ácido úrico, nivel anormal de sodio en sangre, hipocalcemia, hiperglucemia, hipofosfatemia, Deshidratación.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |

Acta No. 16 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

| Clasificación por Órganos y Sistemas                 | Frecuencia     | Reacción Adversa                                                                                                                                      |
|------------------------------------------------------|----------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Trastornos psiquiátricos                             | Frecuente      | Alteraciones del ánimo (incluye depresión), ansiedad, insomnio.                                                                                       |
| Trastornos del sistema nervioso*                     | Muy frecuente  | Dolor de cabeza.                                                                                                                                      |
|                                                      | Frecuente      | Parestesias (incluye hipoestesia), migraña; compresión de la raíz nerviosa.                                                                           |
|                                                      | Poco frecuente | Accidente cerebrovascular <sup>1</sup> , temblores, neuropatía.                                                                                       |
|                                                      | Raro           | Esclerosis múltiple, Trastornos desmielinizantes (p. ej., neuritis óptica, Síndrome de Guillain-Barré) <sup>1</sup> .                                 |
| Trastornos oculares                                  | Frecuente      | Deterioro visual, conjuntivitis, blefaritis, inflamación ocular.                                                                                      |
|                                                      | Poco frecuente | Diplopía.                                                                                                                                             |
| Trastornos del oído y del laberinto                  | Frecuente      | Vértigo.                                                                                                                                              |
|                                                      | Poco frecuente | Sordera<br>Tinnitus.                                                                                                                                  |
| Trastornos cardíacos*                                | Frecuente      | Taquicardia.                                                                                                                                          |
|                                                      | Poco frecuente | Infarto de miocardio <sup>1</sup><br>Arritmia,<br>Insuficiencia cardíaca congestiva.                                                                  |
|                                                      | Raro           | Paro cardíaco                                                                                                                                         |
| Trastornos vasculares                                | Frecuente      | Hipertensión, rubefacción, hematoma.                                                                                                                  |
|                                                      | Poco frecuente | Aneurisma aórtico, oclusión arterial vascular, tromboflebitis.                                                                                        |
| Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos* | Frecuente      | Asma, disnea, tos.                                                                                                                                    |
|                                                      | Poco frecuente | Embolia pulmonar <sup>1</sup> , enfermedad pulmonar intersticial, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, neumonitis, derrame pleural <sup>1</sup> . |
|                                                      | Raro           | Fibrosis pulmonar <sup>1</sup> .                                                                                                                      |
| Trastornos gastrointestinales                        | Muy frecuente  | Dolor abdominal, náuseas y vómitos.                                                                                                                   |
|                                                      | Frecuente      | Hemorragia gastrointestinal, dispepsia, enfermedad por reflujo gastroesofágico, síndrome de Sicca.                                                    |
|                                                      | Poco frecuente | Pancreatitis, disfagia, edema facial.                                                                                                                 |
|                                                      | Raro           | Perforación intestinal <sup>1</sup> .                                                                                                                 |
| Trastornos hepatobiliares*                           | Muy frecuente  | Aumento de las enzimas hepáticas.                                                                                                                     |
|                                                      | Poco frecuente | Colecistitis y colelitiasis, esteatosis hepática, aumento de la bilirrubina.                                                                          |
|                                                      | Raro           | Hepatitis reactivación de la hepatitis B <sup>1</sup><br>hepatitis autoinmune <sup>1</sup>                                                            |

Acta No. 16 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

| Clasificación por Órganos y Sistemas                                  | Frecuencia     | Reacción Adversa                                                                                                                                                                                                                                     |
|-----------------------------------------------------------------------|----------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                       | Desconocida    | Insuficiencia hepática <sup>1</sup>                                                                                                                                                                                                                  |
| Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo                         | Muy frecuente  | Erupción (incluye erupción exfoliativa)                                                                                                                                                                                                              |
|                                                                       | Frecuente      | Empeoramiento o nueva aparición de psoriasis (incluye psoriasis pustulosa palmoplantar) <sup>1</sup> , urticaria, hematomas (incluye púrpura), dermatitis (incluye eczema), onicoclasia, hiperhidrosis, alopecia <sup>1</sup> , Prurito.             |
|                                                                       | Poco frecuente | Sudores nocturnos, Cicatriz.                                                                                                                                                                                                                         |
|                                                                       | Raro           | Eritema multiforme <sup>1</sup> , síndrome de Stevens-Johnson <sup>1</sup> , angioedema <sup>1</sup> , vasculitis cutánea, <sup>1</sup> reacción cutánea liquenoide <sup>1</sup> .                                                                   |
|                                                                       | Desconocida    | Empeoramiento de los síntomas de la dermatomiositis <sup>1</sup> .                                                                                                                                                                                   |
| Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo                 | Muy frecuente  | Dolor musculoesquelético.                                                                                                                                                                                                                            |
|                                                                       | Frecuente      | Espasmos musculares (incluye aumento de la creatina fosfoquinasa sanguínea).                                                                                                                                                                         |
|                                                                       | Poco frecuente | Rabdomiólisis, lupus eritematoso sistémico.                                                                                                                                                                                                          |
|                                                                       | Raro           | Síndrome similar al lupus <sup>1</sup> .                                                                                                                                                                                                             |
| Trastornos renales y urinarios                                        | Frecuente      | Deterioro renal, Hematuria.                                                                                                                                                                                                                          |
|                                                                       | Poco frecuente | Nocturia.                                                                                                                                                                                                                                            |
| Trastornos del aparato reproductor y de las mamas                     | Poco frecuente | Disfunción eréctil.                                                                                                                                                                                                                                  |
| Trastornos generales y alteraciones en el lugar de la administración* | Muy frecuente  | Reacción en el lugar de la inyección (incluye eritema en el lugar de la inyección).                                                                                                                                                                  |
|                                                                       | Frecuente      | Dolor de pecho, edema, pirexia <sup>1</sup> .                                                                                                                                                                                                        |
|                                                                       | Poco frecuente | Inflamación.                                                                                                                                                                                                                                         |
| Pruebas complementarias*                                              | Frecuente      | Coagulación y trastornos hemorrágicos (incluye prolongación del tiempo de tromboplastina parcial activada), pruebas positivas para auto anticuerpos (incluye anticuerpos contra ADN bicatenario), aumento de la lactato deshidrogenasa en la sangre. |
| Lesiones, intoxicaciones y complicaciones procedimentales             | Frecuente      | Problemas de cicatrización                                                                                                                                                                                                                           |

\* Se ofrece información adicional en otros lugares en las secciones contraindicaciones, advertencias y precauciones y reacciones adversas.

\*\* incluye los estudios de extensión abiertos

<sup>1</sup> incluye los datos de informe espontáneos

Hidradenitis supurativa (HS)

El perfil de seguridad para los pacientes con HS tratados con adalimumab semanalmente fue coherente con el perfil de seguridad conocido de adalimumab.

Uveítis

El perfil de seguridad para los pacientes con uveítis tratada con adalimumab cada dos semanas fue coherente con el perfil de seguridad conocido de adalimumab.



## Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

### Reacciones en el lugar de la inyección

En los ensayos fundamentales controlados en adultos y niños, el 12,9% de los pacientes tratados con el adalimumab desarrollaron reacciones en el lugar de la inyección (eritema y/o picazón, hemorragia, dolor o hinchazón), en comparación con el 7,2% de los pacientes que recibieron el placebo o control activo. Por lo general, las reacciones en el lugar de la inyección no requirieron la interrupción del medicamento.

### Infecciones

En los ensayos fundamentales controlados en adultos y niños, la tasa de infección fue de 1,51 años-paciente en los pacientes tratados con el adalimumab y de 1,46 por paciente al año en los pacientes tratados con placebo y control activo. Las infecciones constaron principalmente de nasofaringitis, infección de las vías respiratorias superiores y sinusitis. La mayoría de los pacientes retomaron el adalimumab una vez resuelta la infección.

La incidencia de infecciones serias fue de 0,04 por paciente al año en los pacientes tratados con el adalimumab y de 0,03 por paciente al año en los pacientes tratados con placebo y control activo.

En los estudios abiertos y controlados en adultos y niños con el adalimumab, se informaron infecciones serias (incluidas infecciones mortales, con poca frecuencia), incluidos informes de tuberculosis (miliar y extrapulmonar) e infecciones oportunistas invasivas (p. ej., histoplasmosis diseminada o extrapulmonar, blastomycosis, coccidioidomicosis, pneumocystis, candidiasis, aspergilosis y listeriosis). La mayoría de los casos de tuberculosis se presentaron en el plazo de los primeros ocho meses después del inicio del tratamiento y pueden reflejar el agravamiento de la enfermedad latente.

### Neoplasias y trastornos linfoproliferativos

No se observaron neoplasias en 249 pacientes pediátricos con una exposición de 655,6 años-paciente durante los ensayos con el adalimumab en pacientes con artritis idiopática juvenil (artritis idiopática juvenil poliarticular y artritis relacionada con entesitis). Además, no se observaron neoplasias en 192 pacientes pediátricos con una exposición de 498,1 pacientes-año durante los ensayos con el adalimumab en pacientes pediátricos con la enfermedad de Crohn. No se observaron neoplasias en 77 pacientes pediátricos con una exposición de 80,0 pacientes-año durante un ensayo con el adalimumab en pacientes pediátricos con psoriasis en placa crónica. No se observaron neoplasias en 60 pacientes pediátricos con una exposición de 58,4 pacientes-año durante un ensayo con el adalimumab en pacientes pediátricos con uveítis.

Durante las etapas controladas de los ensayos fundamentales de adalimumab de al menos 12 semanas de duración en pacientes adultos con artritis reumatoide moderada a severamente activa, espondilitis anquilosante, espondiloartritis axial no radiográfica, artritis psoriásica, psoriasis, hidradenitis supurativa, enfermedad de Crohn, colitis ulcerativa y uveítis, se observaron neoplasias, diferentes del linfoma y el cáncer de piel no melanoma, con una tasa (intervalo de confianza del 95%) de 6,8 (4,4; 10,5) cada 1000 pacientes-año entre 5291 pacientes tratados con el adalimumab, en comparación con una tasa de 6,3 (3,4; 11,8) cada 1000 pacientes-año entre 3444 pacientes del grupo de control (la mediana de la duración del tratamiento fue de 4,0 meses para el tratamiento con el adalimumab y de 3,8 meses para los pacientes que recibieron el tratamiento de control). La tasa (intervalo de confianza del 95%) de cánceres de piel no melanoma fue de 8,8 (6,0; 13,0) cada 1000 pacientes-año entre los pacientes tratados con el adalimumab y 3,2 (1,3; 7,6) cada 1000 pacientes-año entre los pacientes de control. Entre estos cánceres de piel, se produjeron carcinomas de células escamosas en tasas (intervalo de confianza del 95%) de 2,7 (1,4; 5,4) cada 1000 pacientes-año entre los pacientes tratados con el adalimumab y 0,6 (0,1; 4,5) cada 1000 pacientes-año entre los pacientes de control. La tasa (intervalo de confianza del 95%) de linfomas fue de 0,7

Acta No. 16 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



(0,2; 2,7) cada 1000 pacientes-año entre los pacientes tratados con el adalimumab y 0,6 (0,1; 4,5) cada 1000 pacientes-año entre los pacientes de control.

En el momento de combinar las etapas controladas de estos ensayos con los estudios de extensión abiertos en curso y finalizados con una mediana de duración de aproximadamente 3,3 años, que incluyeron 6427 pacientes y más de 26.439 pacientes-año de tratamiento, la tasa observada de neoplasias, además de linfoma y cánceres de piel no melanoma es de aproximadamente 8,5 cada 1000 pacientes-año. La tasa observada de cánceres de piel no melanoma es de aproximadamente 9,6 cada 1000 pacientes año y la tasa observada de linfomas es de aproximadamente 1,3 cada 1000 pacientes año.

En la experiencia poscomercialización desde 2003-01 hasta 2010-12, principalmente en pacientes con artritis reumatoide, la tasa informada de neoplasias es de aproximadamente 2,7 cada 1000 pacientes-años de tratamiento. Las tasas que se informaron para cánceres de piel no melanoma y linfomas son de aproximadamente 0,2 y 0,3 cada 1000 pacientes-años de tratamiento, respectivamente.

Se han informado casos raros poscomercialización de linfomas hepatoesplénicos de células T en pacientes tratados con el adalimumab.

#### Autoanticuerpos

Se analizaron muestras séricas de pacientes para detectar autoanticuerpos en múltiples puntos temporales en los estudios I-V de artritis reumatoide. En estos ensayos, 11,9% de los pacientes tratados con adalimumab y 8,1% de los pacientes de control activo y tratados con placebo, que exhibieron valores iniciales negativos de anticuerpos antinucleares, informaron valores positivos en la semana 24. Dos pacientes de 3441 tratados con el adalimumab en todos los estudios de artritis reumatoide y artritis psoriásica desarrollaron signos clínicos indicativos de una nueva aparición del síndrome similar al lupus. Los pacientes mejoraron después de la interrupción del tratamiento. Ningún paciente presentó nefritis lúpica o síntomas relacionados con el sistema nervioso central.

#### Eventos hepatobiliares

En ensayos controlados de fase 3 con el adalimumab en pacientes con artritis reumatoide y artritis psoriásica con un período de control de 4 a 104 semanas, se produjeron aumentos en la ALT de  $\geq 3$  veces el LSN en 3,7% de los pacientes tratados con el adalimumab y en 1,6% de los pacientes con el tratamiento de control.

En ensayos controlados de fase 3 con adalimumab en pacientes con artritis idiopática juvenil poliarticular que tenían de 4 a 17 años y pacientes con artritis relacionada con entesitis que tenían de 6 a 17 años, se produjeron aumentos de ALT  $\geq 3$  veces el LSN en 6,1% de los pacientes tratados con adalimumab y en 1,3% de los pacientes del tratamiento de control. La mayoría de los aumentos en la ALT se produjeron con la administración concomitante de metotrexato. No se produjeron aumentos en la ALT de  $\geq 3$  veces el LSN en los pacientes del ensayo de fase 3 con el adalimumab que padecían artritis idiopática juvenil poliarticular y que tenían de 2 a  $<4$  años.

En los ensayos controlados de fase 3 con adalimumab en pacientes con enfermedad de Crohn y colitis ulcerativa con un período de control de 4 a 52 semanas. Se produjeron aumentos en la ALT de  $\geq 3$  veces el LSN en 0,9% de los pacientes tratados con el adalimumab y en 0,9% de los pacientes con el tratamiento de control.

En el ensayo de fase 3 con el adalimumab en pacientes con enfermedad de Crohn pediátrica que evaluó la eficacia y la seguridad de dos regímenes de dosis de mantenimiento ajustadas según el peso corporal luego del tratamiento de inducción ajustado según el peso corporal de hasta 52 semanas, se produjeron aumentos en la ALT de  $\geq 3$  veces el LSN en 2,6% (5/192) pacientes de los cuales 4 recibían inmunosupresores de manera concomitante en el período inicial.



En ensayos controlados de fase 3 con adalimumab en pacientes con psoriasis en placa con un período de control de una duración de 12 a 24 semanas, se produjeron aumentos de ALT  $\geq 3$  veces el LSN en 1,8% de los pacientes tratados con adalimumab y en 1,8% de los pacientes del tratamiento de control.

No se produjeron aumentos de ALT  $\geq 3$  veces el LSN en el ensayo de Fase 3 con el adalimumab en pacientes pediátricos con psoriasis en placa.

En ensayos controlados de adalimumab (dosis iniciales de 160 mg en la semana 0 y 80 mg en la semana 2, seguidas de 40 mg por semana a partir de la semana 4) en pacientes con hidradenitis supurativa con un período de control de 12 a 16 semanas, se produjeron aumentos en la ALT de  $\geq 3$  veces el LSN en 0,3% de los pacientes tratados con el adalimumab y en 0,6% de los pacientes con el tratamiento de control.

En ensayos controlados de adalimumab (dosis iniciales de 80 mg en la semana 0 y 40 mg cada dos semanas a partir de la semana 1) en pacientes adultos con uveítis hasta 80 semanas con una exposición mediana de 166,5 días y 105,0 días en los pacientes tratados con adalimumab y los pacientes con el tratamiento de control, respectivamente, se produjeron aumentos en la ALT de  $\geq 3$  veces el LSN en un 2,4% de los primeros y en un 2,4% de los segundos.

Entre todas las indicaciones en los ensayos clínicos, los pacientes que presentaron aumentos de la ALT fueron asintomáticos; y, en la mayoría de los casos, los aumentos fueron transitorios y se resolvieron mientras se continuaba con el tratamiento. Sin embargo, se han generado informes poscomercialización sobre insuficiencia hepática y sobre trastornos hepáticos de menor severidad que pueden preceder a la insuficiencia hepática, como la hepatitis que incluye hepatitis autoinmunitaria en pacientes tratados con el adalimumab.

Tratamiento concurrente con azatioprina/6 mercaptopurina

En estudios sobre la enfermedad de Crohn en adultos, se observaron mayores incidencias de eventos adversos de neoplasias malignas e infecciones serias con la combinación de adalimumab y azatioprina/6-mercaptopurina, en comparación con el adalimumab como monoterapia.

Informe de sospecha de reacciones adversas

Es importante informar la sospecha de reacciones adversas después de la autorización del medicamento. Esto permite realizar un monitoreo continuo del equilibrio entre el beneficio y el riesgo del medicamento. Los profesionales de la salud deben informar cualquier sospecha de reacciones adversas a través del sistema nacional de informes.

Interacciones:

Se estudió al adalimumab en pacientes con artritis reumatoide, artritis idiopática juvenil poliarticular y artritis psoriásica que recibían el adalimumab como monoterapia y en aquellos que tomaban el metotrexato de manera concomitante. Se produjeron menos anticuerpos cuando se administró el adalimumab en combinación con el metotrexato frente a la administración del primero como monoterapia. La administración de adalimumab sin el metotrexato tuvo como resultado un incremento de la producción de anticuerpos, un aumento de la depuración y una reducción de la eficacia de adalimumab.

No se recomienda la combinación de Abrilada® y anakinra.

No se recomienda la combinación entre Abrilada® y abatacept.

Vía de administración: Subcutánea

Dosificación y Grupo etario:

El inicio y supervisión del tratamiento con Abrilada® deben estar a cargo de médicos especialistas con experiencia en el diagnóstico y tratamiento de las afecciones para las que se indica Abrilada®. Se aconseja a los oftalmólogos consultar con un especialista experto en manejo de biológicos antes de iniciar el tratamiento con Abrilada®.

Acta No. 16 de 2019 SEMNNMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Los pacientes se pueden inyectar ellos mismos Abrilada® si es que su médico lo determina como adecuado y con seguimiento médico según sea necesario.

Durante el tratamiento con Abrilada®, se debe supervisar la conveniencia de otros tratamientos concomitantes (p. ej., corticosteroides y/o agentes inmunomoduladores).

#### Posología

##### Artritis reumatoide

La dosis recomendada de Abrilada® para pacientes adultos con artritis reumatoide es de 40 mg administrados cada dos semanas como dosis única por medio de inyección subcutánea. Se debe seguir administrando el metotrexato durante el tratamiento con Abrilada®.

Se puede continuar con el consumo de glucocorticoides, salicilatos, medicamentos antiinflamatorios no esteroideos o analgésicos durante el tratamiento con Abrilada®. Para obtener información respecto de la combinación con otros medicamentos antirreumáticos modificadores de la enfermedad además del metotrexato.

En monoterapia, es posible que algunos pacientes que presenten disminución de la respuesta a los 40 mg de Abrilada® cada dos semanas se beneficien de un aumento en la dosificación a 40 mg por semana u 80 mg cada dos semanas.

Los datos disponibles señalan que normalmente se alcanza una respuesta clínica en un plazo de 12 semanas de tratamiento. Se debe reconsiderar cuidadosamente continuar con el tratamiento en pacientes que no respondan durante este período.

Abrilada® puede estar disponible en otras concentraciones y/o presentaciones dependiendo de las necesidades de tratamiento individual.

##### Interrupción de la dosis

Puede haber necesidad de interrumpir la dosis, por ejemplo antes de cirugía o si se produce una infección seria.

Los datos disponibles señalan que al reanudar la administración de adalimumab luego de una interrupción de 70 días o más, se produjeron las mismas magnitudes de respuesta clínica y un perfil de seguridad similar al que se obtuvo antes de interrumpir la administración de la dosis.

##### Espondilitis anquilosante, espondiloartritis axial no radiográfica y artritis psoriásica

La dosis recomendada de Abrilada® para pacientes con espondilitis anquilosante, espondiloartritis axial no radiográfica y pacientes con artritis psoriásica es de 40 mg de adalimumab administrados cada dos semanas como dosis única por medio de inyección subcutánea.

Los datos disponibles señalan que usualmente se alcanza una respuesta clínica dentro de las primeras 12 semanas de tratamiento. Se debe reconsiderar continuar con el tratamiento en los pacientes que no respondan durante este período de tiempo.

##### Psoriasis

La dosis recomendada de Abrilada® para pacientes adultos consiste en una dosis inicial de 80 mg administrada por vía subcutánea, seguida de 40 mg administrados por vía subcutánea cada dos semanas, luego de una semana después de la dosis inicial.

Se debe reconsiderar cuidadosamente continuar con el tratamiento más allá de las 16 semanas en pacientes que no respondan durante este período de tiempo.

Luego de las 16 semanas, pacientes con respuesta inadecuada a 40 mg de Abrilada® cada dos semanas, se pueden beneficiar de un aumento de la dosis a 40 mg de Abrilada® por

Acta No. 16 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



semana u 80 mg cada dos semanas. Se deben reconsiderar cuidadosamente los beneficios y los riesgos del tratamiento continuo con 40 mg por semana u 80 mg cada dos semanas en pacientes con una respuesta inadecuada luego del aumento de la dosificación. Si se alcanza respuesta adecuada con una dosis de 40 mg por semana u 80 mg cada dos semanas, es posible reducir posteriormente. La dosificación a 40 mg cada dos semanas.

Abrilada® puede estar disponible en otras concentraciones y/o presentaciones dependiendo de las necesidades de tratamiento individual.

#### Hidradenitis supurativa

El régimen de dosificación recomendado de Abrilada® en pacientes adultos con hidradenitis supurativa (HS) es de una dosis inicial de 160 mg en el día 1 (administrada en cuatro inyecciones de 40 mg en un día o en dos inyecciones de 40 mg al día por dos días consecutivos), seguida de 80 mg dos semanas después en el día 15 (administrada en dos inyecciones de 40 mg en un día). Dos semanas después (día 29), se debe continuar con una dosis de 40 mg cada semana u 80 mg cada dos semanas (administrada en dos inyecciones de 40 mg en un día). Si es necesario, es posible continuar con la administración de antibióticos durante el tratamiento con Abrilada®. Se recomienda que el paciente aplique diariamente una loción tópica antiséptica en las lesiones causadas por la HS durante el tratamiento con Abrilada®.

Se debe reconsiderar cuidadosamente continuar con el tratamiento después de las 12 semanas en pacientes que no demuestran una mejoría en este periodo de tiempo.

En caso de que se interrumpa el tratamiento, es posible retomar el tratamiento con 40 mg de Abrilada® cada semana u 80 mg cada dos semanas.

Se debe evaluar periódicamente el beneficio y el riesgo del tratamiento continuo a largo plazo.

Abrilada® puede estar disponible en otras concentraciones y/o presentaciones dependiendo de las necesidades de tratamiento individual.

#### Enfermedad de Crohn

El régimen de dosis de inducción recomendado de Abrilada® en pacientes adultos con enfermedad de Crohn activa de moderada a grave es de 80 mg en la Semana 0, seguida de 40 mg en la Semana 2. En caso de que sea necesaria una respuesta más rápida al tratamiento, se puede implementar el régimen de dosis de 160 mg en la Semana 0 (administrada en cuatro inyecciones de 40 mg en un día o dos inyecciones de 40 mg al día por dos días consecutivos), 80 mg en la Semana 2 (administrados en dos inyecciones de 40 mg en un día), si se tiene en cuenta que es mayor el riesgo de eventos adversos durante la inducción.

Luego del tratamiento de inducción, la dosis recomendada es de 40 mg cada dos semanas administrados por medio de inyección subcutánea. Opcionalmente, si a un paciente se le interrumpe el tratamiento con Abrilada® y vuelve a manifestar signos y síntomas de la enfermedad, se puede reanudar la administración de Abrilada®. No se dispone de evidencia suficiente sobre la reanudación del tratamiento luego de más de 8 semanas desde la última dosis.

Durante el tratamiento de mantenimiento, es posible ajustar la dosis de corticosteroides según los lineamientos de la práctica clínica.

Es posible que algunos pacientes que presenten una disminución de la respuesta al tratamiento con 40 mg de Abrilada® cada dos semanas se beneficien de un aumento de la dosis a 40 mg de Abrilada® por semana u 80 mg cada dos semanas.

Es posible que algunos pacientes que no hayan respondido antes de la semana 4 se beneficien de la continuación del tratamiento de mantenimiento hasta la semana 12. Se debe

Acta No. 16 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



reconsiderar cuidadosamente el tratamiento continuado en pacientes que no respondan durante este período.

Abrilada® puede estar disponible en otras concentraciones y/o presentaciones dependiendo de las necesidades de tratamiento individual.

#### Colitis ulcerativa

El régimen de inducción recomendado de Abrilada® para los pacientes adultos con colitis ulcerativa moderada a severa es de 160 mg en la semana 0 (administrados en cuatro inyecciones de 40 mg en un día o dos inyecciones de 40 mg al día por dos días consecutivos) y 80 mg en la semana 2 (administrados en dos inyecciones de 40 mg en un día). Luego del tratamiento de inducción, la dosis recomendada es de 40 mg cada dos semanas administrados por medio de inyección subcutánea.

Durante el tratamiento de mantenimiento, es posible ajustar la dosis de corticosteroides según los lineamientos de la práctica clínica.

Es posible que algunos pacientes que presenten una disminución de la respuesta al tratamiento con 40 mg de Abrilada® cada dos semanas se beneficien de un aumento de la dosis a 40 mg de Abrilada® por semana u 80 mg cada dos semanas.

Los datos disponibles señalan que usualmente se alcanza una respuesta clínica en el plazo de 2 a 8 semanas de tratamiento. No se debe continuar el tratamiento con Abrilada® en pacientes que no respondan durante este período.

Abrilada® puede estar disponible en otras concentraciones y/o presentaciones dependiendo de las necesidades de tratamiento individual.

#### Uveítis

La dosis recomendada de Abrilada® en pacientes adultos que padezcan uveítis es una dosis inicial de 80 mg, seguida de 40 mg administrados cada dos semanas a partir de una semana después de la dosis inicial. Se tiene poca experiencia en el inicio del tratamiento con Abrilada® en monoterapia. Es posible iniciar el tratamiento con Abrilada® en combinación con corticosteroides y/u otros agentes inmunomoduladores no biológicos. Es posible ajustar la dosis de los corticosteroides administrados de manera concomitante, de conformidad con la práctica clínica comenzando dos semanas después del inicio del tratamiento con Abrilada®.

Se recomienda evaluar anualmente el beneficio y el riesgo del tratamiento continuo a largo plazo.

Abrilada® puede estar disponible en otras concentraciones y/o presentaciones dependiendo de las necesidades de tratamiento individual.

#### Poblaciones especiales

##### Adultos mayores

No es necesario ajustar la dosis.

##### Deterioro renal y/o hepático

Adalimumab no se ha estudiado en estas poblaciones de pacientes. No se pueden hacer recomendaciones de dosis.

##### Población pediátrica

##### Artritis idiopática juvenil

Artritis idiopática juvenil poliarticular desde los 2 años de edad

La dosis recomendada de Abrilada® para los pacientes que padecen artritis idiopática juvenil poliarticular desde los 2 años de edad se basa en el peso corporal (Tabla 1). La dosis de Abrilada® se administra cada dos semanas por medio de inyección subcutánea.

Tabla 1  
Dosis de Abrilada® Para Pacientes que Padecen Artritis Idiopática Juvenil Poliarticular

| Peso del Paciente | Régimen de Dosificación |
|-------------------|-------------------------|
| De 10 kg a <30 kg | 20 mg cada dos semanas  |
| ≥30 kg            | 40 mg cada dos semanas  |

Los datos disponibles señalan que usualmente se alcanza respuesta clínica en el plazo de 12 semanas de tratamiento. Se debe reconsiderar cuidadosamente continuar el tratamiento en pacientes que no respondan durante este período de tiempo.

Adalimumab no tiene ningún uso relevante en pacientes menores de 2 años de edad para esta indicación.

Abrilada® puede estar disponible en otras concentraciones y/o presentaciones dependiendo de las necesidades de tratamiento individual.

Artritis relacionada con entesitis

La dosis recomendada de Abrilada® para los pacientes que padecen artritis relacionada con entesitis desde los 6 años se basa en el peso corporal (Tabla 2). La dosis de Abrilada® se administra cada dos semanas por medio de inyección subcutánea.

Tabla 2  
Dosis de Abrilada® para Pacientes que Padecen Artritis Relacionada con Entesitis

| Peso del Paciente | Régimen de Dosificación |
|-------------------|-------------------------|
| De 15 kg a <30 kg | 20 mg cada dos semanas  |
| ≥30 kg            | 40 mg cada dos semanas  |

Adalimumab no se ha estudiado en pacientes menores de 6 años que padecen artritis relacionada con entesitis.

Abrilada® puede estar disponible en otras concentraciones y/o presentaciones dependiendo de las necesidades de tratamiento individual.

Psoriasis pediátrica en placas

La dosis recomendada de Abrilada® para pacientes que padecen psoriasis en placa desde los 4 hasta los 17 años se basa en el peso corporal (Tabla 3). Abrilada® se administra por medio de inyección subcutánea.

Tabla 3  
Dosis de Abrilada® para Pacientes Pediátricos que Padezcan Psoriasis en Placa

| Peso del Paciente | Régimen de Dosificación                                                                                                    |
|-------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| De 15 kg a <30 kg | Dosis inicial de 20 mg, seguida de 20 mg administrados cada dos semanas a partir de una semana después de la dosis inicial |
| ≥30 kg            | Dosis inicial de 40 mg, seguida de 40 mg administrados cada dos semanas a partir de una semana después de la dosis inicial |

Se debe analizar cuidadosamente continuar con el tratamiento más allá de las 16 semanas en pacientes que no responden en este período de tiempo.

Si se indica retratamiento con Abrilada®, se deben seguir las instrucciones anteriores sobre la dosis y la duración del tratamiento.

Se evaluó la seguridad de adalimumab en pacientes pediátricos con psoriasis en placa durante una media de 13 meses.

Adalimumab no tiene ningún uso relevante en niños menores de 4 años para esta indicación.

Abrilada® puede estar disponible en otras concentraciones y/o presentaciones dependiendo de las necesidades de tratamiento individual.

Hidradenitis supurativa (HS) en adolescentes (desde los 12 años de edad, con un peso de al menos 30 kg)

No existen ensayos clínicos de adalimumab en pacientes adolescentes con HS. La posología de adalimumab para estos pacientes se determinó a partir de modelos farmacocinéticos y simulación.

La dosis recomendada de Abrilada® es 80 mg en la semana 0, seguida de 40 mg cada dos semanas a partir de la semana 1 por medio de inyección subcutánea.

Para los pacientes adolescentes con respuesta inadecuada a la dosis de 40 mg cada dos semanas de Abrilada®, se puede considerar un aumento en la dosificación de 40 mg por semana u 80 mg cada dos semanas.

Si es necesario, es posible continuar con la administración de antibióticos durante el tratamiento con Abrilada®. Se recomienda que el paciente aplique diariamente una loción tópica antiséptica en las lesiones causadas por la HS durante el tratamiento con Abrilada®.

Se debe reconsiderar cuidadosamente continuar con el tratamiento después de las 12 semanas en pacientes que no demuestran mejoría en este período de tiempo.

En caso de que se interrumpa el tratamiento con Abrilada®, se puede reintroducir según sea apropiado.

Se debe evaluar periódicamente el beneficio y el riesgo del tratamiento a largo plazo.

Adalimumab no tiene ningún uso relevante en niños menores de 12 años para esta indicación.

Abrilada® puede estar disponible en otras concentraciones y/o presentaciones dependiendo de las necesidades de tratamiento individual.

Enfermedad de Crohn pediátrica

La dosis recomendada de Abrilada® para los pacientes con enfermedad de Crohn de los 6 a los 17 años se determina en función del peso corporal (Tabla 4). Abrilada® se administra por medio de inyección subcutánea.

Acta No. 16 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

Tabla 4

Dosis de Abrilada® para Pacientes Pediátricos que Padecen Enfermedad de Crohn

| Peso del Paciente | Dosis de Inducción                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | Dosis de mantenimiento con Inicio en la Semana 4 |
|-------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------|
| <40 kg            | <ul style="list-style-type: none"><li>40 mg en la semana 0 y 20 mg en la semana 2</li></ul> En caso de que sea necesaria una respuesta más rápida al tratamiento, teniendo cuenta que el riesgo de eventos adversos puede ser mayor con la administración de una dosis de inducción más alta, se puede administrar la dosis siguiente: <ul style="list-style-type: none"><li>80 mg en la semana 0 y 40 mg en la semana 2</li></ul>  | 20 mg cada dos semanas                           |
| ≥40 kg            | <ul style="list-style-type: none"><li>80 mg en la semana 0 y 40 mg en la semana 2</li></ul> En caso de que sea necesaria una respuesta más rápida al tratamiento, teniendo cuenta que el riesgo de eventos adversos puede ser mayor con la administración de una dosis de inducción más alta, se puede administrar la dosis siguiente: <ul style="list-style-type: none"><li>160 mg en la semana 0 y 80 mg en la semana 2</li></ul> | 40 mg cada dos semanas                           |

Es posible que los pacientes con respuesta insuficiente se beneficien de un aumento en la dosificación:

- <40 kg: 20 mg por semana
- ≥40 kg: 40 mg por semana u 80 mg cada dos semanas

Se debe considerar cuidadosamente el tratamiento continuado en los sujetos sin respuesta hasta la semana 12.

Adalimumab no tiene ningún uso relevante en niños menores de 6 años para esta indicación.

Abrilada® puede estar disponible en otras concentraciones y/o presentaciones dependiendo de las necesidades de tratamiento individual.

Uveítis pediátrica

La dosis recomendada de Abrilada® para los pacientes pediátricos con uveítis a partir de los 2 años de edad se basa en el peso corporal (Tabla 5). Abrilada® se administra por medio de inyección subcutánea.

Con respecto a la uveítis pediátrica, no existe experiencia de tratamientos con el adalimumab sin tratamiento concomitante con metotrexato.

Tabla 5

Dosis de Abrilada® para Pacientes Pediátricos que Padezcan Uveítis

| Peso del Paciente | Régimen de Dosificación                               |
|-------------------|-------------------------------------------------------|
| <30 kg            | 20 mg cada dos semanas en combinación con metotrexato |
| ≥30 kg            | 40 mg cada dos semanas en combinación con metotrexato |



Cuando se inicia el tratamiento con Abrilada®, es posible que se administre una dosis de carga de 40 mg a pacientes que pesen <30 kg u 80 mg a aquellos con un peso ≥30 kg una semana antes del comienzo del tratamiento de mantenimiento. No se dispone de datos clínicos sobre la administración de una dosis de carga de Abrilada® a niños menores de 6 años de edad.

Adalimumab no tiene ningún uso relevante en niños menores de 2 años para esta indicación.

Se recomienda evaluar anualmente el beneficio y el riesgo del tratamiento continuo a largo plazo.

Abrilada® puede estar disponible en otras concentraciones y/o presentaciones dependiendo de las necesidades de tratamiento individual.

Colitis ulcerosa pediátrica

Aún no se ha establecido la seguridad y eficacia de adalimumab en niños de 4 a 17 años. No hay datos disponibles. No existe un uso relevante de Abrilada® en niños menores de 4 años para esta indicación.

Artritis psoriásica y espondiloartritis axial, incluida la espondilitis anquilosante.

No hay un uso relevante de adalimumab en la población pediátrica para las indicaciones de espondilitis anquilosante y artritis psoriásica.

Método de Administración

Abrilada® se administra por medio de inyección subcutánea. Al final de este documento se proporcionan las instrucciones de administración completas.

Abrilada® puede estar disponible en otras concentraciones y presentaciones.

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 LL-PLD Adalimumab (ABRILADA)\_Inj\_SmPC\_v\_October 2018 allegado mediante radicado No. 20191179270
- Información para prescribir LLD Adalimumab (ABRILADA)\_Inj\_SmPC\_v\_October 2018

**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.

### 3.2.4 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:

Acta No. 16 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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.
- 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.
- Uveítis: adalimumab está indicado para el tratamiento de uveítis no infecciosa intermedia, posterior y panuveítis en pacientes adultos, en pacientes adultos que no han respondido previamente a la terapia con corticoides.

Pediatría:

Acta No. 16 de 2019 SEMNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- 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 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

Acta No. 16 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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:

Acta No. 16 de 2019 SEMNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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/m<sup>2</sup> 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 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

Acta No. 16 de 2019 SEMNINMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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 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.

### 3.4. MODIFICACIÓN DE INDICACIONES

#### 3.4.1. Medicamentos de síntesis

##### 3.4.1.1 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, otosclerosis, enfermedad hepática severa, cuadros depresivos, herpes gestacional. Aborto incompleto, feto muerto retenido, tromboflebitis, hemorragia cerebral.

Precauciones y advertencias:

Acta No. 16 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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.

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.]

Acta No. 16 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

- 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.]
- 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.]

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. |

Acta No. 16 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

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 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:

- 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 incrementar los efectos 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**

Este medicamento debe administrarse con precaución en los siguientes pacientes:

1. Pacientes con disfunción hepática leve a moderada (Estas afecciones pueden incrementar los efectos 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. 16 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).

**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.

**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%).

**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.

**Otras reacciones adversas**

Acta No. 16 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

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. |

Adicionalmente, la Sala considera que el interesado debe ajustar el inserto y la información para prescribir en cuanto al texto de contraindicaciones, precauciones y advertencias aprobado en este concepto.

3.4.1.2            ZERBAXA® 1g / 0,5g

Expediente    : 20104180  
Radicado      : 20191144507  
Fecha         : 29/07/2019  
Interesado    : Merck Sharp & Dohme Colombia SAS

Composición:  
Cada vial contiene 1g de Ceftolozan y 0.5g deTazobactam

Acta No. 16 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Forma farmacéutica:

Polvo liofilizado para reconstituir a solución inyectable

Indicaciones:

Zerbaxa® (ceftolozano y tazobactam) para inyección está indicado para el tratamiento de pacientes de 18 años de edad o mayores con las siguientes infecciones causadas por microorganismos designados susceptibles:

- Infecciones intraabdominales complicadas  
Zerbaxa® utilizado en combinación con metronidazol está indicado para el tratamiento de infecciones intraabdominales complicadas (ciai por sus siglas en inglés) causadas por los siguientes microorganismos gram negativos y gram positivos: enterobacter cloacae, escherichia coli, klebsiella oxytoca, klebsiella pneumoniae, proteus mirabilis, pseudomonas aeruginosa, bacteroides fragilis, streptococcus anginosus, streptococcus constellatus, y streptococcus salivarius.
- Infecciones del tracto urinario complicadas, incluyendo pielonefritis  
Zerbaxa® está indicado para el tratamiento de infecciones del tracto urinario complicadas (cuti por sus siglas en inglés), incluyendo pielonefritis, con o sin bacteremia concurrente, causadas por los siguientes microorganismos gram-negativos: escherichia coli, klebsiella pneumoniae, proteus mirabilis, y pseudomonas aeruginosa.

Contraindicaciones:

Zerbaxa® está contraindicado en pacientes con:

- Hipersensibilidad a las sustancias activas o a cualquiera de los excipientes.
- Hipersensibilidad a cualquier agente antibacteriano tipo cefalosporina.
- Hipersensibilidad severa (por ejemplo, reacción anafiláctica, reacción de piel severa) a cualquier otro tipo de agente antibacteriano beta-lactámico (por ejemplo, penicilinas o carbapenems).

Precauciones y advertencias:

**Función renal deteriorada**

La dosis de zerbaxa® se debe ajustar basada en la función renal.

En un análisis de subgrupo de un estudio de fase 3 de ciai, las tasas de cura clínica fueron más bajas en pacientes con depuración de creatinina de 30 a =50 ml/min en comparación con aquellos con depuración de creatinina >50 ml/min. La reducción en las tasas de cura clínica fue más marcada en el brazo de zerbaxa® más metronidazol en comparación con el brazo de meropenem. Una tendencia similar también se observó en el estudio de cuti. Los pacientes con deterioro renal al inicio se deben monitorear con frecuencia para cualquier cambio en la función renal durante el tratamiento y la dosis de zerbaxa® se debe ajustar según necesidad.

**Reacciones de hipersensibilidad**

Se han reportado reacciones de hipersensibilidad (anafilácticas) serias y ocasionalmente fatales en pacientes que recibieron medicamentos antibacterianos beta-lactámicos. Antes de iniciar la terapia con zerbaxa®, realizar una investigación exhaustiva sobre reacciones previas de hipersensibilidad a otras cefalosporinas, penicilinas, u otros beta-lactámicos. Si este producto se debe administrar a un paciente con una alergia a la cefalosporina, penicilina, u

Acta No. 16 de 2019 SEMNINMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



otro beta-lactámico, se debe tener precaución porque se ha establecido la sensibilidad cruzada. Si ocurre una reacción anafiláctica a zerbaxa®, descontinúe el medicamento e instaure la terapia apropiada.

#### Diarrea asociada a clostridium difficile

La diarrea asociada a clostridium difficile (cdad por sus siglas en inglés) se ha reportado para casi todos los agentes antibacterianos sistémicos, incluyendo zerbaxa®, y puede variar en severidad, desde diarrea leve a colitis fatal. El tratamiento con agentes antibacterianos altera la flora normal del colon y puede permitir el sobre crecimiento del c. Difficile.

Estos tipos de infección pueden variar en severidad desde leve hasta amenazar la vida. Por lo tanto, es importante considerar este diagnóstico en pacientes que presentan diarrea durante o después de la administración de zerbaxa®. En dichas circunstancias, se debe considerar la discontinuación de la terapia con zerbaxa® y el uso de medidas de apoyo junto con la administración de tratamiento específico para clostridium difficile.

#### Desarrollo de bacterias resistentes al medicamento

Es poco probable que la prescripción de zerbaxa® en ausencia de una infección bacteriana comprobada o fuertemente sospechada proporcione beneficio al paciente y genera el riesgo de desarrollo de bacterias resistentes al medicamento.

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
- Modificaciones de reacciones adversas
- Inserto versión 112018
- Información para prescribir versión 112018

#### Nuevas indicaciones:

##### Indicaciones De Uso

Zerbaxa®\* (Ceftolozano y Tazobactam) para inyección está indicado para el tratamiento de pacientes de 18 años de edad o mayores con las siguientes infecciones causadas por microorganismos designados susceptibles:

#### Infecciones intraabdominales complicadas

Zerbaxa® utilizado en combinación con metronidazol está indicado para el tratamiento de infecciones intraabdominales complicadas (cIAI por sus siglas en inglés) causadas por los siguientes microorganismos Gram negativos y Gram positivos: Enterobacter cloacae, Escherichia coli, Klebsiella oxytoca, Klebsiella pneumoniae, Proteus mirabilis, Pseudomonas aeruginosa, Bacteroides fragilis, Streptococcus anginosus, Streptococcus constellatus, y Streptococcus salivarius.

#### Infecciones del tracto urinario complicadas, incluyendo pielonefritis

Zerbaxa® está indicado para el tratamiento de infecciones del tracto urinario complicadas (cUTI por sus siglas en inglés), incluyendo pielonefritis, con o sin bacteremia concurrente, causadas por los siguientes microorganismos Gram-negativos: Escherichia coli, Klebsiella pneumoniae, Proteus mirabilis, y Pseudomonas aeruginosa.

#### Neumonía nosocomial, incluyendo neumonía asociada a ventilación mecánica

Zerbaxa está indicado para el tratamiento de neumonía nosocomial, incluida la neumonía asociada a ventilación mecánica (VAP), causada por los siguientes microorganismos gramnegativos: Enterobacter cloacae, Escherichia coli, Haemophilus influenzae, Klebsiella (Enterobacter) aerogenes, Klebsiella oxytoca, Klebsiella pneumoniae, Proteus mirabilis, Pseudomonas aeruginosa y Serratia marcescens.

**Uso**  
Para reducir el desarrollo de bacterias resistentes al medicamento y mantener la efectividad de Zerbaxa® y otros medicamentos antibacterianos, Zerbaxa® se debe utilizar solamente para tratar infecciones comprobadas o se sospecha fuertemente que son causadas por bacterias susceptibles. Cuando el cultivo y la información de susceptibilidad se encuentran disponibles, estos se deben considerar en la selección o modificación de la terapia antibacteriana. En ausencia de dichos datos, la epidemiología local y los patrones de susceptibilidad pueden contribuir a la selección empírica de la terapia.

Nuevas contraindicaciones

Zerbaxa® está contraindicado en pacientes con:

- Hipersensibilidad a las sustancias activas o a cualquiera de los excipientes inactivos;
- Hipersensibilidad a cualquier agente antibacteriano tipo cefalosporina;
- Hipersensibilidad severa (por ejemplo, reacción anafiláctica, reacción de piel severa) a cualquier otro tipo de agente antibacteriano beta-lactámico (por ejemplo, penicilinas o carbapenems).

Nuevas reacciones adversas

Experiencia en estudios clínicos

Infecciones Intraabdominales Complicadas e Infecciones del Tracto Urinario Complicadas, incluyendo Pielonefritis  
Zerbaxa® se evaluó en estudios clínicos de fase 3, controlados con comparador activo de cIAI y cUTI, los cuales incluyeron un total de 1015 pacientes tratados con Zerbaxa® (1,5 g cada 8 horas, ajustado con base en la función renal cuando sea apropiado) y 1032 pacientes tratados con el comparador (levofloxacina 750 mg diarios en cUTI o meropenem 1 g cada 8 horas en cIAI) hasta por 14 días. La edad media de los pacientes tratados fue de 48 a 50 años (rango 18 a 92 años), a través de los brazos de tratamiento e indicaciones. En ambas indicaciones, aproximadamente el 25% de los sujetos fueron de 65 años de edad o mayores. La mayoría de los pacientes (75%) enrolados en el estudio cUTI fueron de sexo femenino, y el 58% de los pacientes enrolados en el estudio cIAI fueron de sexo masculino. La Tabla 4 lista las reacciones adversas que ocurren en 1% o más de los pacientes que recibieron Zerbaxa en estudios Fase 3 de cIAI y cUTI.

Tabla 4: Reacciones Adversas que Ocurrieron en el 1% o Más de los Pacientes que Recibieron Zerbaxa® en los Estudios Clínicos Fase 3 de cIAI y cUTI por Clasificación por Sistema u Órgano, Término Preferido e Indicación

| Término Preferido | Infecciones intraabdominales complicadas |                           | Infecciones del tracto urinario complicadas, incluyendo pielonefritis |                |
|-------------------|------------------------------------------|---------------------------|-----------------------------------------------------------------------|----------------|
|                   | Zerbaxa®<br><br>*(N=482)                 | Meropenem<br><br>*(N=497) | Zerbaxa®<br><br>(N=533)                                               | Levo-floxacina |

Acta No. 16 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

|                                                                     | n (%)    | n (%)    | n (%)    | (N=535)<br>n (%) |
|---------------------------------------------------------------------|----------|----------|----------|------------------|
| Trastornos del sistema sanguíneo y linfático                        |          |          |          |                  |
| Anemia†                                                             | 7 (1,5)  | 5 (1)    | 2 (0,4)  | 5 (0,9)          |
| Trombocitosis                                                       | 9 (1,9)  | 5 (1)    | 2 (0,4)  | 2 (0,4)          |
| Trastornos cardíacos                                                |          |          |          |                  |
| Fibrilación auricular                                               | 6 (1,2)  | 3 (0,6)  | 1 (0,2)  | 0                |
| Trastornos gastrointestinales                                       |          |          |          |                  |
| Dolor abdominal                                                     | 6 (1,2)  | 2 (0,4)  | 4 (0,8)  | 2 (0,4)          |
| Estreñimiento                                                       | 9 (1,9)  | 6 (1,2)  | 21 (3,9) | 17 (3,2)         |
| Diarrea                                                             | 30 (6,2) | 25 (5)   | 10 (1,9) | 23 (4,3)         |
| Nauseas                                                             | 38 (7,9) | 29 (5,8) | 15 (2,8) | 9 (1,7)          |
| Vómito                                                              | 16 (3,3) | 20 (4)   | 6 (1,1)  | 6 (1,1)          |
| Trastornos generales y condiciones en el lugar de la administración |          |          |          |                  |
| Reacciones en el lugar de la infusión‡                              | 3 (0,6)  | 6 (1,2)  | 7 (1,3)  | 11 (2,1)         |
| Pirexia§                                                            | 27 (5,6) | 20 (4)   | 9 (1,7)  | 5 (0,9)          |
| Investigaciones                                                     |          |          |          |                  |
| Aumento de ALT                                                      | 7 (1,5)  | 5 (1)    | 9 (1,7)  | 5 (0,9)          |
| Aumento de AST                                                      | 5 (1)    | 3 (0,6)  | 9 (1,7)  | 5 (0,9)          |
| Trastornos del metabolismo y nutrición                              |          |          |          |                  |
| Hipocalcemia¶                                                       | 16 (3,3) | 10 (2)   | 4 (0,8)  | 2 (0,4)          |
| Trastornos del sistema nervioso                                     |          |          |          |                  |
| Mareo                                                               | 4 (0,8)  | 5 (1)    | 6 (1,1)  | 1 (0,2)          |
| Dolor de cabeza                                                     | 12 (2,5) | 9 (1,8)  | 31 (5,8) | 26 (4,9)         |
| Trastornos psiquiátricos                                            |          |          |          |                  |
| Ansiedad                                                            | 9 (1,9)  | 7 (1,4)  | 1 (0,2)  | 4 (0,7)          |
| Insomnio                                                            | 17 (3,5) | 11 (2,2) | 7 (1,3)  | 14 (2,6)         |
| Trastornos de la piel y tejido subcutáneo                           |          |          |          |                  |
| Erupción cutánea#                                                   | 8 (1,7)  | 7 (1,4)  | 5 (0,9)  | 2 (0,4)          |
| Trastornos vasculares                                               |          |          |          |                  |
| Hipotensión                                                         | 8 (1,7)  | 4 (0,8)  | 2 (0,4)  | 1 (0,2)          |

\* La dosis de Zerbaxa® para inyección fue de 1,5 g por vía intravenosa cada 8 horas, ajustado para igualar la función renal donde fuese apropiado. En los estudios de cIAI, Zerbaxa® se administró en conjunto con metronidazol.

† Anemia incluye los siguientes términos preferidos: anemia, disminución de hemoglobina y anemia por deficiencia de hierro.

‡ Reacciones del lugar de infusión incluye los siguientes términos preferidos: eritema en el lugar de infusión, edema en el lugar de infusión, induración en el lugar de infusión, dolor en el lugar de la infusión, flebitis en el lugar de la infusión, prurito en el lugar de la infusión, trombosis en el lugar de la infusión, infección en el sitio de infusión, erupción cutánea en el lugar de la infusión.

§ Pirexia incluye los siguientes términos preferidos: pirexia, aumento de la temperatura corporal e hipertermia.

<sup>¶</sup> Hipocalemia incluye los siguientes términos preferidos: hipocalemia y disminución del potasio sanguíneo.

<sup>#</sup> Erupción cutánea incluye los siguientes términos preferidos: erupción cutánea, erupción cutánea generalizada, erupción cutánea maculo-papular, erupción cutánea prurítica, erupción cutánea macular y erupción cutánea eritematosa.

La discontinuación del tratamiento debido a eventos adversos ocurrió en el 2% (20/1015) de los pacientes que recibieron Zerbaxa® y 1,9% (20/1032) de los pacientes que recibieron los medicamentos comparadores.

Reacciones adversas menos comunes en Estudios Clínicos Fase 3 de cIAI y cUTI

Las siguientes reacciones adversas seleccionadas se reportaron en sujetos tratados con Zerbaxa® en una tasa menor al 1%:

Trastornos cardiacos: taquicardia, angina de pecho

Trastornos gastrointestinales: gastritis, distensión abdominal, dispepsia, flatulencia, íleo paralítico

Infecciones e infestaciones: candidiasis incluyendo orofaríngea y vulvovaginal, infección fúngica del tracto urinario, colitis por Clostridium difficile

Investigaciones: aumento de la gamma-glutamyl transpeptidasa (GGT) sérica, aumento de la fosfatasa alcalina sérica, prueba de Coombs positiva

Trastornos del metabolismo y nutrición: hiperglicemia, hipomagnesemia, hipofosfatemiaa

Trastornos del sistema nervioso: evento cerebrovascular isquémico

Sistema renal y urinario: deterioro renal, falla renal

Trastornos respiratorios, torácicos, y mediastinales: disnea

Trastornos de la piel y tejido subcutáneo: urticaria

Trastornos vasculares: Trombosis venosa

Neumonía Nosocomial, incluyendo Neumonía asociada a Ventilador.

Zerbaxa fue evaluado en un estudio clínico Fase 3 controlado con comparador de neumonía nosocomial, el cual incluyó un total de 361 pacientes tratados con Zerbaxa (3 g cada 8 horas, ajustado con base en la función renal cuando sea apropiado) y 359 pacientes tratados con comparador (meropenem 1g cada 8 horas) hasta por 14 días. La edad promedio de los pacientes tratados fue 60 años (rango 18 a 98 años), entre brazos de tratamiento. Alrededor de 44% de los sujetos tenían 65 años de edad o más. La mayoría de los pacientes (71%) incluidos en el estudio fueron varones. Todos los sujetos recibieron ventilación mecánica y 92% estaban en una unidad de cuidados intensivos (UCI) en la aleatorización. La mediana de la puntuación APACHE II fue 17. La tabla 5 lista las reacciones adversas que ocurrieron en 2% o más de los pacientes que recibieron Zerbaxa en un estudio clínico Fase 3 en neumonía nosocomial.

Tabla 5: Reacciones Adversas que Ocurrieron en 2% o Más de Pacientes que Recibieron Zerbaxa en un Estudio Clínico Fase 3 de Neumonía Nosocomial por Sistema u Órgano y Término Preferido

| Término Preferido                        | Neumonía Nosocomial, incluyendo Neumonía asociada a Ventilador |                             |
|------------------------------------------|----------------------------------------------------------------|-----------------------------|
|                                          | Zerbaxa*<br>N=361<br>n (%)                                     | Meropenem<br>N=359<br>n (%) |
| Trastornos Gastrointestinales            |                                                                |                             |
| Diarrea                                  | 23 (6.4)                                                       | 25 (7.0)                    |
| Vómito                                   | 12 (3.3)                                                       | 10 (2.8)                    |
| Infecciones e Infestaciones              |                                                                |                             |
| Colitis por <i>Clostridium difficile</i> | 8 (2.2)                                                        | 1 (0.3)                     |
| Investigaciones                          |                                                                |                             |
| Incremento de ALT                        | 21 (5.8)                                                       | 14 (3.9)                    |
| Incremento de AST                        | 19 (5.3)                                                       | 14 (3.9)                    |
| Incremento de transaminasas              | 11 (3.0)                                                       | 10 (2.8)                    |

\*La dosis de Zerbaxa para inyección fue de 3 g por vía intravenosa cada 8 horas, ajustado para emparejarse a la función renal, cuando sea apropiado.

Ocurrió discontinuación del tratamiento debida a eventos adversos relacionados con el tratamiento en 1.1% (4/361) de los pacientes que recibieron Zerbaxa y en 1.4% (5/359) de los pacientes que recibieron meropenem.

Reacciones Adversas Menos Comunes en un Estudio Clínico Fase 3 de Neumonía Nosocomial

Las siguientes reacciones adversas seleccionadas fueron reportadas en sujetos tratados con Zerbaxa a una tasa menors al 2%:

Infecciones e infestaciones: Infección por Clostridium difficile

Investigaciones: pruebas de funcionamiento hepático anormales, incremento de fosfatasa alcalina en sangre, incremento de gamma-glutamyl transferasa, prueba de Clostridium positiva, prueba directa de Coombs positiva

Valores de Laboratorio

Puede ocurrir el desarrollo de una prueba directa de Coombs positiva durante el tratamiento con Zerbaxa. La incidencia de seroconversión a una prueba directa de Coombs positiva fue de 0.2% en los pacientes que recibieron Zerbaxa y de 0% en los pacientes que recibieron el comparador en los estudios clínicos de cUTI y cIAI. La incidencia de seroconversión a una prueba directa de Coombs positiva fue de 31.2% en pacientes que recibieron Zerbaxa y de 3.6% en pacientes que recibieron meropenem en el estudio clínico de neumonía nosocomial. En estudios clínicos, no hubo evidencia de hemólisis en pacientes que desarrollaron una prueba directa de Coombs positiva en ningún grupo de tratamiento.

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

- **Modificación de indicaciones**
- **Modificación de contraindicaciones**
- **Modificaciones de reacciones adversas**

Acta No. 16 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- Inserto versión 112018
- Información para prescribir versión 112018

#### Nuevas indicaciones:

#### Indicaciones de Uso

Zerbaxa® (Ceftolozano y Tazobactam) para inyección está indicado para el tratamiento de pacientes de 18 años de edad o mayores con las siguientes infecciones causadas por microorganismos designados susceptibles:

#### Infecciones intraabdominales complicadas

Zerbaxa® utilizado en combinación con metronidazol está indicado para el tratamiento de infecciones intraabdominales complicadas (cIAI por sus siglas en inglés) causadas por los siguientes microorganismos Gram negativos y Gram positivos: *Enterobacter cloacae*, *Escherichia coli*, *Klebsiella oxytoca*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Bacteroides fragilis*, *Streptococcus anginosus*, *Streptococcus constellatus*, y *Streptococcus salivarius*.

#### Infecciones del tracto urinario complicadas, incluyendo pielonefritis.

Zerbaxa® está indicado para el tratamiento de infecciones del tracto urinario complicadas (cUTI por sus siglas en inglés), incluyendo pielonefritis, con o sin bacteremia concurrente, causadas por los siguientes microorganismos Gram-negativos: *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis*, y *Pseudomonas aeruginosa*.

#### Neumonía nosocomial, incluyendo neumonía asociada a ventilación mecánica.

Zerbaxa está indicado para el tratamiento de neumonía nosocomial, incluida la neumonía asociada a ventilación mecánica (VAP), causada por los siguientes microorganismos gramnegativos: *Enterobacter cloacae*, *Escherichia coli*, *Haemophilus influenzae*, *Klebsiella (Enterobacter) aerogenes*, *Klebsiella oxytoca*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis*, *Pseudomonas aeruginosa* y *Serratia marcescens*.

#### Uso

Para reducir el desarrollo de bacterias resistentes al medicamento y mantener la efectividad de Zerbaxa® y otros medicamentos antibacterianos, Zerbaxa® se debe utilizar solamente para tratar infecciones comprobadas o se sospecha fuertemente que son causadas por bacterias susceptibles. Cuando el cultivo y la información de susceptibilidad se encuentran disponibles, estos se deben considerar en la selección o modificación de la terapia antibacteriana. En ausencia de dichos datos, la epidemiología local y los patrones de susceptibilidad pueden contribuir a la selección empírica de la terapia.

#### Nuevas contraindicaciones

Zerbaxa® está contraindicado en pacientes con:

- Hipersensibilidad a las sustancias activas o a cualquiera de los excipientes inactivos;
- Hipersensibilidad a cualquier agente antibacteriano tipo cefalosporina;
- Hipersensibilidad severa (por ejemplo, reacción anafiláctica, reacción de piel severa) a cualquier otro tipo de agente antibacteriano beta-lactámico (por ejemplo, penicilinas o carbapenems).

Acta No. 16 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

Nuevas reacciones adversas

Experiencia en estudios clínicos

Infecciones Intraabdominales Complicadas e Infecciones del Tracto Urinario Complicadas, incluyendo Pielonefritis.

Zerbaxa® se evaluó en estudios clínicos de fase 3, controlados con comparador activo de cIAI y cUTI, los cuales incluyeron un total de 1015 pacientes tratados con Zerbaxa® (1,5 g cada 8 horas, ajustado con base en la función renal cuando sea apropiado) y 1032 pacientes tratados con el comparador (levofloxacin 750 mg diarios en cUTI o meropenem 1 g cada 8 horas en cIAI) hasta por 14 días. La edad media de los pacientes tratados fue de 48 a 50 años (rango 18 a 92 años), a través de los brazos de tratamiento e indicaciones. En ambas indicaciones, aproximadamente el 25% de los sujetos fueron de 65 años de edad o mayores. La mayoría de los pacientes (75%) enrolados en el estudio cUTI fueron de sexo femenino, y el 58% de los pacientes enrolados en el estudio cIAI fueron de sexo masculino. La Tabla 4 lista las reacciones adversas que ocurren en 1% o más de los pacientes que recibieron Zerbaxa en estudios Fase 3 de cIAI y cUTI.

Tabla 4: Reacciones Adversas que Ocurrieron en el 1% o Más de los Pacientes que Recibieron Zerbaxa® en los Estudios Clínicos Fase 3 de cIAI y cUTI por Clasificación por Sistema u Órgano, Término Preferido e Indicación.

| Término Preferido                                                   | Infecciones intraabdominales complicadas |                                | Infecciones del tracto urinario complicadas, incluyendo pielonefritis |                                       |
|---------------------------------------------------------------------|------------------------------------------|--------------------------------|-----------------------------------------------------------------------|---------------------------------------|
|                                                                     | Zerbaxa®<br>*(N=482)<br>n (%)            | Meropenem<br>*(N=497)<br>n (%) | Zerbaxa®<br>(N=533)<br>n (%)                                          | Levo-<br>floxacin<br>(N=535)<br>n (%) |
| Trastornos del sistema sanguíneo y linfático                        |                                          |                                |                                                                       |                                       |
| Anemia†                                                             | 7 (1,5)                                  | 5 (1)                          | 2 (0,4)                                                               | 5 (0,9)                               |
| Trombocitosis                                                       | 9 (1,9)                                  | 5 (1)                          | 2 (0,4)                                                               | 2 (0,4)                               |
| Trastornos cardiacos                                                |                                          |                                |                                                                       |                                       |
| Fibrilación auricular                                               | 6 (1,2)                                  | 3 (0,6)                        | 1 (0,2)                                                               | 0                                     |
| Trastornos gastrointestinales                                       |                                          |                                |                                                                       |                                       |
| Dolor abdominal                                                     | 6 (1,2)                                  | 2 (0,4)                        | 4 (0,8)                                                               | 2 (0,4)                               |
| Estreñimiento                                                       | 9 (1,9)                                  | 6 (1,2)                        | 21 (3,9)                                                              | 17 (3,2)                              |
| Diarrea                                                             | 30 (6,2)                                 | 25 (5)                         | 10 (1,9)                                                              | 23 (4,3)                              |
| Nauseas                                                             | 38 (7,9)                                 | 29 (5,8)                       | 15 (2,8)                                                              | 9 (1,7)                               |
| Vómito                                                              | 16 (3,3)                                 | 20 (4)                         | 6 (1,1)                                                               | 6 (1,1)                               |
| Trastornos generales y condiciones en el lugar de la administración |                                          |                                |                                                                       |                                       |
| Reacciones en el lugar de la infusión‡                              | 3 (0,6)                                  | 6 (1,2)                        | 7 (1,3)                                                               | 11 (2,1)                              |

| Término Preferido                         | Infecciones intraabdominales complicadas |                                | Infecciones del tracto urinario complicadas, incluyendo pielonefritis |                                   |
|-------------------------------------------|------------------------------------------|--------------------------------|-----------------------------------------------------------------------|-----------------------------------|
|                                           | Zerbaxa®<br>*(N=482)<br>n (%)            | Meropenem<br>*(N=497)<br>n (%) | Zerbaxa®<br>(N=533)<br>n (%)                                          | Levo-floxacin<br>(N=535)<br>n (%) |
| Pirexia <sup>§</sup>                      | 27 (5,6)                                 | 20 (4)                         | 9 (1,7)                                                               | 5 (0,9)                           |
| Investigaciones                           |                                          |                                |                                                                       |                                   |
| Aumento de ALT                            | 7 (1,5)                                  | 5 (1)                          | 9 (1,7)                                                               | 5 (0,9)                           |
| Aumento de AST                            | 5 (1)                                    | 3 (0,6)                        | 9 (1,7)                                                               | 5 (0,9)                           |
| Trastornos del metabolismo y nutrición    |                                          |                                |                                                                       |                                   |
| Hipocalemia <sup>¶</sup>                  | 16 (3,3)                                 | 10 (2)                         | 4 (0,8)                                                               | 2 (0,4)                           |
| Trastornos del sistema nervioso           |                                          |                                |                                                                       |                                   |
| Mareo                                     | 4 (0,8)                                  | 5 (1)                          | 6 (1,1)                                                               | 1 (0,2)                           |
| Dolor de cabeza                           | 12 (2,5)                                 | 9 (1,8)                        | 31 (5,8)                                                              | 26 (4,9)                          |
| Trastornos psiquiátricos                  |                                          |                                |                                                                       |                                   |
| Ansiedad                                  | 9 (1,9)                                  | 7 (1,4)                        | 1 (0,2)                                                               | 4 (0,7)                           |
| Insomnio                                  | 17 (3,5)                                 | 11 (2,2)                       | 7 (1,3)                                                               | 14 (2,6)                          |
| Trastornos de la piel y tejido subcutáneo |                                          |                                |                                                                       |                                   |
| Erupción cutánea <sup>#</sup>             | 8 (1,7)                                  | 7 (1,4)                        | 5 (0,9)                                                               | 2 (0,4)                           |
| Trastornos vasculares                     |                                          |                                |                                                                       |                                   |
| Hipotensión                               | 8 (1,7)                                  | 4 (0,8)                        | 2 (0,4)                                                               | 1 (0,2)                           |

\* La dosis de Zerbaxa® para inyección fue de 1,5 g por vía intravenosa cada 8 horas, ajustado para igualar la función renal donde fuese apropiado. En los estudios de cIAI, Zerbaxa® se administró en conjunto con metronidazol.

† Anemia incluye los siguientes términos preferidos: anemia, disminución de hemoglobina y anemia por deficiencia de hierro.

‡ Reacciones del lugar de infusión incluye los siguientes términos preferidos: eritema en el lugar de infusión, edema en el lugar de infusión, induración en el lugar de infusión, dolor en el lugar de la infusión, flebitis en el lugar de la infusión, prurito en el lugar de la infusión, trombosis en el lugar de la infusión, infección en el sitio de infusión, erupción cutánea en el lugar de la infusión.

§ Pirexia incluye los siguientes términos preferidos: pirexia, aumento de la temperatura corporal e hipertermia.

¶ Hipocalemia incluye los siguientes términos preferidos: hipocalemia y disminución del potasio sanguíneo.

# Erupción cutánea incluye los siguientes términos preferidos: erupción cutánea, erupción cutánea generalizada, erupción cutánea maculo-papular, erupción cutánea prurítica, erupción cutánea macular y erupción cutánea eritematosa.

La discontinuación del tratamiento debido a eventos adversos ocurrió en el 2% (20/1015) de los pacientes que recibieron Zerbaxa® y 1,9% (20/1032) de los pacientes que recibieron los medicamentos comparadores.

Reacciones adversas menos comunes en Estudios Clínicos Fase 3 de cIAI y cUTI

Acta No. 16 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

Las siguientes reacciones adversas seleccionadas se reportaron en sujetos tratados con Zerbaxa® en una tasa menor al 1%:

- Trastornos cardiacos: taquicardia, angina de pecho.
- Trastornos gastrointestinales: gastritis, distensión abdominal, dispepsia, flatulencia, íleo paralítico.
- Infecciones e infestaciones: candidiasis incluyendo orofaríngea y vulvovaginal, infección fúngica del tracto urinario, colitis por Clostridium difficile.
- Investigaciones: aumento de la gamma-glutamyl transpeptidasa (GGT) sérica, aumento de la fosfatasa alcalina sérica, prueba de Coombs positiva.
- Trastornos del metabolismo y nutrición: hiperglicemia, hipomagnesemia, hipofosfatemia.
- Trastornos del sistema nervioso: evento cerebrovascular isquémico.
- Sistema renal y urinario: deterioro renal, falla renal.
- Trastornos respiratorios, torácicos, y mediastinales: disnea.
- Trastornos de la piel y tejido subcutáneo: urticaria.
- Trastornos vasculares: Trombosis venosa.
- Neumonía Nosocomial, incluyendo Neumonía asociada a Ventilador.

Zerbaxa fue evaluado en un estudio clínico Fase 3 controlado con comparador de neumonía nosocomial, el cual incluyó un total de 361 pacientes tratados con Zerbaxa (3 g cada 8 horas, ajustado con base en la función renal cuando sea apropiado) y 359 pacientes tratados con comparador (meropenem 1g cada 8 horas) hasta por 14 días. La edad promedio de los pacientes tratados fue 60 años (rango 18 a 98 años), entre brazos de tratamiento. Alrededor de 44% de los sujetos tenían 65 años de edad o más. La mayoría de los pacientes (71%) incluidos en el estudio fueron varones. Todos los sujetos recibieron ventilación mecánica y 92% estaban en una unidad de cuidados intensivos (UCI) en la aleatorización. La mediana de la puntuación APACHE II fue 17. La tabla 5 lista las reacciones adversas que ocurrieron en 2% o más de los pacientes que recibieron Zerbaxa en un estudio clínico Fase 3 en neumonía nosocomial.

Tabla 5: Reacciones adversas que ocurrieron en 2% o más de pacientes que recibieron Zerbaxa en un estudio clínico Fase 3 de neumonía nosocomial por sistema u órgano y término preferido.

| Término Preferido             | Neumonía Nosocomial, incluyendo Neumonía asociada a Ventilador |                             |
|-------------------------------|----------------------------------------------------------------|-----------------------------|
|                               | Zerbaxa*<br>N=361<br>n (%)                                     | Meropenem<br>N=359<br>n (%) |
| Trastornos Gastrointestinales |                                                                |                             |
| Diarrea                       | 23 (6.4)                                                       | 25 (7.0)                    |
| Vómito                        | 12 (3.3)                                                       | 10 (2.8)                    |

| Término Preferido                        | Neumonía Nosocomial, incluyendo Neumonía asociada a Ventilador |                             |
|------------------------------------------|----------------------------------------------------------------|-----------------------------|
|                                          | Zerbaxa*<br>N=361<br>n (%)                                     | Meropenem<br>N=359<br>n (%) |
| Infecciones e Infestaciones              |                                                                |                             |
| Colitis por <i>Clostridium difficile</i> | 8 (2.2)                                                        | 1 (0.3)                     |
| Investigaciones                          |                                                                |                             |
| Incremento de ALT                        | 21 (5.8)                                                       | 14 (3.9)                    |
| Incremento de AST                        | 19 (5.3)                                                       | 14 (3.9)                    |
| Incremento de transaminasas              | 11 (3.0)                                                       | 10 (2.8)                    |

\*La dosis de Zerbaxa para inyección fue de 3 g por vía intravenosa cada 8 horas, ajustado para emparejarse a la función renal, cuando sea apropiado.

Ocurrió discontinuación del tratamiento debida a eventos adversos relacionados con el tratamiento en 1.1% (4/361) de los pacientes que recibieron Zerbaxa y en 1.4% (5/359) de los pacientes que recibieron meropenem.

Reacciones Adversas Menos Comunes en un Estudio Clínico Fase 3 de Neumonía Nosocomial

Las siguientes reacciones adversas seleccionadas fueron reportadas en sujetos tratados con Zerbaxa a una tasa menor al 2%:

Infecciones e infestaciones: Infección por *Clostridium difficile*.

Investigaciones: pruebas de funcionamiento hepático anormales, incremento de fosfatasa alcalina en sangre, incremento de gamma-glutamyl transferasa, prueba de *Clostridium* positiva, prueba directa de Coombs positiva.

Valores de Laboratorio

Puede ocurrir el desarrollo de una prueba directa de Coombs positiva durante el tratamiento con Zerbaxa. La incidencia de seroconversión a una prueba directa de Coombs positiva fue de 0.2% en los pacientes que recibieron Zerbaxa y de 0% en los pacientes que recibieron el comparador en los estudios clínicos de cUTI y cIAI. La incidencia de seroconversión a una prueba directa de Coombs positiva fue de 31.2% en pacientes que recibieron Zerbaxa y de 3.6% en pacientes que recibieron meropenem en el estudio clínico de neumonía nosocomial. En estudios clínicos, no hubo evidencia de hemólisis en pacientes que desarrollaron una prueba directa de Coombs positiva en ningún grupo de tratamiento.

Adicionalmente la Sala considera que en el ítem de advertencias se debe incluir el siguiente texto:

Con el fin de contribuir a mejorar su uso, la selección de antibióticos para infecciones adquiridas en el hospital debe estar orientada por el conocimiento de los niveles de sensibilidad y resistencia documentados en cada institución y optar por los de mayor trayectoria de uso.



**En consecuencia con lo anterior, la Sala considera que el interesado debe ajustar el inserto versión 112018 y la información para prescribir versión 112018 incluyendo esta información.**

### **3.4.1.3 XELJANZ® 5 mg**

Expediente : 20059967  
Radicado : 20191000895 / 20191153231  
Fecha : 09/08/2019  
Interesado : Pfizer S.A.S.

#### **Composición:**

Cada tableta recubierta contiene citrato de Tofacitinib 8,078mg equivalente a Tofacitinib 5 mg

Forma farmacéutica: Tableta recubierta

#### **Indicaciones:**

Xeljanz® / xeljanz® xr (tofacitinib) está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con artritis reumatoide moderada a severamente activa que han presentado respuesta inadecuada a uno o más medicamentos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (dmards).

Xeljanz® / xeljanz® xr (tofacitinib) adultos con artritis psoriásica activa que no han respondido o son intolerantes a mtx o algún otro agente antirreumáticos modificadores de la enfermedad (dmards).

#### **Contraindicaciones:**

Hipersensibilidad al medicamento. No debe ser usado en combinación con fármacos modificadores de la enfermedad reumatoidea de origen biológico o inmunosupresores potentes tales como azatioprina y ciclosporina.

#### **Precauciones y advertencias:**

Infecciones serias: se han reportado infecciones serias y algunas veces fatales debidas a patógenos bacterianos, micobacterianos, fúngicas invasivas, virales y otras infecciones oportunistas en pacientes con artritis reumatoide que estaban recibiendo inmunomoduladores, incluidos dmards y xeljanz®

Tuberculosis: antes de la administración de xeljanz® los pacientes deberán evaluarse y someterse a prueba para determinar si presentan infección latente o activa. Reactivación viral: se ha reportado reactivación viral con el tratamiento con dmards y en los estudios clínicos de xeljanz® se observaron casos de reactivación del virus herpes (por ejemplo herpes zóster). Se desconoce el impacto de xeljanz® sobre la reactivación de la hepatitis viral crónica. Los pacientes que fueron hallados positivos para hepatitis b o c fueron excluidos para los ensayos clínicos.

Neoplasias malignas y trastorno linfoproliferativo: existe posibilidad de que xeljanz® afecte las defensas del huésped contra las neoplasias malignas. Se desconoce el impacto del tratamiento con xeljanz® sobre el desarrollo y curso de las neoplasias malignas, sin embargo se observaron neoplasias malignas en los estudios clínicos.

Perforaciones gastrointestinales: los eventos de perforación gastrointestinal se han reportado en los ensayos clínicos con pacientes con artritis reumatoide, aunque se desconoce el papel de la inhibición de la jak en estos eventos.

Acta No. 16 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



**Parámetros de laboratorio:** linfocitos: los recuentos de linfocitos menores de 500 células/mm<sup>3</sup> estuvieron asociados con aumento de la incidencia de infecciones tratadas y serias. No se recomienda iniciar tratamiento con xeljanz ® en pacientes con bajo recuento de linfocitos. Neutrófilos: el tratamiento con xeljanz ® se asoció con aumento de la incidencia de neutropenia (menos de 2000 células/mm<sup>3</sup>) en comparación con placebo. No se recomienda iniciar el tratamiento con xeljanz ® en pacientes con recuento bajo de neutrófilos. Hemoglobina: no se recomienda iniciar el tratamiento con xeljanz ® en pacientes con valores bajos de hemoglobina. Lípidos: el tratamiento con xeljanz ® fue asociado con el aumento de los parámetros de lípidos como por ejemplo el colesterol total, el colesterol de lipoproteínas de baja densidad (ldl) y el colesterol de lipoproteínas de alta densidad (hdl).

**Vacunaciones:** no se encuentra disponible ningún dato sobre la respuesta a la vacunación o a la transmisión secundaria de infección a través de vacunas vivas a pacientes que estaban recibiendo xeljanz ®. Se recomienda que las vacunas vivas no se administren concurrentemente con xeljanz ®.

**Pacientes con insuficiencia renal:** no se requiere ningún ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada.

**Pacientes con insuficiencia hepática:** no se requiere ningún ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve.

**Combinación con otras terapias ar:** no se ha estudiado xeljanz ® y su utilización debe evitarse en pacientes con ar combinado con dmards biológicos.

**Solicitud:** El interesado presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2019004865 emitido mediante Acta No. 03 de 2019 SEMNNIMB, numeral 3.4.1.11, 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
- Modificación de contraindicaciones
- Modificación de precauciones y advertencias
- Modificación de reacciones adversas
- Modificación de interacciones
- Inserto versión 17.0 del 29 de mayo de 2018\_v2.0 allegado mediante radicado No. 20191153231
- Información para prescribir versión 17.0 del 29 de mayo de 2018\_v2. allegado mediante radicado No. 20191153231

**Nuevas indicaciones:**

**Artritis Reumatoide.**

Xeljanz® / Xeljanz® XR (tofacitinib) está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con artritis reumatoide moderada a severamente activa que han presentado respuesta inadecuada a uno o más medicamentos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (DMARDs por sus siglas en inglés).

**Artritis Psoriásica.**

Xeljanz® / Xeljanz® XR (tofacitinib) está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con artritis psoriásica activa que han tenido una respuesta inadecuada al metotrexato u otros medicamentos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (DMARDs).

**Colitis Ulcerativa.**

Xeljanz (tofacitinib) está indicado para la inducción y el mantenimiento del tratamiento en pacientes adultos con colitis ulcerativa (CU) de actividad moderada a grave, con respuesta

Acta No. 16 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



inadecuada, pérdida de respuesta o intolerancia a los corticosteroides, azatioprina (AZA), 6 mercaptopurina (6-MP) o antagonistas del factor de necrosis tumoral (FNT).

Nueva dosificación

Posología y métodos de administración.

Posología.

No se ha estudiado Xeljanz® combinado con DMARDs biológicos como por ejemplo antagonistas del factor de necrosis tumoral (FNT), antagonistas de los receptores de interleuquinas-1, antagonistas de los receptores de interleuquinas-6 (RIL-6), anticuerpos monoclonales anti-CD20 y moduladores selectivos de coestimulación e inmunosupresores potentes como azatioprina, ciclosporina y tacrolimus y deberá evitarse su consumo debido a la posibilidad de aumentar la inmunosupresión y el riesgo de infecciones.

El tratamiento con Xeljanz® debe interrumpirse si un paciente desarrolla una infección seria hasta que esta se controle.

Método de Administración.

Xeljanz® / Xeljanz® XR se administran por vía oral, con o sin alimentos.

Trague las tabletas de Xeljanz XR enteras e intactas. No las rompa, divida ni mastique.

Posología para Artritis Reumatoide.

Xeljanz® / Xeljanz® XR se puede utilizar como monoterapia o combinado con metotrexato (MTX) u otros DMARDs no biológicos.

Xeljanz®

La dosis recomendada de Xeljanz® es de 5 mg administrada dos veces al día.

Xeljanz® XR

La dosis recomendada de Xeljanz® XR es de 11 mg una vez al día.

Xeljanz® XR 11 mg una vez al día demostró una equivalencia farmacocinética ( $ABC$  y  $C_{max}$ ) con Xeljanz 5 mg dos veces al día. Toda la información proporcionada en esta sección sobre la indicación para la artritis reumatoide es aplicable a Xeljanz 5 mg dos veces al día y Xeljanz XR 11 mg una vez al día, ya que contienen el mismo principio activo (tofacitinib).

Cambio de Xeljanz® Tabletetas a Xeljanz® XR Tabletetas para la Posología para la Artritis Reumatoide.

El día siguiente a la última dosis de Xeljanz® 5 mg, se puede cambiar a los pacientes tratados con Xeljanz® 5 mg dos veces al día a Xeljanz® XR 11 mg una vez al día.

Posología para Artritis Psoriásica.

Xeljanz®.

La dosis recomendada de Xeljanz® es de 5 mg administrado dos veces al día en combinación con DMARD sintéticos convencionales (DMARDsc).

Toda la información proporcionada en esta sección para la indicación de artritis psoriásica se aplica a Xeljanz® 5 mg dos veces al día.

Xeljanz® XR.

La dosis recomendada de Xeljanz® XR es 11 mg administrado una vez al día usado en combinación con DMARDsc.

Xeljanz® XR 11 mg una vez al día demostró una equivalencia farmacocinética (ABC y C<sub>max</sub>) con Xeljanz® 5 mg dos veces al día. Toda la información proporcionada en esta sección sobre la indicación para la artritis psoriasica es aplicable a Xeljanz 5 mg dos veces al día y Xeljanz® XR 11 mg una vez al día, ya que contienen el mismo principio activo (tofacitinib).

Cambio de Xeljanz® Tabletas a Xeljanz® XR Tabletas para la Posología para la Artritis Psoriásica.

El día siguiente a la última dosis de Xeljanz® 5 mg, se puede cambiar a los pacientes tratados con Xeljanz® 5 mg dos veces al día a Xeljanz® XR 11 mg una vez al día.

Posología en Colitis Ulcerativa

La dosis recomendada de Xeljanz para pacientes adultos con colitis ulcerativa de actividad moderada a grave es de 10 mg por vía oral dos veces al día para la inducción durante al menos 8 semanas y de 5 mg dos veces al día para el mantenimiento.

Descontinuar la terapia de inducción en pacientes que no muestran evidencia de beneficio terapéutico en la semana 16.

Para los pacientes refractarios, como los que fallaron en la terapia previa con antagonistas del TNF, se debe considerar la continuación de la dosis de 10 mg dos veces al día.

Los pacientes que no logran mantener el beneficio terapéutico con Xeljanz 5 mg dos veces al día pueden beneficiarse de un aumento de Xeljanz 10 mg administrado dos veces al día.

Ajustes de la Dosis debido a Alteraciones de Laboratorio

Para el manejo de alteraciones de laboratorio relacionadas con la dosis, como por ejemplo linfopenia, neutropenia y anemia, podrían requerirse ajustes de la dosis o la interrupción de la administración en la forma descrita en las Tablas 1, 2 y 3.

Se recomienda no iniciar el tratamiento con Xeljanz® / Xeljanz® XR en pacientes con recuento de linfocitos menor de 500 células/mm<sup>3</sup>.

Tabla 1: Ajustes de la Dosis para Linfopenia.

| Recuento Bajo de Linfocitos                                                |                                                              |
|----------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------|
| Valor de Laboratorio (células/mm <sup>3</sup> )                            | Recomendación                                                |
| Recuento de linfocitos ≥500.                                               | Mantener la dosis.                                           |
| Recuento de linfocitos <500 (Confirmado mediante repetición de la prueba). | Interrumpir el tratamiento con Xeljanz® / <b>Xeljanz® XR</b> |

Se recomienda no iniciar el tratamiento con Xeljanz® / Xeljanz® XR en pacientes con un recuento absoluto de neutrófilos (RAN) < 1000 células/mm<sup>3</sup>.

Tabla 2: Ajustes de la dosis para Neutropenia.

| Recuento absoluto de neutrófilos (RAN) bajo     |                    |
|-------------------------------------------------|--------------------|
| Valor de Laboratorio (células/mm <sup>3</sup> ) | Recomendación      |
| RAN >1000                                       | Mantener la dosis. |

|                                                         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
|---------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| RAN 500-1000                                            | <p><b><u>Para pacientes que reciben Xeljanz® 5 mg dos veces al día interrumpir la administración de Xeljanz®. Cuando el RAN sea &gt;1000 reanudar el tratamiento con Xeljanz® 5 mg dos veces al día.</u></b></p> <p><b><u>Para pacientes que reciben Xeljanz® XR 11 mg una vez al día, interrumpir la administración de Xeljanz® XR. Cuando el RAN sea &gt;1000 reanude el tratamiento con Xeljanz® XR 11 mg una vez al día.</u></b></p> |
| RAN <500 (Confirmado mediante repetición de la prueba). | Interrumpa la administración de Xeljanz® / <b><u>Xeljanz® XR.</u></b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |

Se recomienda no iniciar el tratamiento con Xeljanz® / Xeljanz® XR en pacientes con hemoglobina <9 g/dL.

Tabla 3: Ajustes de la Dosis para Anemia.

| Valor Bajo de Hemoglobina                                                             |                                                                                                                |
|---------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Valor de Laboratorio (g/dL)                                                           | Recomendación                                                                                                  |
| Disminución de ≤2 g/dL y de ≥9,0 g/dL.                                                | Mantener la dosis.                                                                                             |
| Disminución de ≥2 g/dL o menor que 8,0 g/dL (Confirmado mediante una segunda prueba). | Interrumpir la administración de Xeljanz® / Xeljanz® XR hasta que los valores de la hemoglobina se normalicen. |

Recomendaciones específicas para cada indicación son proporcionadas a continuación.

Poblaciones Especiales.

Insuficiencia Renal.

Para indicaciones con una dosis máxima de Xeljanz® 5 mg dos veces al día o Xeljanz® XR una vez al día.

En pacientes con insuficiencia renal severa, la dosis recomendada de Xeljanz® es 5 mg una vez al día.

Artritis Reumatoide.

No se requieren ajustes de la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve. En insuficiencia renal moderada a severa, para pacientes en tratamiento con Xeljanz® 5mg dos veces al día, reducir la dosis a 5mg una vez al día, y para pacientes con Xeljanz® XR 11mg una vez al día, cambiar a 5mg una vez al día. La dosis de Xeljanz® no debe superar los 5 mg una vez al día, en pacientes con insuficiencia renal moderada a severa (incluyendo, pero no limitado a pacientes sometidos a hemodiálisis). En pacientes bajo tratamiento con hemodiálisis, la dosis debe ser administrada después de la sesión. Si la dosis fue administrada antes de la sesión de hemodiálisis, no se recomienda la administración de una dosis complementaria.

Artritis Psoriásica.

No se requieren ajustes de la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada. La dosis recomendada de Xeljanz® es de 5 mg una vez al día en pacientes con insuficiencia renal severa (incluyendo pero no limitándose a aquellos sometidos a hemodiálisis).

Colitis ulcerativa.

Acta No. 16 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



No se requiere ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada. En pacientes con insuficiencia renal grave (incluidos, entre otros, los sometidos a hemodiálisis), la dosis recomendada de Xeljanz es de 5 mg dos veces al día cuando la dosis indicada en presencia de función renal normal es de 10 mg dos veces al día, y la dosis recomendada es de 5 mg una vez al día cuando la dosis indicada en presencia de función renal normal es de 5 mg dos veces al día.

#### Insuficiencia Hepática.

En pacientes con deterioro hepático leve, no se requiere ajuste de la dosis (Xeljanz® 5 mg dos veces al día o Xeljanz® XR 11 mg una vez al día).

No se debe administrar Xeljanz® / Xeljanz® XR a pacientes con insuficiencia hepática severa.

En pacientes con insuficiencia hepática moderada, la dosis recomendada es Xeljanz® 5 mg una vez al día.

#### Artritis Reumatoide.

No se requiere ningún ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve. No debe administrarse Xeljanz® / Xeljanz® XR a pacientes con insuficiencia hepática severa. La dosis de Xeljanz® no debe exceder los 5 mg una vez al día, en pacientes con insuficiencia hepática moderada.

#### Artritis Psoriásica.

No se requieren ajustes de la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve. No se debe administrar Xeljanz® / Xeljanz® XR a pacientes con insuficiencia hepática severa. La dosis recomendada de Xeljanz® es de 5 mg una vez al día, en pacientes con insuficiencia hepática moderada.

#### Colitis Ulcerativa.

No se requiere ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve. Xeljanz no debe utilizarse en pacientes con insuficiencia hepática grave. En pacientes con insuficiencia hepática moderada, la dosis recomendada de Xeljanz es de 5 mg dos veces al día cuando la dosis indicada en presencia de función hepática normal es de 10 mg dos veces al día, y la dosis recomendada es de 5 mg una vez al día cuando la dosis indicada en presencia de la función hepática normal es de 5 mg dos veces al día.

Pacientes con Artritis Reumatoide, Artritis Psoriásica, y Colitis Ulcerativa que Reciben Inhibidores del Citocromo P450 (CYP3A4) y del Citocromo 2C19 (CYP2C19).

Para indicaciones con una dosis máxima recomendada de Xeljanz® 5 mg una vez al día o Xeljanz® XR una vez cada dos días, en pacientes que reciban inhibidores potentes del CYP3A4 (p.e. ketoconazol) o uno o más medicamentos concomitantes que resulten tanto en una inhibición moderada de CYP3A4 como inhibición potente de CYP2C19 (p.e. fluconazol) la dosis recomendada de Xeljanz® es 5 mg una vez al día o de Xeljanz® XR es 11 mg cada dos días. Recomendaciones específicas para cada indicación son proporcionadas a continuación

#### Artritis Reumatoide.

La dosis de Xeljanz® no debe superar los 5 mg una vez al día, en pacientes que están recibiendo inhibidores potentes del citocromo P450 (CYP) 3A4 (por ejemplo ketoconazol). En pacientes que están recibiendo uno o más medicamentos concomitantes que produzcan tanto inhibición moderada de CYP3A4 como inhibición potente de CYP2C19 (por ejemplo fluconazol) la dosis de Xeljanz® no debe superar los 5 mg una vez al día



La coadministración de Xeljanz® con inductores potentes de CYP3A4 (por ejemplo rifampicina) puede producir pérdida o reducción de la respuesta clínica. No se recomienda la coadministración de inductores potentes de CYP3A4 con Xeljanz®.

#### Artritis Psoriásica.

La dosis recomendada de Xeljanz® es de 5 mg una vez al día, en pacientes que reciben inhibidores potentes de CYP3A4 (por ejemplo, ketoconazol). La dosis recomendada de Xeljanz® es de 5 mg una vez al día en pacientes que reciben uno o más medicamentos concomitantes que produzcan tanto inhibición moderada de CYP3A4 como inhibición potente de CYP2C19 (por ejemplo, fluconazol).

#### Colitis Ulcerativa

En pacientes que reciben inhibidores potentes de CYP3A4 (por ejemplo, ketoconazol) o uno o más medicamentos concomitantes que producen inhibición moderada de CYP3A4 y potente inhibición de CYP2C19 (por ejemplo, fluconazol), la dosis de Xeljanz debe reducirse a 5 mg dos veces al día si el paciente toma 10 mg dos veces al día, y la dosis de Xeljanz debe reducirse a 5 mg una vez al día si el paciente toma 5 mg dos veces al día.

Pacientes con Artritis Reumatoide y Artritis Psoriásica que Reciben Inductores de Citocromo P450 (CYP3A4).

La coadministración de Xeljanz® / Xeljanz® XR con inductores potentes de CYP (por ejemplo, rifampicina) puede provocar la pérdida o disminución de la respuesta clínica. No se recomienda la coadministración de inductores potentes de CYP3A4 con Xeljanz®/Xeljanz® XR.

#### Pacientes Ancianos (≥65 años).

En los pacientes de 65 o más años de edad no se requiere ningún ajuste de la dosis.

#### Población Pediátrica:

No se ha establecido la seguridad y eficacia de Xeljanz® / Xeljanz® XR en niños entre 0 y 18 años de edad.

#### Nuevas contraindicaciones:

Hipersensibilidad al medicamento. No debe ser usado en combinación con medicamentos antirreumáticos modificadores de la enfermedad reumatoidea de origen biológico o inmunosupresores potentes tales como azatioprina y ciclosporina.

#### Nuevas precauciones y advertencias

Advertencias y Precauciones Especiales de Administración.

Toda la información proporcionada en esta sección para la indicación de artritis reumatoide y artritis psoriásica es aplicable para Xeljanz® 5 mg dos veces al día y para Xeljanz® XR 11 mg una vez al día ya que estos contienen el mismo ingrediente activo (tofacitinib).

Toda la información provista en esta sección para la indicación de colitis ulcerativa es aplicable a Xeljanz 5 mg dos veces al día y a Xeljanz 10 mg dos veces al día.

#### Infecciones Serias.

Se han reportado infecciones serias y algunas veces letales debidas a patógenos bacterianos, micobacterianos, fúngicos invasivos, virales y otras infecciones oportunistas en pacientes con artritis reumatoide que recibían inmunomoduladores, incluidos DMARDs y Xeljanz®. Las infecciones serias más frecuentemente reportadas con Xeljanz® incluyeron neumonía, celulitis, herpes zoster e infección de las vías urinarias, diverticulitis y apendicitis. De las

Acta No. 16 de 2019 SEMNMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



infecciones oportunistas se reportaron con Xeljanz®, se cuentan la tuberculosis y otras infecciones micobacterianas, cryptococcus, candidiasis esofágica, herpes zóster de múltiples dermatomas, infección por citomegalovirus, infecciones por el virus BK y listeriosis. Algunos pacientes han presentado la enfermedad más diseminada que localizada y a menudo tomaban inmunomoduladores como metotrexato o corticoesteroides que, además de la artritis reumatoide pueden predisponerlos a infecciones. También pueden presentarse otras infecciones serias que no fueron reportadas en los estudios clínicos (por ejemplo histoplasmosis, coccidioidomicosis).

No debe iniciarse el tratamiento con Xeljanz® / Xeljanz® XR en pacientes con una infección activa, incluidas infecciones localizadas. Los riesgos y los beneficios del tratamiento deben considerarse antes de iniciar el tratamiento con Xeljanz® / Xeljanz® XR en pacientes con infecciones crónicas o recurrentes o en los que se han expuesto a tuberculosis o con antecedentes de infección seria u oportunista, o que han recibido o han viajado a áreas de tuberculosis endémica o micosis endémica o presentan condiciones subyacentes que pueden predisponerlos a infecciones.

Los pacientes deben controlarse estrictamente en relación con el desarrollo de signos y síntomas de infección durante y después del tratamiento con Xeljanz® / Xeljanz® XR o después de este. Si un paciente desarrolla una infección seria, una infección oportunista o septicemia deberá interrumpirse el tratamiento con Xeljanz® / Xeljanz® XR. Los pacientes que desarrollan una infección durante el tratamiento con Xeljanz® / Xeljanz® XR deben someterse inmediatamente a una prueba diagnóstica completa apropiada para pacientes inmunocomprometidos, deberá iniciarse el tratamiento antimicrobiano apropiado y el paciente deberá someterse a un control estricto.

Debido a que existe mayor incidencia de infecciones en la población anciana y en diabéticos en general, deberá tener precaución cuando se trate a ancianos y pacientes con diabetes. Se recomienda precaución también en pacientes con antecedentes de enfermedad pulmonar crónica, ya que podrían ser más proclives a infecciones. Se informaron eventos de enfermedad pulmonar intersticial (algunos con desenlace mortal) en pacientes tratados con Xeljanz® / Xeljanz® XR en ensayos clínicos y en el entorno post-comercialización aunque el rol de la inhibición de la JAK en estos eventos es desconocido.

El riesgo de sufrir infecciones podría ser más alto con mayores grados de linfopenia y los recuentos de linfocitos deberían tenerse en cuenta al evaluar el riesgo de infección del paciente. En la Sección 4.2 se analizan los criterios de monitoreo y de interrupción para linfopenia.

#### Tuberculosis.

Antes y según los lineamientos aplicables, durante la administración de Xeljanz® / Xeljanz® XR los pacientes deberán evaluarse y someterse a una prueba para determinar si presentan infecciones latentes o activas.

Los pacientes con tuberculosis latente deben ser tratados con la terapia estándar antimicobacteriana antes de administrar Xeljanz® / Xeljanz® XR.

El tratamiento antituberculosis debe también considerarse antes de la administración de Xeljanz® / Xeljanz® XR en pacientes con antecedentes de tuberculosis latente o activa en los que el curso adecuado del tratamiento no se puede confirmar y en pacientes con prueba negativa de tuberculosis latente pero con factores de riesgo para infección de tuberculosis. Se recomienda consultar a un profesional de la salud con experiencia y conocimiento en el tratamiento de la tuberculosis para que ayude en la decisión de si es apropiado iniciar o no el tratamiento antituberculosis en un paciente específico.



Los pacientes deben controlarse estrictamente en relación con el desarrollo de signos y síntomas de tuberculosis, incluidos los pacientes con prueba negativa de infección de tuberculosis latente antes del inicio del tratamiento.

#### Reactivación Viral.

Se ha reportado reactivación viral con el tratamiento con DMARDs y en los estudios clínicos de Xeljanz® se observaron casos de reactivación del virus herpes (por ejemplo herpes zóster). Se han reportado casos de reactivación de hepatitis B, en la etapa de post-comercialización, en pacientes tratados con Xeljanz®. Se desconoce el impacto de Xeljanz® / Xeljanz® XR en la reactivación de la hepatitis viral crónica. Los pacientes que fueron hallados positivos para hepatitis B o C fueron excluidos de los ensayos clínicos. Deben realizarse estudios de detección de hepatitis viral conforme a las pautas clínicas antes de comenzar el tratamiento con tofacitinib.

El riesgo de herpes zóster parece ser mayor en pacientes japoneses y coreanos tratados con Xeljanz®.

Neoplasias Malignas y Trastorno Linfoproliferativo (excluido el cáncer de piel no melanoma [CPNM]).

Los riesgos y beneficios del tratamiento con Xeljanz® / Xeljanz® XR deben considerarse antes de comenzar la terapia en pacientes que actualmente tienen, o han tenido según sus antecedentes, neoplasias malignas excepto cáncer de piel no melanoma (CPNM) tratado de forma satisfactoria o al considerar continuar la administración de Xeljanz® / Xeljanz® XR a pacientes que han desarrollado una neoplasia maligna. Existe la posibilidad de que Xeljanz® / Xeljanz® XR afecte las defensas del huésped contra neoplasias malignas.

Se han observado linfomas en los pacientes tratados con Xeljanz®. Aunque los pacientes con artritis reumatoide, en particular los que tienen la enfermedad altamente activa podrían tener mayor riesgo que la población general (hasta varias veces), de desarrollar linfomas, se desconoce el papel de Xeljanz® en el desarrollo de linfomas.

Se observaron otras neoplasias malignas en estudios clínicos y en el marco posterior a la comercialización, incluyendo pero no limitando a, cáncer de pulmón, cáncer de mama, melanoma, cáncer de próstata y cáncer pancreático.

Se desconoce el papel del tratamiento con Xeljanz® en el desarrollo y la evolución de las neoplasias malignas.

Las recomendaciones para cáncer de piel no melanoma se presentan a continuación.

#### Artritis Reumatoide.

En los estudios clínicos controlados de Fase 3 en pacientes con artritis reumatoide, se diagnosticaron 26 neoplasias malignas (excluido CPNM), entre las que se incluían 5 linfomas, en 26 pacientes que estaban recibiendo Xeljanz® / Xeljanz® XR más DMARDs, en comparación con 0 neoplasias malignas (excluido CPNM) en los pacientes del grupo de placebo/placebo más DMARDs y 2 en 2 pacientes en el grupo tratado con adalimumab y 1 en 1 paciente en el grupo tratado con metotrexato. Se trataron más de 3800 pacientes (3942 pacientes-año de observación) con Xeljanz® durante periodos de hasta 2 años y aproximadamente 681 pacientes (203 pacientes-año de observación) fueron tratados con placebo durante un máximo de 6 meses y 204 pacientes (179 pacientes-años de observación) se trataron con adalimumab por 12 meses. La tasa de incidencia ajustada a la exposición



para neoplasias malignas y linfoma fue 0,66 y 0,13 eventos por 100 pacientes-año respectivamente, en los grupos de Xeljanz®.

En la población de seguridad a largo plazo (4867 pacientes), la frecuencia de neoplasias malignas (excluidas CPNM) y linfoma fue de 0,97 y 0,09 eventos por 100 pacientes-años, consistente con la frecuencia observada en el periodo controlado.

#### Artritis Psoriásica.

En 2 ensayos clínicos controlados de Fase 3 en pacientes con artritis psoriásica activa, hubo 3 neoplasias malignas (excluido el CPNM) en 474 pacientes (298 pacientes-año de observación) que recibían Xeljanz® más DMARDsc (6 a 12 meses de exposición) en comparación con 0 neoplasias malignas en 236 pacientes (52,3 pacientes-año) en el grupo con placebo más DMARDsc (3 meses de exposición) y 0 neoplasias malignas en 106 pacientes (91 pacientes-año) en el grupo con adalimumab más DMARDsc (12 meses de exposición). No se informaron linfomas. La tasa de incidencia ajustada a la exposición para neoplasias malignas (excluido el CPNM) fue de 1,95 pacientes con eventos y 0 pacientes con eventos por 100 pacientes-año en los grupos con Xeljanz® que recibieron 5 mg dos veces al día y 10 mg dos veces al día, respectivamente.

En la población de seguridad compuesta por los 2 ensayos clínicos de la Fase 3 y el ensayo de extensión a largo plazo (783 pacientes), la tasa de neoplasias malignas (excluido el CPNM) fue de 0,63 pacientes con eventos por 100 pacientes-año.

#### Colitis ulcerativa.

En los estudios de inducción y mantenimiento controlados con placebo para la colitis Ulcerativa, no hubo neoplasias malignas (excluyendo NMSC) en ningún grupo de Xeljanz. En toda la experiencia del tratamiento con Xeljanz para la colitis Ulcerativa, se notificaron neoplasias malignas (excluyendo NMSC) con una tasa de incidencia general de 0,5 eventos por cada 100 pacientes-años.

#### Cáncer de piel no melanocítico.

Se han informado cánceres de piel no melanocíticos (CPNM) en pacientes tratados con tofacitinib. Se recomienda realizar examen de piel rutinario en los pacientes con mayor riesgo de cáncer de piel.

#### Perforaciones Gastrointestinales

Se han reportado eventos de perforación gastrointestinal en ensayos clínicos en pacientes con artritis reumatoide, aunque se desconoce el papel de la inhibición de la JAK en estos eventos. Los eventos reportados fueron principalmente perforación diverticular, peritonitis, absceso abdominal y apendicitis. En los ensayos clínicos en artritis reumatoidea, la tasa de incidencia de la perforación gastrointestinal en todos los estudios (Fase 1, Fase 2, Fase 3 y de extensión a largo plazo) para todos los grupos de tratamiento y todas las dosis fue 0,11 eventos por 100 pacientes-año con el tratamiento con Xeljanz®. Los eventos fueron principalmente reportados como perforación diverticular, peritonitis, acceso abdominal y apendicitis. Todos los pacientes que desarrollaron perforaciones gastrointestinales estaban tomando concomitantemente antiinflamatorios no esteroideos (AINE) y/o corticoesteroides. Se desconoce la contribución relativa de estos medicamentos concomitantes con respecto a Xeljanz® para el desarrollo de perforaciones gastrointestinales. La tasa de incidencia en los ensayos clínicos de psoriasis fue de 0,09 eventos/100 pacientes-año. La tasa de incidencia en los ensayos clínicos de artritis psoriásica (Fase 3 y extensión a largo plazo) fue de 0,13 pacientes con eventos por cada 100 pacientes-año con la terapia con Xeljanz®.

Acta No. 16 de 2019 SEMNINMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



En los estudios de inducción controlados con placebo para la colitis ulcerativa, la perforación gastrointestinal (todos los casos) ocurrió en 2 (0.2%) pacientes tratados con Xeljanz 10 mg dos veces al día y en 2 (0.9%) pacientes que recibieron placebo. En el estudio de mantenimiento de Fase 3 para La colitis Ulcerativa, la perforación gastrointestinal (todos los casos) no se informó en pacientes tratados con Xeljanz y se informó en 1 paciente tratado con placebo.

Xeljanz® / Xeljanz® XR debe utilizarse con precaución en pacientes que pueden estar en mayor riesgo de sufrir una perforación gastrointestinal (por ejemplo pacientes con antecedentes de diverticulitis). Los pacientes que presentan nuevos síntomas abdominales deben evaluarse inmediatamente para identificar de manera temprana si existe perforación gastrointestinal.

Hipersensibilidad.

Se han observado reacciones como angioedema y urticaria, que pueden reflejar una hipersensibilidad al medicamento, en pacientes que recibieron Xeljanz®. Algunos de estos eventos fueron serios. Muchos de estos eventos ocurrieron en pacientes que tenían historial de alergias múltiples. Si ocurre una reacción seria de hipersensibilidad, interrumpa inmediatamente la administración de tofacitinib mientras se evalúa la causa o causas potenciales de la reacción.

Parámetros de Laboratorio.

Linfocitos:

Los recuentos de linfocitos de  $<500$  células/mm<sup>3</sup> estuvieron asociados con un aumento de la incidencia de infecciones tratadas y serias. No se recomienda iniciar el tratamiento con Xeljanz® en pacientes con bajo recuento de linfocitos (es decir,  $<500$  células/mm<sup>3</sup>). En pacientes que desarrollan un recuento absoluto confirmado de linfocitos  $<500$  células/mm<sup>3</sup>, no se recomienda el tratamiento con Xeljanz®. Los linfocitos deben controlarse al inicio y cada 3 meses de ahí en adelante. Para las modificaciones recomendadas con base en el recuento de linfocitos ver Sección 4.2.

Neutrófilos:

El tratamiento con Xeljanz® se asoció con un aumento de la incidencia de neutropenia ( $<2000$  células/mm<sup>3</sup>) en comparación con placebo. No se recomienda iniciar el tratamiento con Xeljanz® en pacientes con un recuento bajo de neutrófilos (es decir, RAN  $<1000$  células/mm<sup>3</sup>). Para los pacientes que desarrollan RAN persistente de 500-1000/células/mm<sup>3</sup>, deberá interrumpirse la administración hasta que el RAN sea mayor que  $>1000$  células/mm<sup>3</sup>. En los pacientes que desarrollan recuento absoluto de neutrófilos confirmado  $<500$  células/mm<sup>3</sup> no se recomienda el tratamiento con Xeljanz®. Los neutrófilos deben controlarse al inicio y después de 4 a 8 semanas de tratamiento y de ahí en adelante cada 3 meses.

Hemoglobina:

No se recomienda iniciar el tratamiento con Xeljanz® en pacientes con valores bajos de hemoglobina (es decir  $<9$  g/dL). El tratamiento con Xeljanz® debe interrumpirse en pacientes que desarrollan niveles de hemoglobina  $<8$  g/dL o cuyos niveles de hemoglobina disminuyen  $>2$  g/dL durante el tratamiento. La hemoglobina debe controlarse al inicio del tratamiento y después de 4 a 8 semanas de tratamiento y de ahí en adelante cada 3 meses

Lípidos:

El tratamiento con Xeljanz® se asoció con aumentos de los parámetros de lípidos como por ejemplo el colesterol total, el colesterol de lipoproteínas de baja densidad (LDL) y el colesterol de lipoproteínas de alta densidad (HDL). Los efectos máximos se observaron generalmente

Acta No. 16 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



dentro de un plazo de 6 semanas. La evaluación de los parámetros de lípidos debe realizarse aproximadamente 4 a 8 semanas después del inicio del tratamiento con Xeljanz®. Los pacientes deben manejarse de acuerdo con las recomendaciones clínicas (por ejemplo las recomendaciones del Programa Nacional de Educación sobre el Colesterol) para el tratamiento de la hiperlipidemia. Los aumentos en el colesterol total y LDL asociados con Xeljanz® podrían disminuirse a los niveles previos al tratamiento con terapia con estatinas.

#### Vacunas.

No se encuentra disponible ningún dato sobre la respuesta a la vacunación viva o a la transmisión secundaria de infecciones a través de vacunas vivas a pacientes que estaban recibiendo Xeljanz®. Se recomienda que las vacunas vivas no se administren concurrentemente con Xeljanz® / Xeljanz® XR. Se recomienda que todos los pacientes se encuentren al día con todas las vacunas de acuerdo con las directrices de vacunación vigentes antes de iniciar el tratamiento con Xeljanz® / Xeljanz® XR. El intervalo entre las vacunaciones vivas y el inicio del tratamiento con tofacitinib debería coincidir con los lineamientos de vacunación actuales en lo que respecta a los agentes inmunomoduladores. De acuerdo con estos lineamientos, si se administra una vacuna viva contra el herpes zóster, solamente debería administrarse a pacientes con antecedentes conocidos de varicela o a aquellos que son seropositivos para el virus varicela-zóster. Las vacunas deberían administrarse al menos 2 semanas, pero preferentemente 4 semanas, antes de iniciar la administración de agentes inmunomoduladores como tofacitinib.

En un ensayo clínico controlado, se evaluó la respuesta humoral a la inoculación simultánea de la vacuna antineumocócica de polisacáridos y la vacuna contra la influenza en pacientes con artritis reumatoide que tomaban tofacitinib 10 mg dos veces al día o placebo se evaluó. Un porcentaje similar de pacientes alcanzó una respuesta humoral satisfactoria a la vacunación contra la influenza (aumento de  $\geq 4$  veces en  $\geq 2$  de 3 antígenos) en los grupos de tratamiento con tofacitinib (57%) y placebo (62%) de los grupos de tratamiento. Se observó una reducción modesta en el porcentaje de pacientes que alcanzaron una respuesta humoral satisfactoria a la vacuna antineumocócica de polisacáridos (aumento de  $\geq 2$  veces en  $\geq 6$  de 12 serotipos) en los pacientes tratados con una monoterapia de con tofacitinib (62%) y una monoterapia con metotrexato (62%) como en una comparación con el placebo (77%), con una mayor reducción de la tasa de respuesta de los pacientes que recibieron tanto tofacitinib como metotrexato (32%). Se desconoce la significancia clínica.

Otro estudio de las vacunas evaluó la respuesta humoral a la inoculación simultánea de la vacuna antineumocócica de polisacáridos y la vacuna contra la influenza en pacientes que recibían 10 mg tofacitinib dos veces al día durante una media de aproximadamente 22 meses. Más del 60% de los pacientes tratados con tofacitinib (con o sin metotrexato) tuvieron respuestas satisfactorias a la vacuna antineumocócica y la vacuna contra influenza. En concordancia con el ensayo controlado, los pacientes que recibieron tanto tofacitinib como MTX tuvieron una menor de respuesta a la vacuna antineumocócica de polisacáridos en comparación con la monoterapia de tofacitinib (el 66% frente al 89%).

Un estudio controlado que se llevó a cabo en pacientes con artritis reumatoide que recibían metotrexato de base evaluó las respuestas humorales y mediadas por células a la inmunización por medio de una vacuna viva atenuada de virus (Zostavax) indicada para la prevención del herpes zóster. La inmunización ocurrió 2 a 3 semanas antes de iniciar un tratamiento de 12 semanas con tofacitinib 5 mg dos veces al día o placebo. Seis semanas después de la inmunización con la vacuna contra el zóster, aquellos pacientes que recibieron tofacitinib y placebo exhibieron respuestas humorales y mediadas por células similares (cambio medio del aumento de anticuerpos IgG anti-VZV del 2,11 en el grupo que recibía tofacitinib 5 mg dos veces al día y del 1,74 en el grupo que recibía el placebo dos veces al día; aumento medio de IgG anti-VZV  $\geq 1,5$  en el 57% de los pacientes que recibieron tofacitinib y en el 43% de los que recibieron el placebo; el cambio medio del aumento de células



formadoras de manchas mediante ELISPOT específico de células T de VZV fue del 1,5 en el grupo de tofacitinib 5 mg dos veces al día y del 1,29 en el grupo de placebo dos veces al día). Estas respuestas fueron similares a las observadas en los voluntarios sanos de 50 años o más.

En este estudio un paciente presentó diseminación de la cepa de la vacuna contra el virus de varicela-zóster, 16 días después de la vacunación. El paciente no tenía el virus de la varicela según lo demostraron sus antecedentes de infección de varicela y la ausencia de anticuerpos anti varicela en el periodo inicial. Se interrumpió la administración de tofacitinib y el sujeto se recuperó después de recibir un tratamiento con dosis estándar de medicamento antiviral. Análisis posteriores demostraron que este paciente había tenido respuestas robustas de anticuerpos contra la vacuna y células T anti varicela, aproximadamente 6 semanas después de la vacunación, pero no 2 semanas después de ella, tal como se esperaba para una infección primaria.

#### Pacientes con Insuficiencia Renal.

No se requiere ningún ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve. En insuficiencia renal moderada a severa, para pacientes en tratamiento con Xeljanz® 5mg dos veces al día, reducir la dosis a 5mg una vez al día, y para pacientes con Xeljanz® XR 11mg una vez al día, cambiar a 5mg una vez al día. La dosis de Xeljanz® no debe superar los 5 mg una vez al día, en pacientes con insuficiencia renal severa o moderada. Para recomendaciones específicas de ajuste de dosis para cada indicación ver Sección 4.2.

En los ensayos clínicos, Xeljanz® / Xeljanz® XR no se evaluó en pacientes con valores de depuración de creatinina al inicio del estudio <40 mL/min (estimados mediante la ecuación de Cockcroft-Gault).

#### Pacientes con Insuficiencia Hepática.

No se requiere ningún ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve. La dosis de Xeljanz® no debe superar los 5 mg una vez al día en pacientes con insuficiencia hepática moderada.

El tratamiento con Xeljanz® / Xeljanz® XR no debería administrarse en pacientes con insuficiencia hepática severa. En los ensayos clínicos, Xeljanz® no se evaluó en pacientes con insuficiencia hepática severa o en pacientes con serología positiva para VHB o VHC.

#### Combinación con Otras Terapias.

##### Artritis reumatoide.

No se ha estudiado Xeljanz® / Xeljanz® XR y su administración debe evitarse en pacientes con AR en combinación con DMARDs biológicos tales como antagonistas del TNF, antagonistas de RIL-1, antagonistas de RIL-6, anticuerpos monoclonales anti-CD20 y los moduladores selectivos coestimulación e inmunosupresores potentes como azatioprina y ciclosporina debido a la posibilidad de aumento de la inmunosupresión y el riesgo mayor de infección.

##### Artritis Psoriásica.

Xeljanz® / Xeljanz® XR no se ha estudiado y se debe evitar su administración a pacientes con artritis psoriásica en combinación con DMARD biológicos como antagonistas de TNF, antagonistas de IL-17 y antagonistas de IL-12/IL-23 e inmunosupresores potentes como



azatioprina y ciclosporina debido a la posibilidad de aumento de la inmunosupresión y aumento del riesgo de infecciones.

La administración de Xeljanz® / Xeljanz® XR en combinación con inhibidores de fosfodiesterasa 4 no se ha estudiado en ensayos clínicos de Xeljanz® / Xeljanz® XR.

Colitis ulcerativa.

Xeljanz no se ha estudiado y debe evitarse su uso en pacientes con colitis ulcerativa en combinación con agentes biológicos como los antagonistas del TNF y vedolizumab, y / o inmunosupresores potentes como la azatioprina, 6 mercaptopurina, tacrolimus y ciclosporina debido a la posibilidad de un aumento Inmunosupresión y aumento del riesgo de infección.

General.

Específico de Xeljanz® XR.

Como con cualquier otro material no deformable, debe tenerse precaución al administrar Xeljanz® XR a pacientes con estrechamiento gastrointestinal preexistente severo (patológico o iatrogénico). Rara vez se informaron síntomas obstructivos en pacientes con estenosis conocidas asociadas con la ingesta de otros medicamentos con una formulación no deformable de liberación modificada.

Nuevas reacciones adversas:

Artritis Reumatoide.

Los siguientes datos incluyen 6 estudios multicéntricos, controlados y doble ciego de diferentes duraciones de entre 6 y 24 meses (Estudios I-VI). En estos estudios, los 3200 pacientes fueron asignados aleatoriamente y tratados a dosis de monoterapia de Xeljanz® 5 mg dos veces al día (616 pacientes) o 10 mg dos veces al día (642 pacientes) y a dosis de politerapia con DMARDs (incluido metotrexato) de Xeljanz® 5 mg dos veces al día (973 pacientes) o de 10 mg dos veces al día (969 pacientes).

Todos los pacientes en estos estudios tenían artritis reumatoidea de moderada a severa. La población del estudio tratada con Xeljanz® tenía una edad media de 52,1 años y el 83,2% era de sexo femenino.

La población de seguridad a largo plazo incluye todos los pacientes que participaron en un estudio controlado, doble ciego (incluidos estudios iniciales de la fase de desarrollo) y que posteriormente participaron en uno de los dos estudios de seguridad a largo plazo.

Un total de 6194 pacientes (de las Fases 1, 2, 3 y de los estudios de extensión a largo plazo) recibieron un tratamiento con cualquier dosis de Xeljanz® de una duración media de 3,13 años, con 19.405,8 pacientes-años de exposición total acumulada al medicamento basándose en más de 8 años de exposición continua a Xeljanz®.

Artritis Psoriásica.

Se estudió Xeljanz® 5mg dos veces al día y 10 mg dos veces al día en dos ensayos clínicos de Fase 3 doble ciego en pacientes con artritis psoriásica activa (PsA).

El Estudio de PsA-I tuvo una duración de 12 meses e incluyó a 422 pacientes que tuvieron una respuesta inadecuada a un DMARDsc y que no se habían tratado previamente con un DMARD biológico inhibidor de TNF (TNFi). El Estudio de PsA-I incluyó un período controlado con placebo de 3 meses y también incluyó adalimumab 40 mg por vía subcutánea una vez cada 2 semanas durante 12 meses. El Estudio de PsA-II tuvo una duración de 6 meses e



incluyó a 394 pacientes que tuvieron una respuesta inadecuada a al menos un TNFi aprobado. El Estudio de PsA-II incluyó un período controlado con placebo de 3 meses. A todos los pacientes en los ensayos clínicos debieron recibir tratamiento con una dosis estable de un DMARDsc [la mayoría recibió metotrexato (el 78,2%)]. En los ensayos clínicos de Fase 3, se aleatorizó a los pacientes y se trataron con Xeljanz® 5 mg dos veces al día (238 pacientes) o Xeljanz® 10 mg dos veces al día (236 pacientes). La población del estudio aleatorizada y tratada con Xeljanz® (474 pacientes) incluyó a 45 (9,5%) pacientes de 65 años o más y 66 (13,9%) pacientes con diabetes en el período inicial.

Se realizó un ensayo clínico adicional, abierto, a largo plazo que incluyó a 680 pacientes con artritis psoriásica que originalmente participaron en uno de los 2 ensayos clínicos controlados doble ciego. Los pacientes que participaron en este ensayo clínico abierto se trataron inicialmente con Xeljanz® 5 mg dos veces al día. A inicio del mes 1, se permitió un aumento escalonado de la dosis a Xeljanz® 10 mg dos veces al día a discreción del investigador; también se permitió una posterior reducción de la dosis a 5 mg dos veces al día. Esto limita la interpretación de los datos de seguridad a largo plazo con respecto a la dosis.

De los 783 pacientes (a partir del 10 de mayo de 2016) que recibieron dosis de Xeljanz® de 5 mg dos veces al día o 10 mg dos veces al día en ensayos clínicos de artritis psoriásica, 665 recibieron tratamiento durante 6 meses o más, de los cuales 437 recibieron tratamiento durante un año o más de los cuales 44 recibieron tratamiento durante 24 meses o más.

#### Colitis Ulcerativa.

Los siguientes datos de seguridad se basaron en 4 estudios aleatorios, doble ciego, controlados con placebo: 2 estudios de inducción de fase 3 de diseño idéntico (UC I y UC II), un estudio de mantenimiento de fase 3 (UC III) y Estudio de inducción fase 2 de una dosis (UC V). Los pacientes con colitis Ulcerativa de actividad moderada a severa se inscribieron en los estudios de inducción de Fase 2 y Fase 3. En los estudios de inducción, los pacientes aleatorizados recibieron tratamiento con Xeljanz 10 mg dos veces al día (938 pacientes combinados) o placebo (282 pacientes combinados) por arriba a 8 semanas. 358 pacientes que completaron el Estudio UC I o el Estudio UC II y lograron una respuesta clínica ingresaron al Estudio UC III. En el Estudio UC III, los pacientes fueron aleatorizados, de modo que 198 pacientes recibieron Xeljanz 5 mg dos veces al día, 196 pacientes recibieron Xeljanz 10 mg dos veces al día, y 198 pacientes recibieron placebo hasta 52 semanas. Se prohibió el uso concomitante de inmunosupresores o productos biológicos durante estos estudios. Se permitieron dosis estables concomitantes de corticosteroides orales en los estudios de inducción, con disminución gradual de corticosteroides hasta la interrupción obligatoria dentro de las 15 semanas de ingresar al estudio de mantenimiento. Además de los estudios de inducción y mantenimiento, la seguridad a largo plazo fue evaluado en un estudio de extensión a largo plazo de etiqueta abierta (Estudio UC IV).

#### Experiencia de los Ensayos Clínicos.

Las reacciones adversas serias más frecuentes fueron las infecciones serias donde se tratan las reacciones observadas en artritis reumatoide y artritis psoriásica).

En los estudios de inducción y mantenimiento, en todos los grupos de tratamiento, las categorías más comunes de reacciones adversas serias en pacientes con Colitis Ulcerativa fueron infecciones y desordenes intestinales.

#### Artritis Reumatoide.

Las reacciones adversas más frecuentemente reportadas durante los primeros 3 meses en los ensayos clínicos controlados (que ocurrieron en  $\geq 2\%$  los pacientes tratados con monoterapia con Xeljanz® o con politerapia con DMARDs) fueron dolor de cabeza,

Acta No. 16 de 2019 SEMNINMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



infecciones de las vías respiratorias superiores, nasofaringitis, hipertensión, náuseas y diarrea.

La proporción de pacientes que interrumpieron el tratamiento debido a reacciones adversas durante los primeros tres meses de los estudios controlados con placebo o metotrexato, doble ciego fue del 3,8% de los pacientes que estaban tomando Xeljanz® y 3,2% de los pacientes que fueron tratados con placebo. Las reacciones adversas más frecuentes que llevaron a la interrupción de Xeljanz® fueron las infecciones. Las infecciones más frecuentes que conllevaron a la interrupción del tratamiento fueron herpes zóster y neumonía.

#### Artritis Psoriásica.

En la artritis psoriásica, las reacciones adversas informadas con mayor frecuencia durante las primeras 12 semanas en los ensayos clínicos controlados con placebo (que ocurrieron en  $\geq 2\%$  de los pacientes tratados con Xeljanz® y al menos 1% más que la tasa observada en pacientes con placebo) fueron bronquitis, diarrea, dispepsia, fatiga, dolor de cabeza, nasofaringitis y faringitis.

La proporción de pacientes que interrumpió el tratamiento debido a cualquier reacción adversa durante las primeras 12 semanas de los estudios doble ciego controlados con placebo fue de 3,2% para los pacientes tratados con Xeljanz® y 2,5% para los pacientes tratados con placebo. La infección más común como resultado de la interrupción de la terapia fue sinusitis.

En general, el perfil de seguridad observado en pacientes con artritis psoriásica activa tratados con Xeljanz® fue coherente con el perfil de seguridad en pacientes con artritis reumatoide.

#### Colitis Ulcerativa.

Las reacciones adversas que ocurrieron en por lo menos el 2% de los pacientes que recibían Xeljanz® 10 mg dos veces al día y por lo menos 1% más grande que las observadas en pacientes recibiendo placebo en los estudios de inducción (Estudio UC-I, estudio UC-II y estudio UC-V) fueron: incremento en fosfoquinasa sérica, nasofaringitis, pirexia y dolor de cabeza.

En los estudios de inducción y mantenimiento, en todos los grupos de tratamiento, las categorías más comunes de reacciones adversas serias fueron desordenes gastrointestinales e infecciones, y la reacción adversa seria fue el empeoramiento de la colitis ulcerativa.

En los estudios clínicos controlados para la colitis ulcerativa, 1 caso de cáncer de mama fue reportado en un paciente tratado con placebo y no se observaron casos de canceres solidos o linfomas en los pacientes tratados con Xeljanz®. También se observaron neoplasias en el estudio de extensión a largo plazo en pacientes con colitis ulcerativa tratados con Xeljanz®, incluyendo canceres sólidos y linfomas.

En los estudios de inducción y mantenimiento, la razón más frecuente para la discontinuación del estudio fue el empeoramiento de la colitis ulcerativa. Excluyendo las discontinuaciones debidas al empeoramiento de la colitis ulcerativa, la proporción de pacientes que discontinuaron el tratamiento debido a las reacciones adversas fue menor del 5% en cualquiera de los grupos de tratamiento de Xeljanz® o placebo en estos estudios.

En general, el perfil de seguridad observado en pacientes con colitis ulcerativa tratados con Xeljanz® fue consistente con el perfil de seguridad de Xeljanz® para las demás indicaciones.

Acta No. 16 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

Las Reacciones Adversas (RAM) listadas en la siguiente tabla se presentan por Clase de Sistema de Órganos (SOC) y las categorías de frecuencia, se definen utilizando la siguiente convención: muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ); frecuentes ( $\geq 1/100$  y  $< 1/10$ ), poco frecuentes ( $\geq 1/1.000$  y  $< 1/100$ ) o raros ( $\geq 1/10.000$  y  $< 1/1.000$ ). Dentro de cada grupo de frecuencia, los efectos adversos se presentan en orden descendente de seriedad.

Tabla 4: Reacciones Adversas para Xeljanz®.

| Clase de Sistema de Órganos                                                    | 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                                                                                                                                                            | Frecuencia desconocida                                                                             |
|--------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Infecciones e infestaciones                                                    | Neumonía ,<br>Gripe ,<br>Herpes zóster ,<br>Infección del tracto urinario ,<br>Sinusitis ,<br>Bronquitis ,<br>Faringitis<br>Nasofaringitis | Tuberculosis<br>Diverticulitis<br>Pielonefritis ,<br>Celulitis ,<br>Herpes simple<br>Gastroenteritis viral ,<br>Infección viral | Septicemia<br>Urosepticemia <sup>b</sup> ,<br>Tuberculosis diseminada ,<br>Fascitis necrotizante <sup>b</sup> ,<br>Bacteriemia <sup>b</sup> ,<br>Bacteriemia estafilocócica <sup>b</sup> ,<br>Neumonía por <i>Pneumocystis jirovecii</i> <sup>b</sup> ,<br>Neumonía neumocócica <sup>b</sup><br>Neumonía bacteriana<br>Encefalitis <sup>b</sup><br>Infección micobacteriana atípica <sup>b</sup> ,<br><br>Infección por citomegalovirus.<br>Artritis bacterial <sup>c</sup> | Tuberculosis del sistema nervioso central <sup>b</sup> ,<br>Meningitis criptocócica <sup>b</sup><br>Infección por <i>Mycobacterium avium complex</i> <sup>b</sup> . |                                                                                                    |
| Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incluidos quistes y pólipos) |                                                                                                                                            | Cánceres de piel no melanocítico <sup>d</sup>                                                                                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |                                                                                                                                                                     |                                                                                                    |
| Trastornos sanguíneos y del sistema linfático                                  | Anemia                                                                                                                                     | Leucopenia ,<br>Linfopenia ,<br>Neutropenia                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |                                                                                                                                                                     |                                                                                                    |
| Trastornos del sistema inmune                                                  |                                                                                                                                            |                                                                                                                                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |                                                                                                                                                                     | Hipersensibilidad al medicamento <sup>e</sup><br>Angioedema <sup>e</sup><br>Urticaria <sup>e</sup> |
| Trastornos metabólicos y nutricionales                                         |                                                                                                                                            | Dislipidemia<br>Deshidratación<br>Hiperlipidemia                                                                                |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |                                                                                                                                                                     |                                                                                                    |
| Trastornos Psiquiátricos                                                       |                                                                                                                                            | Insomnio                                                                                                                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |                                                                                                                                                                     |                                                                                                    |
| Trastornos del Sistema Nervioso                                                | Dolor de Cabeza                                                                                                                            | Parestesia                                                                                                                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |                                                                                                                                                                     |                                                                                                    |

| Clase de Sistema de Órganos                                      | 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 | Frecuencia desconocida |
|------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------|----------|------------------------|
| Trastornos Vasculares                                            | Hipertensión                                                                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |                                    |          |                        |
| Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino             | Tos                                                                          | Disnea<br>Congestión de los senos                                                                                                                                                                                                                                                                            |                                    |          |                        |
| Trastornos Gastrointestinales                                    | Dolor abdominal<br>Vómito<br>Diarrea<br>Náuseas,<br>Gastritis ,<br>Dispepsia |                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |                                    |          |                        |
| Trastornos Hepatobiliares                                        |                                                                              | Esteatosis hepática                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                                    |          |                        |
| Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo                     | Erupción                                                                     | Eritema Prurito                                                                                                                                                                                                                                                                                              |                                    |          |                        |
| Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo            | Artralgia                                                                    | Dolor musculoesquelético<br>inflamación de las articulaciones.<br>Tendinitis.                                                                                                                                                                                                                                |                                    |          |                        |
| Trastornos generales y condiciones en el sitio de administración | Pirexia ,<br>Edema periférico ,<br>Fatiga.                                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |                                    |          |                        |
| Investigaciones                                                  | Aumento de peso<br><br>Aumento de creatinina<br>fosfoquinasa sanguínea.      | Aumento de enzimas hepáticas,<br>Aumento de transaminasas,<br>Alteración de las pruebas de la función hepática, Incremento creatinina sérica<br>Aumento de las lipoproteínas de baja densidad <sup>c</sup> ,<br>Aumento de gamma-glutamilttransferasa,<br>Aumento de colesterol en sangre<br>Aumento de peso |                                    |          |                        |
| Lesión, intoxicación y complicaciones del procedimiento          |                                                                              | Esquince de ligamento <sup>b</sup><br>Esquince muscular                                                                                                                                                                                                                                                      |                                    |          |                        |

<sup>a</sup> Las frecuencias están en basadas en datos agrupados de ensayos clínicos aleatorizados fase 3.  
<sup>b</sup> Las reacciones adversas al medicamento solamente han sido reportadas en los estudios de abiertos de extensión a largo plazo; sin embargo la frecuencia de estas reacciones adversas en los ensayos clínicos aleatorizados fase 3 fueron estimadas.  
<sup>c</sup> La frecuencia de la artritis bacterial es determinada por medio de frecuencias combinadas para términos preferidos de artritis bacterial y artritis infecciosa.

Infecciones Generales.

Artritis Reumatoide.



En los estudios clínicos controlados de fase 3 de 6 y 24 meses, las tasas de infección en los grupos de monoterapia con Xeljanz® 5 mg dos veces al día (total de 616 pacientes) y 10 mg dos veces al día (total de 642 pacientes) fueron 16,2% (100 pacientes), y 17,9% (115 pacientes), respectivamente, en comparación con 18,9% (23 pacientes) en el grupo de placebo (total de 122 pacientes). En los estudios de 6, 12 o 24 meses de duración con tratamiento secundario con DMARDs, las tasas de infección en los grupos de Xeljanz® de 5 mg dos veces al día (total de 973 pacientes) y 10 mg dos veces al día (total de 969 pacientes) más DMARDs fueron 21,3% (207 pacientes) y el 21,8% (211 pacientes), respectivamente, comparada con 18,4% (103 pacientes) en el grupo de placebo más DMARDs (total de 559 pacientes).

Las infecciones más frecuentemente reportadas fueron infecciones en las vías respiratorias superiores y nasofaringitis (3,7% y 3,2%, respectivamente).

La tasa general de infecciones con Xeljanz® en la población de seguridad a largo plazo a todas las exposiciones (total de 4867 pacientes) fue 46,1 pacientes con eventos por 100 pacientes-año (43,8 y 47,2 pacientes con eventos para 5 mg y 10mg dos veces al día, respectivamente). Para los pacientes bajo monoterapia (total de 1750), las tasas fueron 48,9 y 41,9 pacientes con eventos por 100 pacientes-año para 5 mg y 10 mg dos veces al día, respectivamente. Para los pacientes con DMARDs (total de 3117), las tasas fueron de 41,0 y 50,3 pacientes con eventos por 100 pacientes años para 5 mg y 10 mg dos veces al día, respectivamente.

#### Artritis Psoriásica.

En los estudios de Fase 3 controlados de hasta 6 y 12 meses de duración, la frecuencia de infecciones en los grupos con Xeljanz® 5 mg dos veces al día (238 pacientes) y Xeljanz® 10 mg dos veces al día (236 pacientes) fue de 37,8% y 44,5%, respectivamente. La frecuencia de infecciones en el período controlado con placebo de 3 meses fue de 23,5% para el grupo con Xeljanz® 5 mg dos veces al día (238 pacientes), 28,8% para el grupo con Xeljanz® 10 mg dos veces al día (236 pacientes) y 15,7% para el grupo con placebo (236 pacientes).

Las infecciones informadas con mayor frecuencia en el período controlado con placebo de 3 meses fueron nasofaringitis (5,9% y 5,5% en los grupos de dosis de 5 mg dos veces al día y 10 mg dos veces al día, respectivamente) e infecciones de las vías respiratorias superiores (5,0% y 4,7% en los grupos de dosis de 5 mg dos veces al día y 10 mg dos veces al día, respectivamente).

A partir de mayo de 2016, la tasa general de infecciones con Xeljanz® en la población de seguridad a largo plazo para dosis combinadas fue de 63,5 pacientes con eventos por 100 pacientes-año.

#### Colitis Ulcerativa.

En los estudios de inducción aleatorizados Fase 2/3 de 8 semanas, las proporciones de pacientes con infecciones fueron 21.1% para Xeljanz® 10 mg dos veces al día comparado con 15.2% para el placebo. En el estudio de mantenimiento aleatorizado Fase 3 de 52 semanas, la proporción de pacientes con infecciones fue 35.9% para Xeljanz® 5 mg dos veces al día, 39.8% para Xeljanz® 10 mg dos veces al día y 24.2% para placebo. En la experiencia de tratamiento completo con Xeljanz® en el programa de colitis ulcerativa, la incidencia general de infección fue 65.7 eventos por 100 pacientes-años ( involucrando 47.0% de los pacientes) . La infección más común fue nasofaringitis, ocurriendo en 16.8% de los pacientes.

#### Infecciones Graves.

Acta No. 16 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



#### Artritis Reumatoide.

En los estudios clínicos controlados de 6 y 24 meses la tasa de infecciones serias en el grupo de monoterapia con Xeljanz® 5 mg dos veces al día fue 1,7 pacientes con eventos por 100 pacientes-año. En el grupo de monoterapia con Xeljanz® 10mg dos veces al día la tasa fue 1,6 pacientes con eventos por 100 pacientes-años y la tasa fue 0 eventos por 100 pacientes-años para el grupo de placebo, y en el grupo tratado con metotrexato, de 1,9 pacientes con eventos cada 100 pacientes años.

En los estudios de 6, 12 o 24 meses de duración las tasas de infecciones serias en los grupos de Xeljanz® 5 mg dos veces al día y 10 mg dos veces al día más DMARDs fueron 3,6 y 3,4 pacientes con eventos por 100 pacientes-año, respectivamente, comparados con 1,7 pacientes con eventos por 100 pacientes-año en el grupo de placebo más DMARDs.

En la población de seguridad a largo plazo para todas las exposiciones, las tasas generales de infecciones serias fueron 2,4 y 3,0 pacientes con eventos por 100 pacientes-año, para los grupos que recibían Xeljanz® 5 mg y 10 mg dos veces al día respectivamente. Las infecciones serias más frecuentes reportadas con Xeljanz® incluyeron neumonía, herpes zoster, infección de las vías urinarias, celulitis, gastroenteritis y diverticulitis. Se han reportado casos de infecciones oportunistas.

De los 4271 pacientes que participaron en los Estudios I a VI, un total de 608 pacientes con artritis reumatoide tenían 65 años de edad o más, incluidos 85 pacientes de 75 o más años de. La frecuencia de la infección seria entre los pacientes tratados con Xeljanz® de 65 o más años de edad fue mayor que la de los menores de 65 años. Como existe una mayor incidencia de infecciones en la población de ancianos en general, deberá tenerse precaución cuando se trate a esta población.

#### Artritis Psoriásica.

En los estudios en Fase 3 de 6 y 12 meses, la tasa de infecciones serias en el grupo con Xeljanz® 5 mg dos veces al día fue de 1,30 pacientes con eventos por cada 100 pacientes-año. En el grupo con Xeljanz® 10 mg dos veces al día, la tasa fue de 2,0 pacientes con eventos por cada 100 pacientes-año.

En la población de seguridad a largo plazo, la tasa general de infecciones serias fue de 1,4 pacientes con eventos por cada 100 pacientes-año para pacientes tratados con Xeljanz®. La infección sería más común informada con Xeljanz® fue la neumonía.

#### Colitis Ulcerativa.

En los estudios de inducción aleatorios de fase 2/3 de 8 semanas, la proporción de pacientes con infecciones graves en pacientes tratados con Xeljanz 10 mg dos veces al día fue del 0,9% (8 pacientes) en comparación con el 0,0% en pacientes tratados con placebo. En el estudio de mantenimiento, aleatorizado de 52 semanas Fase 3, las tasas de incidencia de infecciones graves en pacientes tratados con Xeljanz 5 mg dos veces al día (1.35 eventos por 100 pacientes / año) y en pacientes tratados con Xeljanz 10 mg dos veces al día (0.64 eventos por 100 pacientes / año) no fueron más altas en comparación con el placebo (1.94 eventos por 100 pacientes / año) .376 La tasa de incidencia de infecciones graves en toda la experiencia de tratamiento con Xeljanz en pacientes con colitis Ulcerativa fue de 2,05 eventos por cada 100 pacientes / año. No hubo agrupación aparente en tipos específicos de infecciones graves.

#### Reactivación viral.

En los estudios clínicos de Xeljanz®, los pacientes japoneses y coreanos parecen tener una mayor tasa de herpes zoster que aquella observada en otras poblaciones.

Experiencia clínica en pacientes con artritis reumatoide, sin tratamiento previo con metotrexato.

Acta No. 16 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



El estudio VI fue un ensayo clínico controlado en pacientes con AR sin tratamiento previo con Metotrexato. La experiencia sobre la seguridad en estos pacientes fue coherente con los estudios I-V.

Pruebas de Laboratorio.

En los ensayos clínicos en artritis psoriásica y colitis ulcerativa, los cambios en los linfocitos, neutrófilos y lípidos observados con el tratamiento con Xeljanz® fueron similares a los cambios observados en los ensayos clínicos en artritis reumatoide.

En los ensayos clínicos en artritis psoriásica y colitis ulcerativa, los cambios en las pruebas de enzimas hepáticas observados con el tratamiento con Xeljanz® fueron similares a los cambios observados en los ensayos clínicos en artritis reumatoide donde los pacientes recibieron DMARD de base.

Artritis Reumatoide.

Linfocitos.

En los estudios clínicos controlados, las disminuciones confirmadas en el recuento de linfocitos por debajo de 500 células/mm<sup>3</sup> ocurrieron en el 0,23% de los pacientes que recibían las dosis de 5 mg dos veces al día y 10 mg dos veces al día combinadas.

En la población de seguridad a largo plazo, las disminuciones confirmadas en los recuentos de linfocitos por debajo de 500 células/mm<sup>3</sup> ocurrieron en el 1,3% de los pacientes para las dosis de 5 mg dos veces al día y 10 mg dos veces al día combinadas.

Los recuentos de linfocitos confirmados de <500 células/mm<sup>3</sup> estuvieron asociados a una mayor incidencia de infecciones tratadas y serias.

Neutrófilos.

En los estudios clínicos controlados se confirmó la ocurrencia de disminución del RAN por debajo de 1000 células/mm<sup>3</sup> en 0,08% de los pacientes para las dosis de Xeljanz® de 5 mg dos veces al día y 10 mg dos veces al día combinadas. No existió ninguna disminución confirmada en el RAN por debajo de 500 células/mm<sup>3</sup> en ninguno de los grupos de tratamiento. No existió ninguna relación clara entre neutropenia y la aparición de infecciones serias.

En la población de seguridad a largo plazo, el patrón y la incidencia de las disminuciones confirmadas del RAN siguió siendo coherente con la observada en los estudios clínicos controlados.

Pruebas de Enzimas Hepáticas

Artritis Reumatoide.

Se observaron con poca frecuencia aumentos de las enzimas hepáticas de >3 veces el límite superior de normalidad (3 veces LSN). En los pacientes que experimentan elevación de las enzimas hepáticas, la modificación del régimen de tratamiento, como por ejemplo la reducción de la dosis de los DMARDs concomitantes, la interrupción de Xeljanz®, o la reducción de la dosis de Xeljanz®, produjo una disminución o normalización de las enzimas hepáticas.

En la parte controlada del estudio de monoterapia de Fase 3 (0 a 3 meses), (Estudio I, vea la Sección 5.1) se observaron elevaciones de la ALT >3 veces en el LSN se observaron en 1,65%, 0,41%, y 0% de los pacientes que recibían placebo, Xeljanz® 5 mg y 10 mg dos veces

Acta No. 16 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



al día, respectivamente. En este estudio, las elevaciones de la ALT >3 veces el LSN en el 1,65%, 0,41% y 0% de los pacientes que estaban recibiendo placebo, Xeljanz® 5 mg y 10 mg dos veces al día, respectivamente.

En el estudio de monoterapia de Fase 3 (0 a 24 meses) (Estudio VI, vea la Sección 5.1), se observaron aumentos de la ALT >3x LMN en el 7,1%, 3,0% y 3,0% de los pacientes que recibían metotrexato, Xeljanz® 5 mg y 10 mg dos veces al día, respectivamente. En este estudio, se observaron aumentos de la ALT >3x LMN en el 3,3%, 1,6% y 1,5% de los pacientes que recibían metotrexato, Xeljanz® 5 mg y 10 mg dos veces al día, respectivamente.

En la parte controlada de los estudios de fase 3 con DMARDs concomitantes (0 a 3 meses) (Estudios II-V, vea la Sección 5.1), se observaron elevaciones de la ALT >3 veces el LSN en el 0,9%, 1,24% y 1,14% de los pacientes que recibían placebo, Xeljanz® 5 mg y 10 mg dos veces al día, respectivamente. En estos estudios, se observaron elevaciones de la AST >3 veces el LSN en el 0,72%, 0,5% y 0,31% pacientes que estaban recibiendo placebo, Xeljanz® 5 mg y 10 mg dos veces al día, respectivamente.

#### Lípidos.

Las elevaciones de los parámetros de los lípidos (colesterol total, colesterol LDL, colesterol HDL, triglicéridos) fueron evaluadas primero un mes después del inicio del tratamiento con Xeljanz® en los ensayos clínicos controlados doble ciego. Se observaron aumentos en este punto del tiempo y permanecieron estables de ahí en adelante.

#### Artritis Reumatoide.

Los cambios en los parámetros de los lípidos desde el inicio hasta el final del estudio (6 a 24 meses) en los estudios clínicos controlados se resumen a continuación:

Aumento medio del colesterol LDL de 15% en el grupo de Xeljanz® 5 mg dos veces al día y 20% en el grupo de Xeljanz® 10 mg dos veces al día, en el mes 12 y aumento del 16% en el grupo de Xeljanz® 5 mg dos veces al día y del 19% en el grupo de Xeljanz® 10 mg dos veces al día en el mes 24.

Aumento medio del colesterol HDL de 17% en el grupo de Xeljanz® 5 mg dos veces al día y 18% en el grupo de Xeljanz® 10 mg dos veces al día en el mes 12 y aumento del 19% en el grupo de Xeljanz® 5 mg dos veces al día y del 20% en el grupo de Xeljanz® 10 mg dos veces al día en el mes 24.

Tanto para artritis reumatoide como para psoriásica, los cocientes medios de Colesterol LDL/ Colesterol HDL y los cocientes entre apolipoproteína B (ApoB)/ApoA1 esencialmente no cambiaron en los pacientes tratados con Xeljanz®.

En un ensayo clínico controlado, las elevaciones en el colesterol LDL y en ApoB disminuyeron a los niveles que estaban presentes antes del tratamiento como respuesta a la terapia con estatinas.

En la población de seguridad a largo plazo, las elevaciones en los parámetros de los lípidos permanecieron coherentes con las observadas en los estudios clínicos controlados

#### Nuevas interacciones:

Interacciones que afectan la utilización de Xeljanz® / Xeljanz® XR.

Debido a que tofacitinib se metaboliza con el CYP3A4, es probable la interacción con medicamentos que inhiben o inducen el CYP3A4. La exposición a tofacitinib aumenta cuando se coadministra con inhibidores potentes del citocromo P450 (CYP) 3A4 (por ejemplo, ketoconazol) o cuando la administración de uno o más medicamentos concomitantes produce

Acta No. 16 de 2019 SEMNINMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



tanto inhibición moderada de CYP como inhibición potente de CYP2C19 (por ejemplo, fluconazol).

La exposición a tofacitinib se disminuye cuando se coadministra con inductores potentes de CYP3A4 (por ejemplo rifampicina). Es improbable que los inhibidores de CYP2C19 por si solos o la glucoproteína-P alteren significativamente la farmacocinética de tofacitinib.

La administración concomitante con metotrexato (15 mg a 25 mg de MTX una vez a la semana) no afectó la farmacocinética de tofacitinib. La coadministración de ketoconazol, un inhibidor fuerte de CYP3A4, con una única dosis de tofacitinib aumentó el ABC y  $C_{max}$  en un 103% y un 16%, respectivamente. La coadministración de fluconazol, un inhibidor moderado de CYP3A4 y fuerte inhibidor de CYP2C19, aumentó el ABC y  $C_{max}$  de tofacitinib en un 79% y un 27%, respectivamente. La coadministración de tacrolimus (Tac), un inhibidor leve de CYP3A4, aumentó el ABC de tofacitinib en un 21% y disminuyó la  $C_{max}$  de tofacitinib en un 9%. La coadministración de ciclosporina (CsA), un inhibidor moderado de CYP3A4, aumentó el ABC de tofacitinib en un 73% y disminuyó la  $C_{max}$  de tofacitinib en 17%. La administración combinada de dosis múltiples de tofacitinib con estos inmunosupresores potentes no se ha estudiado en pacientes con artritis reumatoide. La coadministración de rifampicina, un inductor fuerte de CYP3A4, disminuyó el ABC y  $C_{max}$  de tofacitinib en un 84% y un 74%, respectivamente.

Potencial de Xeljanz® para influir en la farmacocinética de otros medicamentos.

Los estudios *in vitro* indican que tofacitinib no inhibe o induce significativamente la actividad de los principales CYP humanos que metabolizan medicamentos (CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, y CYP3A4) a concentraciones que superan 80 veces la  $C_{max}$  total en el estado estable de una dosis de 5 mg y 10 mg dos veces al día en artritis reumatoide y artritis psoriásica. Estos resultados *in vitro* fueron confirmados mediante un estudio humano de interacción de medicamentos que no mostró cambios en la farmacocinética de midazolam, un sustrato altamente sensible de CYP3A4, cuando se coadministraba con tofacitinib.

Los estudios *in vitro* indican que tofacitinib no inhibe significativamente la actividad de los principales 5'-difosfo-glucuronosiltransferasas uridina metabolizadoras de fármacos humanos (UGTs), [UGT1A1, UGT1A4, UGT1A6, UGT1A9 y UGT2B7] a concentraciones superiores a 250 veces del estado total estacionario y libre de  $C_{max}$  de una dosis de 5 mg y 10 mg dos veces al día en pacientes con artritis reumatoidea, artritis psoriásica y colitis ulcerativa.

Los datos *in vitro* indican que también es baja la capacidad que posee el tofacitinib para inhibir a transportadores como la glucoproteína P, polipéptido transportador de aniones orgánicos, y los transportadores orgánicos aniónicos y catiónicos en concentraciones terapéuticas.

La coadministración de tofacitinib no tuvo ningún efecto sobre la farmacocinética de los anticonceptivos orales, levonorgestrel y etinilestradiol, en mujeres voluntarias sanas.

La coadministración de tofacitinib con metotrexato en dosis de 15 mg a 25 mg una vez a la semana disminuyó el ABC y la  $C_{max}$  de metotrexato en un 10% y un 13% respectivamente. El grado de disminución en la exposición a metotrexato no justifica modificaciones individualizadas a las dosis de metotrexato.

La coadministración de tofacitinib no tuvo efectos en la farmacocinética de metformina, lo que indica que tofacitinib no interfiere con el transportador catiónico orgánico (OCT2) en voluntarios sanos.



En los pacientes reumáticos, y con colitis ulcerativa la depuración oral de tofacitinib no varió con el tiempo, lo que indica que tofacitinib no normaliza la actividad de las enzimas CYP en los pacientes con AR. Por lo tanto, no se espera que la coadministración con tofacitinib produzca aumentos clínicamente relevantes en el metabolismo de los sustratos de CYP en los pacientes con AR, pacientes con psoriasis y pacientes con colitis ulcerativa.

Población pediátrica.

Se han realizado estudios únicamente con adultos.

**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 3.4.1.11, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar el inserto versión CDS 17.0 del 29 de mayo de 2018\_v2.0 y la información para prescribir versión CDS 17.0 del 29 de mayo de 2018\_v2. allegados mediante radicado No. 20191153231.

**3.4.1.4      VIMPAT® 50 MG TABLETAS  
VIMPAT® 100 MG TABLETAS  
VIMPAT® 150 MG TABLETAS  
VIMPAT® 200 MG TABLETAS**

Expediente : 20010102 / 20010103 / 20010104 / 20010105  
Radicado : 20191152693 / 20191152699 / 20191152705 / 20191152711  
Fecha : 09/08/2019  
Interesado : Laboratorios Biopas S.A.

Composición:

Cada tableta recubierta contiene 50 mg de Lacosamida

Cada tableta recubierta contiene 100mg de Lacosamida

Cada tableta recubierta contiene 150mg de Lacosamida

Cada tableta recubierta contiene 200mg de Lacosamida

Forma farmacéutica: Tabletas Recubiertas

Indicaciones:

Vimpat ® está indicado como

- monoterapia en el tratamiento de las crisis parciales en pacientes con epilepsia de 16 años de edad o mayores.

- terapia adjunta en el tratamiento de las crisis parciales con o sin generalización secundaria en pacientes con epilepsia de 16 años de edad o mayores.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al principio activo, o a cualquiera de los excipientes. Pacientes con alteraciones aurículoventricular (av) de segundo o tercer grado de bloqueo av. Embarazo, lactancia, niños menores de 16 años

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

Acta No. 16 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- Modificación de contraindicaciones
- Modificación de reacciones adversas
- Modificación de interacciones
- Inserto versión Julio 2019 CCDS Lacosamida c2015-034 + c2016-010 + c2017-017+c2018-009+c2018-018 Ind. Ped.
- Información para prescribir versión Julio 2019 CCDS Lacosamida c2015-034 + c2016-010 + c2017-017+c2018-009+c2018-018 Ind. Ped.
- RCP julio 2019 CCDS Lacosamida c2015-034+c2016-010+c2017-017+c2018-009+c2018-018 Ind. Ped

Nuevas indicaciones:

Vimpat® está indicado en el tratamiento de las crisis de inicio parcial en pacientes con epilepsia de 4 años de edad y mayores.

Nueva dosificación / grupo etario:

#### POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN

##### Posología

##### Adultos

Niños o adolescentes pesando más de 50 Kg

- Monoterapia

##### Monoterapia inicial

Pacientes que actualmente no están recibiendo tratamiento con medicamentos antiepilépticos pueden iniciar la monoterapia con lacosamida.

La dosis inicial recomendada es de 100 mg dos veces al día (200 mg/día) la cual se debe aumentar a una dosis terapéutica de 150 mg dos veces al día (300 mg/día) después de una semana.

Dependiendo de la respuesta y tolerabilidad, la dosis se puede incrementar adicionalmente en intervalos semanales en 50 mg dos veces al día (100 mg/día), hasta una dosis diaria de mantenimiento recomendada máxima de 200 mg dos veces al día (400 mg/día).

- Conversión a la monoterapia

Para los pacientes que se convertirán a la monoterapia con lacosamida, la dosis inicial recomendada es de 100 mg dos veces al día (200 mg/día) la cual se debe aumentar a una dosis terapéutica de 150 mg dos veces al día (300 mg/día) después de una semana.

Dependiendo de la respuesta y tolerabilidad, la dosis se puede incrementar adicionalmente en intervalos semanales en 50 mg dos veces al día (100 mg/día), hasta una dosis diaria de mantenimiento recomendada máxima de 200 mg dos veces al día (400 mg/día).

La dosis diaria de mantenimiento recomendada se debe mantener al menos durante 3 días antes de iniciar la conversión a la monoterapia con lacosamida. Se recomienda un retiro gradual del medicamento antiepiléptico concomitante durante al menos 6 semanas. Si el paciente recibe más de un medicamento antiepiléptico, los medicamentos antiepilépticos se deben retirar de forma secuencial.

No se han establecido la seguridad y eficacia de la lacosamida para la conversión simultánea a la monoterapia a partir de dos o más medicamentos antiepilépticos concomitantes.

- Terapia de adición

La dosis de inicio recomendada es de 50 mg dos veces al día, la cual deberá incrementarse a una dosis terapéutica inicial de 100 mg dos veces al día después de una semana.

Acta No. 16 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Dependiendo de la respuesta y tolerabilidad, la dosis de mantenimiento se puede aumentar adicionalmente en 50 mg dos veces al día cada semana, hasta un máximo recomendado de dosis diaria de 400 mg (200 mg dos veces al día).

#### Inicio del tratamiento con lacosamida con una dosis de carga

El tratamiento con lacosamida (monoterapia inicial, conversión a la monoterapia y terapia de adición) también se puede iniciar el tratamiento con lacosamida con una única dosis de carga de 200 mg, seguida aproximadamente 12 horas más tarde por un régimen de dosis de mantenimiento de 100 mg dos veces al día (200 mg/día). En los pacientes, se puede iniciar una dosis de carga en situaciones en las que el médico determine que está garantizada la consecución rápida de la concentración plasmática de lacosamida en el estado estacionario y el efecto terapéutico. La dosis de carga debe administrarse bajo supervisión médica teniendo en cuenta el potencial para aumentar la incidencia de reacciones adversas en el Sistema Nervioso Central (SNC). La administración de una dosis de carga no ha sido estudiada en condiciones agudas como estado epiléptico.

Dependiendo de la respuesta y la tolerabilidad, la dosis de mantenimiento puede posteriormente incrementarse en 50 mg dos veces al día cada semana, hasta una dosis diaria máxima recomendada de 400 mg (200 mg dos veces al día).

#### Descontinuación

De acuerdo a la práctica clínica actual, en caso de que se deba descontinuar el uso de lacosamida, se recomienda que esto sea hecho gradualmente (por ejemplo, la dosis debe irse disminuyendo en 200 mg/semana).

#### Método de Administración

Vimpat® se debe administrar dos veces al día.

El tratamiento con Vimpat® se puede iniciar ya sea por vía oral o por vía endovenosa.

Vimpat® puede tomarse con o sin alimentos.

Las tabletas no deben ser partidas.

#### Poblaciones Especiales

Uso en pacientes en edad avanzada: No es necesario realizar reducción de las dosis en pacientes de edad avanzada. La experiencia con lacosamida en pacientes de edad avanzada con epilepsia es limitada. La depuración renal disminuida que se asocia a la edad con un aumento en los niveles del Área Bajo la Curva (ABC) debe considerarse en este tipo de pacientes.

Uso en pacientes con insuficiencia renal: En pacientes adultos y pediátricos con insuficiencia renal leve y moderada ( $CL_{CR} > 30$  mL/min) no es necesario un ajuste de la dosis. En pacientes pediátricos que pesan 50 Kg o más y en adultos con una insuficiencia renal leve o moderada, se puede considerar una dosis de carga de 200 mg, pero un incremento de la dosis superior a (> 200 mg diarios) se debe realizar con precaución. En pacientes pediátricos que pesan 50 Kg o más y adultos con insuficiencia renal grave ( $CL_{CR} \leq 30$  mL/min) y en pacientes con enfermedad renal terminal se recomienda una dosis máxima de mantenimiento de 250 mg/día. En estos pacientes, la titulación de la dosis se debe realizar con precaución. Si está indicada una dosis de carga, en la primera semana se debe usar una dosis inicial de 100 mg seguida por un régimen de 50 mg dos veces al día. En pacientes pediátricos que pesan menos de 50 Kg con insuficiencia renal grave ( $CL_{CR} \leq 30$  mL/min) y en aquellos con enfermedad terminal se recomienda una reducción del 25% de la dosis máxima.

En todos los pacientes que requieran hemodiálisis se recomienda un suplemento de hasta el 50% de la dosis diaria dividida inmediatamente después de finalizar la hemodiálisis.

Acta No. 16 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

El tratamiento de los pacientes con enfermedad renal terminal debe hacerse con precaución debido a la escasa experiencia clínica y a la acumulación de un metabolito (sin actividad farmacológica conocida).

Uso en pacientes con insuficiencia hepática: Se recomienda una dosis máxima de 300 mg/día en pacientes pediátricos que pesan 50 Kg o más y adultos con insuficiencia hepática de leve a moderada. El ajuste de la dosis en estos pacientes debe llevarse a cabo con precaución teniendo en cuenta la coexistencia de insuficiencia renal. En adolescentes y adultos que pesan 50 Kg o más, se puede considerar una dosis de carga de 200 mg, pero se debe realizar con precaución un incremento de la dosis superior a (>200 mg diarios). Basándose en los datos obtenidos en adultos, en pacientes pediátricos que pesan menos de 50 Kg con insuficiencia hepática de leve a moderada se debe aplicar una reducción del 25% de la dosis máxima. No se ha evaluado la farmacocinética de lacosamida en pacientes con insuficiencia hepática grave. Lacosamida se debe administrar a pacientes con insuficiencia hepática severa sólo cuando los beneficios terapéuticos compensen los posibles riesgos, la dosificación y administración necesita ser ajustada con cuidado observando los síntomas del paciente.

Pacientes pediátricos (a partir de 4 años de edad a menores de 17 años):

Monoterapia y Terapia de Adición

La dosis recomendada para pacientes pediátricos de 4 años a menores de 17 años de edad se incluye en la Tabla 1. En pacientes pediátricos de 4 años a menores de 17 años de edad, el régimen posológico recomendado depende del peso corporal y solo se recomienda ser administrado por vía oral. La dosis debe aumentarse en función de la respuesta clínica y la tolerabilidad, a no más de una vez por semana. Los incrementos de titulación no deben exceder a los mostrados en la Tabla 1.

La dosis en adolescentes o niños de 50 Kg o más es la misma que en adultos (ver arriba).

Tabla 1: Dosis recomendada para pacientes pediátricos de 4 años en adelante\*

| Edad y peso corporal                                   | Dosis inicial                           | Régimen de titulación                                              | Dosis de mantenimiento                                                                                                                                                            |
|--------------------------------------------------------|-----------------------------------------|--------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Pacientes pediátricos que pesan 50 Kg o más            | 50 mg dos veces al día (100 mg por día) | Incrementos de 50 mg dos veces al día (100 mg por día) cada semana | <b>Monoterapia:</b><br>150 mg a 200 mg dos veces al día (300 mg a 400 mg por día)<br><br><b>Terapia de Adición:</b><br>100 mg a 200 mg dos veces al día (200 mg a 400 mg por día) |
| Pacientes pediátricos que pesan 30 Kg o menos de 50 Kg | 1 mg/Kg dos veces al día (2 mg/Kg/día)  | Incrementos de 1 mg/Kg dos veces al día (2 mg/Kg/día) cada semana  | 2 mg/Kg a 4 mg/Kg dos veces al día (4 mg/Kg/día a 8 mg/Kg/día)                                                                                                                    |
| Pacientes pediátricos que pesan 11 Kg o menos de 30 Kg | 1 mg/Kg dos veces al día (2 mg/Kg/día)  | Incrementos de 1 mg/Kg dos veces al día (2 mg/Kg/día) cada semana  | 3 mg/Kg a 6 mg/Kg dos veces al día (6 mg/Kg/día a 12 mg/Kg/día)                                                                                                                   |

\*cuando no se especifica, la dosificación es la misma para la monoterapia y la terapia de adición.

Dosis de carga

No se ha estudiado la dosis de carga en niños.

Sin embargo, en adolescentes o niños con un peso de 50 Kg o mayor, el tratamiento con lacosamida también se puede iniciar con una dosis de carga única. La dosificación es la misma que en los adultos (ver arriba). Una dosis de carga se debe administrar bajo



supervisión médica considerando la farmacocinética de la lacosamida, y el potencial de incidencia aumentado derivado de las reacciones adversas del SNC. La administración de una dosis de carga no se ha estudiado en condiciones agudas tales como un estado epiléptico.

Nuevas contraindicaciones:

Reacciones de hipersensibilidad a la lacosamida o a cualquiera de los excipientes.

Pacientes con alteraciones auriculoventriculares (bloqueo AV de segundo o tercer grado).

Embarazo, lactancia, niños menores de 4 años.

Nuevas reacciones adversas:

Estudios clínicos

#### Panorama General

Con base en el análisis del conjunto de datos de los estudios clínicos controlados en la terapia de adición con placebo en 1,308 pacientes con crisis parciales, un total de 61.9% de los pacientes aleatorizados a lacosamida y un 35.2% de los pacientes aleatorizados a placebo reportaron por lo menos 1 reacción adversa.

Las reacciones adversas más frecuentemente reportadas en los pacientes tratados con lacosamida fueron mareo, cefalea, náusea y diplopía. Estas por lo general se presentaron con una intensidad de leve a moderada. Algunas de ellas estaban relacionadas con la dosis administrada y mejoraron al reducir la dosis. La incidencia y severidad de las reacciones adversas relacionadas al SNC y al tracto gastrointestinal generalmente disminuyeron con el tiempo.

En todos estos estudios controlados, la tasa de discontinuación debido a reacciones adversas fue del 12.2% para los pacientes aleatorizados a lacosamida y del 1.6% para los pacientes aleatorizados a placebo. La reacción adversa más común que resultó en discontinuación del tratamiento con lacosamida fue el mareo.

El perfil de seguridad de la lacosamida reportado en el estudio clínico de la conversión a la monoterapia fue similar al perfil de seguridad reportado de los estudios clínicos combinados controlados con placebo en la terapia de adición. La tasa de discontinuación debido a reacciones adversas fue del 16.2% para los pacientes asignados aleatoriamente a lacosamida a las dosis recomendadas de 300 y 400 mg/día. La reacción adversa más común que dio lugar a la suspensión de la terapia con lacosamida fue el mareo. El mareo, dolor de cabeza, náusea, somnolencia y fatiga fueron todos reportados con incidencias menores durante la fase de retiro del medicamento antiepiléptico y la fase de monoterapia en comparación con la fase de titulación.

Con base en el análisis de los datos de un estudio clínico de no-inferioridad de la monoterapia, el cual compara la lacosamida con carbamazepina de Liberación Controlada (LC), las reacciones adversas más comunes para lacosamida fueron dolor de cabeza y mareo. La tasa de discontinuación debida a las reacciones adversas fue del 10.6% para los pacientes aleatorizados a lacosamida y del 15.6% para los pacientes aleatorizados a carbamazepina LC.

#### Listado de Reacciones Adversas

La lista a continuación muestra las frecuencias de reacciones adversas clasificadas por órganos y sistemas, las cuales han sido reportadas en los estudios clínicos. Las frecuencias se definen de la siguiente manera: muy frecuente ( $\geq 1/10$ ), frecuente ( $\geq 1/100$  a  $<1/10$ ), poco frecuente ( $\geq 1/1,000$  a  $< 1/100$ ). Dentro de cada uno de los grupos de frecuencia, los efectos no deseables se presentan en orden decreciente de seriedad.

- Trastornos psiquiátricos.  
Frecuente: Depresión, estado de confusión, insomnio.

Acta No. 16 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- Trastornos del sistema nervioso.  
Muy frecuente: Mareo, cefalea.

Frecuente: Trastornos cognitivos, nistagmo, trastornos del balance, coordinación anormal, trastornos de la memoria, temblor, somnolencia, disartria, trastornos de la atención, hipoestesia, parestesia.

Poco frecuente: Síncope.

- Trastornos oftalmológicos.  
Muy frecuente: Diplopía.

Frecuente: Visión borrosa.

- Trastornos del oído y el laberinto.  
Frecuente: Vértigo, tinnitus.

- Trastornos del tracto gastrointestinal.  
Muy frecuente: Náusea.

Frecuente: Vómito, constipación, flatulencia, dispepsia, boca seca, diarrea.

- Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo.  
Frecuente: Prurito.

- Trastornos de los tejidos músculo esquelético y conectivo.  
Frecuente: Espasmos musculares.

- Trastornos generales y condiciones del sitio de administración.  
Frecuente: Alteraciones de la marcha, astenia, fatiga, irritabilidad, sensación de embriaguez.

- Lesiones, envenenamiento y complicaciones de los procedimientos.  
Frecuente: Caídas, laceraciones en la piel, contusión.

#### Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

El uso de lacosamida está asociado con incrementos en el intervalo PR relacionados con las dosis. Pueden presentarse reacciones adversas asociadas a la prolongación del intervalo PR (por ejemplo, bloqueo aurículo ventricular, síncope, bradicardia). En los pacientes con epilepsia la incidencia de la tasa de bloqueo AV de primer grado es poco común, 0.7%, 0%, 0.5% y 0% para Vimpat® 200 mg, 400 mg, 600 mg o placebo respectivamente. No se observó bloqueo AV de segundo grado o mayor en pacientes con epilepsia tratados con lacosamida.

La tasa de incidencia de síncope en un conjunto de estudios clínicos combinados de terapia de adición es poco común y no difiere entre pacientes (n = 944) con epilepsia tratados con lacosamida (0.1%) y pacientes con epilepsia (n = 364) tratados con placebo (0.3%). En el estudio clínico de monoterapia que compara lacosamida con la carbamazepina LC, el síncope se reportó en 7/444 (1.6%) de los pacientes con lacosamida y en 1/442 (0.2%) de los pacientes con carbamazepina LC.

En los estudios clínicos a corto plazo de lacosamida en pacientes con epilepsia, no se presentaron casos de fibrilación arterial o flutter; sin embargo, ambos han sido reportados en los ensayos de epilepsia de etiqueta abierta.

En ensayos controlados con lacosamida en pacientes adultos con crisis de inicio parcial que estaban tomando de 1 a 3 medicamentos antiepilépticos concomitantes se han observado anomalías en las pruebas de función hepática. En el 0.7% (7/935) de los pacientes tratados con lacosamida y en el 0% (0/356) de los pacientes tratados con placebo se observaron elevaciones de ALT a  $\geq 3x$  ULN.

Acta No. 16 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- Administración de la dosis de carga

La incidencia de reacciones adversas en el SNC, tales como mareo, puede ser mayor después de una dosis de carga.

#### Experiencia post-comercialización

Además de las reacciones adversas reportadas durante los estudios clínicos y mencionadas anteriormente, las siguientes reacciones adversas han sido reportadas en la experiencia post-comercialización. Los datos son insuficientes para respaldar un estimado de su incidencia en la población que va a ser tratada.

- Trastornos del sistema linfático y circulatorio.

Agranulocitosis.

- Trastornos del sistema inmune.

Reacciones de hipersensibilidad al medicamento.

En pacientes tratados con algunos agentes antiepilépticos se han reportado reacciones de hipersensibilidad en múltiples órganos, también conocidas como Reacción al Medicamento con Eosinofilia y Síntomas Sistémicos (DRESS). Estas reacciones son de expresión variable pero normalmente se presentan con fiebre y rash y se pueden asociar con el compromiso de diferentes órganos y sistemas. Raramente se han reportado casos potenciales con lacosamida y si se sospecha de hipersensibilidad multiorgánica, debe discontinuarse el uso de lacosamida.

- Trastornos psiquiátricos.

Intentos de suicidio, pensamientos suicidas, trastornos psicóticos, alucinación, agresión, agitación, estado eufórico.

- Trastornos del sistema nervioso.

Crisis: Se han informado muy pocos casos de empeoramiento de las crisis (incluida la aparición del estado epiléptico).

- Trastornos cardíacos

Taquicardia ventricular, bloqueo auriculoventricular, flutter auricular, fibrilación auricular, bradicardia.

Trastornos hepatobiliares.

Pruebas de función hepática anormales, incremento en las enzimas hepáticas ( $> 2x$  LSN).

- Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo.

Necrólisis epidérmica tóxica, síndrome de Stevens-Johnson, angioedema, urticaria, rash.

Pacientes pediátricos (a partir de 4 años de edad a menores de 17 años):

La seguridad de Vimpat® se evaluó en estudios clínicos de pacientes pediátricos de 4 años a menores de 17 años de edad para el tratamiento de las crisis de inicio parcial. En todos los estudios realizados en pacientes pediátricos con crisis de inicio parcial, 328 pacientes de 4 años a menores de 17 años recibieron Vimpat® solución oral o tableta, de los cuales 148 recibieron Vimpat® durante al menos 1 año. Las reacciones adversas reportadas en estudios clínicos de pacientes pediátricos de 4 años a menores de 17 años de edad fueron similares a las observadas en pacientes adultos. Otras reacciones adversas notificadas en niños fueron disminución del apetito (6.6 %), letargo (4.3 %), conducta anormal (1.9 %), nasofaringitis (9.9%), pirexia (8.2%) y faringitis (4.7%).

Nuevas interacciones:

Lacosamida debe emplearse con precaución en pacientes que están recibiendo tratamiento con otros medicamentos que se saben están asociados con prolongación del PR (incluyendo medicamentos antiepilépticos bloqueadores de canales de sodio) y en pacientes tratados con

Acta No. 16 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



medicamentos antiarrítmicos. Sin embargo, un análisis de subgrupo en estudios clínicos no identificó un incremento en la magnitud de la prolongación de PR en pacientes con administración concomitante de carbamazepina o lamotrigina.

#### Datos in vitro

En general los datos sugieren que lacosamida tiene un bajo potencial de interacción. Los estudios de metabolismo in vitro indican que lacosamida no induce la actividad enzimática de medicamentos que son metabolizados por el citocromo P450 y las isoformas CYP1A2, 2B6, 2C9, 2C19 y 3A4. Lacosamida no inhibió al CYP 1A1, 1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2D6, 2E1, 3A4/5 a las concentraciones plasmáticas observadas en los estudios clínicos.

Los datos in vitro sugieren que lacosamida tiene potencial de inhibir al CYP2C19 a concentraciones terapéuticas. Lacosamida no fue un sustrato o un inhibidor para la glicoproteína P.

#### Datos in vivo

Los datos clínicos indican que lacosamida no inhibe ni induce el CYP2C19 y 3A4. Además, un estudio de interacción con omeprazol (inhibidor CYP2C19) no mostró ningún cambio clínicamente relevante en las concentraciones de lacosamida en plasma ni un efecto inhibitorio en la farmacocinética del omeprazol.

#### Medicamentos antiepilépticos

En los estudios clínicos de interacción, lacosamida (400 mg/día) no afectó en forma significativa las concentraciones plasmáticas de carbamazepina (400 mg/día) ni de ácido valproico (600 mg/día). Las concentraciones plasmáticas de lacosamida tampoco se vieron afectadas por carbamazepina ni por ácido valproico.

En los estudios clínicos controlados con placebo, en pacientes con crisis parciales mostraron que las concentraciones plasmáticas en estado estable de levetiracetam, carbamazepina, epóxido de carbamazepina, lamotrigina, topiramato, derivado monohidroxi (MHD) de oxcarbazepina, fenitoína, ácido valproico, fenobarbital, gabapentina, clonazepam y zonisamida no se vieron afectadas por la ingesta concomitante de lacosamida a ninguna dosis.

Un análisis de farmacocinética de la población en diferentes grupos de edad estimó que el tratamiento concomitante con otros fármacos antiepilépticos conocidos como inductores de enzimas (carbamazepina, fenitoína, fenobarbital, a diferentes dosis) disminuyó en general la exposición sistémica de lacosamida en cerca del 25%.

#### Anticonceptivos orales

En un estudio clínico de interacción no hubo una interacción clínicamente significativa entre lacosamida (400 mg/día) y los anticonceptivos orales con etinilestradiol (0.03 mg) y levonorgestrel (0.15 mg). Las concentraciones de progesterona no se vieron afectadas cuando se co-administró este medicamento.

#### Otros

Los estudios clínicos de interacción mostraron que lacosamida (400 mg/día) no tuvo efecto sobre la farmacocinética de digoxina (0.5 mg una vez al día). No existe interacción clínicamente relevante entre lacosamida (400 mg/día) y metformina (500 mg tres veces al día).

Omeprazol (40 mg una vez al día) incrementó el ABC de lacosamida en un 19% (300 mg, una sola dosis) y dentro del intervalo de bioequivalencia aceptado. Por lo tanto, este efecto no se considera clínicamente significativo. Lacosamida (600 mg/día) no afectó la farmacocinética de una dosis única de omeprazol (40 mg).

Acta No. 16 de 2019 SEMNINMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La co-administración de warfarina con lacosamida no provoca un cambio clínicamente relevante en los efectos farmacocinéticos y farmacodinámicos de la warfarina.

#### Unión a proteínas

Lacosamida tiene una baja unión a proteínas de menos del 15%. Por lo tanto, las interacciones clínicamente relevantes con otros medicamentos a través de la competencia por sitios de unión a proteínas se consideran poco probables.

**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 la información allegada corresponde a estudios realizados en el escenario de la adyuvancia, por tanto, atendiendo a la indicación solicitada, el interesado debe allegar estudios en monoterapia en el grupo etario propuesto.

#### 3.4.1.5 MICOFLAVIN® 500 MG COMPRIMIDOS RECUBIERTOS MICOFLAVIN 250

Expediente : 19996121 / 20033134  
Radicado : 20191152959 / 20191152962  
Fecha : 09/08/2019  
Interesado : Scandinavia Pharma LTDA.

#### Composición:

Cada tableta recubierta contiene 500 mg de Micofenolato Mofetilo  
Cada capsula dura contiene 250mg de Micofenolato Mofetilo

#### Forma farmacéutica:

Tableta recubierta  
Capsula dura

#### Indicaciones:

Para el expediente 19996121

Profilaxis del rechazo de órganos y para el tratamiento del rechazo de órganos resistentes en pacientes sometidos a alotrasplante renal, durante la fase aguda. Debe utilizarse concomitante con ciclosporina y corticosteroides. Tratamiento de nefropatías lúpicas grados iii, iv y v que han respondido a la terapia de inducción.

Para el expediente 20033134

Profilaxis del rechazo de órganos y para el tratamiento del rechazo de órganos resistentes en pacientes sometidos a alotrasplante renal, durante la fase aguda. Debe utilizarse concomitante con ciclosporina y corticosteroides.

#### Contraindicaciones:

Para el expediente 19996121

Contraindicaciones: hipersensibilidad al medicamento o al ácido micofenólico, niños, embarazo y lactancia.

#### Advertencias:

- realizar controles periódicos con el objeto de detectar una posible neutropenia.
- adminístrese con precaución en pacientes con enfermedad activa grave del aparato digestivo o con insuficiencia renal crónica grave.

Acta No. 16 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- se han reportado casos de hipogammaglobulinemia asociada con infecciones recurrentes en pacientes que reciben micofenolato (mofetilo o sódico) en combinación con otros inmunosupresores. En algunos de los casos notificados, la sustitución del micofenolato (mofetilo o sódico) por otro inmunosupresor, dio lugar a la normalización de los niveles de igg en suero. En caso de hipogammaglobulinemia sostenida clínicamente relevante, se deberá considerar la acción clínica más apropiada.
- se ha reportado casos de bronquiectasias en adultos y niños que recibieron micofenolato (mofetilo o sódico) en combinación con otros inmunosupresores. En alguno de estos casos la sustitución del micofenolato (mofetilo o sódico) por otro inmunosupresor dio como resultado una mejora en los síntomas respiratorios. El riesgo de las bronquiectasias puede estar vinculado hipogammaglobulinemia o a un efecto directo sobre el pulmón. También se han aislado informes de enfermedad pulmonar intersticial y fibrosis pulmonar, algunos de los casos fueron mortales.
- previo inicio de tratamiento con este producto se deberá contar con una prueba de embarazo negativa, lo anterior con el ánimo de proteger a esta población de posibles abortos y de que sus hijos nazcan con malformaciones.
- no debe utilizarse en mujeres en edad fértil a menos que utilicen anticoncepción altamente eficaz. Las mujeres deben usar dos métodos anticonceptivos confiables simultáneamente antes, durante y 6 semanas después del tratamiento.
- los hombres sexualmente activos (incluyendo vasectomizados) que toman micofenolato deben usar preservativo durante el tratamiento y 90 días posteriores a la terminación del mismo; igualmente su pareja debe usar anticonceptivos durante el mismo periodo de tiempo.
- los pacientes deben ser advertidos de no donar sangre durante o 6 semanas después de suspender el tratamiento, y los hombres no deben donar esperma durante el tratamiento o 90 días después de suspenderlo.

#### Precauciones:

- no administrar concomitantemente con azatioprina, ya que no se ha estudiado esta asociación.
- se recomienda realizar la determinación de inmunoglobulinas séricas a aquellos pacientes en tratamiento con micofenolato (mofetilo y sodio) que desarrollen infecciones recurrentes.
- se recomienda realizar controles periódicos en pacientes que presenten síntomas respiratorios persistentes como tos y disnea.

Para el expediente 20033134

Hipersensibilidad al medicamento o al ácido micofenólico, niños, embarazo y lactancia. Realizar controles periódicos con el objetivo de detectar una posible neutropenia. Administrar con precaución en pacientes con enfermedad activa grave del aparato digestivo o con insuficiencia renal crónica grave. No administrar concomitantemente con azatioprina, ya que no se ha estudiado esta asociación. Precauciones lo conceptuado en acta 06 de 2015 numeral 3.6.1.: "se recomienda realizar la determinación de inmunoglobulinas séricas a aquellos pacientes en tratamiento con micofenolato (mofetilo y sódio) que desarrollen infecciones recurrentes.-se recomienda realizar controles periódicos en pacientes que presenten síntomas respiratorios persistentes como tos y disnea.se han reportado caos de hipogammaglobulinemia asociada con infecciones recurrentes en pacientes que reciben micofenolato (mofetilo o sódico) en combinación con otros inmunosupresores. En algunos de los casos notificados, la sustitución del micofenolato (mofetilo o sódico) por otro inmunosupresor, dio lugar a la normalización de los niveles de igg en suero. En caso de hipogammaglobulinemia sostenida clínicamente relevante, se deberá considerar la acción clínica más apropiada. -se ha reportado casos de bronquiectasias en adultos y niños que recibieron micofenolato (mofetilo o sódico) en combinación con otros inmunosupresores. En alguno de estos casos la sustitución del micofenolato (mofetilo o sódico) por otro inmunosupresor dio como resultado una mejora en los síntomas respiratorios. El riesgo de las bronquiectasias puede estar vinculado hipogammaglobulinemia o a un efecto directo sobre el pulmón. También se han aislado informes de enfermedad pulmonar intersticial y fibrosis

Acta No. 16 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



pulmonar, algunos de los casos fueron mortales. previo inicio de tratamiento con este producto se deberá contar con una prueba de embarazo negativa, lo anterior con el ánimo de proteger a esta población de posibles abortos y de que sus hijos nazcan con malformaciones. - no debe utilizarse en mujeres en edad fértil a menos que utilicen anticoncepción altamente eficaz. Las mujeres deben usar dos métodos anticonceptivos confiables simultáneamente antes, durante y 6 semanas después del tratamiento. - los hombres sexualmente activos (incluyendo vasectomizados) que toman micofenolato deben usar preservativo durante el tratamiento y 90 días posteriores a la terminación del mismo; igualmente su pareja debe usar anticonceptivos durante el mismo periodo de tiempo. - los pacientes deben ser advertidos de no donar sangre durante o 6 semanas después de suspender el tratamiento, y los hombres no deben donar espermatozoides durante el tratamiento o 90 días después de suspenderlo.

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:

Profilaxis del rechazo de órganos y para el tratamiento del rechazo de órganos resistentes en pacientes sometidos a alotrasplante renal, durante la fase aguda. Debe utilizarse concomitante con ciclosporina y corticosteroides. Tratamiento de nefropatías lúpicas grados III, IV y V que han respondido a la terapia de inducción. Tratamiento de nefropatías lúpicas en pacientes pediátricos.

**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 la información allegada que busca soportar la indicación solicitada en el tratamiento de nefropatías lúpicas en pacientes pediátricos es insuficiente para establecer un balance beneficio riesgo favorable. El interesado allega publicaciones de series de casos a partir de las cuales no es posible hacer un juicio cierto de los efectos del tratamiento, la cual tampoco permite diferenciar los grupos de niños que se podrían beneficiar de esta intervención (tipo y severidad de la nefropatía lúpica, fracaso o intolerancia a tratamientos previos, etc).

Por lo tanto, la Sala solicita al interesado allegar estudios clínicos de calidad metodológica adecuada para soportar y precisar la indicación solicitada.

**3.4.1.6 OFEV® 150mg  
OFEV® 100mg**

Expediente : 20103084 / 20126426  
Radicado : 20191145641 / 20191145649  
Fecha : 30/07/2019  
Interesado : Boehringer Ingelheim S.A.

Composición:

Cada cápsula blanda contiene 180,6mg de Nintedanib Esilato equivalente a 150 mg de Nintedanib

Cada cápsula blanda contiene 120,4mg de Nintedanib Esilato equivalente a 100 mg de Nintedanib

Forma farmacéutica: Cápsula blanda

Indicaciones:

Acta No. 16 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Tratamiento de la fibrosis pulmonar idiopática (fpi) y para reducir la velocidad de progresión de la enfermedad.

Contraindicaciones:

Nuevas contraindicaciones:

Ofev está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida a nintedanib, al maní o a la soja o a cualquiera de sus excipientes.

Ofev está contraindicado durante el embarazo.

Nuevas advertencias y precauciones:

Riesgo de hipertensión, alteración del intervalo qt y reacciones de hipersensibilidad

Trastornos gastrointestinales

Diarrea

En los estudios impulsivos, la diarrea fue el evento gastrointestinal más frecuente, y fue informado en el 62,4% versus el 18,4% de los pacientes tratados con ofev y placebo, respectivamente. En la mayoría de los pacientes, el evento fue de intensidad leve a moderada y se produjo dentro de los primeros 3 meses de tratamiento. La diarrea condujo a una reducción de la dosis en el 10,7% de los pacientes y a la interrupción de nintedanib en el 4,4% de los pacientes.

La diarrea debe tratarse ante la aparición de los primeros síntomas con hidratación adecuada y con productos medicinales antidiarreicos, p. Ej., loperamida, y puede requerir la interrupción del tratamiento. El tratamiento con ofev podrá reanudarse en una dosis reducida (100 mg dos veces al día) o en la dosis completa (150 mg dos veces al día). En el caso de que persista un cuadro de diarrea grave a pesar del tratamiento sintomático, deberá interrumpirse el tratamiento con ofev.

Náuseas y vómitos

Las náuseas y los vómitos fueron eventos adversos informados con frecuencia. En la mayoría de los pacientes con náuseas y vómitos, el evento fue de intensidad leve a moderada. Las náuseas condujeron a la interrupción de nintedanib en el 2,0% de los pacientes. Los vómitos condujeron a la interrupción de este fármaco en el 0,8% de los pacientes.

Si los síntomas persisten a pesar de haberse instaurado un tratamiento de soporte adecuado (lo que incluye tratamiento antiemético), puede ser necesario implementar una reducción de la dosis o la interrupción del tratamiento. El tratamiento podrá reanudarse en una dosis reducida (100 mg dos veces al día) o en la dosis completa (150 mg dos veces al día). Ante la presencia de síntomas graves que persistan, deberá interrumpirse el tratamiento con ofev.

La diarrea y los vómitos pueden producir deshidratación con o sin desequilibrio electrolítico, lo que podría conducir a un deterioro de la función renal.

Función hepática

La seguridad y la eficacia de ofev no han sido estudiadas en pacientes con insuficiencia hepática moderada (child pugh b) o grave (child pugh c). Por lo tanto, no se recomienda el tratamiento con ofev en dichos pacientes.

Sobre la base de que existe una mayor exposición, es posible que los pacientes con insuficiencia hepática leve (child pugh a) corran más riesgos de sufrir eventos adversos. Los pacientes con insuficiencia hepática leve (child pugh a) deben tratarse con una dosis reducida de ofev.

Acta No. 16 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Se han observado casos de lesión hepática producida por medicamentos con el tratamiento con nintedanib. En el período posterior a la comercialización, se han informado casos serios y casos no serios de daño hepático causado por el medicamento, incluso daño hepático grave con desenlace mortal. La mayoría de los eventos hepáticos ocurren dentro de los primeros tres meses de tratamiento. Por lo tanto, deben determinarse los niveles de bilirrubina y transaminasas hepáticas al iniciarse el tratamiento con ofev, a intervalos periódicos durante los primeros tres meses de tratamiento y luego a intervalos periódicos (p. Ej., en cada visita del paciente) o según esté clínicamente indicado.

Las elevaciones de las enzimas hepáticas (alt, ast, alkp, gamma glutamiltransferasa (ggt)) y de los valores de bilirrubina fueron reversibles con la reducción de la dosis o la interrupción del tratamiento, en la mayoría de los casos.

En el caso de detectarse elevaciones de las transaminasas (ast o alt) > 3 veces el límite normal superior (uln), se recomienda la reducción de la dosis o la interrupción del tratamiento con ofev y el monitoreo estrecho del paciente. Una vez que las transaminasas hayan retornado a los valores basales, el tratamiento con ofev podrá incrementarse nuevamente a la dosis completa (150 mg dos veces al día) o bien reiniciarse en una dosis reducida (100 mg dos veces al día), que luego podrá incrementarse hasta llegar a la dosis completa. Si alguna de estas elevaciones en los parámetros de la función hepática estuviera asociada con signos o síntomas clínicos de lesión hepática, p. Ej., ictericia, deberá interrumpirse en forma definitiva el tratamiento con ofev. Deben investigarse las posibles causas alternativas de las elevaciones de las enzimas hepáticas.

Los pacientes con bajo peso corporal (< 65 kg), los de raza asiática y las mujeres tienen un mayor riesgo de elevaciones de las enzimas hepáticas.

La exposición a nintedanib se incrementó de manera lineal en función de la edad de los pacientes, lo que también puede dar lugar a un mayor riesgo de desarrollar elevaciones de las enzimas hepáticas.

Se recomienda un monitoreo estrecho en los pacientes que presenten estos factores de riesgo.

#### Hemorragia

La inhibición del vegfr podría estar asociada con un mayor riesgo de sangrado. En los estudios impulsivos con ofev, la frecuencia de pacientes que tuvieron eventos adversos de sangrado fue ligeramente más alta en el grupo tratado con ofev (10,3%) que en el grupo tratado con placebo (7,8%). La epistaxis no seria fue el evento hemorrágico más frecuente. Los eventos hemorrágicos serios se produjeron con frecuencias bajas y similares en los 2 grupos de tratamiento (placebo: 1,4%; ofev: 1,3%). Los pacientes que tenían un riesgo conocido de sangrado, lo que incluye a los pacientes con una predisposición hereditaria al sangrado o los pacientes que estaban recibiendo una dosis completa de tratamiento anticoagulante, no fueron incluidos en los estudios impulsivos. Por lo tanto, el tratamiento con ofev en estos pacientes podrá implementarse únicamente en el caso de que el beneficio previsto supere el potencial riesgo implicado. En el período posterior a la comercialización, se han observado eventos hemorrágicos serios y no serios, algunos de los cuales resultaron mortales.

#### Eventos tromboembólicos arteriales

Los pacientes con antecedentes recientes de infarto de miocardio o accidente cerebrovascular fueron excluidos de los estudios impulsivos. Los eventos tromboembólicos arteriales fueron eventos infrecuentes: se informaron en el 0,7% de los pacientes en el grupo tratado con placebo y en el 2,5% de los pacientes en el grupo de tratamiento con nintedanib.



Mientras que los eventos adversos que reflejan una cardiopatía isquémica estuvieron equilibrados entre el grupo tratado con nintedanib y el grupo tratado con placebo, hubo un mayor porcentaje de pacientes que tuvieron infartos de miocardio en el grupo que recibió tratamiento con nintedanib (1,6%) en comparación con el grupo que recibió placebo (0,5%).

Debe tenerse precaución al tratar pacientes con riesgo cardiovascular incrementado, lo que incluye arteriopatía coronaria conocida. Debe considerarse la interrupción del tratamiento en los pacientes que desarrollen signos o síntomas de isquemia de miocardio aguda.

#### Tromboembolia venosa

En los estudios impulsivos, no se observó ningún riesgo incrementado de tromboembolia venosa en los pacientes tratados con nintedanib. Debido al mecanismo de acción de nintedanib, los pacientes podrían tener un mayor riesgo de padecer eventos tromboembólicos.

#### Perforaciones gastrointestinales

En los estudios impulsivos, no se observó ningún riesgo incrementado de perforación gastrointestinal en los pacientes tratados con nintedanib. Debido al mecanismo de acción de nintedanib, los pacientes podrían tener un mayor riesgo de padecer eventos de perforación gastrointestinal. Se han informado casos de perforaciones gastrointestinales (algunos mortales) en el período posterior a la comercialización. Debe tenerse especial cuidado al tratar a pacientes con una cirugía abdominal previa, antecedentes recientes de perforación de un órgano hueco, antecedentes de úlcera péptica, enfermedad diverticular o que estén recibiendo tratamiento concomitante con corticosteroides o aine. Por lo tanto, debe dejarse transcurrir un mínimo de 4 semanas luego de una cirugía mayor, lo que incluye una cirugía abdominal, antes de iniciar la administración de ofev. El tratamiento con ofev debe suspenderse definitivamente en los pacientes que desarrollen una perforación gastrointestinal.

#### Complicaciones de la cicatrización de las heridas

Sobre la base de su mecanismo de acción, nintedanib podría dificultar la normal cicatrización de las heridas. No se observó un aumento de la frecuencia de problemas de cicatrización de las heridas en los estudios clínicos. No se llevó a cabo ningún estudio específico en el que se investigara el efecto de nintedanib sobre la cicatrización de las heridas. Por lo tanto, el tratamiento con ofev debe ser iniciado, o reanudado en el caso de haber sido suspendido por una intervención quirúrgica, tras la confirmación de una correcta cicatrización de las heridas sobre la base del criterio clínico.

#### Uso en poblaciones específicas

##### Fertilidad, embarazo y lactancia

###### Fertilidad

Sobre la base de las investigaciones preclínicas, no existe evidencia de que este fármaco afecte la fertilidad masculina. A partir de los estudios de toxicidad de administración crónica y subcrónica, no existe evidencia de que la fertilidad de las hembras en las ratas se vea afectada en un nivel de exposición sistémica comparable al observado con la dosis recomendada máxima para los seres humanos (mrhd), de 150 mg dos veces al día.

###### Anticoncepción

Debe advertirse a las mujeres con potencial para procrear que sean tratadas con ofev que deben usar métodos anticonceptivos adecuados durante el tratamiento con ofev y hasta cumplidos al menos 3 meses desde la última dosis de este fármaco. Se debe advertir a las mujeres con capacidad reproductiva que eviten quedar embarazadas mientras reciben tratamiento con ofev.

###### Embarazo

Acta No. 16 de 2019 SEMNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



No existe información sobre el uso de ofev en las mujeres embarazadas; sin embargo, los estudios preclínicos en animales han confirmado la toxicidad para la reproducción con este fármaco. Dado que nintedanib puede causar daño fetal también en los seres humanos, este fármaco no debe ser utilizado durante el embarazo, y deben realizarse pruebas de embarazo como mínimo antes del inicio del tratamiento con ofev.

Se debe indicar a las pacientes que deben notificar a su médico o farmacéutico si quedaran embarazadas durante el tratamiento con ofev.

Si la paciente quedara embarazada mientras esté recibiendo ofev, deberá ser asesorada sobre el potencial riesgo para el feto. Debe considerarse la interrupción del tratamiento.

#### Lactancia

No existe información sobre la eliminación de nintedanib y sus metabolitos en la leche humana.

Los estudios preclínicos han indicado que se segregaron pequeñas cantidades de nintedanib y sus metabolitos (? 0,5% de la dosis administrada) en la leche de las ratas en período de lactancia.

No se puede excluir la posibilidad de un riesgo para los neonatos/lactantes. Debe suspenderse la lactancia durante el tratamiento con ofev.

#### Efectos sobre la capacidad para conducir vehículos y operar maquinaria

No se han llevado a cabo estudios de los efectos de este fármaco sobre la capacidad para conducir vehículos y operar maquinaria.

debe indicarse a los pacientes que deben tener precaución al conducir vehículos u operar maquinaria durante el tratamiento con ofev.

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
- Modificación de reacciones adversas
- Modificación de interacciones
- Inserto versión No.2019FEB15\_V14
- Información para prescribir versión V\_14 del 15 de febrero de 2019

#### Nuevas indicaciones:

Ofev® está indicado para el tratamiento de la fibrosis pulmonar idiopática (FPI) y para reducir la velocidad de la progresión de la enfermedad.

Ofev® está indicado para el tratamiento de la enfermedad pulmonar intersticial asociada a esclerosis sistémica (SSc-ILD)

#### Nueva dosificación / grupo etario

##### Posología

El tratamiento debe ser iniciado por médicos con experiencia en el diagnóstico y el tratamiento de las afecciones para las cuales Ofev® está indicado.

La dosis recomendada de Ofev® es 150 mg dos veces al día con un intervalo de aproximadamente 12 horas entre sí.

No debe excederse la dosis diaria máxima recomendada de 300 mg.

Acta No. 16 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



## Ajustes de la dosis

Además de la instauración de tratamiento sintomático, en el caso de corresponder, el manejo de las reacciones adversas de Ofev® podría incluir la reducción de la dosis y la interrupción temporaria de la administración del fármaco hasta que la reacción adversa en cuestión se haya resuelto a un nivel que permita la continuación del tratamiento. El tratamiento con Ofev® podrá reanudarse con la dosis completa (150 mg dos veces al día) o con una dosis reducida (100 mg dos veces al día). Si el paciente no tolera el régimen de 100 mg dos veces al día, debe interrumpirse el tratamiento con Ofev®.

En el caso de interrupciones a raíz de elevaciones de la transaminasa (AST o ALT) > 3 veces el límite normal superior (ULN), una vez que las transaminasas hayan retornado a los valores iniciales, el tratamiento con Ofev® podrá reiniciarse en una dosis reducida (100 mg dos veces al día), que luego podrá incrementarse hasta llegar a la dosis completa (150 mg dos veces al día).

## Poblaciones especiales

### Población pediátrica

La seguridad y la eficacia de Ofev® en pacientes pediátricos no han sido estudiadas en estudios clínicos.

### Pacientes de edad avanzada (≥ 65 años)

No se observaron diferencias en general en lo que respecta a la seguridad y la eficacia en los pacientes de edad avanzada en comparación con los pacientes menores de 65 años. No se requiere ajuste de la dosis inicial en función de la edad del paciente

### Raza

Sobre la base de los análisis de farmacocinética poblacional, no se requiere a priori ningún ajuste de la dosis de Ofev®. Son limitados los datos de seguridad disponibles en relación con los pacientes de raza negra.”

### Peso corporal

Sobre la base de los análisis de farmacocinética poblacional, no se requiere a priori ningún ajuste de la dosis de Ofev®

### Insuficiencia renal

Menos del 1 % de una dosis única de nintedanib se elimina a través de los riñones (véase la sección Farmacocinética). No se requiere un ajuste de la dosis inicial en los pacientes con insuficiencia renal leve a moderada. La seguridad, la eficacia y la farmacocinética de nintedanib no han sido estudiadas en pacientes con insuficiencia renal grave (depuración de creatinina: CrCL < 30 ml/min)

### Insuficiencia hepática

Nintedanib se elimina primordialmente a través de la excreción por vía biliar/fecal (> 90 %). La exposición aumentó en pacientes con insuficiencia hepática (Child Pugh A, Child Pugh B)

En pacientes con insuficiencia hepática leve (Child Pugh A), la dosis recomendada de Ofev® es 100 mg dos veces al día con un intervalo de aproximadamente 12 horas entre sí.



Debe considerarse la interrupción o suspensión del tratamiento para el manejo de las reacciones adversas en pacientes con insuficiencia hepática leve (Child Pugh A). La seguridad y la eficacia de nintedanib no han sido investigadas en pacientes con insuficiencia hepática clasificada como Child Pugh B o C. No se recomienda el tratamiento con Ofev® en los pacientes con insuficiencia hepática moderada (Child Pugh B) o grave (Child Pugh C)

#### Modo de administración

Las cápsulas de Ofev® deben tomarse por vía oral, preferentemente con alimentos; deben tragarse enteras con agua y no deben masticarse ni triturarse. En el caso de omitirse una dosis, la administración debe reanudarse en el siguiente momento programado según la dosis recomendada. En el caso de omitirse una dosis, no debe administrarse una dosis adicional.

#### Nuevas precauciones y advertencias:

#### Advertencias Y Precauciones Especiales

Riesgo de hipertensión, alteración del intervalo QT y reacciones de hipersensibilidad.  
Trastornos gastrointestinales

#### Diarrea

En los estudios clínicos (véase la sección Estudios clínicos), la diarrea fue el evento gastrointestinal informado con mayor frecuencia. En la mayoría de los pacientes, el evento fue de intensidad leve a moderada y se produjo dentro de los primeros 3 meses de tratamiento. En los estudios INPULSIS realizados en pacientes con FPI, se informó diarrea en el 62,4 % versus el 18,4 % de los pacientes tratados con Ofev® y placebo, respectivamente. La diarrea condujo a una reducción de la dosis de Ofev® en el 10,7 % de los pacientes y a la interrupción de Ofev® en el 4,4 % de los pacientes. En el estudio SENSICIS realizado en pacientes con SSc-ILD, se informó diarrea en el 75,7 % versus el 31,6 % de los pacientes tratados con Ofev® y placebo, respectivamente. La diarrea condujo a una reducción de la dosis de Ofev® en el 22,2 % de los pacientes y a la interrupción de Ofev® en el 6,9 % de los pacientes

La diarrea debe tratarse ante la aparición de los primeros síntomas con hidratación adecuada y con medicamentos antidiarreicos, p. ej., loperamida, y puede requerir la interrupción del tratamiento. El tratamiento con Ofev® podrá reanudarse en una dosis reducida (100 mg dos veces al día) o en la dosis completa (150 mg dos veces al día). En el caso de que persista un cuadro de diarrea grave a pesar del tratamiento sintomático, deberá interrumpirse el tratamiento con Ofev®.

#### Náuseas y vómitos

Las náuseas y los vómitos fueron eventos adversos informados con frecuencia. En la mayoría de los pacientes con náuseas y vómitos, el evento fue de intensidad leve a moderada. En los estudios INPULSIS, las náuseas condujeron a la interrupción del tratamiento con Ofev® en el 2,0 % de los pacientes y los vómitos condujeron a la interrupción de este fármaco en el 0,8 % de los pacientes. En el estudio SENSICIS, la frecuencia de náuseas y vómitos que causaron la interrupción del tratamiento con Ofev® fue del 2,1 % y 1,4 %, respectivamente.

Si los síntomas persisten a pesar de haberse instaurado un tratamiento de soporte adecuado (lo que incluye tratamiento antiemético), puede ser necesario implementar una reducción de la dosis o la interrupción del tratamiento. El tratamiento podrá reanudarse en una dosis reducida (100 mg dos veces al día) o en la dosis completa (150 mg dos veces al día). Ante la presencia de síntomas graves que persistan, deberá interrumpirse el tratamiento con Ofev®.

Acta No. 16 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La diarrea y los vómitos pueden producir deshidratación con o sin desequilibrio electrolítico, lo que podría conducir a un deterioro de la función renal.

#### Función hepática

La seguridad y la eficacia de Ofev® no han sido estudiadas en pacientes con insuficiencia hepática moderada (Child Pugh B) o grave (Child Pugh C). Por lo tanto, no se recomienda el tratamiento con Ofev® en dichos pacientes.

Sobre la base de que existe una mayor exposición, es posible que los pacientes con insuficiencia hepática leve (Child Pugh A) corran más riesgos de sufrir eventos adversos. Los pacientes con insuficiencia hepática leve (Child Pugh A) deben tratarse con una dosis reducida de Ofev®.

Se han observado casos de lesión hepática producida por medicamentos con el tratamiento con nintedanib. En el período posterior a la comercialización, se han informado casos serios y casos no serios de lesión hepática producida por el medicamento, incluso lesión hepática grave con desenlace mortal. La mayoría de los eventos hepáticos ocurren dentro de los primeros tres meses de tratamiento. Por lo tanto, deben determinarse los niveles de bilirrubina y transaminasas hepáticas al iniciarse el tratamiento con Ofev®, a intervalos periódicos durante los primeros tres meses de tratamiento y luego a intervalos periódicos (p. ej., en cada visita del paciente) o según esté clínicamente indicado.

Las elevaciones de las enzimas hepáticas (ALT, AST, ALKP, gamma glutamiltransferasa (GGT)) y de los valores de bilirrubina fueron reversibles con la reducción de la dosis o la interrupción del tratamiento, en la mayoría de los casos.

En el caso de detectarse elevaciones de las transaminasas (AST o ALT) > 3 veces el límite normal superior (ULN), se recomienda la reducción de la dosis o la interrupción del tratamiento con Ofev® y el monitoreo estrecho del paciente. Una vez que las transaminasas hayan retornado a los valores iniciales, el tratamiento con Ofev® podrá incrementarse nuevamente a la dosis completa (150 mg dos veces al día) o bien reiniciarse en una dosis reducida (100 mg dos veces al día), que luego podrá incrementarse hasta llegar a la dosis completa. Si alguna de estas elevaciones en los parámetros de la función hepática estuviera asociada con signos o síntomas clínicos de lesión hepática, p. ej., ictericia, deberá interrumpirse en forma definitiva el tratamiento con Ofev®. Deben investigarse las causas alternativas de las elevaciones de las enzimas hepáticas.

Los pacientes con bajo peso corporal (< 65 kg), los de raza asiática y las mujeres tienen un mayor riesgo de elevaciones de las enzimas hepáticas.

La exposición a nintedanib se incrementó de manera lineal en función de la edad de los pacientes, lo que también puede dar lugar a un mayor riesgo de desarrollar elevaciones de las enzimas hepáticas.

Se recomienda un monitoreo estrecho en los pacientes que presenten estos factores de riesgo.

#### Hemorragia

La inhibición del VEGFR podría estar asociada con un mayor riesgo de sangrado. En los estudios clínicos con Ofev®, la frecuencia de pacientes que tuvieron eventos adversos de sangrado fue ligeramente más alta en el grupo tratado con Ofev® (10,3 % para INPULSIS; 11,1 % para SENSCIS) que en el grupo tratado con placebo (7,8 % para INPULSIS; 8,3 % para SENSCIS). La epistaxis no seria fue el evento hemorrágico informado con mayor frecuencia. En los estudios INPULSIS, los eventos hemorrágicos serios se produjeron con frecuencias bajas y similares en los 2 grupos de tratamiento (placebo: 1,4 %; Ofev®: 1,3 %).



En el estudio SENSICIS, los eventos hemorrágicos serios se produjeron con frecuencias bajas en ambos grupos de tratamiento (placebo: 0,7 %; Ofev®: 1,4 %)

Los pacientes que tenían un riesgo conocido de sangrado, lo que incluye a los pacientes con una predisposición hereditaria al sangrado o los pacientes que estaban recibiendo una dosis completa de tratamiento anticoagulante, no fueron incluidos en los estudios clínicos. Por lo tanto, el tratamiento con Ofev® en estos pacientes podrá implementarse únicamente en el caso de que el beneficio previsto supere el potencial riesgo implicado. En el período posterior a la comercialización, se han observado eventos hemorrágicos serios y no serios, algunos de los cuales resultaron mortales

#### Eventos tromboembólicos arteriales

Los pacientes con antecedentes recientes de infarto de miocardio o accidente cerebrovascular fueron excluidos de los estudios clínicos.

En los estudios INPULSIS, los eventos tromboembólicos arteriales fueron eventos infrecuentes: se informaron en el 0,7 % de los pacientes en el grupo tratado con placebo y en el 2,5 % de los pacientes en el grupo de tratamiento con Ofev®.

Mientras que los eventos adversos que reflejan una cardiopatía isquémica estuvieron equilibrados entre el grupo tratado con Ofev® y el grupo tratado con placebo, hubo un mayor porcentaje de pacientes que tuvieron infartos de miocardio en el grupo que recibió tratamiento con Ofev® (1,6 %) en comparación con el grupo que recibió placebo (0,5 %).

En el estudio SENSICIS, los eventos tromboembólicos arteriales fueron eventos infrecuentes: se informaron en el 0,7 % de los pacientes en el grupo tratado con placebo y en el 0,7 % de los pacientes en el grupo de tratamiento con Ofev®. El infarto de miocardio se observó con frecuencia baja en el grupo tratado con placebo (0,7 %) y no se observó en el grupo tratado con Ofev®

Debe tenerse precaución al tratar pacientes con riesgo cardiovascular incrementado, lo que incluye enfermedad coronaria conocida. Debe considerarse la interrupción del tratamiento en los pacientes que desarrollen signos o síntomas de isquemia de miocardio aguda.

#### Tromboembolia venosa

En los estudios clínicos, no se observó ningún riesgo incrementado de tromboembolia venosa en los pacientes tratados con Ofev®. Debido al mecanismo de acción de nintedanib, los pacientes podrían tener un mayor riesgo de padecer eventos tromboembólicos.

#### Perforaciones gastrointestinales

En los estudios clínicos, no se observó ningún riesgo incrementado de perforación gastrointestinal en los pacientes tratados con Ofev®. Debido al mecanismo de acción de nintedanib, los pacientes podrían tener un mayor riesgo de padecer eventos de perforación gastrointestinal. Se han informado casos de perforaciones gastrointestinales (algunos mortales) en el período posterior a la comercialización. Debe tenerse especial cuidado al tratar a pacientes con una cirugía abdominal previa, antecedentes recientes de perforación de un órgano hueco, antecedentes de úlcera péptica, enfermedad diverticular o que estén recibiendo tratamiento concomitante con corticosteroides o AINEs. Por lo tanto, debe dejarse transcurrir un mínimo de 4 semanas luego de una cirugía mayor, lo que incluye una cirugía abdominal, antes de iniciar la administración de Ofev®. El tratamiento con Ofev® debe suspenderse definitivamente en los pacientes que desarrollen una perforación gastrointestinal.



## Complicaciones de la cicatrización de las heridas

Sobre la base de su mecanismo de acción, nintedanib podría dificultar la normal cicatrización de las heridas. No se observó un aumento de la frecuencia de problemas de cicatrización de las heridas en los estudios clínicos. No se llevó a cabo ningún estudio específico en el que se investigara el efecto de nintedanib sobre la cicatrización de las heridas. Por lo tanto, el tratamiento con Ofev® debe ser iniciado, o reanudado en el caso de haber sido suspendido por una intervención quirúrgica, tras la confirmación de una correcta cicatrización de las heridas sobre la base del criterio clínico.

## Uso En Poblaciones Específicas

### Embarazo, lactancia y fertilidad

#### Anticoncepción

Nintedanib puede causar daño fetal. Debe advertirse a las mujeres con potencial para procrear que eviten quedar embarazadas mientras reciben tratamiento con Ofev® y que deben usar métodos anticonceptivos altamente eficaces durante el tratamiento con Ofev® y hasta cumplidos al menos 3 meses desde la última dosis de este fármaco. Actualmente se desconoce si nintedanib puede reducir la eficacia de los anticonceptivos hormonales y, por ende, las mujeres que usen tales anticonceptivos deben agregar un método de barrera

#### Embarazo

No existe información sobre el uso de Ofev® en las mujeres embarazadas; sin embargo, los estudios preclínicos en animales han confirmado la toxicidad para la reproducción con este fármaco. Dado que nintedanib puede causar daño fetal también en los seres humanos, este fármaco no debe ser utilizado durante el embarazo, y deben realizarse pruebas de embarazo antes del inicio del tratamiento con Ofev® y durante el tratamiento, según corresponda.

Se debe indicar a las pacientes que deben notificar a su médico o farmacéutico si quedaran embarazadas durante el tratamiento con Ofev®.

Si la paciente quedara embarazada mientras está recibiendo Ofev®, debe interrumpirse el tratamiento y la paciente deberá ser asesorada sobre el potencial riesgo para el feto.

#### Lactancia

No existe información sobre la eliminación de nintedanib y sus metabolitos en la leche humana.

Los estudios preclínicos indicaron que se segregaron pequeñas cantidades de nintedanib y sus metabolitos ( $\leq 0,5$  % de la dosis administrada) en la leche de las ratas en período de lactancia

No se puede excluir la posibilidad de un riesgo para los neonatos/lactantes. Debe suspenderse la lactancia durante el tratamiento con Ofev®

#### Fertilidad

Sobre la base de las investigaciones preclínicas, no existe evidencia de que este fármaco afecte la fertilidad masculina. A partir de los estudios de toxicidad de administración crónica y subcrónica, no existe evidencia de que la fertilidad en las ratas hembras se vea afectada en un nivel de exposición sistémica comparable al observado con la dosis recomendada máxima en los seres humanos (MRHD), de 150 mg dos veces al día

Acta No. 16 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



## Efectos sobre la capacidad para conducir vehículos y operar maquinaria

No se han llevado a cabo estudios de los efectos de este fármaco sobre la capacidad para conducir vehículos y operar maquinaria.

Debe indicarse a los pacientes que deben tener precaución al conducir vehículos u operar maquinaria durante el tratamiento con Ofev®

### Nuevas reacciones adversas

### Resumen del perfil de seguridad

Ofev® ha sido estudiado en estudios clínicos en los que participaron 1529 pacientes con fibrosis pulmonar idiopática (FPI) y 576 pacientes con enfermedad pulmonar intersticial asociada a esclerosis sistémica (SSc-ILD).

Los datos de seguridad que se brindan a continuación están basados en lo siguiente:

- Dos estudios aleatorizados, doble ciego, comparativos con placebo, de fase III, en los que se comparó el tratamiento con Ofev® 150 mg dos veces al día con placebo durante 52 semanas (INPULSIS-1 e INPULSIS-2) y en los que participaron 1061 pacientes con FPI.
- Un estudio aleatorizado, doble ciego, comparativo con placebo, de fase III, en el que se comparó el tratamiento con Ofev® 150 mg dos veces al día con placebo durante al menos 52 semanas y en el que participaron 576 pacientes con SSc-ILD (SENSCIS).
- Los datos observados durante la experiencia posterior a la comercialización. En los estudios clínicos, los eventos adversos asociados con el uso de ofev® informados con mayor frecuencia fueron diarrea, náuseas y vómitos, dolor abdominal, disminución del apetito, descenso de peso y elevación de las enzimas hepáticas.

Acta No. 16 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

Para el manejo de las reacciones adversas seleccionadas, véase la sección advertencias y precauciones especiales

Resumen de reacciones adversas

| Terminología de la clasificación por sistema y órgano del MedDRA | Reacciones adversas de nintedanib                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
|------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Trastornos gastrointestinales                                    | <b>Diarrea</b><br><b>Vómitos</b><br><b>Náuseas</b><br><b>Dolor abdominal</b><br><b>Pancreatitis</b> [59]                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| Trastornos hepatobiliares                                        | <b>Lesión hepática producida por medicamentos</b> [24]<br><b>Elevación de las enzimas hepáticas</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• Elevación de la alanina aminotransferasa (ALT)</li><li>• Elevación de la aspartato aminotransferasa (AST)</li><li>• Elevación de la fosfatasa alcalina en sangre (ALKP)</li><li>• Elevación de la gamma glutamiltransferasa (GGT)</li></ul> <b>Hiperbilirrubinemia</b> |
| Trastornos vasculares                                            | <b>Hipertensión</b><br><b>Sangrado</b> <sup>1,2</sup> [59]                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| Trastornos de la sangre y del sistema linfático                  | <b>Trombocitopenia</b> [56]                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| Trastornos del metabolismo y de la nutrición                     | <b>Disminución del apetito</b><br><b>Descenso de peso</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo                    | <b>Exantema, Prurito</b> [58]                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |

El término representa un grupo de eventos que describen un concepto médico más amplio que una única afección o término preferente del MedDRA.

Los eventos hemorrágicos serios y no serios, algunos de los cuales resultaron mortales, se han observado en el período posterior a la comercialización.

Nuevas interacciones:

Glicoproteína P (P-gp)

Nintedanib es un sustrato de la P-gp. La coadministración con ketoconazol, un inhibidor potente de la P-gp, incrementó la exposición a nintedanib por un factor de 1,61 sobre la base del AUC y por un factor de 1,83 sobre la base de la C<sub>máx</sub> en un estudio de interacciones medicamentosas específico

En un estudio de interacciones medicamentosas realizado con rifampicina, un potente inductor de la P-gp, la exposición a nintedanib se redujo a un 50,3 % sobre la base del AUC y a un 60,3 % sobre la base de la C<sub>máx</sub> ante la coadministración con rifampicina en comparación con la administración de nintedanib solo

Si se coadministran junto con Ofev®, los inhibidores potentes de la P-gp (p. ej., ketoconazol o eritromicina) pueden incrementar la exposición a nintedanib. En tales casos, debe implementarse un control estrecho de los pacientes a fin de determinar la tolerabilidad a nintedanib. El manejo de las reacciones adversas puede requerir la reducción de la dosis o bien la suspensión temporaria o definitiva del tratamiento con Ofev®

Los inductores potentes de la P-gp (p. ej., rifampicina, carbamazepina, fenitoína y hierba de San Juan) pueden reducir la exposición a nintedanib. Debe considerarse la elección de otra medicación concomitante alternativa que tenga un potencial de inducción de la P-gp nulo o mínimo.



Se recomienda que Ofev® se administre con alimentos

#### Enzimas del citocromo (CYP)

Sólo una pequeña parte de la biotransformación de nintedanib involucró las vías del CYP. Nintedanib y sus metabolitos, la fracción ácido libre BIBF 1202 y su glucurónido BIBF 1202 glucurónido, no inhibieron ni indujeron las enzimas del CYP en los estudios preclínicos. Por lo tanto, se considera que la probabilidad de que se produzcan interacciones medicamentosas con nintedanib basadas en el metabolismo del CYP es baja.

#### Coadministración con otros fármacos

La coadministración de nintedanib junto con bosentán no alteró la farmacocinética de Nintedanib

No se exploró el potencial de interacciones de nintedanib con los anticonceptivos hormonales.

**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 relevancia clínica de la diferencia encontrada en la capacidad vital forzada (40.95 mL; 1,15%) luego de un año de tratamiento, que, si bien es estadísticamente significativa, no se refleja en la evaluación de la calidad de vida. Adicionalmente, el interesado debe presentar evaluaciones de calidad de vida más integrales que logren tener en cuenta los efectos adversos mas conocidos del medicamento.

#### 3.4.1.7 VIMPAT® 10 MG/ML SOLUCIÓN ORAL

Expediente : 20036706  
Radicado : 20191152718  
Fecha : 09/08/2019  
Interesado : Laboratorios Biopas S.A.

Composición: Cada 100mL contiene 1000mg de Lacosamida

Forma farmacéutica: Solución oral

#### Indicaciones:

Vimpat® está indicado como

- Monoterapia en el tratamiento de las crisis parciales en pacientes con epilepsia de 16 años de edad o mayores.
- Terapia adjunta en el tratamiento de las crisis parciales con o sin generalización secundaria en pacientes con epilepsia de 16 años de edad o mayores.

#### Contraindicaciones:

Contraindicaciones: reacciones de hipersensibilidad a la lacosamida o a cualquiera de los excipientes. Pacientes con alteraciones auriculoventriculares (segundo o tercer grado de bloqueo av). Precauciones y advertencias: \* mareo: el tratamiento con lacosamida ha sido asociado con el mareo, el cual podría aumentar con la presencia de lesiones o caídas accidentales. Por lo tanto, debe recomendarse a los pacientes que tengan precaución hasta que se familiaricen con los efectos potenciales de la medicina. \* ritmo y conducción cardíaca: en los estudios clínicos se ha observado prolongación del intervalo pr con el uso de lacosamida. Lacosamida debe ser utilizada con precaución en pacientes con problemas de

Acta No. 16 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



conducción o enfermedad cardíaca severa, tales como historial de infarto al miocardio o insuficiencia cardíaca. [nota para países: debe incluirse un ecg antes y después del inicio del tratamiento con lacosamida.] En la experiencia post-comercialización se ha reportado un bloqueo av de segundo grado o mayor. En los ensayos controlados con placebo de lacosamida en pacientes con epilepsia no se reportó fibrilación atrial o palpitaciones; sin embargo, ambas situaciones se han reportado en ensayos de etiqueta abierta de epilepsia y en la experiencia post-comercialización. Los pacientes deben conocer los síntomas del bloqueo av de segundo grado o mayor (e.g. Pulso lento o irregular, sensación de desorientación y desmayo) y los síntomas de fibrilación atrial y palpitaciones (e.g. Palpitaciones, pulso rápido o irregular, falta de aliento). En caso de que aparezca alguno de estos síntomas, los pacientes deben acudir con su médico. \* pensamientos y comportamiento suicida: en los pacientes tratados con agentes antiepilépticos se han reportado pensamientos y comportamiento suicida con varias indicaciones. Un meta-análisis de los ensayos aleatorios, controlado con placebo de los medicamentos antiepilépticos también mostró un aumento pequeño en el riesgo de padecer pensamientos o comportamiento suicida. El mecanismo de este riesgo no es conocido y los datos disponibles no excluyen la posibilidad de que el riesgo de la lacosamida aumente. Por lo tanto, los pacientes deben ser monitoreados para detectar signos de pensamiento o comportamiento suicida y debe considerarse un tratamiento adecuado. Los pacientes (y las personas que cuidan a los pacientes) deben ser aconsejados para que acudan al médico en caso de presentar signos de pensamientos o comportamiento suicida. El jarabe y la solución oral de lacosamida contienen aspartame, una fuente de fenilalanina, que podría ser dañino para las personas con fenilcetonuria

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

- Modificación de indicaciones
- Modificación de dosificación / grupo etario
- Modificación de contraindicaciones
- Modificación de reacciones adversas
- Modificación de interacciones
- Inserto versión Julio 2019 CCDS Lacosamida c2015-034+c2016-010+c2017-017+c2018-009 Ind. Ped.
- Información para prescribir versión Julio 2019 CCDS Lacosamida c2015-034+c2016-010+c2017-017+c2018-009 Ind. Ped.

Nuevas indicaciones:

Vimpat ® está indicado en el tratamiento de las crisis de inicio parcial en pacientes con epilepsia de 4 años de edad y mayores.

Nueva dosificación / grupo etario

Posología Y Administración

Posología

Adultos

Niños o adolescentes pesando más de 50 Kg

- Monoterapia

Monoterapia inicial

Pacientes que actualmente no están recibiendo tratamiento con medicamentos antiepilépticos pueden iniciar la monoterapia con lacosamida.

Acta No. 16 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La dosis inicial recomendada es de 100 mg dos veces al día (200 mg/día) la cual se debe aumentar a una dosis terapéutica de 150 mg dos veces al día (300 mg/día) después de una semana.

Dependiendo de la respuesta y tolerabilidad, la dosis se puede incrementar adicionalmente en intervalos semanales en 50 mg dos veces al día (100 mg/día), hasta una dosis diaria de mantenimiento recomendada máxima de 200 mg dos veces al día (400 mg/día).

- **Conversión a la monoterapia**

Para los pacientes que se convertirán a la monoterapia con lacosamida, la dosis inicial recomendada es de 100 mg dos veces al día (200 mg/día) la cual se debe aumentar a una dosis terapéutica de 150 mg dos veces al día (300 mg/día) después de una semana.

Dependiendo de la respuesta y tolerabilidad, la dosis se puede incrementar adicionalmente en intervalos semanales en 50 mg dos veces al día (100 mg/día), hasta una dosis diaria de mantenimiento recomendada máxima de 200 mg dos veces al día (400 mg/día).

La dosis diaria de mantenimiento recomendada se debe mantener al menos durante 3 días antes de iniciar la conversión a la monoterapia con lacosamida. Se recomienda un retiro gradual del medicamento antiepiléptico concomitante durante al menos 6 semanas. Si el paciente recibe más de un medicamento antiepiléptico, los medicamentos antiepilépticos se deben retirar de forma secuencial.

No se han establecido la seguridad y eficacia de la lacosamida para la conversión simultánea a la monoterapia a partir de dos o más medicamentos antiepilépticos concomitantes.

- **Terapia de adición**

La dosis de inicio recomendada es de 50 mg dos veces al día, la cual deberá incrementarse a una dosis terapéutica inicial de 100 mg dos veces al día después de una semana.

Dependiendo de la respuesta y tolerabilidad, la dosis de mantenimiento se puede aumentar adicionalmente en 50 mg dos veces al día cada semana, hasta un máximo recomendado de dosis diaria de 400 mg (200 mg dos veces al día).

**Inicio del tratamiento con lacosamida con una dosis de carga**

El tratamiento con lacosamida (monoterapia inicial, conversión a la monoterapia y terapia de adición) también se puede iniciar el tratamiento con lacosamida con una única dosis de carga de 200 mg, seguida aproximadamente 12 horas más tarde por un régimen de dosis de mantenimiento de 100 mg dos veces al día (200 mg/día). En los pacientes, se puede iniciar una dosis de carga en situaciones en las que el médico determine que está garantizada la consecución rápida de la concentración plasmática de lacosamida en el estado estacionario y el efecto terapéutico. La dosis de carga debe administrarse bajo supervisión médica teniendo en cuenta el potencial para aumentar la incidencia de reacciones adversas en el Sistema Nervioso Central (SNC). La administración de una dosis de carga no ha sido estudiada en condiciones agudas como estado epiléptico.

Dependiendo de la respuesta y la tolerabilidad, la dosis de mantenimiento puede posteriormente incrementarse en 50 mg dos veces al día cada semana, hasta una dosis diaria máxima recomendada de 400 mg (200 mg dos veces al día).

**Descontinuación**

De acuerdo a la práctica clínica actual, en caso de que se deba descontinuar el uso de lacosamida, se recomienda que esto sea hecho gradualmente (por ejemplo, la dosis debe irse disminuyendo en 200 mg/semana).

**Método de Administración**

Vimpat® se debe administrar dos veces al día.

Acta No. 16 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



El tratamiento con Vimpat® se puede iniciar ya sea por vía oral o por vía endovenosa.

Vimpat® puede tomarse con o sin alimentos.

Lacosamida solución oral viene con una copa dosificadora con marcas graduadas, una jeringa para uso oral de 10 mL con un adaptador e instrucciones para su uso.

#### Poblaciones Especiales

Uso en pacientes en edad avanzada: No es necesario realizar reducción de las dosis en pacientes de edad avanzada. La experiencia con lacosamida en pacientes de edad avanzada con epilepsia es limitada. La depuración renal disminuida que se asocia a la edad con un aumento en los niveles del Área Bajo la Curva (ABC) debe considerarse en este tipo de pacientes.

Uso en pacientes con insuficiencia renal: En pacientes adultos y pediátricos con insuficiencia renal leve y moderada ( $CL_{CR} > 30$  mL/min) no es necesario un ajuste de la dosis. En pacientes pediátricos que pesan 50 Kg o más y en adultos con una insuficiencia renal leve o moderada, se puede considerar una dosis de carga de 200 mg, pero un incremento de la dosis superior a ( $> 200$  mg diarios) se debe realizar con precaución. En pacientes pediátricos que pesan 50 Kg o más y adultos con insuficiencia renal grave ( $CL_{CR} \leq 30$  mL/min) y en pacientes con enfermedad renal terminal se recomienda una dosis máxima de mantenimiento de 250 mg/día. En estos pacientes, la titulación de la dosis se debe realizar con precaución. Si está indicada una dosis de carga, en la primera semana se debe usar una dosis inicial de 100 mg seguida por un régimen de 50 mg dos veces al día. En pacientes pediátricos que pesan menos de 50 Kg con insuficiencia renal grave ( $CL_{CR} \leq 30$  mL/min) y en aquellos con enfermedad terminal se recomienda una reducción del 25% de la dosis máxima.

En todos los pacientes que requieran hemodiálisis se recomienda un suplemento de hasta el 50% de la dosis diaria dividida inmediatamente después de finalizar la hemodiálisis.

El tratamiento de los pacientes con enfermedad renal terminal debe hacerse con precaución debido a la escasa experiencia clínica y a la acumulación de un metabolito (sin actividad farmacológica conocida).

Uso en pacientes con insuficiencia hepática: Se recomienda una dosis máxima de 300 mg/día en pacientes pediátricos que pesan 50 Kg o más y adultos con insuficiencia hepática de leve a moderada. El ajuste de la dosis en estos pacientes debe llevarse a cabo con precaución teniendo en cuenta la coexistencia de insuficiencia renal. En adolescentes y adultos que pesan 50 Kg o más, se puede considerar una dosis de carga de 200 mg, pero se debe realizar con precaución un incremento de la dosis superior a ( $> 200$  mg diarios).

Basándose en los datos obtenidos en adultos, en pacientes pediátricos que pesan menos de 50 Kg con insuficiencia hepática de leve a moderada se debe aplicar una reducción del 25% de la dosis máxima.

No se ha evaluado la farmacocinética de lacosamida en pacientes con insuficiencia hepática grave.

Lacosamida se debe administrar a pacientes con insuficiencia hepática severa sólo cuando los beneficios terapéuticos compensen los posibles riesgos, la dosificación y administración necesita ser ajustada con cuidado observando los síntomas del paciente.

Pacientes pediátricos (de 4 años a menores de 17 años de edad):

#### Monoterapia y Terapia de Adición

La dosis recomendada para pacientes pediátricos de 4 años a menores de 17 años de edad se incluye en la Tabla 1. En pacientes pediátricos de 4 años a menores de 17 años de edad, el régimen posológico recomendado depende del peso corporal y solo se recomienda ser administrado por vía oral. La dosis debe aumentarse en función de la respuesta clínica y la

Acta No. 16 de 2019 SEMNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

tolerabilidad, a no más de una vez por semana. Los incrementos de titulación no deben exceder a los mostrados en la Tabla 1.

La dosis en adolescentes o niños de 50 Kg o más es la misma que en adultos (ver arriba).

Tabla 1: Dosis recomendada para pacientes pediátricos de 4 años en adelante\*

| Edad y peso corporal                                   | Dosis inicial                           | Régimen de titulación                                              | Dosis de mantenimiento                                                                                                                                                            |
|--------------------------------------------------------|-----------------------------------------|--------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Pacientes pediátricos que pesan 50 Kg o más            | 50 mg dos veces al día (100 mg por día) | Incrementos de 50 mg dos veces al día (100 mg por día) cada semana | <b>Monoterapia:</b><br>150 mg a 200 mg dos veces al día (300 mg a 400 mg por día)<br><br><b>Terapia de Adición:</b><br>100 mg a 200 mg dos veces al día (200 mg a 400 mg por día) |
| Pacientes pediátricos que pesan 30 Kg o menos de 50 Kg | 1 mg/Kg dos veces al día (2 mg/Kg/día)  | Incrementos de 1 mg/Kg dos veces al día (2 mg/Kg/día) cada semana  | 2 mg/Kg a 4 mg/Kg dos veces al día (4 mg/Kg/día a 8 mg/Kg/día)                                                                                                                    |
| Pacientes pediátricos que pesan 11 Kg o menos de 30 Kg | 1 mg/Kg dos veces al día (2 mg/Kg/día)  | Incrementos de 1 mg/Kg dos veces al día (2 mg/Kg/día) cada semana  | 3 mg/Kg a 6 mg/Kg dos veces al día (6 mg/Kg/día a 12 mg/Kg/día)                                                                                                                   |

\*cuando no se especifica, la dosificación es la misma para la monoterapia y la terapia de adición.

Dosis de carga

No se ha estudiado la dosis de carga en niños.

Sin embargo, en adolescentes o niños con un peso de 50 Kg o mayor, el tratamiento con lacosamida también se puede iniciar con una dosis de carga única. La dosificación es la misma que en los adultos (ver arriba). Una dosis de carga se debe administrar bajo supervisión médica considerando la farmacocinética de la lacosamida (ver sección 11.2 Propiedades farmacocinéticas), y el potencial de incidencia aumentado derivado de las reacciones adversas del SNC (ver sección 9. REACCIONES ADVERSAS). La administración de una dosis de carga no se ha estudiado en condiciones agudas tales como un estado epiléptico.

Nuevas contraindicaciones

Reacciones de hipersensibilidad a la lacosamida o a cualquiera de los excipientes.

Pacientes con alteraciones auriculoventriculares (bloqueo AV de segundo o tercer grado).

Embarazo, lactancia, niños menores de 4 años.

Nuevas reacciones adversas

Estudios clínicos

- Panorama General

Con base en el análisis del conjunto de datos de los estudios clínicos controlados en la terapia de adición con placebo en 1,308 pacientes con crisis parciales, un total de 61.9% de los pacientes aleatorizados a lacosamida y un 35.2% de los pacientes aleatorizados a placebo reportaron por lo menos 1 reacción adversa.



Las reacciones adversas más frecuentemente reportadas en los pacientes tratados con lacosamida fueron mareo, cefalea, náusea y diplopía. Estas por lo general se presentaron con una intensidad de leve a moderada. Algunas de ellas estaban relacionadas con la dosis administrada y mejoraron al reducir la dosis. La incidencia y severidad de las reacciones adversas relacionadas al SNC y al tracto gastrointestinal generalmente disminuyeron con el tiempo.

En todos estos estudios controlados, la tasa de discontinuación debido a reacciones adversas fue del 12.2% para los pacientes aleatorizados a lacosamida y del 1.6% para los pacientes aleatorizados a placebo. La reacción adversa más común que resultó en discontinuación del tratamiento con lacosamida fue el mareo.

El perfil de seguridad de la lacosamida reportado en el estudio clínico de la conversión a la monoterapia fue similar al perfil de seguridad reportado de los estudios clínicos combinados controlados con placebo en la terapia de adición. La tasa de discontinuación debido a reacciones adversas fue del 16.2% para los pacientes asignados aleatoriamente a lacosamida a las dosis recomendadas de 300 y 400 mg/día. La reacción adversa más común que dio lugar a la suspensión de la terapia con lacosamida fue el mareo. El mareo, dolor de cabeza, náusea, somnolencia y fatiga fueron todos reportados con incidencias menores durante la fase de retiro del medicamento antiepiléptico y la fase de monoterapia en comparación con la fase de titulación.

Con base en el análisis de los datos de un estudio clínico de no-inferioridad de la monoterapia, el cual compara la lacosamida con carbamazepina de Liberación Controlada (LC), las reacciones adversas más comunes para lacosamida fueron dolor de cabeza y mareo. La tasa de discontinuación debida a las reacciones adversas fue del 10.6% para los pacientes aleatorizados a lacosamida y del 15.6% para los pacientes aleatorizados a carbamazepina LC.

#### Listado de Reacciones Adversas

La lista a continuación muestra las frecuencias de reacciones adversas clasificadas por órganos y sistemas, las cuales han sido reportadas en los estudios clínicos. Las frecuencias se definen de la siguiente manera: muy frecuente ( $\geq 1/10$ ), frecuente ( $\geq 1/100$  a  $<1/10$ ), poco frecuente ( $\geq 1/1,000$  a  $< 1/100$ ). Dentro de cada uno de los grupos de frecuencia, los efectos no deseables se presentan en orden decreciente de seriedad.

- Trastornos psiquiátricos.  
Frecuente: Depresión, estado de confusión, insomnio.
- Trastornos del sistema nervioso.  
Muy frecuente: Mareo, cefalea.  
  
Frecuente: Trastornos cognitivos, nistagmo, trastornos del balance, coordinación anormal, trastornos de la memoria, temblor, somnolencia, disartria, trastornos de la atención, hipoestesia, parestesia.  
  
Poco frecuente: Síncope.
- Trastornos oftalmológicos.  
Muy frecuente: Diplopía.  
  
Frecuente: Visión borrosa.
- Trastornos del oído y el laberinto.  
Frecuente: Vértigo, tinnitus.
- Trastornos del tracto gastrointestinal.  
Muy frecuente: Náusea.  
  
Frecuente: Vómito, constipación, flatulencia, dispepsia, boca seca, diarrea.

Acta No. 16 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo.  
Frecuente: Prurito.
- Trastornos de los tejidos músculo esquelético y conectivo.  
Frecuente: Espasmos musculares.
- Trastornos generales y condiciones del sitio de administración.  
Frecuente: Alteraciones de la marcha, astenia, fatiga, irritabilidad, sensación de embriaguez.
- Lesiones, envenenamiento y complicaciones de los procedimientos.  
Frecuente: Caídas, laceraciones en la piel, contusión.

#### Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

El uso de lacosamida está asociado con incrementos en el intervalo PR relacionados con las dosis. Pueden presentarse reacciones adversas asociadas a la prolongación del intervalo PR (por ejemplo, bloqueo aurículo ventricular, síncope, bradicardia). En los pacientes con epilepsia la incidencia de la tasa de bloqueo AV de primer grado es poco común, 0.7%, 0%, 0.5% y 0% para Vimpat® 200 mg, 400 mg, 600 mg o placebo respectivamente. No se observó bloqueo AV de segundo grado o mayor en pacientes con epilepsia tratados con lacosamida.

La tasa de incidencia de síncope en un conjunto de estudios clínicos combinados de terapia de adición es poco común y no difiere entre pacientes (n = 944) con epilepsia tratados con lacosamida (0.1%) y pacientes con epilepsia (n = 364) tratados con placebo (0.3%). En el estudio clínico de monoterapia que compara lacosamida con la carbamazepina LC, el síncope se reportó en 7/444 (1.6%) de los pacientes con lacosamida y en 1/442 (0.2%) de los pacientes con carbamazepina LC.

En los estudios clínicos a corto plazo de lacosamida en pacientes con epilepsia, no se presentaron casos de fibrilación arterial o flutter; sin embargo, ambos han sido reportados en los ensayos de epilepsia de etiqueta abierta.

En ensayos controlados con lacosamida en pacientes adultos con crisis de inicio parcial que estaban tomando de 1 a 3 medicamentos antiepilépticos concomitantes se han observado anomalías en las pruebas de función hepática. En el 0.7% (7/935) de los pacientes tratados con lacosamida y en el 0% (0/356) de los pacientes tratados con placebo se observaron elevaciones de ALT a  $\geq 3x$  ULN.

- Administración de la dosis de carga

La incidencia de reacciones adversas en el SNC, tales como mareo, puede ser mayor después de una dosis de carga.

#### Experiencia post-comercialización

Además de las reacciones adversas reportadas durante los estudios clínicos y mencionadas anteriormente, las siguientes reacciones adversas han sido reportadas en la experiencia post-comercialización. Los datos son insuficientes para respaldar un estimado de su incidencia en la población que va a ser tratada.

- Trastornos del sistema linfático y circulatorio.  
Agranulocitosis.
- Trastornos del sistema inmune.  
Reacciones de hipersensibilidad al medicamento.

En pacientes tratados con algunos agentes antiepilépticos se han reportado reacciones de hipersensibilidad en múltiples órganos, también conocidas como Reacción al Medicamento con Eosinofilia y Síntomas Sistémicos (DRESS).

Estas reacciones son de expresión variable pero normalmente se presentan con fiebre y rash

Acta No. 16 de 2019 SEMNINMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



y se pueden asociar con el compromiso de diferentes órganos y sistemas. Raramente se han reportado casos potenciales con lacosamida y si se sospecha de hipersensibilidad multiorgánica, debe discontinuarse el uso de lacosamida.

- Trastornos psiquiátricos.

Intentos de suicidio, pensamientos suicidas, trastornos psicóticos, alucinación, agresión, agitación, estado eufórico.

- Trastornos del sistema nervioso.

Crisis: Se han informado muy pocos casos de empeoramiento de las crisis (incluida la aparición del estado epiléptico).

Trastornos cardíacos.

Taquicardia ventricular, bloqueo auriculoventricular, flutter auricular, fibrilación auricular, bradicardia.

- Trastornos hepatobiliares.

Pruebas de función hepática anormales, incremento en las enzimas hepáticas (> 2x LSN).

- Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo.

Necrólisis epidérmica tóxica, síndrome de Stevens-Johnson, angioedema, urticaria, rash.

Pacientes pediátricos (de 4 años a menores de 17 años de edad):

La seguridad de Vimpat® se evaluó en estudios clínicos de pacientes pediátricos de 4 años a menores de 17 años de edad para el tratamiento de las crisis de inicio parcial. En todos los estudios realizados en pacientes pediátricos con crisis de inicio parcial, 328 pacientes de 4 años a menores de 17 años recibieron Vimpat® solución oral o tableta, de los cuales 148 recibieron Vimpat® durante al menos 1 año. Las reacciones adversas reportadas en estudios clínicos de pacientes pediátricos de 4 años a menores de 17 años de edad fueron similares a las observadas en pacientes adultos. Otras reacciones adversas notificadas en niños fueron disminución del apetito (6.6 %), letargo (4.3 %), conducta anormal (1.9 %), nasofaringitis (9.9%), pirexia (8.2%) y faringitis (4.7%).

Nuevas interacciones:

Interacción con otros medicamentos

Lacosamida debe emplearse con precaución en pacientes que están recibiendo tratamiento con otros medicamentos que se saben están asociados con prolongación del PR (incluyendo medicamentos antiepilépticos bloqueadores de canales de sodio) y en pacientes tratados con medicamentos antiarrítmicos. Sin embargo, un análisis de subgrupo en estudios clínicos no identificó un incremento en la magnitud de la prolongación de PR en pacientes con administración concomitante de carbamazepina o lamotrigina.

Datos in vitro

En general los datos sugieren que lacosamida tiene un bajo potencial de interacción. Los estudios de metabolismo in vitro indican que lacosamida no induce la actividad enzimática de medicamentos que son metabolizados por el citocromo P450 y las isoformas CYP1A2, 2B6, 2C9, 2C19 y 3A4. Lacosamida no inhibió al CYP 1A1, 1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2D6, 2E1, 3A4/5 a las concentraciones plasmáticas observadas en los estudios clínicos.

Los datos in vitro sugieren que lacosamida tiene potencial de inhibir al CYP2C19 a concentraciones terapéuticas. Lacosamida no fue un sustrato o un inhibidor para la glicoproteína P.

Datos in vivo



Los datos clínicos indican que lacosamida no inhibe ni induce el CYP2C19 y 3A4. Además, un estudio de interacción con omeprazol (inhibidor CYP2C19) no mostró ningún cambio clínicamente relevante en las concentraciones de lacosamida en plasma ni un efecto inhibitorio en la farmacocinética del omeprazol.

#### Medicamentos antiepilépticos

En los estudios clínicos de interacción, lacosamida (400 mg/día) no afectó en forma significativa las concentraciones plasmáticas de carbamazepina (400 mg/día) ni de ácido valproico (600 mg/día). Las concentraciones plasmáticas de lacosamida tampoco se vieron afectadas por carbamazepina ni por ácido valproico.

En los estudios clínicos controlados con placebo, en pacientes con crisis parciales mostraron que las concentraciones plasmáticas en estado estable de levetiracetam, carbamazepina, epóxido de carbamazepina, lamotrigina, topiramato, derivado monohidroxi (MHD) de oxcarbazepina, fenitoína, ácido valproico, fenobarbital, gabapentina, clonazepam y zonisamida no se vieron afectadas por la ingesta concomitante de lacosamida a ninguna dosis.

Un análisis de farmacocinética de la población en diferentes grupos de edad estimó que el tratamiento concomitante con otros fármacos antiepilépticos conocidos como inductores de enzimas (carbamazepina, fenitoína, fenobarbital, a diferentes dosis) disminuyó en general la exposición sistémica de lacosamida en cerca del 25%.

#### Anticonceptivos orales

En un estudio clínico de interacción no hubo una interacción clínicamente significativa entre lacosamida (400 mg/día) y los anticonceptivos orales con etinilestradiol (0.03 mg) y levonorgestrel (0.15 mg). Las concentraciones de progesterona no se vieron afectadas cuando se co-administró este medicamento.

#### Otros

Los estudios clínicos de interacción mostraron que lacosamida (400 mg/día) no tuvo efecto sobre la farmacocinética de digoxina (0.5 mg una vez al día). No existe interacción clínicamente relevante entre lacosamida (400 mg/día) y metformina (500 mg tres veces al día).

Omeprazol (40 mg una vez al día) incrementó el ABC de lacosamida en un 19% (300 mg, una sola dosis) y dentro del intervalo de bioequivalencia aceptado. Por lo tanto, este efecto no se considera clínicamente significativo. Lacosamida (600 mg/día) no afectó la farmacocinética de una dosis única de omeprazol (40 mg).

La co-administración de warfarina con lacosamida no provoca un cambio clínicamente relevante en los efectos farmacocinéticos y farmacodinámicos de la warfarina.

#### Unión a proteínas

Lacosamida tiene una baja unión a proteínas de menos del 15%. Por lo tanto, las interacciones clínicamente relevantes con otros medicamentos a través de la competencia por sitios de unión a proteínas se consideran poco probables.

**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 la información allegada corresponde a estudios realizados en el escenario de la adyuvancia, por tanto, atendiendo a la indicación solicitada, el interesado debe allegar estudios en monoterapia en el grupo etario propuesto.



### 3.4.1.8 CLOPIDOGREL TABLETAS RECUBIERTAS X 75 MG

Expediente : 19980931  
Radicado : 20181256854 / 20191152969  
Fecha : 09/08/2019  
Interesado : Genfar S.A.

**Composición:**

Cada tableta contiene 75mg de Clopidogrel Bisulfato 74% 101,351mg equivalente a Clopidogrel

**Forma farmacéutica:**

Tableta recubierta

**Indicaciones:**

Antiagregante plaquetario. Tratamiento de los síndromes coronarios agudos: angina inestable / infarto de miocardio de onda no -q-

**Contraindicaciones:**

Hipersensibilidad a la sustancia activa o a cualquiera de los componentes del producto. Sangrado patológico activo, por ejemplo úlcera péptica o hemorragia intracraneal. Embarazo y lactancia. Advertencias: el clopidogrel presenta interacción con los inhibidores de la bomba de protones, el uso concomitante de estos medicamentos reduce la efectividad del clopidogrel

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2019005783 emitido mediante Acta No. 02 de 2019, numeral 3.4.1.11, con el fin de continuar con el proceso de aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia.

Información para prescribir Información Prescriptiva Clopidogrel CCDS V20-LRC-19-Junio 2.015+V21 LRC 26 Junio 2016+ CCDS V22 LRC 13 Octubre 2016+ CCDS V23 LRC 12 Julio 2017+ CCDS V25 LRC 31 Mayo 2018. Revisión Septiembre 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, numeral 3.4.1.11 la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar la información para prescribir información prescriptiva Clopidogrel CCDS V20-LRC-19-Junio 2.015+V21 LRC 26 Junio 2016+ CCDS V22 LRC 13 Octubre 2016+ CCDS V23 LRC 12 Julio 2017+ CCDS V25 LRC 31 Mayo 2018. Revisión Septiembre 2018.

### 3.4.1.9 ANGELIQ®

Expediente : 19946953  
Radicado : 20191172343  
Fecha : 05/09/2019  
Interesado : Bayer S.A.

**Composición:**

Cada tableta recubierta contiene 2mg de Drospirenona Micro 15 y 1.03300mg de Estradiol Hemihidrato Micro 20 equivalente a 1mg de Estradiol

**Forma farmacéutica:**

Tableta recubierta

Acta No. 16 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



**Indicaciones:**

Terapia de reemplazo hormonal (TRH) combinada continua.

**Contraindicaciones:**

Conocimiento o sospecha de cáncer de mama. Diagnóstico confirmado o sospecha de tumores malignos estrógeno-dependientes. Hiperplasia endometrial no tratada. Antecedentes de desórdenes tromboembólicos. Enfermedad tromboembólica reciente o activa. Porfiria. Insuficiencia renal severa o aguda. Hipersensibilidad a cualquiera de los componentes del preparado.

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, precauciones o advertencias
- Modificación de reacciones adversas
- Modificación de interacciones
- Inserto Versión 11 allegado mediante radicado No. 20191172343
- Información para prescribir Versión 11 allegada mediante radicado No. 20191172343

**Nuevas indicaciones:**

Terapia de reemplazo hormonal (TRH) para el tratamiento de:

Síndrome climatérico en mujeres post-menopáusicas, incluyendo síntomas vasomotores (tales como sofocos y accesos de sudoración), trastornos del sueño, humor deprimido, nerviosismo y condiciones atróficas urogenitales causadas por producción deficiente de estrógenos endógenos debida a menopausia natural, hipogonadismo, castración o insuficiencia ovárica primaria en mujeres con útero intacto.

Prevención de la osteoporosis post-menopáusica

Nueva dosificación / grupo etario

Forma de administración

Vía oral

Pauta posológica

¿Cómo comenzar Angeliq?

Aquellas mujeres que no tomen estrógenos o aquellas mujeres que cambien desde un producto combinado continuo pueden comenzar el tratamiento en cualquier momento.

Las mujeres que cambien desde una TRH cíclica o secuencial continua deben finalizar el ciclo actual de tratamiento antes de iniciar el tratamiento con Angeliq.

Posología

Se toma un comprimido una vez al día.

Administración

Cada envase cubre 28 días de tratamiento. El tratamiento es continuo, lo que significa que al terminar un envase se debe continuar con el siguiente sin interrupción.

Acta No. 16 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Los comprimidos deben tragarse enteros, con un poco de líquido, con independencia de los alimentos.

Es preferible tomar los comprimidos a la misma hora todos los días.

#### Comprimidos olvidados

Si se olvida la toma de un comprimido, éste debe tomarse lo antes posible. Si pasan más de 24 horas, no es necesario tomar un comprimido adicional. Si se olvidan varios comprimidos, puede producirse un sangrado vaginal por privación.

#### Información adicional sobre poblaciones especiales

##### Niñas y adolescentes

Angeliq no está indicado para su uso en niñas y adolescentes.

##### Pacientes geriátricas

No hay datos que sugieran la necesidad de ajustar la dosis en las pacientes de edad avanzada. Para mujeres de 65 años o mayores.

##### Pacientes con insuficiencia hepática

En mujeres con insuficiencia hepática leve o moderada, la DRSP es bien tolerada. Angeliq está contraindicado en mujeres con enfermedad hepática severa.

##### Pacientes con insuficiencia renal

En las mujeres con insuficiencia renal leve o moderada se observó un ligero aumento de la exposición a DRSP, pero no se espera que sea clínicamente relevante. Angeliq está contraindicado en mujeres con enfermedad renal severa.

#### Nuevas contraindicaciones

La terapia de reemplazo hormonal (TRH) no se debe iniciar en presencia de cualquiera de las condiciones expuestas a continuación. Si cualquiera de estas condiciones apareciera durante el uso de TRH, se debe suspender inmediatamente el producto.

- Hemorragia genital anormal sin diagnosticar
- Sospecha o certeza de cáncer de mama
- Sospecha o certeza de trastornos premalignos o de neoplasias malignas, si son influidos por los esteroides sexuales
- Presencia o antecedente de tumores hepáticos (benignos o malignos)
- Enfermedad hepática severa
- Presencia o antecedente de enfermedad renal severa en tanto que los valores de la función renal no se hayan normalizado
- Tromboembolismo arterial agudo (p. ej., infarto de miocardio, accidente cerebrovascular)
- Trombosis venosa profunda activa, trastornos tromboembólicos o historia documentada de estas condiciones
- Alto riesgo de trombosis arterial o venosa
- Hipertrigliceridemia severa
- Embarazo o lactancia

Hipersensibilidad a los principios activos o a cualquiera de los excipientes

#### Nuevas precauciones y advertencias

Antes de iniciar el tratamiento se deben tener en cuenta todas las condiciones y factores de riesgo que se mencionan a continuación, cuando se determine la relación individual de beneficio/riesgo del tratamiento para la paciente.

Acta No. 16 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Durante el empleo de TRH, *el tratamiento deberá interrumpirse inmediatamente* en caso de que se detecte una contraindicación, así como en las siguientes situaciones:

- Cefaleas migrañosas o frecuentes e inusualmente intensas que se presentan por primera vez, o si existen otros síntomas posiblemente premonitores de oclusión cerebrovascular.
- La recurrencia de ictericia colestásica o prurito colestásico que se presentaron por primera vez durante un embarazo o durante el uso previo de esteroides sexuales.
- Síntomas o sospecha de un evento trombótico.

En caso de que se presenten por primera vez o se deterioren las siguientes condiciones o factores de riesgo, se debe realizar nuevamente el análisis individual de la relación beneficio/riesgo, teniendo en cuenta la posible necesidad de suspender la terapia.

La posibilidad de un aumento del riesgo sinérgico de trombosis debe considerarse en las mujeres que tienen una combinación de factores de riesgo o presentan una mayor gravedad de un factor de riesgo individual. Este aumento del riesgo puede ser mayor que un simple riesgo acumulado de los factores. La TRH no debe prescribirse en caso de una evaluación negativa de la relación riesgo/beneficio.

- Tromboembolismo venoso

Tanto los estudios aleatorizados controlados como los epidemiológicos han sugerido un riesgo relativo (RR) incrementado de desarrollar tromboembolismo venoso (TEV), esto es, trombosis venosa profunda o embolia pulmonar. Por lo tanto, se debería sopesar cuidadosamente el beneficio/riesgo junto con la paciente cuando se prescribe TRH a mujeres con un factor de riesgo de TEV.

Generalmente, los factores de riesgo de TEV reconocidos incluyen historia personal, historia familiar (la ocurrencia de TEV en un pariente directo a una edad relativamente temprana puede indicar predisposición genética) y obesidad severa. El riesgo de TEV también aumenta con la edad. No hay consenso sobre el posible papel de las venas varicosas en el TEV.

El riesgo de TEV puede aumentar temporalmente con la inmovilización prolongada, cirugía electiva mayor o postraumática o traumatismo mayor. Dependiendo de la naturaleza del episodio y de la duración de la inmovilización, se debe considerar una interrupción temporal de la TRH.

- Tromboembolismo arterial

En dos amplios ensayos clínicos con estrógenos equinos conjugados (EEC) y acetato de medroxiprogesterona (AMP) de manera continua y combinada, se observó un posible aumento del riesgo de enfermedad cardíaca coronaria (ECC) en el primer año de uso y posteriormente ausencia de beneficio. Un amplio ensayo clínico con EEC solos mostró una reducción potencial en las tasas de ECC en mujeres con edades comprendidas entre los 50 y 59 años y ausencia de beneficio global en la totalidad de la población de estudio. Como resultado secundario, en dos grandes ensayos clínicos con EEC solos o combinados con AMP se halló un aumento del riesgo de accidente cerebrovascular del 30-40%. Es incierto si estos hallazgos también se extienden a otros preparados de TRH o vías de administración distintas a la oral.



- Enfermedad de la vesícula biliar

Se sabe que los estrógenos incrementan la litogenicidad de la bilis. Algunas mujeres están predispuestas a padecer enfermedades de la vesícula biliar durante el tratamiento con estrógenos.

- Demencia

Hay evidencia limitada, obtenida a partir de ensayos clínicos con preparados que contienen EEC, que indica que el tratamiento hormonal puede aumentar el riesgo de probable demencia si se inicia en mujeres con edades de 65 años o mayores. El riesgo puede disminuirse si el tratamiento se inicia en la menopausia temprana, como se ha observado en otros estudios. Se desconoce si estos hallazgos también se extienden a otros preparados de TRH.

#### Tumores

- Cáncer de mama

Estudios clínicos y observacionales han reportado un riesgo aumentado de que se diagnostique cáncer de mama en mujeres que toman TRH durante varios años.

Las estimaciones de los riesgos relativos globales de un diagnóstico de cáncer de mama, expuestas en más de 50 estudios epidemiológicos, oscilan en la mayoría de ellos entre valores de 1 y 2.

El riesgo relativo aumenta con la duración del tratamiento y puede ser menor o posiblemente neutro con productos que solo contienen estrógenos.

Dos amplios ensayos clínicos aleatorizados con EEC solos o en combinación continua con AMP mostraron estimaciones del riesgo de 0.77 [intervalo de confianza (IC) del 95%: 0.59-1.01] ó de 1.24 (IC del 95%: 1.01-1.54) después de aproximadamente 6 años de empleo de TRH. Se desconoce si el aumento del riesgo también se extiende a otros productos de TRH.

El exceso de riesgo desaparece al término de unos pocos años después de suspender la TRH

La TRH aumenta la densidad de las imágenes mamográficas, lo cual puede afectar adversamente la detección radiológica del cáncer de mama en algunos casos.

- Cáncer de ovario

Un metaanálisis de 52 estudios epidemiológicos informó que el riesgo general de contraer cáncer de ovario se ve ligeramente aumentado en pacientes bajo tratamiento con TRH, en comparación con mujeres que nunca se han sometido a la TRH (estudios prospectivos: RR de 1.20, IC del 95 % de 1.15-1.26; todos los estudios combinados: RR de 1.14, IC del 95 % de 1.10-1.19). Las mujeres en tratamiento con TRH en curso presentaron un riesgo de cáncer de ovario aumentado (RR de 1.43, IC del 95 % de 1.31-1.56).

Estas asociaciones no se observaron en todos los estudios, que incluyen ensayos controlados, aleatorizados, como por ejemplo, la Iniciativa para la salud de la mujer (Women's Health Initiative, WHI).

Además, si bien el efecto de la duración de la exposición no se mostró de manera consistente, es posible que el riesgo sea más relevante con el uso a largo plazo (varios años).

#### Cáncer endometrial



La exposición prolongada a los estrógenos sin oposición aumenta el riesgo de desarrollar hiperplasia o carcinoma endometrial. La adición de DRSP se opone al desarrollo de hiperplasia endometrial causada por los estrógenos.

- Tumores hepáticos

En casos raros se han observado tumores hepáticos benignos, e incluso más raramente malignos, después del empleo de sustancias hormonales, como las contenidas en los productos de TRH. En casos aislados, estos tumores han ocasionado hemorragia intraabdominal potencialmente mortal.

#### Otras afecciones

No se ha establecido una asociación general entre la TRH y el desarrollo de hipertensión arterial de relevancia clínica. Se han comunicado pequeños aumentos de la presión arterial en mujeres que toman TRH, pero son raros los incrementos con relevancia clínica. No obstante, si en casos individuales se presenta una hipertensión arterial sostenida clínicamente significativa durante el empleo de la TRH, puede considerarse suspender la TRH.

Angeliq puede potencialmente reducir la presión arterial en mujeres con presión arterial elevada. En mujeres normotensas no se esperan cambios de importancia en la presión arterial.

En pacientes con insuficiencia renal puede verse limitada la capacidad de excreción de potasio. En un estudio clínico, el consumo de DRSP no tuvo un efecto sobre la concentración de potasio sérico en pacientes con insuficiencia renal. Solo cabe suponer un riesgo teórico de hiperpotasemia en pacientes cuyo nivel de potasio sérico pretratamiento se encuentre en el límite superior del intervalo de referencia y que están utilizando adicionalmente fármacos ahorradores de potasio.

Los trastornos no severos de la función hepática, incluyendo hiperbilirrubinemias como el síndrome de Dubin-Johnson o el síndrome de Rotor, deben ser estrechamente vigilados y la función hepática debe controlarse periódicamente. En caso de deterioro de los marcadores de función hepática debe suspenderse la TRH.

Las mujeres con niveles de triglicéridos moderadamente elevados requieren una vigilancia especial. La TRH en estas mujeres puede estar asociada a un aumento adicional de los niveles de triglicéridos, lo que comporta riesgo de pancreatitis aguda.

Aunque la TRH puede tener un efecto sobre la resistencia periférica a la insulina y sobre la tolerancia a la glucosa, no es necesario, en general, alterar el régimen terapéutico en diabéticas que empleen TRH. Sin embargo, las mujeres diabéticas deben ser observadas cuidadosamente mientras estén tomando TRH.

Algunas pacientes pueden presentar manifestaciones indeseables de estimulación estrogénica por la TRH, como hemorragia uterina anormal. Hemorragia uterina anormal, frecuente o persistente durante el tratamiento, es una indicación para realizar una evaluación endometrial.

Los fibroides uterinos (miomas) pueden aumentar de tamaño bajo la influencia de los estrógenos. Si esto se observara, debe interrumpirse el tratamiento.

Si durante el tratamiento se reactiva una endometriosis se recomienda suspender el tratamiento.

Se requiere estrecha supervisión médica (incluyendo la determinación periódica de los niveles de prolactina) si la paciente tiene un prolactinoma.

Acta No. 16 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

En ocasiones puede aparecer cloasma, especialmente en las mujeres con antecedentes de cloasma gravídico. Las mujeres con tendencia al cloasma deben evitar la exposición al sol o a la radiación ultravioleta mientras tomen TRH.

Se ha informado que las siguientes entidades ocurren o empeoran con el uso de TRH. Aunque la evidencia de una asociación con el empleo de TRH no es concluyente, las mujeres con estas entidades y tratadas con TRH deben ser vigiladas estrechamente.

- Epilepsia
- Enfermedad benigna de las mamas
- Asma
- Migraña
- Porfiria
- Otosclerosis
- Lupus eritematoso sistémico
- Corea menor

En las mujeres con angioedema hereditario, los estrógenos exógenos pueden inducir o exacerbar los síntomas del angioedema.

Nuevas reacciones adversas  
Resumen del perfil de seguridad

Los eventos adversos graves asociados con el uso de la terapia de reemplazo hormonal también se exponen en la sección 4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo.

Las reacciones farmacológicas adversas (ADR) más frecuentemente notificadas con Angeliq son dolor mamario, sangrado del tracto genital femenino y dolores gastrointestinales y abdominales. Se presentaron en  $\geq 6\%$  de las usuarias. Estas son también las reacciones adversas más frecuentemente reportadas con la dosis baja de Angeliq (0.5 mg de E2/ 0.25 mg de DRSP; 0.5 mg de E2/ 0.5 mg de DRSP) que ocurrieron en  $> 2\%$  de las usuarias. Las irregularidades del sangrado habitualmente desaparecen durante el tratamiento continuo. La frecuencia de sangrado disminuye con la duración del tratamiento.

Las reacciones adversas serias son eventos tromboembólicos arteriales y venosos, así como cáncer de mama.

Resumen tabulado de eventos adversos

Las frecuencias de los eventos adversos reportados en ensayos clínicos con Angeliq se resumen en las tablas siguientes. Las reacciones adversas en la Tabla Angeliq (1 mg de E2) se registraron en 13 estudios clínicos de fase 2 y 3 con Angeliq (1 mg de E2/ 0.5 mg de DRSP; 1 mg de E2/ 1 mg de DRSP; 1 mg de E2/ 2 mg de DRSP; 1 mg de E2/ 3 mg de DRSP N=2842=100%) y en la Tabla Angeliq de dosis baja (0.5 mg de E2) en 2 estudios clínicos de fase 3 con Angeliq de baja dosis (0.5 mg de E2/ 0.25 mg de DRSP; 0.5 mg de E2/ 0.5 mg de DRSP; N=853=100%).

Los eventos adversos se presentan en orden decreciente de severidad dentro de cada grupo de frecuencia. Las frecuencias se definen como muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ), frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $<1/10$ ), poco frecuentes ( $\geq 1/1,000$  a  $<1/100$ ) y raras ( $\geq 1/10,000$  a  $<1/1,000$ ).

Tabla: Angeliq (1 mg de E2/ 0.5 mg de DRSP; 1 mg de E2/ 1 mg de DRSP; 1 mg de E2/ 2 mg de DRSP, 1 mg de E2/ 3 mg de DRSP); Angeliq de baja dosis (0.5 mg de E2/ 0.25 mg de DRSP; 0.5 mg de E2/ 0.5 mg de DRSP).

|                                                 | Angeliq                                                  |                                    |                                               | Angeliq de baja dosis |                                                               |                                               |
|-------------------------------------------------|----------------------------------------------------------|------------------------------------|-----------------------------------------------|-----------------------|---------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------|
| Clase de órgano o sistema                       | Muy frecuentes                                           | Frecuentes                         | Poco frecuentes                               | Muy frecuentes        | Frecuentes                                                    | Poco frecuentes                               |
| Trastornos psiquiátricos                        |                                                          | Labilidad emocional                |                                               |                       | Labilidad emocional                                           |                                               |
| Trastornos del sistema nervioso                 |                                                          | Migraña                            |                                               |                       |                                                               | Migraña                                       |
| Trastornos vasculares                           |                                                          |                                    | Eventos tromboembólicos arteriales y venosos* |                       |                                                               | Eventos tromboembólicos arteriales y venosos* |
| Trastornos gastrointestinales                   |                                                          | Dolor gastrointestinal y abdominal |                                               |                       | Dolor gastrointestinal y abdominal                            |                                               |
| Trastornos del aparato reproductor y de la mama | Dolor mamario***<br>sangrado del tracto genital femenino | Pólipo cervical                    | Cáncer de mama**                              |                       | Dolor mamario***<br><br>Sangrado del aparato genital femenino | Pólipo cervical<br><br>Cáncer de mama**       |

Los eventos adversos en los ensayos clínicos se codificaron usando el diccionario MedDRA. Los diferentes términos de MedDRA que representan el mismo fenómeno médico se han agrupado como eventos adversos únicos para evitar diluir o enmascarar el efecto verdadero.

- \*Evidencia de relación y frecuencia estimada deducidas de los estudios epidemiológicos con Angeliq (EURAS HRT).  
En los "Eventos tromboembólicos arteriales y venosos" se resumen los siguientes grupos de entidades médicas: Embolia, trombosis y oclusión venosa profunda periférica/infarto, embolia, trombosis y oclusión vascular pulmonar/infarto de miocardio/infarto cerebral y accidente cerebrovascular no especificado como hemorrágico
- \*\*Evidencia de relación deducida de la experiencia post-comercialización; estimación de la frecuencia deducida de los ensayos clínicos con Angeliq.
- \*\*\*Incluyendo molestias en las mamas

Descripción de los eventos adversos seleccionados

Eventos adversos con una frecuencia muy baja o con retraso del inicio de los síntomas que se consideran relacionados con el grupo de productos combinados continuos para la terapia de reemplazo hormonal se exponen a continuación:

Tumores

- Tumores hepáticos (benignos y malignos)
- Tumores malignos y condiciones premalignas influenciados por esteroides sexuales (si tal condición se conoce, ésta constituye una contraindicación para el uso de Angeliq)
- En estudios epidemiológicos, se asoció la TRH solo con estrógenos así como con estrógenos y progestina combinados a un riesgo ligeramente aumentado de contraer cáncer de ovario. Es posible que el riesgo sea más relevante con el uso a largo plazo (varios años).

Otras afecciones



- Enfermedad de la vesícula biliar (se sabe que los estrógenos incrementan la litogenicidad de la bilis)
- Demencia (hay evidencia limitada de ensayos clínicos con preparados que contienen estradiol equino conjugado, que indica que el tratamiento hormonal puede aumentar el riesgo de demencia probable si se inicia en mujeres con edades de 65 años o mayores. El riesgo puede estar disminuido si el tratamiento se inicia en la menopausia temprana, como se ha observado en otros estudios. Se desconoce si estos hallazgos también se extienden a otros productos de TRH.)
- Cáncer endometrial (estudios han sugerido que la adición adecuada de progestágenos elimina el incremento del riesgo resultante del uso de estrógeno sin oposición)
- Hipertensión arterial (Angeliq puede potencialmente reducir la presión arterial en mujeres con presión arterial elevada)
- Trastornos de la función hepática
- Hipertrigliceridemia (riesgo aumentado de pancreatitis cuando se utiliza TRH)
- Cambios en la tolerancia a la glucosa o efecto sobre la resistencia periférica a la insulina
- Aumento del tamaño de miomas uterinos
- Reactivación de endometriosis
- Prolactinoma (riesgo de agravamiento de hiperprolactinemia o inducción de crecimiento tumoral)
- Cloasma
- Ictericia y/o prurito relacionados con colestasis
- Aparición o deterioro de condiciones en las que la asociación con TRH no resulta concluyente: epilepsia; enfermedad benigna de la mama; asma; porfiria; lupus eritematoso sistémico; otosclerosis; corea menor
- En las mujeres con angioedema hereditario, los estrógenos exógenos pueden inducir o exacerbar los síntomas del angioedema

Hipersensibilidad (incluyendo síntomas como erupción y urticaria)

Nuevas interacciones

Efectos de otros medicamentos sobre Angeliq

Pueden ocurrir interacciones con medicamentos que inducen enzimas microsomales, que pueden producir una mayor eliminación de las hormonas sexuales y, por consiguiente, cambios en el perfil del sangrado uterino o reducción del efecto terapéutico. La inducción enzimática se puede observar después de unos días de tratamiento, mientras que la inducción máxima se observa generalmente en el plazo de unas semanas. Luego del cese del tratamiento con el medicamento, la inducción de las enzimas puede continuar durante 4 semanas.

Sustancias que aumentan la depuración de las hormonas sexuales (disminución de la eficacia por la inducción de las enzimas), p. ej.: Fenitoína, barbitúricos, primidona, carbamazepina, rifampicina y posiblemente también oxcarbazepina, topiramato, felbamato, griseofulvina y productos que contienen hierba de San Juan.

Sustancias con efectos variables en la depuración de las hormonas sexuales:

Cuando se administran concomitantemente con hormonas sexuales, muchos inhibidores de la proteasa del VIH/VHC e inhibidores de la transcriptasa inversa no nucleósidos pueden aumentar o disminuir las concentraciones plasmáticas de estrógeno o progestina o ambos. Estos cambios pueden ser clínicamente relevantes en algunos casos.

Sustancias que disminuyen la depuración de las hormonas sexuales (inhibidores enzimáticos)

Los inhibidores moderados y potentes del CYP3A4, como los antimicóticos azoles (p. ej., fluconazol, itraconazol, ketoconazol, voriconazol), el verapamilo, los macrólidos (p. ej.,

Acta No. 16 de 2019 SEMNINMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

claritromicina, eritromicina), el diltiazem y el jugo de toronja pueden aumentar las concentraciones plasmáticas de progestina o estrógeno o ambos.

Interacción con alcohol

La ingestión aguda de alcohol durante el tratamiento con TRH puede provocar elevaciones de los niveles de E2 circulantes.

Efecto de Angeliq sobre otros medicamentos

Según los estudios de interacción in vivo realizados con voluntarias que usaban omeprazol, simvastatina o midazolam como sustratos marcadores, es improbable una interacción clínicamente relevante de la DRSP a dosis de 3 mg con el metabolismo de otros fármacos, mediado por enzimas del citocromo P450.

- Interacción farmacodinámica con medicamentos antihipertensivos y fármacos antiinflamatorios no esteroides (AINE)

Las mujeres hipertensas tratadas con Angeliq y medicamentos antihipertensivos, p. ej., inhibidores de la ECA, antagonistas del receptor II de angiotensina e hidroclorotiazida, pueden presentar una disminución adicional de la presión arterial. Es improbable que el empleo combinado de Angeliq y medicamentos AINE o antihipertensivos incremente los niveles de potasio sérico. El empleo concomitante de estos tres tipos de medicamentos juntos puede ocasionar un pequeño aumento del potasio sérico, más pronunciado en mujeres diabéticas.

Otras formas de interacción

- Pruebas de laboratorio

El uso de esteroides sexuales puede influir en los resultados de ciertas pruebas de laboratorio.

**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.

**3.4.1.10            ESMERON® 50mg/ 5mL**

Expediente        : 1983938  
Radicado         : 20181141999 / 20181160211 / 20191155596  
Fecha             : 13/08/2019  
Interesado        : Merck Sharp & Dohme Colombia S.A.S

Composición:  
Cada 5 mL contiene 50mg de Bromuro de Rocuronio

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones:  
Relajante muscular periférico no despolarizante útil para facilitar la intubación endotraqueal y conseguir una relajación de la musculatura esquelética durante las intervenciones quirúrgicas.

Contraindicaciones:  
Hipersensibilidad al compuesto o sus análogos o al bromuro, embarazo. Advertencias y precauciones: enfermedades hepáticas o del tracto biliar, disfunción renal, enfermedades neuromusculares, enfermedad cardiovascular descompensada, edad avanzada, obesidad,

Acta No. 16 de 2019 SEMNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



hipotermia, trastornos hidroelectrolíticos y ácido básicos. Adminístrese con precaución en pacientes que reciban concomitantemente, otros medicamentos que afecten la transmisión neuromuscular. Debido a que el bromuro de rocuronio provoca la parálisis de la musculatura respiratoria, la ventilación mecánica es necesaria en pacientes tratados con este fármaco hasta que se restaure la respiración espontánea adecuada.

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2019005061 emitido mediante Acta No. 02 de 2019, numeral 3.4.1.13, 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 contraindicaciones, precauciones y advertencias
- Información para prescribir Versión 072018

Nuevas indicaciones:

Indicaciones terapéuticas

Esmeron® está indicado como adyuvante de la anestesia general para facilitar la intubación traqueal durante la inducción de rutina y de secuencia rápida, y para proporcionar relajación musculoesquelética durante la cirugía.

Esmeron® también está indicado como adyuvante en la unidad de cuidados intensivos (UCI) para facilitar la intubación y la ventilación mecánica.

Para la población pediátrica: Esmeron® está indicado como adyuvante de la anestesia general para facilitar la intubación traqueal durante la inducción de rutina y para proporcionar relajación musculoesquelética durante la cirugía en pacientes pediátricos desde neonatos hasta adolescentes.

Nueva dosificación / grupo etario

Posología y modo de administración

Al igual que otros agentes bloqueadores neuromusculares, Esmeron® sólo debería ser administrado por médicos experimentados familiarizados con la acción y el uso de estos fármacos, o bajo la supervisión de los mismos.

Al igual que con otros agentes bloqueadores neuromusculares, la dosis de Esmeron® deberá ser individualizada para cada paciente. Al determinar la dosis se deberá tener en cuenta el método de anestesia utilizado y la duración esperada de la cirugía, el método de sedación y la duración esperada de la ventilación mecánica, la posible interacción con otros fármacos administrados en forma concomitante, y la condición del paciente.

Se recomienda el uso de una técnica de monitoreo neuromuscular apropiada para la evaluación del bloqueo y la recuperación neuromuscular.

Los anestésicos inhalatorios potencian los efectos de los agentes bloqueadores neuromusculares como Esmeron®, esta potenciación sin embargo, llega a ser clínicamente relevante en el curso de la anestesia, cuando los agentes volátiles han alcanzado concentraciones tisulares requeridas para esta interacción. Por consiguiente los ajustes de las concentraciones deben ser realizadas para administrar pequeñas dosis de mantenimiento a intervalos menos frecuentes o uso de bajas rangos de infusión de Esmeron® durante procedimientos de larga duración (más de 1 hora) bajo anestesia por inhalación.

Riesgo de errores de medicación: La administración accidental de agentes de bloqueo neuromuscular puede resultar en eventos adversos serios, incluyendo resultados fatales.

Acta No. 16 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Almacenar Esmeron® con la tapa y agrafe intactos y en una manera que minimice la posibilidad de seleccionar el producto incorrecto.

En pacientes adultos las siguientes recomendaciones de dosificación pueden servir como guía general para intubación traqueal y relajación muscular para procedimientos quirúrgicos de corta a larga duración y para el uso en UCI.

#### Procedimientos quirúrgicos

##### Intubación traqueal

La dosis estándar para intubación durante la anestesia de rutina es de  $0,6 \text{ mg.kg}^{-1}$  de bromuro de rocuronio, después de lo cual se establecen condiciones de intubación adecuadas dentro de los 60 segundos en casi todos los pacientes. Se recomienda una dosis de  $1,0 \text{ mg.kg}^{-1}$  de bromuro de rocuronio para facilitar las condiciones de intubación traqueal durante la inducción de secuencia rápida de la anestesia, después de lo cual se establecen condiciones de intubación adecuadas dentro de los 60 segundos en casi todos los pacientes. Si se utiliza una dosis de  $0,6 \text{ mg.kg}^{-1}$  de bromuro de rocuronio para la inducción de secuencia rápida de la anestesia, se recomienda intubar al paciente 90 segundos después de la administración de bromuro de rocuronio.

Para uso de bromuro de rocuronio para inducción de secuencia rápida de anestesia en pacientes sometidas a Cesárea referirse a la sección 4.6.

##### Dosis más elevadas

De haber una razón para optar por dosis más elevadas en pacientes individuales, se han administrado dosis iniciales de hasta  $2 \text{ mg.kg}^{-1}$  de bromuro de rocuronio durante la cirugía sin que se hayan observado efectos cardiovasculares adversos. El uso de estas dosis elevadas de bromuro de rocuronio disminuye el tiempo de inicio e incrementa la duración de la acción.

##### Dosis de mantenimiento

La dosis de mantenimiento recomendada es de  $0,15 \text{ mg.kg}^{-1}$  de bromuro de rocuronio; en el caso de anestesia inhalada prolongada, se deberá disminuir la dosis a  $0,075\text{-}0,1 \text{ mg.kg}^{-1}$  de bromuro de rocuronio. Las dosis de mantenimiento deberían ser administradas preferiblemente cuando la altura de la respuesta al estímulo único se haya recuperado al 25% de la altura de la respuesta al estímulo único de control, o ante la presencia de 2 a 3 respuestas a la estimulación en tren de cuatro.

##### Infusión continua:

Si el bromuro de rocuronio se administra como infusión continua, se recomienda administrar una dosis de carga de  $0,6 \text{ mg.kg}^{-1}$  de bromuro de rocuronio y, cuando el bloqueo neuromuscular comienza a recuperarse, iniciar la administración mediante infusión. La velocidad de infusión deberá ajustarse para mantener la respuesta al estímulo único en el 10% de la respuesta al estímulo único de control o para mantener 1 a 2 respuestas a la estimulación en tren de cuatro. En adultos bajo anestesia intravenosa, la velocidad de infusión requerida para mantener el bloqueo neuromuscular en este nivel oscila de  $0,3$  a  $0,6 \text{ mg.kg}^{-1}.\text{h}^{-1}$  y bajo anestesia inhalada, la velocidad de infusión varía de  $0,3$  a  $0,4 \text{ mg.kg}^{-1}.\text{h}^{-1}$ . Se recomienda un monitoreo continuo del bloqueo neuromuscular debido a que los requisitos de velocidad de infusión varían de un paciente a otro y según el método anestésico utilizado.

##### Pacientes pediátricos:

En neonatos (0 – 28 días), infantes (28 días-23 meses), niños (2-11 años) y adolescentes (12-18 años), la dosis recomendada para intubación durante la anestesia de rutina y la dosis de mantenimiento son similares a las utilizadas en adultos.

Para la infusión continua en pacientes pediátricos, las velocidades de infusión son idénticas a las utilizadas en adultos, excepto en los niños, que podrían requerir velocidades de infusión más altas. En niños se recomiendan las mismas velocidades de infusión iniciales que en adultos, las cuales deberán ser ajustadas para mantener la respuesta al estímulo único al

Acta No. 16 de 2019 SEMNNMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



10% de la altura del estímulo único de control o para mantener 1 ó 2 respuestas a la estimulación en tren de cuatro durante el procedimiento.

La experiencia con bromuro de rocuronio en inducción de secuencia rápida en pacientes pediátricos es limitada. Por lo tanto, no se recomienda el uso de bromuro de rocuronio para facilitar las condiciones de intubación traqueal durante la inducción de secuencia rápida en pacientes pediátricos.

Ancianos y pacientes con enfermedad hepática y/o biliar y/o insuficiencia renal

La dosis estándar para intubación en pacientes ancianos y pacientes con enfermedad hepática y/o biliar y/o insuficiencia renal durante la anestesia de rutina es de  $0,6 \text{ mg.kg}^{-1}$  de bromuro de rocuronio. Se deberá considerar una dosis de  $0,6 \text{ mg.kg}^{-1}$  para la inducción de secuencia rápida de la anestesia en pacientes en los cuales se prevé una acción prolongada. Independiente del método de anestesia utilizado, la dosis de mantenimiento recomendada para estos pacientes es de  $0,075\text{-}0,1 \text{ mg.kg}^{-1}$  de bromuro de rocuronio, y la velocidad de infusión recomendada es de  $0,3\text{-}0,4 \text{ mg.kg}^{-1}.\text{h}^{-1}$ .

Pacientes con sobrepeso y obesos

Cuando se utiliza en pacientes con sobrepeso u obesos (definidos como pacientes con un peso corporal que excede en un 30% o más el peso corporal ideal) las dosis deberán ser reducidas teniendo en cuenta el peso corporal ideal.

Procedimientos en cuidados intensivos

Intubación traqueal

Para la intubación traqueal se deberán utilizar las mismas dosis descritas anteriormente en procedimientos quirúrgicos.

Dosis de mantenimiento

Se recomienda utilizar una dosis de carga inicial de  $0,6 \text{ mg.kg}^{-1}$  de bromuro de rocuronio, seguida de una infusión continua en cuanto la altura de la respuesta al estímulo único se recupere al 10% o ante la reaparición de 1 a 2 estímulos únicos a la estimulación en tren de cuatro. La dosis siempre deberá ser titulada de acuerdo con el efecto en el paciente individual. La velocidad de infusión inicial recomendada para el mantenimiento de un bloqueo neuromuscular del 80 - 90% (1 a 2 estímulos únicos a la estimulación en TOF) en pacientes adultos es de  $0,3 - 0,6 \text{ mg.kg}^{-1}.\text{h}^{-1}$  durante la primera hora de administración, que será necesario disminuir durante las 6 - 12 horas siguientes, de acuerdo con la respuesta individual. A partir de allí, los requisitos de dosis individuales se mantienen relativamente constantes.

Se encontró una larga variabilidad en pacientes en las velocidades de infusión por hora en estudios clínicos controlados, con velocidades de infusión por hora promedio entre  $0,2$  a  $0,5 \text{ mg.kg}^{-1}.\text{h}^{-1}$  dependiendo de la naturaleza y el alcance de la falla de órganos, la medicación concomitante y las características individuales del paciente. Para dar un óptimo control individual al paciente se recomienda un estricto monitoreo en la transmisión neuromuscular. Se ha investigado la administración de hasta 7 días.

Poblaciones especiales

Esmeron® no está recomendado para facilitar la ventilación mecánica en pacientes pediátricos y ancianos en cuidados intensivos debido a la falta de datos de seguridad y eficacia.

Administración

Esmeron® se administra por vía intravenosa ya sea como inyección en bolo o como infusión continua

Nuevas contraindicaciones

Hipersensibilidad al rocuronio o al ión bromuro, o a cualquiera de los excipientes

Acta No. 16 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 y precauciones especiales de uso  
Método Apreciado de Administración y Monitoreo.

Debido a que Esmeron® causa parálisis de los músculos respiratorios, en pacientes tratados con este medicamento es obligatoria la asistencia respiratoria hasta que se restaure la respiración espontánea adecuada. Al igual que con todos los agentes bloqueadores neuromusculares, es importante anticipar dificultades durante la intubación, en particular cuando se utiliza como parte de una técnica de inducción de secuencia rápida. En caso de dificultades en la intubación que resulten en una necesidad clínica de reversión inmediata del bloqueo neuromuscular inducido por rocuronio, el uso de sugammadex debería ser considerado.

### Curarización Residual.

Al igual que con otros agentes bloqueadores neuromusculares, se ha informado curarización residual para Esmeron®. Con el fin de prevenir las complicaciones causadas por la curarización residual, se recomienda realizar la extubación sólo después de que el paciente se haya recuperado del bloqueo neuromuscular de manera suficiente. Los pacientes geriátricos (65 años o mayores) pueden estar en riesgo incrementado de bloqueo neuromuscular residual. Deben ser considerados otros factores que podrían causar curarización residual después de la extubación en la fase post-operatoria como interacciones farmacológicas o condiciones del paciente. Si no se utiliza como parte de la práctica clínica estándar, el uso de sugammadex u otros agentes reversores deben ser considerados, especialmente en estos casos donde la curarización residual es más probable.

### Anafilaxia.

Luego de la administración de agentes bloqueadores neuromusculares pueden ocurrir reacciones anafilácticas. Siempre se deberán tomar precauciones para tratar dichas reacciones. Particularmente en el caso de antecedentes de reacciones anafilácticas a agentes bloqueadores neuromusculares, se deberán tomar precauciones especiales debido a que se ha informado reacción alérgica cruzada a los agentes bloqueadores neuromusculares.

### Uso a Largo Plazo en la Unidad de Cuidado Intensivo.

Por lo general, luego del uso a largo plazo de agentes bloqueadores neuromusculares en la UCI, se ha observado parálisis prolongada y/o debilidad musculoesquelética. Con el fin de ayudar a evitar una posible prolongación del bloqueo neuromuscular y/o una sobredosis, se recomienda firmemente el monitoreo de la transmisión neuromuscular durante el uso de agentes bloqueadores neuromusculares. Además, los pacientes deberán recibir analgesia y sedación adecuadas. Adicionalmente, agentes bloqueadores neuromusculares deben ser titulados para el efecto en el paciente individual por o bajo supervisión de médicos con experiencia que estén familiarizados con acciones y técnicas apropiadas de monitoreo neuromuscular.

Ha sido reportada regularmente miopatía después de la administración prolongada de otros agentes bloqueadores neuromusculares no depolarizantes en la UCI en combinación con terapia corticosteroide. Por lo tanto, para los pacientes que reciben ambos agentes bloqueadores neuromusculares y corticosteroides, el periodo de uso del agente bloqueador neuromuscular debe limitarse tanto como sea posible.

### Uso con Suxametonio.

Si se utiliza suxametonio para la intubación, la administración de Esmeron® se debería postergar hasta que el paciente se haya recuperado clínicamente del bloqueo neuromuscular inducido con suxametonio.

### Riesgo de Muerte Debido a Errores de Medicación.

La administración de Esmeron® resulta en parálisis, lo cual puede llevar a paro respiratorio y muerte, una progresión que puede ser más probable que ocurra en un paciente para el que

Acta No. 16 de 2019 SEMNMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



no está destinado. Confirme la selección adecuada del producto deseado y evite la confusión con otras soluciones inyectables que están presentes en la atención crítica y otros entornos clínicos. Si otro proveedor de atención médica administra el producto, asegúrese de que la dosis deseada esté claramente etiquetada y comunicada

Las siguientes condiciones pueden influenciar la farmacocinética y/o farmacodinamia del Esmeron®

Enfermedad del tracto hepático y/o biliar y falla renal

Debido a que rocuronio es excretado en orina y bilis este debe ser utilizado con precaución en pacientes con enfermedades hepática y/o biliar y/o falla renal clínicamente significativa. En estos grupos de pacientes una acción prolongada se ha observado con dosis 0,6 mg.kg<sup>-1</sup> de bromuro de rocuronio.

Tiempo de circulación prolongado

Las condiciones asociadas con tiempos de circulación prolongada, tales como, enfermedad cardiovascular, vejez y estados edematosos que resultan en un incremento del volumen de distribución, pueden contribuir a un inicio de acción más lento. La duración de la acción puede también ser prolongada debido a una depuración plasmática reducida.

Enfermedades neuromusculares

Al igual que otros agentes bloqueadores neuromusculares Esmeron® debe ser utilizado con extrema precaución en pacientes con enfermedad neuromuscular o después de la poliomielitis ya que la respuesta a los agentes bloqueadores puede ser considerablemente alterada en estos casos. La magnitud y dirección de esta alteración puede variar ampliamente. En pacientes con miastenia gravis o con síndrome miasténico (Eaton-Lambert) pequeñas dosis de Esmeron® pueden tener efectos profundos y Esmeron® debería ser titulado para la respuesta.

Hipotermia

En cirugía bajo condiciones hipotérmicas el efecto bloqueador neuromuscular de Esmeron® es incrementado y la duración es prolongada.

Obesidad

Al igual que otros agentes bloqueadores neuromusculares Esmeron® puede mostrar una duración prolongada y una recuperación espontánea prolongada en pacientes obesos, cuando la dosis administrada se calcula sobre el peso corporal real.

Quemaduras

Los pacientes con quemaduras son conocidos por desarrollar resistencia a los agentes bloqueadores neuromusculares no despolarizantes. Es recomendado que la dosis sea titulada para la respuesta.

Condiciones que pueden aumentar los efectos de Esmeron®

La hipopotasemia (por ejemplo después de vómitos severos, diarrea y terapia diurética), hipermagnesemia, hipocalcemia (después de transfusiones masivas), hipoproteinemia, deshidratación, acidosis, hipercadmia y caquexia. Alteraciones electrolíticas severas, pH sanguíneo modificado y deshidratación deben por esto ser corregidos cuando sea posible.

**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.



### 3.4.1.11 TRIUMEQ 50MG/ 600MG / 300MG

Expediente : 20081132  
Radicado : 20181254547 / 20191155018  
Fecha : 13/08/2019  
Interesado : GlaxoSmithKline Colombia S.A

#### Composición:

Cada tableta recubierta contiene Dolutegravir 50mg + Abacavir 600mg + Lamivudina 300mg

Forma farmacéutica: Tabletas recubiertas

#### Indicaciones:

Indicado como un régimen completo para el tratamiento del virus de la inmunodeficiencia humana (vih) en adultos mayores de 18 años de edad, quienes no han recibido tratamiento antirretroviral previamente o están infectados con vih sin resistencia (documentada o por sospecha clínica) a cualquiera de los tres agentes antirretrovirales en triumeq.

#### Contraindicaciones:

En pacientes con hipersensibilidad conocida a dolutegravir, abacavir o lamivudina, o a cualquiera de los excipientes. Triumeq está contraindicado en combinación con dofetilida o pilsicainida.

#### Nuevas precauciones y advertencias

#### Reacciones de hipersensibilidad:

Tanto abacavir como dolutegravir se asocian a un riesgo de reacciones de hipersensibilidad (rhs) y comparten algunas características en común como fiebre y/o sarpullido con otros síntomas que indican un involucramiento de múltiples órganos. Clínicamente no es posible determinar si una rhs con triumeq es causada por abacavir o dolutegravir. Se han observado reacciones de hipersensibilidad más comúnmente con abacavir, algunas de las cuales han sido potencialmente mortales y en raros casos fatales. El riesgo de que ocurra rhs a abacavir es significativamente alto para los pacientes que tienen una prueba positiva para el alelo hla-b\*5701. No obstante, se han reportado rhs a abacavir en pacientes que no portan este alelo.

#### Lo siguiente debe respetarse:

O se debe considerar la evaluación para el estado de hla-b\*5701 antes de iniciar el tratamiento con abacavir y también antes de reiniciar el tratamiento con abacavir en pacientes con un estado desconocido de hla-b\*5701 que han tolerado previamente el abacavir.

O triumeq nunca se debe iniciar en pacientes portadores de hla-b\*5701, ni en pacientes no portadores de hla-b\*5701 que hayan tenido una sospecha de rhs al abacavir con un tratamiento anterior que contuviera abacavir.

O se debe recordar a cada paciente que lea el folleto para el paciente que se incluye en el empaque de triumeq. Se les debe recordar la importancia de retirar la tarjeta de alerta incluida en el empaque y mantenerla con ellos en todo momento.

O en todo paciente tratado con triumeq, el diagnóstico clínico de reacción de hipersensibilidad sospechosa debe seguir siendo la base en la toma de decisiones clínicas.

Acta No. 16 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



O triumeq debe detenerse sin retrasos, incluso en la ausencia del alelo hla-b\*5701, si se sospecha una rhs. El retraso en la suspensión del tratamiento con triumeq después del inicio de hipersensibilidad puede resultar en una reacción que sea potencialmente mortal. Debe monitorearse el estado clínico incluyendo aminotransferasas hepáticas y bilirrubina.

O los pacientes que han presentado una reacción de hipersensibilidad deben recibir instrucciones de desechar sus tabletas restantes de triumeq, para evitar reiniciar abacavir.

O después de detener el tratamiento con triumeq por razones de una rhs sospechosa, jamás debe reiniciarse triumeq o cualquier otro producto medicinal que contenga abacavir o dolutegravir.

O reiniciar productos con abacavir después de una rhs sospechosa a abacavir puede resultar en un rápido regreso de los síntomas en horas y puede incluir hipotensión potencialmente mortal y muerte.

O si se descarta una reacción de hipersensibilidad, los pacientes pueden reiniciar triumeq. Raras veces, los pacientes que han suspendido abacavir por otras razones que no sean síntomas de rhs también han presentado reacciones potencialmente mortales horas después de haber reiniciado la terapia con abacavir. Los pacientes deben estar conscientes de que se puede presentar una rhs con la reintroducción de triumeq o cualquier otro producto medicinal que contenga abacavir (por ej. Ziagen, kivexa, trizivir) y que la reintroducción de triumeq o cualquier otro producto medicinal que contenga abacavir (por ej. Ziagen, kivexa, trizivir) debe abordarse únicamente si se puede tener acceso inmediato a atención médica.

O descripción clínica de rhs con dolutegravir:

Se han reportado reacciones de hipersensibilidad con los inhibidores de integrasa, incluyendo dolutegravir y se caracterizaron por sarpullido, hallazgos constitucionales y en ocasiones, disfunción orgánica, incluyendo lesión hepática.

O descripción clínica de rhs con abacavir:

Las rhs a abacavir se han caracterizado de forma adecuada a través de estudios clínicos y durante el seguimiento posterior a la comercialización. Los síntomas a menudo aparecieron en las primeras seis semanas (tiempo mediano para el inicio 11 días) del inicio del tratamiento con abacavir, aunque estas reacciones pueden ocurrir en cualquier momento durante la terapia.

Casi todas las rhs a abacavir incluyen fiebre y/o exantema como parte del síndrome.

Otros signos y síntomas que se han observado como parte de la rhs a abacavir incluyeron síntomas respiratorios y gastrointestinales, que pueden conducir a un diagnóstico erróneo de rhs como enfermedad respiratoria (neumonía, bronquitis, faringitis) o gastroenteritis. Los síntomas relacionados a rhs empeoran con el tratamiento continuo, y pueden poner en riesgo la vida. Estos síntomas usualmente se resuelven al suspender abacavir.

La acidosis láctica y la hepatomegalia grave con esteatosis, incluyendo casos fatales, se han reportado con el uso de antirretrovirales análogos de los nucleósidos, ya sea solos o combinados, incluyendo abacavir y lamivudina. La mayoría de estos casos se han presentado en mujeres.

Las características clínicas que pueden indicar el desarrollo de acidosis láctica, incluyen debilidad generalizada, anorexia, y pérdida súbita e inexplicable de peso, síntomas gastrointestinales y síntomas respiratorios (disnea y taquipnea).

Acta No. 16 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Debe tenerse precaución al administrar triumeq, particularmente en aquellos con factores de riesgo conocidos para enfermedad hepática. Debe suspenderse el tratamiento con triumeq en cualquier paciente que desarrolle hallazgos clínicos o de laboratorio sugestivos de acidosis láctica con o sin hepatitis (que pueden incluir hepatomegalia y esteatosis, incluso en ausencia de aumentos marcados de las transaminasas).

#### Lípidos séricos y glucosa en sangre

Los niveles de lípidos séricos y glucosa en sangre pueden aumentar durante la terapia antirretroviral. El control de la enfermedad y los cambios en el estilo de vida también pueden ser factores contribuyentes. Se debe tener en consideración la medición de los niveles de lípidos séricos y glucosa en sangre. Las alteraciones de lípidos deben ser manejadas apropiadamente de acuerdo a la clínica.

#### Síndrome de reconstitución inmune:

En pacientes infectados con hiv con deficiencia inmune grave en el momento de iniciar el tratamiento antirretroviral (art), puede surgir una reacción inflamatoria a infecciones asintomáticas u oportunistas residuales, y ocasionar condiciones clínicas graves o agravamiento de los síntomas. Típicamente, dichas reacciones se han observado en las primeras semanas o meses de iniciado el art. Los ejemplos relevantes son retinitis por citomegalovirus, infecciones generalizadas y/o focales por micobacterias y neumonía por pneumocystis jiroveci (a menudo referido como npc). Cualquier síntoma inflamatorio debe ser evaluado sin demora, e iniciar el tratamiento siempre que sea necesario. También se han reportado trastornos autoinmunes (como enfermedad de graves, polimiositis y síndrome de guillain-barre) en el escenario de reconstitución inmune, sin embargo, el tiempo hasta el inicio es más variable, y puede ocurrir varios meses después de iniciado el tratamiento, y algunas veces puede tener una presentación atípica.

Se observaron aumentos en las pruebas de función hepática consistentes con síndrome de reconstitución inmune en algunos pacientes co infectados con hepatitis b y/o c al iniciar el tratamiento con dolutegravir. Se recomienda el monitoreo de las pruebas de función hepática en pacientes con co infección por hepatitis b y/o c.

#### Pacientes co infectados con virus de la hepatitis b (hbv):

Debe tenerse particular cuidado al iniciar o mantener un tratamiento eficaz contra la hepatitis b al iniciar el tratamiento con triumeq en pacientes co infectados con hepatitis b.

Los estudios clínicos y el uso comercializado de lamivudina, han demostrado que algunos pacientes con enfermedad crónica por hbv pueden experimentar evidencia clínica o de laboratorio de hepatitis recurrente al suspender lamivudina, lo cual puede tener consecuencias más graves en pacientes con enfermedad hepática descompensada. Si triumeq se suspende en pacientes co infectados con hbv, debe considerarse el monitoreo periódico tanto de las pruebas de función hepática como de los marcadores de replicación del hbv.

#### Infecciones oportunistas:

Los pacientes que reciben triumeq o cualquier otro tratamiento antirretroviral, aún pueden desarrollar infecciones oportunistas y otras complicaciones de la infección por hiv. Por lo tanto, los pacientes deben ser mantenidos bajo observación clínica estrecha por parte de médicos con experiencia en el tratamiento de estas enfermedades asociadas con el hiv.



#### Transmisión de infecciones:

Debe advertirse a los pacientes que el tratamiento antirretroviral actual, incluyendo triumeq, no ha demostrado que prevenga el riesgo de transmisión del hiv a otros mediante contacto sexual o contaminación de la sangre. Deben continuar tomando las precauciones pertinentes.

Infarto al miocardio: varios estudios observacionales, epidemiológicos, han reportado una asociación con el uso de abacavir y el riesgo de infarto al miocardio. Los metanálisis de ensayos controlados aleatorios no han observado ningún exceso de riesgo de infarto al miocardio con el uso de abacavir.

Hasta la fecha no existe un mecanismo biológico establecido que explique un aumento potencial del riesgo. En su totalidad, los datos disponibles de los estudios observacionales y de los ensayos clínicos controlados muestran inconsistencia y por lo tanto la evidencia de una relación causal entre el tratamiento con abacavir y el riesgo de infarto al miocardio no es concluyente.

Como precaución, debe tomarse en cuenta el riesgo de base para enfermedad cardíaca coronaria al prescribir tratamientos antirretrovirales, incluyendo abacavir, y deben realizarse acciones que minimicen todos los factores de riesgo modificables (ej., hipertensión, hiperlipidemia, diabetes mellitus y tabaquismo).

#### Interacciones farmacológicas:

Debe tenerse precaución al co administrar medicamentos (con y sin prescripción) que puedan cambiar la exposición a dolutegravir, abacavir, lamivudina o a medicamentos que vean afectada su exposición por triumeq.

Triumeq no debe administrarse de forma concurrente con otros productos medicinales que contengan cualquiera de los mismos componentes activos (dolutegravir, abacavir, y/o lamivudina).

Debido a que la dosis recomendada de tivicay es de 50 mg dos veces al día en pacientes que toman etravirina (sin inhibidores de proteasa potenciados), efavirenz, nevirapina, rifampicina, tipranavir/ritonavir, carbamazepina, fenitoína, fenobarbital y hierba de san juan. No se recomienda el uso de triumeq en pacientes que toman estos medicamentos.

Dolutegravir no debe co administrarse con antiácidos que contienen cationes polivalentes. Se recomienda administrar triumeq 2 horas antes o 6 horas después de estos agentes.

Se recomienda administrar triumeq 2 horas antes o 6 horas después de tomar suplementos de calcio o hierro, o de forma alterna, administrarlo con los alimentos.

Dolutegravir incrementó las concentraciones de metformina. Se debe considerar un ajuste de la dosis de metformina cuando se inicie y suspenda la coadministración de dolutegravir con metformina, para mantener el control glucémico.

Enfermedad hepática: no se ha establecido la seguridad y eficacia de triumeq en pacientes con trastornos hepáticos subyacentes significativos. Triumeq no está recomendado en pacientes con insuficiencia hepática de moderada a grave. En pacientes con disfunción hepática preexistente, incluyendo hepatitis crónica activa, la frecuencia de anormalidades de la función hepática durante el tratamiento antirretroviral combinado es mayor y los pacientes deben ser controlados de acuerdo a la práctica estándar. Si existe evidencia de empeoramiento de la enfermedad hepática en estos pacientes, debe considerarse la interrupción o suspensión del tratamiento.

Acta No. 16 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Disfunción mitocondrial tras la exposición in utero: los análogos de nucleósido y nucleótido pueden afectar a la función mitocondrial en un grado variable, siendo más marcado con estavudina, didanosina y zidovudina. Hay informes de disfunción mitocondrial en lactantes vih negativo expuestos in utero y/o postparto a análogos de nucleósidos; estos afectaron, principalmente, a pautas de tratamiento que contenían zidovudina. Las principales reacciones adversas notificadas son trastornos hematológicos (anemia, neutropenia) y trastornos metabólicos (hiperlactatemia, hiperlipasemia). Estas reacciones fueron a menudo transitorias. Rara vez se han notificado trastornos neurológicos de aparición tardía (hipertonía, convulsión, comportamiento anormal). Actualmente se desconoce si estos trastornos neurológicos son transitorios o permanentes. Estos hallazgos se deben considerar en cualquier niño expuesto in utero a análogos de nucleósido y nucleótido que presenten hallazgos clínicos graves de etiología desconocida, especialmente neurológicos. Estos hallazgos no afectan a las recomendaciones nacionales actuales para utilizar tratamiento antirretroviral en mujeres embarazadas para prevenir la transmisión vertical del vih.

Osteonecrosis: aunque se considera que la etiología es multifactorial (incluyendo uso de corticoesteroides, bifosfonatos, consumo de alcohol, inmunodepresión grave, índice de masa corporal elevado), se han notificado casos de osteonecrosis, especialmente en pacientes con infección avanzada por el vih y/o exposición prolongada al tar. Se debe aconsejar a los pacientes que consulten al médico si experimentan molestias o dolor articular, rigidez articular o dificultad para moverse.

Resistencia al medicamento: dado que la dosis recomendada de dolutegravir para pacientes con resistencia a los inhibidores de la integrasa es de 50 mg dos veces al día, no se recomienda el uso de triumeq para pacientes con resistencia a los inhibidores de la integrasa.

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2019005547 emitido mediante Acta No. 02 de 2019, numeral 3.4.1.8, 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
- Inserto Versión GDS12 IPI12 de 08 de junio de 2018 allegado mediante radicado No. 20191155018
- Información para prescribir Versión GDS12 IPI12 de 08 de junio de 2018 allegado mediante radicado No. 20191155018
- Tarjeta de Alerta GDS12 IPI12 de 08 de junio de 2018 allegado mediante radicado No. 20191155018

Nuevas indicaciones:

Dolutegravir/Abacavir/Lamivudina está indicado como un régimen completo para el tratamiento del Virus de la Inmunodeficiencia Humana (VIH) en adultos y adolescentes desde los 12 años de edad quienes no han recibido tratamiento antirretroviral previamente o están infectados con VIH sin resistencia, (documentada o por sospecha clínica), a cualquiera de los tres agentes antirretrovirales (Dolutegravir/Abacavir/Lamivudina).

Nueva dosificación / grupo etario

Dosis y administración

El tratamiento con Dolutegravir/Abacavir/Lamivudina solo debe ser iniciado por un médico experimentado en el manejo de la infección por HIV.

Dolutegravir/Abacavir/Lamivudina no debe administrarse a adultos que pesen menos de 40 kg, debido a que es un comprimido de dosis fija que no puede ser dividido.

Acta No. 16 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Dolutegravir/Abacavir/Lamivudina puede tomarse con o sin alimentos.

Dolutegravir/Abacavir/Lamivudina es un comprimido de dosis fija y no debe ser prescrito en pacientes que requieran ajustes de la dosis, como aquellos con una depuración de creatinina menor de 50 ml/min. Las preparaciones por separado de Dolutegravir, Abacavir o Lamivudina deben administrarse en casos en los que está indicada la suspensión o el ajuste de la dosis. En estos casos, el médico debe remitirse a la información individual del producto para estos productos medicinales.

Debido a que la dosis recomendada de dolutegravir es de 50 mg dos veces al día en pacientes con resistencia a los inhibidores de integrasas, no se recomienda el uso de Dolutegravir/Abacavir/Lamivudina en pacientes con resistencia a los inhibidores de integrasas.

#### Poblaciones

- Adultos y adolescentes

La dosis recomendada de Dolutegravir/Abacavir/Lamivudina en adultos y adolescentes que pesan al menos 40kg es de un comprimido una vez al día.

- Niños

Actualmente, Dolutegravir/Abacavir/Lamivudina no está recomendado para el tratamiento de niños menores de 12 años de edad, ya que no es posible ajustar la dosis. Actualmente no existen datos clínicos sobre esta combinación.

- Ancianos

Existen datos limitados disponibles sobre el uso de Dolutegravir, Abacavir y Lamivudina en pacientes de 65 años y mayores. Sin embargo, no existe evidencia de que los pacientes ancianos requieran una dosis distinta en comparación con pacientes adultos más jóvenes. Al tratar pacientes ancianos, debe tomarse en cuenta la frecuencia más alta de disminución de la función hepática, renal y cardíaca, uso de productos medicinales o enfermedades concomitantes.

- Insuficiencia renal

Al tiempo que no es necesario ajustar la dosis de dolutegravir o abacavir en pacientes con insuficiencia renal, se requiere una disminución de la dosis de Lamivudina debido a una menor eliminación. Por lo tanto, no se recomienda el uso de Dolutegravir/Abacavir/Lamivudina en pacientes con una depuración de creatinina menor de 50 ml/min.

- Insuficiencia hepática

Puede ser necesario disminuir la dosis de Abacavir en pacientes con insuficiencia hepática leve (Child-Pugh grado A). Debido a que no es posible disminuir la dosis de Dolutegravir/Abacavir/Lamivudina, deben utilizarse las preparaciones por separado de Dolutegravir, Abacavir y Lamivudina cuando se considere necesario. Dolutegravir/Abacavir/Lamivudina no se recomienda en pacientes con insuficiencia hepática moderada y severa (Child-Pugh grado B o C).

**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.



### 3.4.1.12 CERAZETTE® TABLETAS RECUBIERTAS.

Expediente : 19924192  
Radicado : 20181267983 / 20191154022  
Fecha : 12/08/2019  
Interesado : Merck Sharp & Dohme Colombia S.A.S.

Composición: Cada tableta recubierta contiene 0,075mg de Desogestrel

Forma farmacéutica: Tabletas recubiertas

Indicaciones:

Alternativo en anticoncepción oral, en particular si están contraindicados los estrógenos y en mujeres lactantes.

Contraindicaciones:

Embarazo conocido o sospechado. Trastorno tromboembólico venoso activo. Presencia o antecedentes de enfermedad hepática grave mientras los valores de la función hepática no se hayan normalizado. Tumores progestágeno dependientes. Hemorragia vaginal no diagnosticada. Hipersensibilidad a cualquiera de los componentes.

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2019004866 emitido mediante Acta No. 03 de 2019, numeral 3.4.1.7, con el fin de continuar con el proceso de aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia.

- Modificación de indicaciones
- Modificación de contraindicaciones
- Modificación de precauciones y advertencias
- Modificación de interacciones
- Información para prescribir Versión 03-2016 allegada mediante radicado No. 20181267983

Nuevas indicaciones

Anticonceptivo

Nuevas contraindicaciones

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

Conocimiento o sospecha de embarazo.

Trastorno Tromboembólico venoso activo.

Presencia o antecedentes de enfermedad hepática severa mientras los valores de la función hepática no se hayan normalizado.

Conocimiento o sospecha de condiciones malignas sensibles a los esteroides sexuales.

Sangrado vaginal no diagnosticado.

Nuevas precauciones y advertencias

Advertencias

En presencia de cualquiera de las condiciones/factores de riesgo mencionados a continuación, los beneficios del uso de progestágenos deberán ser evaluados frente a los posibles riesgos para cada mujer en particular y considerados con la paciente antes de que decida comenzar a utilizar Cerazette. En el caso de agravamiento, exacerbación o aparición

Acta No. 16 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

por primera vez de cualquiera de estas condiciones la mujer deberá comunicarse con su médico. El médico luego deberá decidir si discontinuar o no el uso de Cerazette.

En general, el riesgo de cáncer de mama aumenta con el avance de la edad. Durante el uso de anticonceptivos orales combinados (AOCs), el riesgo de diagnóstico de cáncer de mama aumenta ligeramente. Este mayor riesgo desaparece gradualmente dentro de los 10 años posteriores a la discontinuación del AO y no está relacionado con el tiempo de uso, sino con la edad de la mujer durante el uso del AO. Se calculó la cantidad esperada de casos diagnosticados cada 10.000 mujeres que usan AOs combinados (hasta 10 años después de su interrupción) con respecto a quienes nunca los utilizaron, durante el mismo periodo, para los respectivos grupos etarios y se presenta en la siguiente tabla.

Tabla 1.

| Grupo etario | Casos esperados en usuarias de AOs combinados | Casos esperados en no usuarias |
|--------------|-----------------------------------------------|--------------------------------|
| 16-19 años   | 4,5                                           | 4                              |
| 20-24 años   | 17,5                                          | 16                             |
| 25-29 años   | 48,7                                          | 44                             |
| 30-34 años   | 110                                           | 100                            |
| 35-39 años   | 180                                           | 160                            |
| 40-44 años   | 260                                           | 230                            |

El riesgo en usuarias de anticonceptivos con progestágeno solo (POCs), como por ejemplo Cerazette, posiblemente es de una magnitud similar a la asociada con los AOCs. Sin embargo, para los POCs, la evidencia es menos concluyente. En comparación con el riesgo de tener cáncer de mama en algún momento, el mayor riesgo asociado con los AOCs es bajo. Los casos de cáncer de mama diagnosticados en usuarias de AOCs tienden a estar menos avanzados que en aquellas que no han utilizado AOCs. El mayor riesgo en usuarias de AOCs puede deberse a un diagnostico mas temprano, a los efectos biológicos de la píldora o a una combinación de ambos.

Debido a que no puede excluirse un efecto biológico de los progestágenos sobre el cáncer de hígado, en las mujeres con cáncer de hígado se deberá hacer una evaluación individual de la relación beneficio/riesgo.

Cuando ocurren trastornos agudos o crónicos de la función hepática, la mujer deberá ser referida a un especialista para un examen y asesoramiento.

Si se desarrolla hipertensión sostenida durante el uso de Cerazette, o si un aumento significativo de la presión arterial no responde adecuadamente al tratamiento antihipertensivo, se deberá considerar la discontinuación de Cerazette.

Los estudios epidemiológicos han asociado el uso de AOs combinados con una mayor incidencia de tromboembolismo venoso (TEV, trombosis venosa profunda y embolia pulmonar). Si bien se desconoce la relevancia clínica de este hallazgo para el desogestrel utilizado como anticonceptivo en ausencia de un componente estrogénico, se deberá discontinuar el uso de Cerazette en el caso de una trombosis. También se deberá considerar la discontinuación de Cerazette en el caso de inmovilización prolongada debida a cirugía o enfermedad. Se deberá informar a las mujeres con antecedentes de tromboembolismo que existe posibilidad de recurrencia.



Si bien los progestágenos pueden afectar la resistencia periférica a la insulina y la tolerancia a la glucosa, no se ha demostrado la necesidad de alterar el régimen terapéutico en pacientes con diabetes que utilizan píldoras con progestágeno solo. Sin embargo, las pacientes diabéticas deberán ser observadas cuidadosamente durante los primeros meses de uso.

El tratamiento con Cerazette produce una disminución de los niveles séricos de estradiol, hasta un nivel que corresponde al de la fase folicular temprana. Hasta el momento se desconoce si dicha disminución tiene algún efecto clínicamente relevante sobre la densidad mineral ósea.

La protección de las píldoras tradicionales con solo progestágeno contra los embarazos ectópicos no es tan buena como la de los anticonceptivos orales combinados, la cual ha estado asociada con ovulaciones frecuentes durante el uso de píldoras de solo progestágeno. A pesar del hecho de que Cerazette inhibe consistentemente la ovulación, se deberá tener en cuenta un embarazo ectópico en el diagnóstico diferencial si la mujer presenta amenorrea o dolor abdominal.

Ocasionalmente puede ocurrir cloasma, en especial en mujeres con antecedentes de cloasma gravídico. Las mujeres con tendencia al cloasma deberán evitar la exposición al sol o a la radiación ultravioleta durante el uso de Cerazette.

Tanto durante el embarazo como con el uso de esteroides sexuales se han informado las siguientes condiciones, aunque no se ha establecido una asociación con el uso de progestágenos: ictericia y/o prurito relacionado con colestasis; formación de cálculos biliares; porfiria; lupus eritematoso sistémico; síndrome urémico hemolítico; corea de Sydenham; herpes gestacional; pérdida de la audición relacionada con otoesclerosis; angioedema (hereditario).

Cerazette contiene menos de 65 mg de lactosa y por lo tanto no deberá ser administrado a pacientes con problemas hereditarios raros de intolerancia a la galactosa, deficiencia de lactasa de Lapp o mala absorción de glucosa-galactosa.

Examen médico/consultas: Antes de la prescripción se deberá realizar una historia clínica completa y se recomienda realizar un examen ginecológico completo para excluir un embarazo. También se deberán investigar los trastornos hemorrágicos, como la oligomenorrea y la amenorrea. El intervalo entre los controles depende de las circunstancias de cada caso individual. Si el producto prescrito pudiera incidir en una enfermedad latente o manifiesta, los exámenes de control deberán ser programados en consecuencia. A pesar del hecho de que Cerazette se toma de manera regular, pueden ocurrir alteraciones del sangrado. Si el sangrado es muy frecuente e irregular, se deberá considerar el uso de otro método anticonceptivo. Si los síntomas persisten, se deberá descartar una causa orgánica. El control de la amenorrea durante el tratamiento depende de si los comprimidos se han tomado o no de acuerdo con las instrucciones y puede incluir una prueba de embarazo. En el caso de embarazo, se deberá interrumpir el tratamiento. Se deberá advertir a las pacientes que Cerazette no brinda protección contra el HIV (SIDA) ni otras infecciones de transmisión sexual.

Disminución de la eficacia: La eficacia de Cerazette puede ser reducida en el caso de omisión de tabletas, trastornos gastrointestinales o el uso de medicamentos concomitantes que disminuyen la concentración plasmática de Etonogestrel, el metabolito activo de Desogestrel.

Cambios en el patrón de sangrado vaginal: Durante el uso de un anticonceptivo con progestágeno solo, el sangrado vaginal puede volverse más frecuente o más prolongado en algunas mujeres, mientras que en otras el sangrado puede volverse incidental o estar

Acta No. 16 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



totalmente ausente. Frecuentemente estos cambios son una razón para que las mujeres rechacen el método o no lo cumplan. La aceptación del patrón de sangrado puede mejorar si la mujer que ha elegido usar Cerazette es asesorada cuidadosamente en este sentido. La evaluación del sangrado vaginal deberá efectuarse sobre una base ad hoc y puede incluir un examen para excluir malignidad o embarazo.

**Desarrollo folicular:** Con todos los anticonceptivos hormonales en dosis bajas se produce desarrollo folicular y ocasionalmente el folículo puede continuar creciendo más allá del tamaño que alcanzaría en un ciclo normal. Por lo general, estos folículos agrandados desaparecen espontáneamente. Con frecuencia, son asintomáticos; en algunos casos están asociados con dolor abdominal leve. Raramente requieren intervención quirúrgica.

**Efectos sobre la capacidad para conducir vehículos y operar maquinaria:** Sobre la base del perfil farmacodinámico, se espera que la influencia de Cerazette sobre la capacidad para conducir vehículos y operar maquinaria sea mínima o inexistente.

Nuevas interacciones:

Interaccion con otros productos medicinales y otras formas de interaccion

Interacciones

**Nota:** La información para prescribir de medicamentos concomitantes debe ser consultada para identificar interacciones potenciales.

Las interacciones entre los anticonceptivos orales y otros productos medicinales pueden resultar en sangrado inesperado y/o fracaso de la anticoncepción. En la literatura se informaron las siguientes interacciones (principalmente con anticonceptivos combinados pero en ocasiones también con anticonceptivos con progestágeno solo).

**Metabolismo hepático:** Pueden ocurrir interacciones con productos medicinales o herbales que inducen enzimas microsomales, específicamente Enzimas del Citocromo P450 (CYP), que pueden resultar en un aumento de la depuración reduciendo concentraciones plasmáticas de hormonas sexuales y puede disminuir la efectividad de anticonceptivos orales, incluyendo Cerazette. Estos productos incluyen fenitoína, fenobarbital, primidona, bosentan, carbamazepina, rifampicina; y posiblemente también oxcarbazepina, rifabutina, topiramato, felbamato, griseofulvina, algunos inhibidores de la proteasa de VIH (Por ejemplo ritonavir, nelfinavir) e inhibidores de la transcriptasa reversa no nucleósidos (por ejemplo efavirenz) y el remedio herbal: hierba de San Juan.

La inducción enzimática puede ocurrir después de algunos días de tratamiento. La inducción enzimática máxima se observa generalmente dentro de unas pocas semanas. Después de la discontinuación de la terapia, la inducción enzimática puede durar cerca de 28 días.

Cuando son coadministrados con anticonceptivos hormonales, muchas combinaciones de los inhibidores de la proteasa de VIH (Por ejemplo Nelfinavir) e inhibidores de la transcriptasa reversa no nucleósido (por ejemplo Nevirapina) y/o combinaciones con productos medicinales para el virus de la Hepatitis C (VHC) (por ejemplo Boceprevir, Telaprevir), pueden incrementar o disminuir las concentraciones plasmáticas de progestinas, incluyendo Etonogestrel, el metabolito activo de Desogestrel. El efecto neto de estos cambios puede ser clínicamente relevante en algunos casos.

Las mujeres que reciben tratamiento con cualquiera de estos productos medicinales o herbales que inducen enzimas hepáticas mencionados arriba deberán ser advertidas sobre la posible reducción de la eficacia de Cerazette. Un método anticonceptivo de barrera debe ser

Acta No. 16 de 2019 SEMNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



usado además de Cerazette durante la administración de productos medicinales que inducen enzimas hepáticas, y por 28 días después de la discontinuación de los mismos.

Para mujeres en tratamiento a largo plazo con productos medicinales inductores de enzimas se deberá considerar el uso de un método anticonceptivo alternativo que no se vea afectado por los productos medicinales inductores de enzimas.

La administración concomitante de inhibidores CYP3A4 fuertes (por ejemplo Ketoconazol, itraconazol, claritromicina) o moderados (por ejemplo Fluconazol, diltiazem, eritromicina) puede incrementar las concentraciones séricas de progestinas, incluyendo Etonogestrel, el metabolito activo de Desogestrel.

Durante el tratamiento con carbón medicinal puede disminuir la absorción del esteroide de la tableta, y por lo tanto también la eficacia anticonceptiva. En dicho caso, se aplica la recomendación para omisión de tabletas.

Los anticonceptivos hormonales pueden interferir con el metabolismo de otros medicamentos. En consecuencia, las concentraciones plasmáticas y tisulares pueden aumentar (por ej., ciclosporina) o disminuir (por ejemplo lamotrigina).

Pruebas de laboratorio: Los datos obtenidos con los AOCs han revelado que los esteroides anticonceptivos pueden incidir en los resultados de ciertas pruebas de laboratorio, incluidos los parámetros bioquímicos de la función hepática, tiroidea, suprarrenal y renal, los niveles séricos de proteínas (transportadoras), por ej., globulina de unión a corticosteroides y fracciones de lípidos/lipoproteínas, los parámetros del metabolismo de los carbohidratos y los parámetros de coagulación y fibrinólisis. Los cambios generalmente se mantienen dentro del rango normal. Se desconoce en qué grado esto también se aplica a los anticonceptivos con progestágeno solo.

**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.

#### **3.4.1.13 XARELTO® 2,5mg COMPRIMIDOS RECUBIERTOS**

Expediente : 20067147  
Radicado : 20181187928 / 20191015235 / 20191129091 / 20191175325  
Fecha : 09/09/2019  
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.

Contraindicaciones:

Acta No. 16 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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 beneficien 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  $\text{cre} < 30 - 15 \text{ ml/min}$ .

No se dispone de datos clínicos en los pacientes con insuficiencia renal severa ( $\text{cre} < 15 \text{ ml/min}$ ). 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.



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 tromboprolifaxis.

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. 16 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, 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.

**3.4.1.14 ULTRAVIST® 300**

Expediente : 19999096  
Radicado : 20181205037 / 20191159775 / 20191166998  
Fecha : 28/08/2019  
Interesado : Bayer S.A.

Composición:  
Cada mL contiene 623.4mg de Iopramida

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones:  
Medio de contraste

Contraindicaciones:  
Hipersensibilidad a la iopramida y a los medios de contraste yodados, embarazo. Adminístrese con precaución en pacientes con alteraciones graves de las funciones renales y hepáticas. Insuficiencia cardíaca, circulatoria, enfisema pulmonar. Arteriosclerosis cerebral, diabetes mellitus, convulsiones de origen cerebral, hipertensión tiroidea, bocio modular blando y mieloma múltiple.

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2019002121 emitido mediante Acta No. 18 de 2018, 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.

- Modificación de indicaciones
- Modificación de contraindicaciones, precauciones y advertencias.
- Inserto Versión 13 allegado mediante radicado No. 20191166998
- Información para prescribir Versión 13 allegado mediante radicado No. 20191166998

Nuevas indicaciones:

Medio de Contraste. Este medicamento es únicamente para uso diagnóstico.

Ultravist 240/300/370: Para uso intravascular y en cavidades corporales.

Realce de contraste en tomografía computarizada (TC), arteriografía y venografía, angiografía por sustracción digital (DSA) intravenosa/intraarterial; urografía intravenosa, uso para CPRE, artrografía y exploración de otras cavidades corporales.

Ultravist 240: también para uso intratecal

Ultravist 370: especialmente para angiocardiografía

Ultravist 300/370: no indicadas para uso intratecal.

Nuevas contraindicaciones:

Acta No. 16 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Solamente para Ultravist 300 y Ultravist 370: No están indicados para uso en Mielografía, Ventriculografía cerebral y Cisternografía.

No debería ser administrado a pacientes que han experimentado reacciones de hipersensibilidad moderadas o severas a Ultravist.

Nuevas precauciones y advertencias:

Advertencias y precauciones especiales de empleo

Para todas las indicaciones

Reacciones de hipersensibilidad

Ultravist puede asociarse con reacciones anafilactoides/de hipersensibilidad u otras idiosincrásicas caracterizadas por manifestaciones cardiovasculares, respiratorias y cutáneas.

Son posibles reacciones de tipo alérgico desde reacciones leves a graves, incluyendo choque. La mayoría de estas reacciones ocurren en el plazo de 30 minutos después de la administración. Sin embargo, puede haber reacciones retardadas (después de horas hasta días).

El riesgo de reacciones de hipersensibilidad es mayor en caso de:

- reacción previa a medios de contraste
- antecedentes de asma bronquial u otros trastornos alérgicos

Se requiere una evaluación especialmente cuidadosa del riesgo/beneficio en los pacientes con hipersensibilidad conocida a Ultravist o a cualquier excipiente de Ultravist, o con reacción de hipersensibilidad previa a cualquier otro medio de contraste yodado debido al riesgo aumentado de reacciones de hipersensibilidad (incluyendo reacciones severas).

Sin embargo, tales reacciones son irregulares y de naturaleza imprevisible.

Los pacientes que tienen tales reacciones mientras toman betabloqueantes pueden ser refractarios a los efectos del tratamiento con betaagonistas.

En el caso de una reacción grave de hipersensibilidad, los pacientes con enfermedad cardiovascular son más susceptibles a consecuencias graves o incluso mortales.

Debido a la posibilidad de reacciones graves de hipersensibilidad después de la administración, se recomienda la observación postprocedimiento del paciente.

Es necesario estar preparados para instituir medidas de emergencia para todos los pacientes.

Puede considerarse la premedicación con un régimen de corticosteroides en pacientes con un riesgo aumentado de reacciones agudas de tipo alérgico, en pacientes con una reacción aguda previa moderada o grave, asma o alergia que requieren tratamiento médico.

Disfunción tiroidea

Se requiere una evaluación especialmente cuidadosa del riesgo/beneficio en los pacientes con hipertiroidismo o bocio conocido o sospechado, pues los medios de contraste yodados pueden inducir hipertiroidismo y crisis tireotóxicas en estos pacientes. La prueba de la función tiroidea antes de la administración de Ultravist y/o de la medicación tireotóxica preventiva puede considerarse en los pacientes con hipertiroidismo conocido o sospechado.

Acta No. 16 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Se recomienda monitorizar la función tiroidea en neonatos, especialmente prematuros, que han sido expuestos a Ultravist, a través de la madre durante el embarazo o en el periodo neonatal, pues la exposición a un exceso de yodo puede causar hipotiroidismo, que posiblemente requiera tratamiento.

Se han presentado reportes pos-comercialización sobre casos de disfunción tiroidea tras la exposición al medio de contraste yodado (MCI), principalmente en neonatos.

Se debe monitorear la función tiroidea en los neonatos expuestos a medios de contraste yodados (MCI).

#### Trastornos del SNC

Los pacientes con trastornos del SNC pueden tener un riesgo aumentado de complicaciones neurológicas en relación con la administración de Ultravist. Las complicaciones neurológicas son más frecuentes en la angiografía cerebral y los procedimientos relacionados.

Debe tenerse precaución en situaciones en las que puede haber una disminución del umbral convulsivo, como antecedentes de convulsiones y el uso de determinada medicación concomitante.

Los factores que aumentan la permeabilidad de la barrera hematoencefálica facilitan el paso del medio de contraste al tejido cerebral, ocasionando eventualmente reacciones del SNC.

#### Hidratación

Se debe asegurar una hidratación adecuada antes y después de la administración intravascular e intratecal de Ultravist, para minimizar el riesgo de nefrotoxicidad inducida por medios de contraste. Esto se aplica especialmente a los pacientes con mieloma múltiple, diabetes mellitus, poliuria, oliguria, hiperuricemia, así como a recién nacidos, lactantes, niños pequeños y pacientes ancianos.

#### Ansiedad

Los estados marcados de excitación, la ansiedad y el dolor pueden aumentar el riesgo de efectos colaterales o intensificar las reacciones relacionadas con el medio de contraste. Se debe tener precaución para minimizar el estado de ansiedad en tales pacientes

#### Preensayo

No se recomienda un ensayo de sensibilidad usando una dosis de prueba pequeña de medio de contraste pues no tiene valor predictivo. Además, el mismo ensayo de sensibilidad ha producido a veces reacciones graves e incluso mortales de hipersensibilidad.

#### Uso intravascular

##### Insuficiencia renal

Después de la administración intravascular de Ultravist puede presentarse nefrotoxicidad inducida por medios de contraste, la que se manifiesta como insuficiencia transitoria de la función renal. En algunos casos puede presentarse un fallo renal agudo.

Los factores de riesgo incluyen, p. ej.:

- insuficiencia renal preexistente,
- deshidratación,
- diabetes mellitus,
- mieloma múltiple / paraproteinemia,
- dosis repetitivas y/o grandes de Ultravist.

Se debe asegurar una hidratación adecuada en todos los pacientes a los que se administra Ultravist



Los pacientes sometidos a diálisis, si la función renal residual se ha perdido, pueden recibir Ultravist para procedimientos radiológicos pues los medios de contraste yodados son eliminados por el proceso de diálisis.

#### Enfermedad cardiovascular

Los pacientes con enfermedad cardíaca significativa o enfermedad coronaria severa tienen un mayor riesgo de presentar cambios hemodinámicos clínicamente significativos y arritmia.

La inyección intravascular de Ultravist puede precipitar un edema pulmonar en los pacientes con insuficiencia cardíaca.

#### Feocromocitoma

Los pacientes con feocromocitoma pueden tener un riesgo aumentado de desarrollar una crisis hipertensiva.

#### Miastenia grave

La administración de Ultravist puede agravar los síntomas de la miastenia grave.

#### Eventos tromboembólicos

Una propiedad de los medios de contraste no iónicos es la baja interferencia con las funciones fisiológicas normales. En consecuencia, los medios de contraste no iónicos tienen menos actividad anticoagulante in vitro que los medios iónicos. Además del medio de contraste, existen numerosos factores que pueden contribuir a la presentación de eventos tromboembólicos como la duración del procedimiento, el número de inyecciones, el material del catéter y de la jeringa, el estado de la enfermedad subyacente y la medicación concomitante. Por tanto, se debe tener esto presente al realizar un procedimiento de cateterización vascular y prestar especial atención a la técnica angiográfica e irrigar con frecuencia el catéter con solución salina fisiológica (si es posible con la adición de heparina) y minimizar la duración del procedimiento para reducir el riesgo de tromboembolismo relacionado con el procedimiento.

#### Uso intratecal

Se ha de tener cuidado en pacientes con antecedentes convulsivos debido al riesgo aumentado de convulsiones en relación con la administración intratecal de Ultravist. Se recomienda estar preparados para instituir medidas anticonvulsivantes.

La mayoría de las reacciones adversas después de mielografía se presentan unas horas después de la administración. Se aconseja observación durante este periodo

**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.

#### 3.4.1.15 LINDISC® 50

Expediente : 209175  
Radicado : 20191171391  
Fecha : 03/09/2019  
Interesado : Bayer S.A.

#### Composición:

Cada parche de 12,5 cm<sup>2</sup> contiene Hemihidrato de estradiol (absorción nominal 50 mcg/día)  
3.90000 mg

Acta No. 16 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Forma farmacéutica: Sistema Transdermico

**Indicaciones:**

Terapia de sustitución estrogénica para pacientes con alteraciones debidas a la menopausia.

**Contraindicaciones:**

Embarazo, lactancia, sospecha o existencia de tumor de útero, mama u ovarios, endometriosis, sospecha o certeza de trastornos premalignos o de neoplasias malignas, si son influidas por esteroides sexuales, hemorragia vaginal sin diagnosticar, trastornos graves de la función hepática, presencia o antecedentes de tumores hepáticos (benignos o malignos), trombosis venosa profunda activa, trastornos tromboembólicos o historia documentada de tales condiciones, diabetes severa con cambios vasculares, anemia de células falciformes, alteraciones del metabolismo de las grasas, antecedentes de herpes, otosclerosis, antecedentes de ictericia o prurito severo del embarazo, hipersensibilidad conocida a cualquiera de los componentes.

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 vía de administración
- Modificación de contraindicaciones
- Modificación de precauciones y advertencias
- Modificación de reacciones adversas
- Modificación de interacciones
- Inserto versión 15 allegado mediante radicado No. 20191171391
- Información para prescribir versión 15 allegado mediante radicado No. 20191171391

**Nuevas indicaciones:**

Terapia de reemplazo hormonal (TRH) para el tratamiento de los signos y síntomas de la deficiencia de estrógeno debida a menopausia natural o castración. Prevención de la osteoporosis posmenopáusica.

**Nueva dosificación / grupo etario**

**Pauta posológica**

**Control de los síntomas del climaterio**

El tratamiento debe comenzarse con la dosis más baja de los parches Climara. Si se lo considera necesario, debe utilizarse un parche con una dosis más alta. Una vez que se estableció el tratamiento, debe utilizarse el parche con la dosis efectiva más baja necesaria para el alivio de los síntomas.

**Prevención de la osteoporosis**

El tratamiento para prevenir la pérdida ósea posmenopáusica debe iniciarse lo antes posible después de la menopausia. El tratamiento debe basarse en consideraciones individuales. Se recomienda el tratamiento a largo plazo.

**Cómo iniciar Climara**

El tratamiento puede administrarse de modo continuo o cíclico.

Cambio desde una terapia continua secuencial o cíclica: comenzar el día posterior a completar el régimen previo.

Acta No. 16 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



#### Dosificación

##### Para uso continuo:

Los parches deben aplicarse una vez a la semana de modo continuo; cada parche utilizado se retira después de 7 días y se coloca un parche nuevo en un lugar diferente.

##### Para uso cíclico:

Los parches también pueden aplicarse de modo cíclico. Cuando esta sea la opción que se prefiera, los parches deberán aplicarse semanalmente durante 3 semanas consecutivas seguidas de un intervalo de 7 días, en el que no se aplicará parche, antes del curso siguiente.

#### Agregado de un progestágeno

No debe utilizarse una terapia con estrógenos sin oposición a menos que la paciente haya tenido una histerectomía. En las mujeres que conservan el útero, debe agregarse un progestágeno a Climara durante al menos 10-14 días al mes. En el caso de los parches que liberan más de 50 µg/día, no se demostró el efecto de protección para el endometrio que brinda agregar progestágenos.

Normalmente después de 2 a 3 días de finalizar el período de administración de progestágenos se produce un sangrado similar a la menstruación.

#### Modo de aplicación

Después de retirar la lámina protectora, debe colocarse el lado con adhesivo de Climara sobre una zona limpia y seca de la piel del tronco o las nalgas. Los parches Climara no deben aplicarse en los senos ni cerca de ellos. El área elegida no debe ser grasosa ni estar dañada o irritada. Debe evitarse la cintura porque el roce de la ropa ajustada puede quitar el parche. También debe evitarse la aplicación en áreas en las que el parche pudiera despegarse al sentarse.

El parche debe aplicarse inmediatamente después de abrir la bolsa y de retirar la lámina protectora. El parche debe presionarse con firmeza en el lugar de aplicación durante unos 10 segundos, asegurándose de que se produzca un buen contacto, especialmente alrededor de los bordes. Si el parche se levanta, debe aplicarse presión para mantener la adherencia.

Los lugares de aplicación deben ir rotándose, con un intervalo de al menos una semana entre aplicaciones en un lugar en particular.

Si el parche se aplica correctamente, la paciente puede bañarse o ducharse como siempre. Sin embargo, el parche puede desprenderse de la piel en un baño con agua muy caliente o en una sauna.

#### Parche perdido u omisión de su colocación

- En el caso de que el parche se caiga antes de completar los 7 días, podrá volver a aplicarse. Si es necesario, deberá colocarse un parche nuevo durante el resto del intervalo de dosificación de 7 días.
- Si la paciente se olvida de reemplazar un parche, esto deberá hacerse en cuanto lo advierta. El parche siguiente debe usarse después del intervalo normal de 7 días

#### Nueva vía de administración:

##### Método de administración

##### Sistema de administración transdérmica

#### Nuevas contraindicaciones:

##### Contraindicaciones:

Acta No. 16 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



No debe iniciarse una terapia de reemplazo hormonal (TRH) en presencia de cualquiera de las siguientes afecciones. Si cualquiera de las afecciones aparece durante el uso de la TRH, el producto debe detenerse de inmediato.

- Embarazo y lactancia
- Sangrado genital anormal no diagnosticado
- Cáncer de mama conocido o sospecha de cáncer de mama
- Neoplasias premalignas o malignas conocidas o sospechadas, si están influidas por esteroides sexuales
- Presencia o antecedentes de tumores de hígado (benignos o malignos)
- Tromboembolia arterial aguda (p. ej., infarto de miocardio, accidente cerebrovascular)
- Trombosis venosa profunda activa, trastornos tromboembólicos o antecedentes documentados de estas afecciones
- Alto riesgo de trombosis arterial o venosa
- Hipersensibilidad conocida a cualquiera de los componentes de los parches Climara

Nuevas precauciones y advertencias:

Advertencias y precauciones especiales de empleo:

Si cualquiera de las afecciones/ factores de riesgo mencionados a continuación está presente o empeora, deberá realizarse un análisis individual de riesgo/beneficio antes de comenzar o continuar la TRH.

La posibilidad de un aumento del riesgo sinérgico de trombosis debe considerarse en las mujeres que tienen una combinación de factores de riesgo o presentan una mayor severidad de un factor de riesgo individual. Este aumento del riesgo puede ser mayor que un simple riesgo acumulado de los factores. La TRH no debe prescribirse en caso de una evaluación negativa de la relación riesgo/beneficio.

Tromboembolia venosa

Tanto estudios aleatorizados controlados como estudios epidemiológicos han sugerido un aumento del riesgo relativo (RR) de desarrollar tromboembolia venosa (TEV), es decir, trombosis venosa profunda o embolia pulmonar.

Por lo tanto debe sopesarse cuidadosamente la relación riesgo/beneficio junto con la paciente al momento de recetar una terapia de reemplazo hormonal (TRH) a mujeres con un factor de riesgo de TEV.

Los factores de riesgo reconocidos generalmente para TEV incluyen antecedentes personales, antecedentes familiares (aparición de TEV en un familiar directo a una edad relativamente joven puede indicar una disposición genética) y obesidad severa. El riesgo de TEV también aumenta con la edad. No hay consenso acerca del posible papel de las venas varicosas en la TEV.

El riesgo de TEV puede aumentar temporalmente con una inmovilización prolongada, cirugía mayor electiva o postraumática o traumatismo mayor. Según la naturaleza del evento y la duración de la inmovilización, debe considerarse interrumpir temporalmente la TRH.

Debe detenerse el tratamiento de inmediato si hay síntomas o sospecha de un evento trombótico.

Tromboembolia arterial

Dos estudios clínicos grandes con estrógenos equinos conjugados (EEC) y acetato de medroxiprogesterona (medroxyprogesterone acetate, MPA) combinados continuos mostraron un posible aumento del riesgo de cardiopatía isquémica (coronary heart disease, CHD) durante el primer año de uso y ningún beneficio de ahí en adelante. Un estudio clínico grande con EEC solos mostró una reducción potencial de las tasas de CHD en mujeres de 50-59 años y ningún beneficio general en la población total del estudio. Como criterio de valoración secundario, en dos estudios clínicos grandes con EEC solos o combinados con MPA se halló un aumento de 30% a 40% del riesgo de accidente cerebrovascular. Es

Acta No. 16 de 2019 SEMNINMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



incierto si estos hallazgos también se extienden a otros productos de TRH o a vías de administración no orales.

#### Cáncer de endometrio

La exposición prolongada a estrógenos sin oposición aumenta el riesgo de desarrollar hiperplasia o carcinoma de endometrio.

#### Cáncer de mama

Los estudios clínicos y observacionales han informado un aumento del riesgo de diagnóstico de cáncer de mama en mujeres que reciben TRH durante varios años.

Los cálculos de los riesgos relativos generales de diagnóstico de cáncer de mama dados en más de 50 estudios epidemiológicos oscilaron en la mayoría de los estudios entre 1 y 2.

El riesgo relativo aumenta con la duración del tratamiento y puede ser más bajo o posiblemente neutral con productos que sólo contienen estrógeno.

Dos estudios aleatorizados grandes con EEC solos o combinados en forma continua con MPA mostraron estimaciones de riesgo de 0.77 (Intervalo de confianza (IC) del 95%: 0.59-1.01) o 1.24 (CI del 95%: 1.01-1.54) después de aprox. 6 años de usar TRH. Se desconoce si el aumento del riesgo también se extiende a otros productos de TRH.

El exceso del riesgo desaparece a los pocos años de detener la TRH.

La TRH aumenta la densidad de las imágenes mamográficas, lo cual puede afectar adversamente la detección radiológica de cáncer de mama en algunos casos.

#### Cáncer de ovario

Un metaanálisis de 52 estudios epidemiológicos informó que el riesgo general de recibir un diagnóstico de cáncer de ovario aumenta un poco para las pacientes que reciben TRH en comparación con mujeres que nunca recibieron TRH (estudios prospectivos: RR 1.20, IC del 95 % de 1.15-1.26; todos los estudios combinados: RR 1.14, IC del 95 % de 1.10-1.19). En las mujeres que reciben TRH actualmente, el riesgo del cáncer de ovario aumentó más (RR 1.43, IC del 95 % de 1.31-1.56).

Estas asociaciones no se mostraron en todos los estudios, que incluyeron ensayos controlados aleatorizados, por ejemplo, la Iniciativa para la salud de la mujer (Women's Health Initiative, WHI).

Además, no se mostró de forma consistente un efecto de la duración de la exposición, pero el riesgo puede ser más relevante en el uso a largo plazo (varios años).

#### Tumor de hígado

Con poca frecuencia, se han observado tumores de hígado benignos después del uso de sustancias hormonales como la que contienen los parches Climara, y con todavía menos frecuencia, se observaron casos malignos. En casos aislados, esos tumores produjeron hemorragia intraabdominal con riesgo de vida.

#### Enfermedad vesicular

Se sabe que los estrógenos aumentan la litogenicidad de la bilis. Algunas mujeres tienen predisposición a la enfermedad vesicular durante la terapia con estrógenos.

#### Demencia

Hay evidencias limitadas provenientes de estudios clínicos con preparaciones que contienen EEC de que el tratamiento hormonal puede aumentar el riesgo de probable demencia si se inicia en mujeres de 65 años o más. El riesgo puede disminuir si el tratamiento se inicia en la menopausia temprana, tal como se observó en otros estudios. Se desconoce si estos hallazgos también se extienden a otros productos de TRH.

#### Otras afecciones



Se debe interrumpir de inmediato el tratamiento si se producen dolor de cabeza migrañoso o dolores de cabeza frecuentes e inusualmente intensos por primera vez, o si hay otros síntomas que posiblemente sean premonitorios de oclusión cerebrovascular.

Si hay irritaciones de la piel persistentes, repetidas (p. ej., prurito o eritema persistente en el lugar de aplicación) a pesar de que los lugares de aplicación se cambian según las indicaciones, se debe considerar la interrupción del tratamiento transdérmico.

No se ha establecido una asociación general entre el uso de TRH y el desarrollo de hipertensión clínica. Se han informado pequeños aumentos de la presión arterial en mujeres que reciben TRH; los aumentos clínicamente relevantes son poco frecuentes. Sin embargo, si en casos particulares se desarrolla hipertensión clínicamente significativa sostenida durante el uso de TRH, entonces se puede considerar interrumpir la TRH.

Es posible que los esteroides sexuales se metabolicen escasamente en pacientes con insuficiencia hepática. Si bien la TRH administrada por vía transdérmica evita el metabolismo hepático de primer paso, la TRH de todos modos debe administrarse con precaución a esas pacientes.

La recurrencia de ictericia colestásica o prurito colestásico que se produjo por primera vez durante el embarazo o el uso previo de esteroides sexuales requiere la interrupción inmediata de la TRH.

Ciertos pacientes pueden desarrollar manifestaciones indeseables de estimulación estrogénica con la TRH, como sangrado uterino anormal. El sangrado uterino anormal frecuente o persistente durante el tratamiento es una indicación para realizar una evaluación endométrica.

Los miomas uterinos pueden aumentar su tamaño bajo la influencia de los estrógenos. Si se observa esto, el tratamiento debe interrumpirse.

En caso de que la endometriosis se reactive con el tratamiento, se recomienda la interrupción de la terapia.

Es necesaria una supervisión médica minuciosa (incluida la medición periódica de los niveles de prolactina) si la paciente sufre prolactinoma.

En ocasiones puede producirse cloasma, en especial en mujeres con antecedentes de cloasma gravídico. Las mujeres que tienen tendencia a desarrollar cloasma deben evitar exponerse al sol o a radiación ultravioleta mientras reciban TRH.

Se ha informado la aparición o el deterioro de las siguientes afecciones con el uso de TRH. Si bien la evidencia de una asociación con el uso de TRH no es concluyente, las mujeres que tienen estas afecciones y reciben tratamiento con TRH deben ser monitoreadas atentamente.

epilepsia

enfermedad mamaria benigna

asma

migraña

porfiria

otosclerosis

lupus eritematoso sistémico

corea menor

En mujeres con angioedema hereditario, los estrógenos exógenos pueden inducir o exacerbar los síntomas de angioedema.

Nuevas reacciones adversas:

Acta No. 16 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

Efectos indeseables

También se mencionan efectos indeseables graves asociados con el uso de terapia de reemplazo hormonal en la sección “Advertencias especiales y precauciones especiales de empleo”.

La siguiente tabla (Clasificación de órganos del sistema y término preferido del MedDRA) atribuye frecuencias a los efectos indeseables de Climara. Esas frecuencias se basan en datos de estudios clínicos. Las reacciones adversas informadas más comúnmente con Climara durante los estudios clínicos fueron irritación en el lugar de aplicación y dolor de mamas (>10%). Los síntomas en el lugar de aplicación normalmente son leves y pueden incluir eritema, picazón, sensación de ardor o formación de vesículas. En las siguientes tablas se brinda un resumen de las reacciones adversas más frecuentes de Climara:

| Clasificación de órganos del sistema (System Organ Classification, SOC) | Muy frecuentes (≥ 1/10)                 | Frecuente (□ 1/100, <1/10)                                                                                                       | Poco frecuentes (□ 1/1000, < 1/100) |
|-------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------|
| Trastornos gastrointestinales                                           |                                         | Dolor abdominal, hinchazón, náuseas                                                                                              |                                     |
| Trastornos generales y condiciones del sitio de la administración       | Irritación en el sitio de la aplicación | Edema                                                                                                                            |                                     |
| Investigaciones                                                         |                                         | Cambios en el peso corporal                                                                                                      |                                     |
| Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo                  |                                         |                                                                                                                                  | Calambres musculares                |
| Trastornos del sistema nervioso                                         |                                         | Dolor de cabeza, mareos                                                                                                          | Migraña                             |
| Trastornos del aparato reproductor y de las mamas                       | Dolor de mamas                          | Dolor a la palpación en las mamas, cambios en el patrón de sangre uterino (incluidos sangrado y manchado durante el tratamiento) | Aumento del tamaño de las mamas     |

Otros efectos secundarios que se informaron en usuarias de terapia de reemplazo de estrógenos pero en los que la asociación con Climara no se ha confirmado ni refutado son:

| Tipo de trastorno                                 | Evento adverso                                                                          |
|---------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------|
| Trastornos congénitos, familiares y genéticos     | Empeoramiento de la porfiria                                                            |
| Trastornos gastrointestinales                     | Vómitos                                                                                 |
| Trastornos hepatobiliares                         | Ictericia colestásica                                                                   |
| Trastornos psiquiátricos                          | Cambios en la libido                                                                    |
| Trastornos del aparato reproductor y de las mamas | Aumento del tamaño de leiomiomas uterinos, cambios en la cantidad de secreción cervical |

|                                                       |                                                                                                                                                          |
|-------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Trastornos de la piel y del tejido celular subcutáneo | Cloasma o melasma que puede persistir tras la interrupción del fármaco, dermatitis alérgica por contacto, prurito posinflamatorio, exantema generalizado |
|-------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

En mujeres con angioedema hereditario, los estrógenos exógenos pueden inducir o exacerbar los síntomas de angioedema.

La TRH solo con estrógenos así como con estrógeno combinado con progestágeno se asoció con un aumento leve en el riesgo de cáncer de ovario en los estudios epidemiológicos. El riesgo puede ser más relevante con el uso a largo plazo (varios años).

Nuevas interacciones:

Interacción con otros productos medicinales y otras formas de interacción  
Efectos de otros productos médicos a Climara

La interacción puede ocurrir con fármacos que inducen enzimas microsómicas, lo cual puede causar una mayor depuración de hormonas sexuales y puede causar cambios en el perfil del sangrado uterino y/o una disminución del efecto terapéutico

Las sustancias que aumentan la depuración de hormonas sexuales (menor eficacia por la inducción enzimática), por ejemplo: Fenitoina, barbitúricos, primidona, carbamazepina, rifampicina y posiblemente también oxcarbazepina, topiramato, felbamato, griseofulvina y productos que contengan la hierba de San Juan.

La inducción enzimática ya puede observarse después de apenas algunos días de tratamiento. La inducción enzimática máxima generalmente se observa dentro de unas pocas semanas. Después del cese de la terapia farmacológica, la inducción enzimática puede sostenerse por aproximadamente 4 semanas.

Sustancias con efectos variables en la depuración de hormonas sexuales:

Cuando se administra junto con hormonas sexuales, muchos inhibidores proteásicos de VIH/VHC o inhibidores de la transcriptasa inversa de tipo no-nucleósido pueden aumentar o disminuir las concentraciones de estrógenos en plasma. Estos cambios pueden tener relevancia clínica en algunos casos.

Sustancias que disminuyen la depuración de las hormonas sexuales (inhibidores de enzimas):

Los inhibidores de CYP3A4 fuertes o moderados como fungicidas azoles (fluconazol, itraconazol, ketoconazol, voriconazol), verapamilo, macrólidos (por ejemplo, claritromicina, eritromicina), diltiazem y el jugo de toronja pueden aumentar las concentraciones de estrógeno en sangre.

Interacción con el alcohol

La ingesta aguda de alcohol durante el uso de la TRH puede provocar elevaciones de los niveles circulantes de estradiol.

Otras formas de interacción

Pruebas de laboratorio

El uso de esteroides sexuales puede influir en los resultados de ciertas pruebas de laboratorio.



**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.

#### **3.4.1.16 ACECNOU 2 G**

Expediente : 20084155  
Radicado : 20191028401 / 20191169350  
Fecha : 30/08/2019  
Interesado : Faes Farma S.A.S.

Composición:

Cada sobre contiene 3,754g de Fosfomicina trometamol equivalente a 2g de Fosfomicina base.

Forma farmacéutica: Polvo

Indicaciones:

Indicado en el tratamiento de infecciones agudas no complicadas de las vías urinarias bajas. Infecciones urinarias ost-operatorias. Profilaxis y terapia de la cistitis postcoital. Profilaxis de las infecciones del tracto urinario en las intervenciones quirúrgicas y de las maniobras diagnósticas instrumentales.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad a cualquiera de los componentes. Su administración en casos de embarazo y lactancia se hará evaluando el riesgo/beneficio y bajo directo control médico. En caso de paciente con diabetes mellitus se debe tener en cuenta que el producto contiene azúcar.

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2019008187 emitido mediante Acta No. 07 de 2019 SEMNNIMB, numeral 3.4.1.1, 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 contraindicaciones, precauciones o advertencias
- Modificación de reacciones adversas
- Modificación de interacciones
- Inserto Versión 2018 allegado mediante radicado No. 20191028401

Nuevas indicaciones:

Cistitis Bacteriana Aguda, episodios agudos de cistitis bacteriana recurrente, síndrome de vejiga uretral bacteriana aguda, uretritis no específica bacteriana. Bacteriuria asintomática significativa (el embarazo). Infecciones postoperatorias del tracto urinario. Prevención de las infecciones del tracto urinario después de una operación quirúrgica y de prácticas transuretrales diagnósticas.

Nuevas contraindicaciones:

Hipersensibilidad conocida al principio activo (fosfomicina trometamol) o a cualquiera de los excipientes. Pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina (Clcr) < 10 ml/min). Pacientes sometidos a hemodiálisis. Los niños menores de 12 años (sobres de 3 g).

Nuevas precauciones y advertencias:

Acta No. 16 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Advertencias y precauciones especiales de empleo: Antes de la administración de fosfomicina se investigará en el paciente la posible existencia previa de manifestaciones de hipersensibilidad a la fosfomicina. Durante el tratamiento con fosfomicina pueden ocurrir reacciones de hipersensibilidad que potencialmente amenazan la vida, incluyendo anafilaxia y shock anafiláctico. Si se produce una reacción de este tipo fosfomicina nunca debe administrarse de nuevo y necesita tratamiento médico adecuado. Se informó de la diarrea asociada a antibióticos, con el uso de casi todos los agentes antibacterianos incluyendo fosfomicina y puede variar en severidad de la diarrea leve a colitis fatal. La diarrea, particularmente si es severa, persistente y/o con la presencia de sangre, durante o después del tratamiento con Acecnou (incluso varias semanas después del tratamiento), puede ser sintomático de la enfermedad causada por *Clostridium difficile* (CDAD). Por lo tanto es importante considerar este diagnóstico en pacientes en los que ha habido diarrea grave durante o después del tratamiento con Acecnou. Si CDAD se sospecha o confirma, se debe iniciar el tratamiento apropiado inmediatamente. Los medicamentos anti-peristálticos están contraindicados en esta situación clínica.

Insuficiencia renal: el aclaramiento de creatinina es mayor de 10 ml/min, las concentraciones urinarias de fosfomicina permanecen efectivas durante 48 horas después de una dosis normal.

Información importante sobre algunos de los ingredientes: Acecnou contiene sacarosa: utilizar con precaución en pacientes con intolerancia hereditaria para la fructosa, problemas de absorción de glucosa o galactosa, sacarasa-isomaltasa; utilizar con precaución en pacientes con diabetes o que siguen una dieta baja en calorías. Acecnou contiene sacarina.

Nuevas reacciones adversas:

En algunos casos se han presentado náusea, pirosis y diarrea. Con menos frecuencia se han observado reacciones alérgicas con rash cutáneo. En general, estos efectos indeseables se resuelven de modo espontáneo, rápidamente, sin intervenciones terapéuticas específicas y particulares. Raras veces han sido señaladas reacciones graves de hipersensibilidad, incluyendo la anafilaxia.

Nuevas interacciones:

La administración concomitante de metoclopramida reduce la absorción oral de fosfomicina. Otros fármacos que aumentan la motilidad gastrointestinal pueden producir efectos similares.

La administración concomitante de antiácidos o sales de calcio induce una reducción de los niveles de las concentraciones en plasma y orina de fosfomicina. La comida puede retrasar la absorción del principio activo de Acecnou, resultante ligera disminución de los niveles plasmáticos máximos y concentraciones urinarias. Por lo tanto es preferible tomar el medicamento con el estómago vacío o 2-3 horas después de las comidas.

Los problemas específicos relacionados con la alteración del INR. Numerosos casos de aumento de la actividad de los antagonistas de la vitamina K han sido reportados en pacientes tratados con antibióticos. Los factores de riesgo incluyen infección severa o inflamación, la edad y la mala salud general. En estas circunstancias, es difícil determinar si la alteración de INR es debido a la enfermedad infecciosa o su tratamiento. Sin embargo, algunas clases de antibióticos son más a menudo implicados y, en particular: las fluoroquinolonas, macrólidos, ciclinas, cotrimoxazol y algunas cefalosporinas.

**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.

Acta No. 16 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

**3.4.1.17      ARCALION TABLETAS RECUBIERTAS 200 mg**

Expediente : 200779  
Radicado : 20181116681 / 20181247219 / 20191117782  
Fecha : 20/06/2019  
Interesado : Les Laboratories Servier

Composición: Cada tableta contiene 200mg de Sulbutiamina

Forma farmacéutica: Tableta

Indicaciones:  
Tratamiento de las deficiencias de tiamina especialmente en casos que cursen con estados neurológicos.

Contraindicaciones:  
Hipersensibilidad alguno de sus componentes.

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. 2019021507 con el fin de:

Revocar la Resolución No. 2019021507 del 29 de Mayo del 2019, por la cual su despacho negó la modificación del Registro Sanitario respecto a la modificación de indicaciones y aprobación de inserto e IPP versión 04/2018.

**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.

**3.4.1.18      BUDENOFALK® 3 mg CÁPSULAS**

Expediente : 19908024  
Radicado : 20191177470  
Fecha : 11/09/2019  
Interesado : Biotoscana Farma S.A.

Composición:  
Cada cápsula dura contiene 3 mg de Budesonida

Forma farmacéutica: Cápsula dura

Indicaciones:  
Enfermedad de crohn que afecta el íleo y el colon ascendente, hepatitis autoinmune.

Contraindicaciones:  
Hipersensibilidad al medicamento, enfermedad inflamatoria e infecciosa no diagnosticada, embarazo, lactancia y diabetes. Su uso prolongado requiere evaluación suprarrenal.

Nuevas advertencias:  
El metronidazol debe ser usado con precaución en pacientes con enfermedades activas o crónicas severas del sistema nervioso central y periférico, debido al riesgo de agravación neurológica. Los pacientes deben ser informados de no tomar bebidas alcohólicas durante la



terapia con metronidazol y por lo menos un día después debido a la posibilidad de una reacción tipo disulfiram (efecto antabuse).

El uso sistémico y tópico de corticosteroides puede producir alteraciones visuales. Si un paciente presenta síntomas como visión borrosa u otras alteraciones visuales, debe consultar con un oftalmólogo, para evaluar la presencia de cataratas, glaucoma o enfermedades raras como coriorretinopatía serosa central (crsc).

La administración prolongada de flagyl® debe ser evaluada cuidadosamente. Si por razones complejas, metronidazol debe ser administrado por más tiempo del recomendado usualmente, se debe realizar un examen hematológico con conteo de leucocitos regularmente y los pacientes deben ser controlados por eventos adversos tales como neuropatía periférica o central (tales como parestesia, ataxia, vértigo, ataque convulsivo).

Flagyl® debe ser administrado con precaución en pacientes con encefalopatía hepática. Debe advertirse al paciente que el metronidazol puede oscurecer la orina debido al metabolito del metronidazol. El uso de flagyl® óvulos con condones o diafragmas puede incrementar el riesgo de ruptura del látex.

Se han reportado casos de hepatotoxicidad severa / falla hepática aguda, incluyendo casos con desenlace fatal, con muy rápido inicio después de la iniciación del tratamiento, en pacientes con síndrome de cockayne, con productos de uso sistémico que contienen metronidazol. Por lo tanto, en esta población, el metronidazol debe ser usado después de evaluar cuidadosamente el riesgo-beneficio, y sólo si no hay un tratamiento alternativo disponible.

Las pruebas de función hepática deben realizarse justo antes del inicio de la terapia, durante y después del tratamiento hasta que la función hepática esté en rangos normales ó hasta que se alcancen los valores de referencia. Si las pruebas de función hepática se elevan notablemente durante el tratamiento, este debe discontinuarse.

Los pacientes con síndrome de cockayne deben ser informados de reportar inmediatamente cualquier síntoma de daño hepático potencial a su médico y suspender el tratamiento con metronidazol.

Relacionado con nistatina

Ocasionalmente, se han reportado irritaciones o sensibilizaciones locales después de la aplicación local. Si esto ocurre, se recomienda detener el tratamiento.

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

- Modificación de indicaciones
- Modificación de dosificación / grupo etario
- Modificación de precauciones y advertencias
- Modificación de reacciones adversas
- Modificación de interacciones
- Inserto para paciente Versión 03. Abril 2019, basado en PALDE Dr. Falk Marzo 2018 allegado mediante radicado 20191177470
- Información para prescribir Versión 03. Abril 2019, basado en SMPC Dr. Falk Marzo 2018 allegada mediante radicado 20191177470

Nuevas indicaciones:

Enfermedad de Crohn aguda, leve o moderada, con compromiso del intestino delgado (íleo) y/o colon ascendente (porción del intestino grueso).

Colitis colágena.

Hepatitis autoinmune

Nueva dosificación / grupo etario:

Enfermedad de Crohn:

Acta No. 16 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Adultos (mayores de 18 años).

La dosis diaria recomendada es de tres cápsulas una vez al día, por la mañana, o una cápsula dura (con 3 mg de budesonida), tres veces al día (mañana, mediodía, noche; correspondiente a una dosis diaria total de 9 mg de budesonida), si esto le resulta más cómodo al paciente.

Colitis colágena:

Adultos (mayores de 18 años).

La dosis diaria recomendada es de tres cápsulas una vez al día, por la mañana (correspondiente a una dosis diaria de 9 mg de budesonida).

Hepatitis autoinmune:

Adultos (mayores de 18 años).

Inducción de la remisión: La dosis diaria recomendada para inducir la remisión (es decir, normalización de los parámetros elevados de la función hepática) es de una cápsula dura, tres veces al día (mañana, mediodía, y noche, que equivale a una dosis diaria total de 9 mg de budesonida).

Mantenimiento de la remisión: Una vez obtenida la remisión, se aconseja administrar una dosis diaria de una cápsula, dos veces al día (mañana y noche, que equivale a una dosis diaria total de 6 mg de budesonida). Si, durante este tratamiento, se elevan las transaminasas ALT u AST, se subirá la dosis hasta tres cápsulas duras al día, (mañana, mediodía y noche, equivalente a una dosis diaria de 9 mg de budesonida). Si el paciente tolera la azatioprina, este medicamento se combinará con la budesonida para inducir y mantener la remisión.

Pacientes con insuficiencia renal:

No existe ninguna recomendación posológica específica para los pacientes con insuficiencia renal.

Pacientes con alteraciones de la función hepática: Se aconseja extrema cautela en los pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada.

Niños:

Budenofalk® 3 mg no debe administrarse a niños menores de 12 años, porque no existe experiencia con este grupo etario y posiblemente por un mayor riesgo de hipofunción suprarrenal en este grupo de edad.

Adolescentes:

No se ha establecido la seguridad ni la eficacia de Budenofalk® 3 mg en los adolescentes (de 12 a 18 años de edad). Los datos conocidos actualmente en los pacientes adolescentes con enfermedad de Crohn o hepatitis autoinmune se describen en Reacciones adversas y Propiedades farmacodinámicas. No obstante, no se pueden emitir recomendaciones posológicas.

Modo de administración:

Las cápsulas duras se deglutirán enteras, sin masticar, y con abundante líquido (p. ej, un vaso de agua) aproximadamente media hora antes de las comidas respectivamente.

Los pacientes con dificultad para deglución pueden abrir las cápsulas duras y tomar directamente los gránulos gastrorresistentes, sin masticarlos y con abundante líquido. Esto no reduce la eficacia de Budenofalk® 3 mg.

Duración del tratamiento:

Enfermedad de Crohn y Colitis colágena: La duración habitual del tratamiento es de 8 semanas. El efecto pleno suele alcanzarse al cabo de 2 a 4 semanas.

Hepatitis autoinmune: El tratamiento de la hepatitis autoinmune, una vez obtenida la remisión, debe mantenerse durante, al menos, 24 meses. Si la remisión bioquímica continúa estable y no aparecen signos de inflamación alguna en la biopsia hepática, se puede concluir el tratamiento.

Terminación del tratamiento:

Acta No. 16 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Budenofalk® 3 mg no se debe suspender de manera abrupta sino gradual (disminuyendo la dosis poco a poco). La posología se reducirá, en la primera semana, hasta dos cápsulas duras al día (una cápsula por la mañana y por la noche). Durante la segunda semana se tomará solo una cápsula dura por la mañana. Luego, se puede suspender el tratamiento.

Nuevas precauciones y advertencias:

Advertencias y precauciones especiales de empleo

Su uso prolongado requiere evaluación suprarrenal.

El tratamiento con Budenofalk® 3 mg reduce los niveles sistémicos de los esteroides con respecto al tratamiento convencional con esteroides por vía oral. Si se cambia el tratamiento esteroideo, pueden aparecer síntomas asociados a las variaciones en los niveles sistémicos de los esteroides.

Se recomienda especial prudencia en los pacientes con tuberculosis, hipertensión, diabetes mellitus, osteoporosis, úlcera péptica, glaucoma, cataratas, antecedentes familiares de diabetes, antecedentes familiares de glaucoma o cualquier otro trastorno en el que los glucocorticoesteroides puedan ejercer efectos no deseables.

El tratamiento con Budenofalk® 3 mg no es apropiado para los pacientes que sufren una enfermedad de Crohn de los tramos altos del tubo digestivo.

Si el paciente manifiesta síntomas extraintestinales, p. ej., en la piel, en los ojos o en las articulaciones, no se espera que Budenofalk® 3 mg tenga efecto sobre estos síntomas debido a su modo de acción preferentemente local.

Pueden aparecer efectos sistémicos de los glucocorticoesteroides, sobre todo si se prescriben en dosis altas y durante períodos prolongados. Estos efectos consisten, por ejemplo, en síndrome de Cushing, hipofunción suprarrenal, retraso del crecimiento, disminución de la densidad mineral ósea, cataratas, glaucoma y una serie amplia de efectos psiquiátricos/conductuales.

Infecciones

La supresión de la respuesta inflamatoria y de la función inmunitaria aumenta la vulnerabilidad frente a las infecciones y su gravedad. Debe sopesarse cuidadosamente el riesgo de deterioro de cualquier infección bacteriana, fúngica, amebiana o viral durante el tratamiento glucocorticoide. A menudo, la presentación clínica es atípica, por lo que se pueden ver enmascaradas las infecciones graves, del tipo de septicemia o tuberculosis, pudiendo alcanzar un estadio avanzado antes de su reconocimiento.

Varicela

La varicela reviste especial preocupación, puesto que esta enfermedad, habitualmente leve, puede causar la muerte a un paciente inmunodeprimido. Hay que advertir a los pacientes sin antecedentes claros de varicela que eviten el contacto personal cercano con personas con varicela o herpes zóster y que, en caso de exposición, soliciten la atención médica inmediata. Si el paciente es un niño, este consejo se dará a sus padres. Los pacientes expuestos no inmunizados, que reciban glucocorticoesteroides por vía sistémica o que los hayan usado durante los 3 meses anteriores, requieren una inmunización pasiva con la inmunoglobulina contra la varicela-zóster (IGVZ), que se administrará en los 10 días siguientes a la exposición a la varicela. Si se confirma el diagnóstico de varicela, un especialista debería tratar la enfermedad con urgencia. No se suspenderán los glucocorticoesteroides y es posible que deba aumentarse la dosis.

Sarampión

Todo paciente con una deficiencia inmunitaria que entre en contacto con una persona con sarampión recibirá, si resulta factible, la inmunoglobulina habitual cuanto antes después de la exposición.

Vacunas vivas

Acta No. 16 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

Las personas tratadas con glucocorticoesteroides de manera crónica no deben recibir vacunas vivas. La respuesta de los anticuerpos a otras vacunas puede disminuir.

**Pacientes con alteraciones de la función hepática**  
De acuerdo con la experiencia adquirida con pacientes con cirrosis biliar primaria (CBP) en un estadio avanzado, cabe esperar que la disponibilidad sistémica de la budesonida aumente en cualquier paciente con una alteración grave de la función hepática. No obstante, la budesonida, en dosis diarias de 9 mg, ha resultado segura y bien tolerada en los pacientes hepatópatas no cirróticos. No hay ningún indicio de que los pacientes con hepatopatías no cirróticas o tan solo con una alteración leve de la función hepática precisen ninguna recomendación posológica específica.

**Alteración visual**  
El uso sistémico o tópico de glucocorticoesteroides puede producir alteraciones visuales. Si un paciente presenta síntomas como visión borrosa u otras alteraciones visuales, debe consultar con un oftalmólogo para evaluar la presencia de cataratas, glaucoma o enfermedades raras como la Coriorretinopatía Serosa Central (CSCR).

**Miscelánea**  
Los glucocorticoesteroides pueden reducir el eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenal (HHS) y, en consecuencia, la respuesta al estrés. Cuando un paciente se someta a cirugía o a cualquier otro estrés, se aconseja administrar suplementos de glucocorticoesteroides por vía sistémica. El tratamiento concomitante con ketoconazol u otros inhibidores del CYP3A4 debe evitarse. Budenofalk® 3 mg contiene lactosa y sacarosa. Los pacientes con problemas hereditarios raros de intolerancia a la galactosa o fructosa, insuficiencia de sacarosa-isomaltasa o malabsorción de glucosa y galactosa, carencia de lactasa de Lapp o carencia congénita de lactasa no deben tomar este medicamento. Los niveles séricos de las transaminasas (ALT, AST) de los pacientes con hepatitis autoinmune deben controlarse de manera regular (cada 2 semanas durante el primer mes de tratamiento y, al menos, cada 3 meses después), para facilitar los ajustes posológicos de la budesonida. La administración del medicamento Budenofalk® 3 mg puede arrojar resultados positivos en las pruebas de dopaje.

**Nuevas reacciones adversas:**  
Para evaluar las reacciones adversas se utilizan las siguientes convenciones de frecuencia:

- 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), incluidos casos aislados.

| Categoría sistémica y orgánica               | Frecuencia con arreglo a la convención MedDRA | Reacción adversa                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
|----------------------------------------------|-----------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Trastornos del metabolismo y de la nutrición | Frecuentes                                    | Síndrome de Cushing: p. ej., cara de luna llena, obesidad troncal, disminución de la tolerancia a la glucosa, diabetes millitus, hipertensión, retención de sodio con edema, aumento de la excreción de potasio, inactividad o atrofia de la corteza suprarrenal, estrías rojizas, acné esteroideo, alteraciones de la secreción de las hormonas sexuales (p. ej., amenorrea, hirsutismo, |

Acta No. 16 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

| Categoría sistémica y orgánica                         | Frecuencia con arreglo a la convención MedDRA | Reacción adversa                                                                                  |
|--------------------------------------------------------|-----------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Trastornos oculares                                    |                                               | impotencia).                                                                                      |
|                                                        | Muy raros                                     | Retraso del crecimiento infantil.                                                                 |
|                                                        | Raros                                         | Glaucoma, cataratas, visión borrosa.                                                              |
| Trastornos gastrointestinales                          | Frecuentes                                    | Dispepsia, dolor abdominal.                                                                       |
|                                                        | Poco frecuentes                               | Úlceras duodenales o gástricas.                                                                   |
|                                                        | Raros                                         | Pancreatitis.                                                                                     |
|                                                        | Muy raros                                     | Estreñimiento.                                                                                    |
| Trastornos del sistema inmunitario                     | Frecuentes                                    | Mayor riesgo de infecciones.                                                                      |
| Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo | Frecuentes                                    | Artromialgias, debilidad y fasciculaciones musculares, osteoporosis.                              |
|                                                        | Raros                                         | Osteonecrosis.                                                                                    |
| Trastornos del sistema nervioso                        | Frecuentes                                    | Cefalea.                                                                                          |
|                                                        | Muy raros                                     | Seudotumor cerebral, incluido el edema de papila de los adolescentes.                             |
| Trastornos psiquiátricos                               | Frecuentes                                    | Depresión, irritabilidad, euforia.                                                                |
|                                                        | Poco frecuentes                               | Hiperactividad psicomotriz, ansiedad.                                                             |
|                                                        | Raros                                         | Agresividad                                                                                       |
| Lesiones de la piel y el tejido subcutáneo             | Frecuentes                                    | Exantema alérgico, petequias, retraso de la cicatrización de las heridas, dermatitis de contacto. |
|                                                        | Raros                                         | Equimosis                                                                                         |
| Trastornos vasculares                                  | Muy raros                                     | Mayor riesgo de trombosis, vasculitis (síndrome de abstinencia tras un tratamiento prolongado)    |
| Trastornos generales y del lugar de administración     | Muy Raros                                     | Fatiga, malestar general.                                                                         |

La mayoría de los acontecimientos adversos enumerados en esta ficha técnica o resumen de las características del producto, pueden esperarse también con el tratamiento con otros glucocorticoesteroides.

Ocasionalmente, se aprecian efectos secundarios característicos de los glucocorticoesteroides sistémicos. Estos efectos secundarios dependen de la posología, el periodo de tratamiento, el tratamiento concomitante o previo con otros glucocorticoesteroides y la sensibilidad individual.

En los estudios clínicos se probó que la frecuencia de estos efectos secundarios asociados a los glucocorticoesteroides es menor con Budenofalk® 3 mg que con el tratamiento oral con prednisolona en dosis equivalentes.

Cuando se cambia el tratamiento con un glucocorticoesteroide sistémico por la budesonida de acción local, puede aparecer un brote o bien reaparecer las manifestaciones extraintestinales (en particular, en la piel y las articulaciones).

Reacciones adversas en estudios clínicos con pacientes pediátricos:

Enfermedad de Crohn: En ensayos clínicos con cápsulas de Budenofalk® 3 mg, en 82 pacientes pediátricos con enfermedad de Crohn, los efectos adversos más frecuentes fueron hipofunción suprarrenal y cefalea. Se informaron efectos secundarios típicos de los glucocorticoesteroides, así como otras reacciones poco frecuentes como mareos, náuseas, vómitos e hiperacusia.



**Hepatitis autoinmune:** Los datos de seguridad del subconjunto de un total de 42 pacientes pediátricos en un ensayo clínico de hepatitis autoinmune revelaron que los efectos indeseables informados no eran diferentes ni más frecuentes en comparación con la población adulta de este estudio.

**Nuevas interacciones:**

Interacciones farmacodinámicas

**Glucósidos cardíacos:** Lacarencia de potasio puede potenciar la acción de los glucósidos.

**Saluréticos:** Puede favorecerse la eliminación de potasio.

Interacciones farmacocinéticas

Citocromo P450

**Inhibidores del CYP3A4:** Se espera que el tratamiento concomitante con inhibidores de CYP3A4, incluidos los productos que contienen cobicistat, aumente el riesgo de efectos secundarios sistémicos. Se debe evitar la asociación a menos que el beneficio supere el mayor riesgo de efectos secundarios sistémicos de los glucocorticoesteroides, en cuyo caso se deberá vigilar la presencia de efectos secundarios sistémicos de los glucocorticoesteroides en los pacientes.

El ketoconazol (200 mg por vía oral, una vez al día) elevó casi 6 veces las concentraciones plasmáticas de la budesonida (dosis única de 3 mg) durante su administración concomitante. Cuando se administró ketoconazol 12 horas después de la budesonida, las concentraciones se triplicaron. Como no se dispone de datos suficientes para emitir recomendaciones posológicas, esta combinación debe evitarse.

Otros inhibidores potentes del CYP3A4, del tipo de ritonavir, itraconazol, claritromicina o zumo de toronja, también pueden causar una elevación marcada de las concentraciones plasmáticas de la budesonida. Así pues, se evitará la administración concomitante de budesonida.

**Inductores del CYP3A4:** Los compuestos o fármacos, como carbamazepina o rifampicina, que inducen el CYP3A4, pueden reducir la exposición sistémica, pero también local, a la budesonida en la mucosa intestinal. En ocasiones, se precisa un ajuste de la dosis de budesonida.

**Sustratos del CYP3A4:** Los compuestos o fármacos metabolizados por el CYP3A4 pueden competir con la budesonida, con lo que aumenta la concentración plasmática de la budesonida (si la sustancia competidora posee una mayor afinidad por el CYP3A4) o de la sustancia competidora (si la budesonida se fija con más intensidad al CYP3A4), y podría precisarse un ajuste de la dosis.

Se han descrito concentraciones plasmáticas elevadas y efectos más potentes de los glucocorticoesteroides en las mujeres que recibían, además, estrógenos o anticonceptivos orales, pero este hecho no se ha constatado tras la administración de anticonceptivos orales combinados en dosis bajas.

La cimetidina, administrada en las dosis recomendadas junto con la budesonida, posee un efecto pequeño pero insignificante sobre la farmacocinética de la budesonida. El omeprazol carece de efecto sobre la farmacocinética de la budesonida.

**Compuestos fijadores de los esteroides**

En teoría, no caben descartar posibles interacciones con resinas sintéticas fijadoras de los esteroides, como la colestiramina, ni con los antiácidos. Si se administran al mismo tiempo que Budenofalk® 3 mg, estas interacciones podrían reducir el efecto de la budesonida. Así pues, estos preparados no se deben tomar de forma simultánea, sino con un intervalo mínimo de 2 horas.



Debido a que el tratamiento con budesonida puede inhibir la función de la glándula suprarrenal, una prueba de estimulación con ACTH para diagnosticar la insuficiencia hipofisaria podría mostrar resultados falsos (valores bajos).

**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.

**3.4.1.19 CLARITYNE® D REPETABS**

Expediente : 1981354  
Radicado : 20191178593  
Fecha : 12/09/2019  
Interesado : Bayer S.A.

Composición:

Cada gragea contiene 5mg de Loratadina y 30mg de Clorhidrato de Fenilefrina

Forma farmacéutica: Gragea

Indicaciones:

Está indicado como antihistamínico y descongestionante en rinitis alérgica.

Contraindicaciones:

Está contraindicado en pacientes que han demostrado sensibilidad o discrasia a sus componentes, a agentes adrenérgicos y a otros fármacos de estructura química similar. También está contraindicado en pacientes bajo tratamiento con inhibidores de la mao o dentro de los 14 días de haber suspendido su administración, y en pacientes con glaucoma de ángulo estrecho, retención urinaria, hipertensión grave, enfermedad grave de arterias coronarias, úlcera péptica, durante un ataque de asma e hipertiroidismo. Este producto está contraindicado durante el embarazo y la lactancia.

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

- Modificación de indicaciones
- Modificación de dosificación / grupo etario
- Modificación de contraindicaciones
- Modificación de condición de venta
- Información para prescribir versión 2.0 –Sep.2019 allegada mediante radicado 20191178593

Nuevas indicaciones:

Indicado para el alivio de los síntomas nasales y oculares de la rinitis alérgica estacional y perenne. Síntomas del resfriado común.

Nueva dosificación / grupo etario:

Adultos y niños mayores de 12 años

Tabletas de liberación sostenida: 1 tableta cada 12 horas (dos veces al día).

Vía de administración: Oral

No administrar concomitantemente con alimentos, ni exceder las dosis recomendadas. Utilizar este producto máximo 4 días y si los síntomas persisten consulte a su médico.

Acta No. 16 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



**Nuevas contraindicaciones:**

Clarityne® D está contraindicado en pacientes que han demostrado hipersensibilidad o idiosincrasia a sus componentes, a agentes adrenérgicos y a otros fármacos de estructura química similar.

Clarityne® D también está contraindicado en pacientes bajo tratamiento con inhibidores de la MAO o dentro de los catorce (14) días después de haber suspendido su administración, y en pacientes con glaucoma de ángulo estrecho, retención urinaria, hipertensión grave, enfermedad grave de arterias coronarias, úlcera péptica, durante un ataque de asma e hipertiroidismo. Este producto está contraindicado durante el embarazo y la lactancia. Niños menores de 12 años.

**Nueva condición de venta:**

De Venta Libre

**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.

**3.4.1.20 XIGDUO® XR 5mg/1000 mg  
XIGDUO® XR 10mg/1000 mg**

Expediente : 20082695 / 20093349

Radicado :

20191036220 / 20191179206

20191036222 / 20191179203

Fecha : 13/09/2019

Interesado : Astrazeneca Colombia S.A.S.

**Composición:**

Cada Tableta recubierta contiene 6.15mg de Dapagliflozina propanodiol monohidrato equivalente a 5mg de Dapagliflozina) y 1000mg de clorhidrato de Metformina.

Cada tableta recubierta contiene: 12.3 mg de Dapagliflozina propanodiol monohidrato equivalente a 10 mg de Dapagliflozina y 1000 mg de clorhidrato de Metformina.

**Forma farmacéutica:**

Tableta de liberación prolongada

**Indicaciones:**

Dapagliflozina y metformina HCl (de liberación prolongada) tabletas recubiertas está indicado en adultos de 18 años en adelante que padezcan de diabetes mellitus del tipo 2 como complemento de la dieta y del ejercicio para mejorar el control glucémico:

- cuando el tratamiento con la combinación de dapagliflozina y metformina es apropiado.
- en pacientes que no están controlados de manera adecuada en sus dosis máximas toleradas de metformina sola.
- en pacientes en sus dosis máximas toleradas de metformina junto con otros productos medicinales para reducir la glucosa, entre ellos la insulina, cuando estos no proporcionan un control adecuado de la glucemia.
- en pacientes que ya reciben el tratamiento con la combinación de dapagliflozina y metformina como tabletas separados.

**Contraindicaciones:**

Acta No. 16 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Para el expediente 20082695

Nuevas contraindicaciones:

Hipersensibilidad a los principios activos o cualquiera de los excipientes.

Cualquier tipo de acidosis metabólica aguda (como la acidosis láctica, cetoacidosis diabética o precoma diabético).

Pre - coma diabético

Insuficiencia renal severa (TVFGE < 30 ml/min/1.73 m<sup>2</sup>)

Cuadros agudos que pueden alterar la función renal, como:

- deshidratación
- infección severa
- shock

Enfermedad aguda o crónica que pueda causar hipoxia tisular, como:

- insuficiencia cardíaca o respiratoria
- infarto de miocardio reciente
- shock

Insuficiencia hepática.

Intoxicación aguda con alcohol, alcoholismo.

Menores de 18 años

Nuevas precauciones y advertencias:

Acidosis láctica:

La acidosis láctica es una complicación metabólica muy rara, pero grave que se produce con mayor frecuencia durante el empeoramiento agudo de la función renal, en caso de enfermedad cardiorrespiratoria o septicemia. La acumulación de metformina se produce durante el empeoramiento agudo de la función renal e incrementa el riesgo de acidosis láctica.

En caso de deshidratación (diarrea o vómitos intensos, fiebre o reducción de la ingesta de líquidos), xigduo se debe interrumpir de forma temporal y se recomienda contactar con un profesional sanitario.

Los medicamentos que puedan alterar de manera aguda la función renal (como antihipertensivos, diuréticos y anti-inflamatorios no esteroideos [aínes]) se deben iniciar con precaución en los pacientes tratados con metformina. Otros factores de riesgo para la acidosis láctica son el consumo excesivo de alcohol, la insuficiencia hepática, la diabetes mal controlada, la cetosis, el ayuno prolongado y cualquier proceso asociado a hipoxia, así como el uso concomitante de medicamentos que puedan causar acidosis láctica.

Se debe informar a los pacientes o a los cuidadores acerca del riesgo de acidosis láctica. La acidosis láctica se caracteriza por disnea acidótica, dolor abdominal, calambres musculares, astenia e hipotermia, seguidos de coma. En caso de que se sospeche de la presencia de síntomas, el paciente debe dejar de tomar Xigduo y buscar atención médica inmediata. Los hallazgos diagnósticos de laboratorio son una disminución del pH sanguíneo (5 mmol/l) y un aumento del desequilibrio aniónico y del cociente lactato/piruvato.

Función renal

No debe usarse en pacientes con insuficiencia renal moderada a grave (VFGe continuamente < 45 ml/min/1.73 m<sup>2</sup> o una depcr continuamente < 60 ml/min) o nefropatía terminal (NPT).

Acta No. 16 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Se debe evaluar la función renal antes de iniciar el tratamiento con xigduo® y luego periódicamente durante el mismo. Xigduo® no se ha investigado en pacientes con insuficiencia renal grave (VFGe < 30 ml/min/1.73 m<sup>2</sup>) o con nefropatía terminal, por lo que no debe usarse en esta población.

La eficacia glucémica de dapagliflozina depende de la función renal, y la eficacia se reduce en pacientes con insuficiencia renal moderada y probablemente sea inexistente en pacientes con insuficiencia renal grave.

La metformina se excreta por el riñón, y la insuficiencia renal de moderada a grave aumenta el riesgo de acidosis láctica.

El deterioro de la función renal en pacientes de edad avanzada es frecuente y asintomático. Se recomienda especial precaución en situaciones en las que pueda disminuir la función renal, por ejemplo, al iniciar un tratamiento con un antihipertensivo o diurético o al comenzar tratamiento con un aine.

Uso en pacientes con riesgo de depleción del volumen, hipotensión y/o desequilibrios electrolíticos debido a su mecanismo de acción, dapagliflozina aumenta la diuresis asociada a un ligero descenso de la presión arterial, que puede ser más pronunciada en pacientes con concentraciones muy altas de glucosa en sangre.

No se recomienda el uso de este medicamento en pacientes que estén recibiendo diuréticos del asa o que presenten depleción del volumen, debido por ejemplo a enfermedades agudas (tales como enfermedad gastrointestinal).

Se debe tener precaución en pacientes para los que una caída de la presión arterial inducida por la dapagliflozina pudiera suponer un riesgo, tales como pacientes con enfermedad cardiovascular conocida, pacientes con tratamiento antihipertensivo con antecedentes de hipotensión o pacientes de edad avanzada.

Para los pacientes que estén recibiendo este medicamento, en caso de enfermedades intercurrentes que puedan conducir a una depleción del volumen se recomienda una estrecha monitorización del estado del volumen (por ejemplo, exploración física, medición de la tensión arterial, pruebas analíticas incluyendo hematocrito) y de los electrolitos. Se recomienda la interrupción temporal del tratamiento con este medicamento en pacientes que desarrollen depleción del volumen hasta que ésta se corrija.

#### Cetoacidosis diabética

Se han notificado casos raros de cetoacidosis diabética (cad), incluyendo casos mortales y potencialmente mortales, en pacientes tratados con inhibidores del cotransportador de sodio y glucosa 2 (SGLT2), incluida dapagliflozina. En varios casos, la presentación del cuadro clínico fue atípico con ascenso moderado de los niveles de glucosa en sangre, por debajo de 14 mmol/l (250 mg/dl). Se desconoce si es más probable que la cad ocurra con dosis más elevadas de dapagliflozina.

El riesgo de cetoacidosis diabética se debe considerar en el caso de síntomas inespecíficos tales como náuseas, vómitos, anorexia, dolor abdominal, sed excesiva, dificultad respiratoria, confusión, fatiga o somnolencia inusuales. Si estos síntomas aparecen, se debe evaluar de forma inmediata a los pacientes para valorar si se trata de una cetoacidosis, independientemente de los niveles de glucosa en sangre.

En pacientes dónde se sospecha o diagnostica cad, se debe de interrumpir inmediatamente el tratamiento con dapagliflozina.

Acta No. 16 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Se debe de interrumpir el tratamiento en pacientes que están hospitalizados por un procedimiento quirúrgico mayor o enfermedades agudas graves. En ambos casos, el tratamiento con dapagliflozina se puede reanudar una vez que el estado del paciente se haya estabilizado.

Antes de iniciar el tratamiento con dapagliflozina, se deben considerar los antecedentes del paciente que pueden predisponer a la cetoacidosis.

Los pacientes que pueden tener mayor riesgo de cad son aquellos pacientes con baja reserva funcional de las células-beta (p. Ej., pacientes con diabetes tipo 2 con el péptido-c disminuido o con diabetes autoinmune latente del adulto (LADA) o pacientes con antecedentes de pancreatitis), pacientes con situaciones que conducen a la ingesta restrictiva de alimentos o deshidratación grave, pacientes para los cuales las dosis de insulina sean reducidas y pacientes con aumento de las necesidades de insulina debido a enfermedades agudas, cirugía o abuso del alcohol. Los inhibidores sglt2 se deben de usar con precaución en estos pacientes.

No se recomienda reanudar el tratamiento con un inhibidor SGLT2 en los pacientes tratados con el inhibidor de sglt2 con cad, a no ser que se haya identificado y resuelto otro factor desencadenante claro.

La seguridad y la eficacia de dapagliflozina en pacientes con diabetes tipo 1 no se ha demostrado y dapagliflozina no se debe usar para el tratamiento de pacientes con diabetes tipo 1. Los datos limitados de los ensayos clínicos sugieren que la cad aparece con frecuencia cuando pacientes con diabetes tipo 1 se tratan con inhibidores SGLT2.

#### Infecciones del tracto urinario

En un análisis conjunto de hasta 24 semanas, las infecciones del tracto urinario se notificaron con más frecuencia con dapagliflozina en comparación con placebo. La pielonefritis fue poco frecuente y ocurrió con una frecuencia similar al control. La excreción urinaria de glucosa puede asociarse a un aumento del riesgo de infecciones del tracto urinario; por tanto, se debe considerar la interrupción temporal de la medicación durante el tratamiento de la pielonefritis o la urosepsis.

#### Edad avanzada ( $\geq 65$ años)

Es más probable que los pacientes de edad avanzada presenten una función renal alterada, y/o estén en tratamiento con medicamentos antihipertensivos que puedan provocar cambios en la función renal tales como inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (ieca) y antagonistas del receptor tipo 1 de la angiotensina ii (ara). Se aplican las mismas recomendaciones para la función renal en pacientes de edad avanzada, que para los demás pacientes.

En pacientes de  $\geq 65$  años de edad, una mayor proporción de sujetos tratados con dapagliflozina presentaron reacciones adversas relacionadas con insuficiencia renal o fallo renal, en comparación con placebo. La reacción adversa notificada más frecuentemente, relacionada con la función renal, fue aumento de la creatinina sérica, siendo la mayoría transitoria y reversible.

Los pacientes de edad avanzada pueden presentar mayor riesgo de depleción del volumen y es más probable que sean tratados con diuréticos. En pacientes  $\geq 65$  años de edad, una mayor proporción de sujetos tratados con dapagliflozina presentaron reacciones adversas relacionadas con depleción del volumen.

Acta No. 16 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La experiencia terapéutica en pacientes de 75 años o mayores es limitada. No se recomienda iniciar el tratamiento en esta población.

#### Insuficiencia cardíaca

La experiencia en la clase I-II de la NYHA es limitada, y no existe experiencia en estudios clínicos con dapagliflozina en la clase III-IV de la NYHA.

#### Uso en pacientes tratados con pioglitazona

Aunque una relación causal entre dapagliflozina y el cáncer de vejiga es improbable, como medida de precaución, no se recomienda el uso de este medicamento en pacientes que estén siendo tratados de forma concomitante con pioglitazona. Los datos epidemiológicos disponibles para pioglitazona, sugieren un ligero aumento del riesgo de cáncer de vejiga en pacientes diabéticos tratados con pioglitazona.

#### Amputación de miembros inferiores

Se ha observado un aumento de casos de amputación de miembros inferiores (principalmente del dedo del pie) en ensayos clínicos a largo plazo en curso con otro inhibidor SGLT2. Se desconoce si esto constituye un efecto de clase. Como con todos los pacientes diabéticos, es importante aconsejar a los pacientes acerca del cuidado rutinario preventivo del pie.

#### Aumento del hematocrito

Se ha observado un aumento del hematocrito con el tratamiento con dapagliflozina; por lo tanto, es necesario tener precaución en pacientes con el hematocrito ya elevado.

#### Análisis de orina

Debido a su mecanismo de acción, los pacientes que estén tomando este medicamento presentarán resultados positivos para la glucosa en orina.

#### Administración de medios de contraste yodados

La administración intravascular de medios de contraste yodados puede provocar nefropatía inducida por el contraste, que puede ocasionar la acumulación de metformina y puede aumentar el riesgo de acidosis láctica. La administración de xigduo se debe interrumpir antes o en el momento de la prueba y no se debe reanudar hasta pasadas al menos 48 horas, siempre que se haya reevaluado la función renal y comprobado que es estable.

#### Cirugía

Xigduo se debe suspender en el momento de la cirugía con anestesia general, espinal o epidural. El tratamiento se puede reanudar pasadas 48 horas desde la cirugía o tras la reanudación de la nutrición oral, siempre que se haya reevaluado la función renal y comprobado que es estable.

#### Cambio en la situación clínica de pacientes con diabetes de tipo 2 previamente controlada

Debido a que este medicamento contiene metformina, un paciente con diabetes de tipo 2 previamente bien controlada con él que desarrolla valores analíticos alterados o enfermedad clínica (especialmente enfermedad no concreta y mal definida), debe ser evaluado cuanto antes para descartar la presencia de cetoacidosis o acidosis láctica. La evaluación debe incluir electrolitos y cetonas en suero, glucemia y, si está indicado, valores de pH, lactato, piruvato y metformina en sangre. Si aparece cualquier tipo de acidosis, se debe suspender el tratamiento de inmediato e instaurar otras medidas correctoras adecuadas.

Acta No. 16 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Para el expediente 20093349

Contraindicaciones:

- pacientes con insuficiencia renal moderada a severa (niveles de creatinina sérica mayor o igual a 1.5 mg/dl (hombres), mayor o igual a 1.4 mg/dl (mujeres) o TFGE < 60 ml/min/ 1.73 m<sup>2</sup> o depcr <60 ml/min depuración anormal de creatinina).
- acidosis metabólica aguda o crónica, incluyendo cetoacidosis diabética, con o sin coma.
- hipersensibilidad a alguno de los principios activos o a cualquiera de los excipientes.
- menores de 18 años

Nuevas precauciones y advertencias:

- no usar en pacientes con diabetes tipo 1 ni para tratar la cetoacidosis diabética.
- indicado exclusivamente para diabetes tipo 2.
- al prescribir, al inicio y durante el tratamiento con Xigduo® XR, tener en cuenta los factores predisponentes a la cetoacidosis diabética (deshidratación, restricción de ingesta calórica, reducción de peso, infecciones, cirugía, vómitos, reducción de la dosis de insulina, mal control de la diabetes, o ingesta de alcohol).
- evaluar el riesgo de cetoacidosis diabética ante síntomas inespecíficos: náuseas, vómitos, dolor abdominal, anorexia, sed excesiva, disnea, confusión, o cansancio o somnolencia inusual, aun con niveles de glucemia < 250 mg/dl.
- interrumpir inmediatamente en caso de síntomas de acidosis láctica durante el tratamiento.
- evaluar la función renal antes de iniciar el tratamiento y periódicamente durante el mismo.
- no usar en pacientes con enfermedad renal en etapa terminal (ETET).
- considerar la interrupción temporal del producto en pacientes que desarrollan hipovolemia.
- puede ser necesario reducir la dosis de insulina y los secretagogos de insulina cuando se coadministra con dapagliflozina y metformina hcl (de liberación prolongada).
- suspender tratamiento en caso de embarazo. no usar durante el 2° y 3er trimestre del embarazo ni durante la lactancia.
- no recomendado en pacientes pediátricos, ni mayores de 75 años.
- no se recomienda ajuste de dosis en función de la edad.
- consultar con su médico en caso de síntomas de infecciones del tracto urinario
- la experiencia en pacientes con falla cardíaca es limitada.
- no administrar en pacientes con enfermedad hepática.
- no consumir alcohol en exceso.
- interrumpir temporalmente antes de cualquier estudio con medios de contraste intravasculares, antes de cualquier intervención quirúrgica y en pacientes hospitalizados por cirugía mayor o enfermedad médica grave hasta resolver la situación.
- suspender en caso de: afección asociada a hipoxemia, sepsis o deshidratación; sospecha de cetoacidosis (en este caso realizar determinación de cuerpos cetónicos) ó signos de lesión renal aguda (disminución de la cantidad de la orina, inflamación en los miembros inferiores, desaliento, dolor abdominal).
- usar con precaución en pacientes con factores predisponentes a la cetoacidosis.
- no reiniciar tratamiento en pacientes que hayan tenido cetoacidosis durante el tratamiento con Xigduo® XR, a menos que otros factores hayan sido claramente los precipitantes y éstos se hayan resuelto.
- riesgo de desarrollar lesión renal aguda.

Acta No. 16 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. 2019007837 y 2019007757 respectivamente emitidos mediante Acta No. 07 de 2019, numeral 3.4.1.4, con el fin de continuar con el proceso de aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia.

- Modificación de indicaciones
- Modificación de dosificación / grupo etario
- Modificación de precauciones y advertencias
- Modificación de reacciones adversas
- Modificación de interacciones
- Inserto versión 5-2019
- Información para prescribir versión 5-2019

Nuevas indicaciones:

XIGDUO® XR está indicado en adultos de 18 años en adelante que padezcan de diabetes mellitus del tipo 2 como complemento de la dieta y el ejercicio para mejorar el control glucémico:

- Cuando el tratamiento con la combinación de Dapagliflozina y Metformina es apropiado
- En pacientes que no están controlados de manera adecuada en sus dosis máximas toleradas de metformina sola
- En pacientes en sus dosis máximas toleradas de metformina junto con otros productos medicinales para reducir la glucosa, entre ellos la insulina, cuando estos no proporcionan un control adecuado de la glucemia.
- En pacientes que ya reciben el tratamiento con la combinación de Dapagliflozina y metformina como tabletas separados

XIGDUO® XR está indicado en adultos con diabetes mellitus tipo 2 para la prevención de aparición o empeoramiento de insuficiencia cardíaca, y muerte cardiovascular.

XIGDUO® XR está indicado en adultos con diabetes mellitus tipo 2 para la prevención de aparición o empeoramiento de nefropatía.

Nueva dosificación / grupo etario  
Posología y método de administración

Dosis recomendada

XIGDUO® XR debe ser tomado una vez al día por la noche con alimentos.

La dosis recomendada de dapagliflozina es de 10 mg una vez al día. La dosis de XIGDUO® XR debe ser individualizada con base en el régimen actual, la efectividad y tolerabilidad del paciente. Se recomienda la administración de XIGDUO® XR una vez al día con la comida de la noche, con titulación de dosis gradual para reducir los efectos colaterales gastrointestinales asociados con la metformina.

En pacientes tratados con metformina, la dosis de XIGDUO® XR deberá proporcionar metformina en una dosis ya tomada, o la dosis más cercana adecuada terapéuticamente.

Se le debe informar a los pacientes que las tabletas XIGDUO® XR deben ingerirse enteras y nunca deben romperse, cortarse o masticarse. En algunas ocasiones, los ingredientes inactivos de XIGDUO® XR se eliminarán en las heces como una masa suave e hidratada que puede parecerse a la tableta original.

Acta No. 16 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

Poblaciones especiales  
Pacientes con insuficiencia renal

Se debe evaluar una TFG antes de iniciar el tratamiento con medicamentos que contengan metformina y, al menos, una vez al año a partir de entonces. En pacientes expuestos a un mayor riesgo de progresión de la insuficiencia renal y en pacientes de edad avanzada, se debe evaluar la función renal con mayor frecuencia, p. ej., cada 3-6 meses.

La dosis máxima diaria de metformina se debe dividir preferiblemente en 2-3 dosis diarias. Se deben revisar los factores que puedan aumentar el riesgo de acidosis láctica antes de considerar el inicio de metformina en pacientes con TFG < 60 ml/min.

Si no se dispone de la dosis adecuada de Xigduo se deben utilizar los monocomponentes individuales en lugar de la combinación de dosis fija.

Tabla 1. Dosis en pacientes con insuficiencia renal

| TFG ml/min | Metformina                                                                                                                    | Dapagliflozina                                                                |
|------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------|
| 60-89      | Dosis máxima diaria es 3000 mg.<br><br>Se puede considerar la reducción de la dosis según la degradación de la función renal. | Dosis máxima total diaria es 10 mg.                                           |
| 45-59      | Dosis máxima diaria es 2000 mg.<br><br>La dosis inicial es como mucho la mitad de la dosis máxima.                            | No se debe iniciar dapagliflozina.<br><br>Dosis máxima total diaria es 10 mg. |
| 30-44      | Dosis máxima diaria es 1000 mg.<br><br>La dosis inicial es como mucho la mitad de la dosis máxima.                            | No se recomienda dapagliflozina.                                              |
| < 30       | Metformina está contraindicada.                                                                                               | No se recomienda dapagliflozina.                                              |

Pacientes con insuficiencia hepática

Ya que la función hepática insuficiente se ha asociado a algunos casos de acidosis láctica en pacientes que toman metformina, XIGDUO® XR está contraindicado en pacientes con evidencia clínica o de laboratorio de insuficiencia hepática.

Pacientes pediátricos y adolescentes

No se han establecido la seguridad y efectividad de XIGDUO® XR en pacientes pediátricos y adolescentes.

Pacientes geriátricos

Ya que la metformina se elimina a través del hígado, y debido a que los pacientes adultos mayores son más propensos a tener una función renal disminuida, XIGDUO® XR debe utilizarse con precaución conforme incrementa la edad. Las recomendaciones de función renal para todos los pacientes también aplican a pacientes de edad avanzada.

Pacientes con riesgo de hipovolemia

Para pacientes con riesgo de hipovolemia debido a condiciones coexistentes, puede ser adecuada una dosis inicial de dapagliflozina 5 mg.

Nuevas precauciones y advertencias  
Advertencias Y Precauciones Especiales De Uso

Acta No. 16 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



## Acidosis láctica

La acidosis láctica es una complicación metabólica muy rara, pero grave que se produce con mayor frecuencia durante el empeoramiento agudo de la función renal, en caso de enfermedad cardiorrespiratoria o septicemia. La acumulación de metformina se produce durante el empeoramiento agudo de la función renal e incrementa el riesgo de acidosis láctica.

En caso de deshidratación (diarrea o vómitos intensos, fiebre o reducción de la ingesta de líquidos), Xigduo se debe interrumpir de forma temporal y se recomienda contactar con un profesional sanitario.

Los medicamentos que puedan alterar de manera aguda la función renal (como antihipertensivos, diuréticos y anti-inflamatorios no esteroideos [AINEs]) se deben iniciar con precaución en los pacientes tratados con metformina. Otros factores de riesgo para la acidosis láctica son el consumo excesivo de alcohol, la insuficiencia hepática, la diabetes mal controlada, la cetosis, el ayuno prolongado y cualquier proceso asociado a hipoxia, así como el uso concomitante de medicamentos que puedan causar acidosis láctica.

Se debe informar a los pacientes o a los cuidadores acerca del riesgo de acidosis láctica. La acidosis láctica se caracteriza por disnea acidótica, dolor abdominal, calambres musculares, astenia e hipotermia, seguidos de coma. En caso de que se sospeche de la presencia de síntomas, el paciente debe dejar de tomar Xigduo y buscar atención médica inmediata. Los hallazgos diagnósticos de laboratorio son una disminución del pH sanguíneo ( $<7,35$ ), niveles de lactato plasmático aumentados ( $>5$  mmol/l) y un aumento del desequilibrio aniónico y del cociente lactato/piruvato.

## Función renal

La eficacia glucémica de dapagliflozina depende de la función renal, y la eficacia se reduce en pacientes con insuficiencia renal moderada y probablemente sea inexistente en pacientes con insuficiencia renal grave. Xigduo no se debe iniciar en pacientes con TFG  $< 60$  ml/min y debe interrumpirse con TFG de forma persistente por debajo de 45 ml/min.

La metformina se excreta por el riñón, y la insuficiencia renal de moderada a grave aumenta el riesgo de acidosis láctica.

### Monitorización de la función renal:

Se debe evaluar la función renal:

- Antes de iniciar el tratamiento y, de forma regular a partir de entonces
- Para la función renal con niveles de TFG  $< 60$  ml/min y en pacientes de edad avanzada, al menos de 2 a 4 veces al año.

Antes de iniciar el tratamiento concomitante con medicamentos que puedan reducir la función renal y en adelante, de forma periódica.

- Si la función renal cae de forma persistente por debajo de una TFG  $< 45$  ml/min, se debe interrumpir el tratamiento.
- La metformina está contraindicada en pacientes con TFG  $< 30$  ml/min y se debe interrumpir de forma temporal en presencia de trastornos que alteren la función renal.

El deterioro de la función renal en pacientes de edad avanzada es frecuente y asintomático. Se recomienda especial precaución en situaciones en las que pueda disminuir la función renal, por ejemplo, al iniciar un tratamiento con un antihipertensivo o diurético o al comenzar tratamiento con un AINE.



## Uso en pacientes con riesgo de depleción del volumen y/o hipotensión

Debido a su mecanismo de acción, dapagliflozina aumenta la diuresis, lo cual puede conducir a un ligero descenso de la presión arterial, que se ha observado en estudios clínicos. Esta puede verse más pronunciada en pacientes con concentraciones muy altas de glucosa en sangre.

En caso de enfermedades intercurrentes que puedan conducir a una depleción del volumen (por ej., enfermedad gastrointestinal), se recomienda una estrecha monitorización del estado del volumen (por ejemplo, exploración física, medición de la tensión arterial, exámenes de laboratorio que incluyan determinación de electrolitos) y de los electrolitos. Se recomienda la interrupción temporal del tratamiento con este medicamento en pacientes que desarrollen depleción del volumen hasta que ésta se corrija

## Cetoacidosis diabética

Se han notificado casos raros de cetoacidosis diabética (CAD), incluyendo casos mortales y potencialmente mortales, en pacientes tratados con inhibidores del cotransportador de sodio y glucosa 2 (SGLT2), incluida dapagliflozina. En varios casos, la presentación del cuadro clínico fue atípico con ascenso moderado de los niveles de glucosa en sangre, por debajo de 14 mmol/l (250 mg/dl). Se desconoce si es más probable que la CAD ocurra con dosis más elevadas de dapagliflozina.

El riesgo de cetoacidosis diabética se debe considerar en el caso de síntomas inespecíficos tales como náuseas, vómitos, anorexia, dolor abdominal, sed excesiva, dificultad respiratoria, confusión, fatiga o somnolencia inusuales. Si estos síntomas aparecen, se debe evaluar de forma inmediata a los pacientes para valorar si se trata de una cetoacidosis, independientemente de los niveles de glucosa en sangre.

En pacientes dónde se sospecha o diagnostica CAD, se debe de interrumpir inmediatamente el tratamiento con dapagliflozina.

Se debe de interrumpir el tratamiento en pacientes que están hospitalizados por un procedimiento quirúrgico mayor o enfermedades agudas graves. En ambos casos, el tratamiento con dapagliflozina se puede reanudar una vez que el estado del paciente se haya estabilizado.

Antes de iniciar el tratamiento con dapagliflozina, se deben considerar los antecedentes del paciente que pueden predisponer a la cetoacidosis.

Los pacientes que pueden tener mayor riesgo de CAD son aquellos pacientes con baja reserva funcional de las células-beta (p. ej., pacientes con diabetes tipo 2 con el péptido C disminuido o con diabetes autoinmune latente del adulto (LADA) o pacientes con antecedentes de pancreatitis), pacientes con situaciones que conducen a la ingesta restrictiva de alimentos o deshidratación grave, pacientes para los cuales las dosis de insulina sean reducidas y pacientes con aumento de las necesidades de insulina debido a enfermedades agudas, cirugía o abuso del alcohol. Los inhibidores SGLT2 se deben de usar con precaución en estos pacientes.

No se recomienda reanudar el tratamiento con un inhibidor SGLT2 en los pacientes tratados con el inhibidor de SGLT2 con CAD, a no ser que se haya identificado y resuelto otro factor desencadenante claro.

La seguridad y la eficacia de dapagliflozina en pacientes con diabetes tipo 1 no se ha demostrado y dapagliflozina no se debe usar para el tratamiento de pacientes con diabetes

Acta No. 16 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



tipo 1. Los datos limitados de los ensayos clínicos sugieren que la CAD aparece con frecuencia cuando pacientes con diabetes tipo 1 se tratan con inhibidores SGLT2.

Insuficiencia cardíaca

No existen experiencia en estudios clínicos con dapagliflozina en la clase IV de la NYHA.

Análisis de orina

Debido a su mecanismo de acción, los pacientes que estén tomando este medicamento presentarán resultados positivos para la glucosa en orina.

Administración de medios de contraste yodados

La administración intravascular de medios de contraste yodados puede provocar nefropatía inducida por el contraste, que puede ocasionar la acumulación de metformina y puede aumentar el riesgo de acidosis láctica. La administración de Xigduo se debe interrumpir antes o en el momento de la prueba y no se debe reanudar hasta pasadas al menos 48 horas, siempre que se haya reevaluado la función renal y comprobado que es estable.

Cirugía

Xigduo se debe suspender en el momento de la cirugía con anestesia general, espinal o epidural. El tratamiento se puede reanudar pasadas 48 horas desde la cirugía o tras la reanudación de la nutrición oral, siempre que se haya reevaluado la función renal y comprobado que es estable.

Cambio en la situación clínica de pacientes con diabetes de tipo 2 previamente controlada

Debido a que este medicamento contiene metformina, un paciente con diabetes de tipo 2 previamente bien controlada con él que desarrolla valores analíticos alterados o enfermedad clínica (especialmente enfermedad no concreta y mal definida), debe ser evaluado cuanto antes para descartar la presencia de cetoacidosis o acidosis láctica. La evaluación debe incluir electrolitos y cetonas en suero, glucemia y, si está indicado, valores de pH, lactato, piruvato y metformina en sangre. Si aparece cualquier tipo de acidosis, se debe suspender el tratamiento de inmediato e instaurar otras medidas correctoras adecuadas.

Infecciones del tracto urinario

La excreción urinaria de glucosa puede asociarse a un aumento del riesgo de infecciones del tracto urinario; por eso se considerará la interrupción temporal de dapagliflozina durante el tratamiento de la pielonefritis o la urosepsis.

Fascitis necrosante del perineo (gangrena de Fournier)

Se han notificado casos poscomercialización de fascitis necrosante del perineo (también conocida como gangrena de Fournier) en pacientes de ambos sexos tratados con inhibidores del SGLT2. Se trata de un acontecimiento raro pero grave y potencialmente mortal que requiere intervención quirúrgica urgente y tratamiento antibiótico.

Se indicará a los pacientes que acudan al médico si presentan una combinación de síntomas como dolor, dolor a la palpación, eritema o inflamación en la región genital o perineal, con fiebre o malestar general. Tenga en cuenta que la infección urogenital o el absceso perineal pueden preceder a la fascitis necrosante. Si se sospecha gangrena de Fournier, se debe

interrumpir Forxiga e instaurar un tratamiento inmediato (incluidos antibióticos y desbridamiento quirúrgico).

Amputación de miembros inferiores

Se ha observado un aumento de casos de amputación de miembros inferiores (principalmente del dedo del pie) en ensayos clínicos a largo plazo en curso con otro inhibidor SGLT2. Se desconoce si esto constituye un efecto de clase. Como con todos los pacientes diabéticos, es importante aconsejar a los pacientes acerca del cuidado rutinario preventivo del pie.

Nuevas reacciones adversas:

Se ha demostrado que Xigduo es bioequivalente a dapagliflozina y metformina administradas de forma simultánea. No se han realizado ensayos clínicos terapéuticos con los comprimidos de Xigduo.

Dapagliflozina más metformina

Resumen del perfil de seguridad

En un análisis de 5 estudios controlados con placebo de dapagliflozina añadida a la metformina, los resultados de seguridad fueron similares a los del análisis conjunto preespecificado de 13 estudios con dapagliflozina controlados con placebo. No se identificaron reacciones adversas adicionales en el grupo de dapagliflozina más metformina en comparación con las notificadas con los componentes individuales. En el análisis conjunto realizado por separado de dapagliflozina añadida a metformina, 623 sujetos se trataron con dapagliflozina 10 mg como añadido a metformina y 523 se trataron con placebo más metformina.

Dapagliflozina

Resumen del perfil de seguridad

En los estudios clínicos de diabetes tipo 2, más de 15.000 pacientes han recibido tratamiento con dapagliflozina.

La evaluación primaria de seguridad y tolerabilidad se llevó a cabo en un análisis conjunto pre-especificado de 13 estudios controlados con placebo, a corto plazo (hasta 24 semanas), en 2.360 sujetos fueron tratados con dapagliflozina 10 mg y 2.295 tratados con placebo.

En el estudio de resultados cardiovasculares con dapagliflozina, 8.574 pacientes recibieron dapagliflozina 10 mg y 8.569 recibieron placebo durante un tiempo promedio de exposición de 48 meses. En total, hubo 30.623 pacientes-año de exposición a dapagliflozina.

Las reacciones adversas reportadas con más frecuencia en los estudios clínicos fueron las infecciones genitales.

Tabla de reacciones adversas

Las siguientes reacciones adversas han sido identificadas en los estudios clínicos de dapagliflozina más metformina, los estudios clínicos de dapagliflozina y los estudios clínicos de metformina controlados con placebo y en la experiencia postcomercialización. Ninguna ha resultado estar relacionada con la dosis. Las reacciones adversas incluidas a continuación se clasifican según la frecuencia y sistema de clasificación de órganos. Las categorías de frecuencia se definen como: muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ), frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ), poco

frecuentes ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ), raras ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ ), muy raras ( $< 1/10.000$ ) y frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Reacciones adversas en ensayos clínicos con dapagliflozina y metformina de liberación inmediata y datos poscomercialización.

| Sistema de clasificación de órganos                    | Muy frecuentes                                              | Frecuentes                                                                                                                                                        | Poco frecuentes                                                                                                                                                  | Raros                                   | Muy raras                                                                |
|--------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------|
| Infecciones e infestaciones                            |                                                             | Vulvovaginitis, balanitis e infecciones genitales relacionadas <sup>b,c</sup><br>Infección del tracto urinario <sup>b,d</sup>                                     | Infección por hongos <sup>~</sup>                                                                                                                                |                                         | Fascitis necrosante del perineo (gangrena de Fournier) <sup>b,k</sup>    |
| Trastornos del metabolismo y de la nutrición           | Hipoglucemia (cuando se usa con SU o insulina) <sup>b</sup> |                                                                                                                                                                   | Depleción del volumen <sup>b,e</sup><br>Sed <sup>~</sup>                                                                                                         | Cetoacidosis diabética <sup>b,k,l</sup> | Acidosis láctica<br>Déficit de vitamina B12 <sup>h,s</sup>               |
| Trastornos del sistema nervioso                        |                                                             | Alteración del gusto <sup>s</sup><br>Mareos                                                                                                                       |                                                                                                                                                                  |                                         |                                                                          |
| Trastornos gastrointestinales                          | Síntomas gastrointestinales <sup>i</sup><br><sup>s</sup>    |                                                                                                                                                                   | Estreñimiento <sup>~</sup><br>Sequedad de boca <sup>~</sup>                                                                                                      |                                         |                                                                          |
| Trastornos hepatobiliares                              |                                                             |                                                                                                                                                                   |                                                                                                                                                                  |                                         | Trastornos de la función hepática <sup>s</sup><br>Hepatitis <sup>s</sup> |
| Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo          |                                                             | Erupción <sup>m</sup>                                                                                                                                             |                                                                                                                                                                  |                                         | Urticaria <sup>s</sup><br>Eritema <sup>s</sup><br>Prurito <sup>s</sup>   |
| Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo |                                                             | Dolor de espalda <sup>~</sup>                                                                                                                                     |                                                                                                                                                                  |                                         |                                                                          |
| Trastornos renales y urinarios                         |                                                             | Disuria<br>Poliuria <sup>~t</sup>                                                                                                                                 | Nicturia <sup>~</sup>                                                                                                                                            |                                         |                                                                          |
| Trastornos del aparato reproductor y de la mama        |                                                             |                                                                                                                                                                   | Prurito vulvovaginal <sup>~</sup><br>Prurito genital <sup>~</sup>                                                                                                |                                         |                                                                          |
| Exploraciones complementarias                          |                                                             | Aumento del hematocrito <sup>s</sup><br>Disminución del aclaramiento renal de creatinina durante el tratamiento inicial <sup>b</sup><br>Dislipidemia <sup>j</sup> | Aumento de la creatinina sanguínea durante el tratamiento inicial <sup>~b</sup><br>Aumento de la urea sanguínea <sup>~</sup><br>Disminución de peso <sup>~</sup> |                                         |                                                                          |



## Descripción de reacciones adversas seleccionadas

### Dapagliflozina más metformina

#### Hipoglucemia

En estudios con dapagliflozina combinada en adición a la metformina, se notificaron episodios menores de hipoglucemia con frecuencias similares en el grupo tratado con dapagliflozina 10 mg más metformina (6,9%) y en el grupo de placebo más metformina (5,5%). No se notificaron episodios graves de hipoglucemia. Se hicieron observaciones similares para la combinación de dapagliflozina con metformina en pacientes sin tratamiento previo.

En un estudio de adición a metformina y una sulfonilurea de hasta 24 semanas, se notificaron episodios menores de hipoglucemia en el 12,8% de los sujetos que recibieron dapagliflozina 10 mg más metformina y una sulfonilurea y en el 3,7% de los sujetos que recibieron placebo más metformina y una sulfonilurea. No se notificaron episodios graves de hipoglucemia.

#### Dapagliflozina

### Vulvovaginitis, balanitis e infecciones genitales relacionadas

En el conjunto de 13 estudios de la seguridad, se reportó vulvovaginitis, balanitis e infecciones genitales relacionadas en el 5,5% y 0,6% de los sujetos que recibieron dapagliflozina 10 mg y placebo, respectivamente. La mayor parte de las infecciones fueron leves a moderadas, y los sujetos respondieron a un ciclo inicial de tratamiento estándar y rara vez dieron como resultado discontinuación del tratamiento con dapagliflozina. Estas infecciones fueron más frecuentes en mujeres (8,4% y 1,2% con dapagliflozina y placebo, respectivamente), y los sujetos con una historia previa tuvieron mayor probabilidad de tener una infección recurrente.

En el estudio de resultados cardiovasculares con dapagliflozina, el número de pacientes con eventos adversos serios de infecciones genitales fue reducido y equilibrado: 2 pacientes en cada grupo, dapagliflozina y placebo.

#### Hipoglucemia

La frecuencia de hipoglucemia dependió del tipo de tratamiento de base utilizado en cada estudio.

Para estudios de dapagliflozina como adición a metformina o como adición a sitagliptina (con o sin metformina), la frecuencia de episodios menores de hipoglucemia fue similar (< 5%) entre los grupos de tratamiento, incluido el grupo placebo hasta las 102 semanas de tratamiento. En todos los estudios, los episodios graves de hipoglucemia fueron poco frecuentes y comparables entre los grupos tratados con dapagliflozina o placebo. En un estudio con tratamiento de adición a insulina se observó una mayor incidencia de hipoglucemia.

En un estudio de adición a insulina de hasta 104 semanas, se notificaron episodios de hipoglucemia grave en el 0,5% y 1,0% de los sujetos tratados con dapagliflozina 10 mg más insulina en las Semanas 24 y 104, respectivamente, y en el 0,5% de los sujetos de grupos tratados con placebo más insulina en las Semanas 24 y 104. En las Semanas 24 y 104, se notificaron episodios de hipoglucemia leve, respectivamente, en el 40,3% y 53,1% de los sujetos que recibieron dapagliflozina 10 mg más insulina y en el 34,0% y 41,6% de los sujetos que recibieron placebo más insulina.



En el estudio de resultados cardiovasculares con dapagliflozina, no se observó riesgo incrementado de hipoglicemia importante causado por el tratamiento con dapagliflozina comparado con placebo. Se reportaron eventos importantes de hipoglicemia en 58 pacientes (0,7%) tratados con dapagliflozina y 83 (1,0%) pacientes tratados con placebo.

#### Depleción del volumen

En el conjunto de 13 estudios de seguridad, se reportaron reacciones sugestivas de depleción del volumen (incluyendo notificaciones de deshidratación, hipovolemia o hipotensión) en el 1,1% y 0,7%, de los sujetos tratados con Dapagliflozina 10 mg, y placebo, respectivamente; las reacciones graves se dieron en < 0,2% de los sujetos, repartidos de forma equilibrada entre dapagliflozina 10 mg y placebo.

En el estudio de resultados cardiovasculares con dapagliflozina, el número de pacientes con eventos sugestivos de depleción de volumen estuvo equilibrado entre los grupos de tratamiento: 213 (2.5%) y 207 (2.4%) en los grupos dapagliflozina y placebo, respectivamente. Se reportaron eventos adversos serios en 81 (0,9%) y 70 (0,8%) en el grupo dapagliflozina y placebo, respectivamente. Generalmente, los eventos estuvieron equilibrados entre los grupos de tratamiento en los subgrupos de edad, uso de diurético, presión arterial y uso de inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina/bloqueador de receptor de angiotensina. En pacientes con TFGe < 60 mL/min/1.73 m<sup>2</sup> en el nivel inicial, se produjeron 19 eventos de eventos adversos serios sugestivos de depleción del volumen en el grupo dapagliflozina y 13 eventos en el grupo placebo.

#### Cetoacidosis diabética

En el estudio de resultados cardiovasculares con dapagliflozina, con un tiempo promedio de exposición de 48 meses, se reportaron eventos de CAD en 27 pacientes en el grupo de dapagliflozina 10 mg y 12 pacientes en el grupo placebo. Los eventos ocurrieron distribuidos uniformemente durante el período de estudio. De los 27 pacientes con eventos de CAD en el grupo dapagliflozina, 22 tenían tratamiento concomitante con insulina en el momento del evento. Se esperaban factores precipitantes de CAD en una población con diabetes mellitus tipo 2.

#### Infecciones del tracto urinario

En el conjunto de 13 estudios de seguridad, se reportaron infecciones del tracto urinario más frecuentemente con dapagliflozina en comparación con placebo (4,7% frente al 3,5%, respectivamente). La mayoría de las infecciones fueron de leves a moderadas, y los sujetos respondieron a un ciclo inicial de tratamiento convencional y rara vez ocasionaron la interrupción del tratamiento con dapagliflozina. Estas infecciones fueron más frecuentes en mujeres y los sujetos con antecedentes presentaban mayor probabilidad de infección recurrente.

En el estudio de resultados cardiovasculares con dapagliflozina, se reportaron eventos adversos serios de infecciones del tracto urinario menos frecuentemente con dapagliflozina 10 mg comparado con placebo, 79 (0,9%) eventos versus 109 (1,3%), respectivamente.

#### Aumento de creatinina

Las reacciones adversas relacionadas con el aumento de creatinina se agruparon (p. ej. descenso del aclaramiento de creatinina renal, insuficiencia renal, incremento de la creatinina sérica y descenso de la tasa de filtración glomerular). Esta agrupación de reacciones se notificó en el 3,2% y el 1,8% de los pacientes que recibieron dapagliflozina 10 mg y placebo, respectivamente. En pacientes con función renal normal o insuficiencia renal leve (valor inicial



de TFGe  $\geq 60$  ml/min/1,73m<sup>2</sup>) esta agrupación de reacciones se notificó en el 1,3% y el 0,8% de los pacientes que recibieron dapagliflozina 10 mg y 15 placebo, respectivamente. Estas reacciones fueron más comunes en pacientes con un valor inicial de TFGe  $\geq 30$  y  $< 60$  ml/min/1,73m<sup>2</sup> (18,5% dapagliflozina 10 mg frente a 9,3% con placebo).

Una evaluación adicional de los pacientes que presentaban acontecimientos adversos relacionados con el riñón mostró que la mayoría presentaba cambios en la creatinina sérica de  $\leq 0,5$  mg/dl desde el valor inicial. Los aumentos en creatinina fueron generalmente transitorios durante el tratamiento continuado o reversible después de la interrupción del tratamiento.

En el estudio de resultados cardiovasculares de dapagliflozina, incluyendo pacientes de edad avanzada y pacientes con insuficiencia renal (TFGe menor de 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>), la TFG media disminuyó a lo largo del tiempo en ambos grupos de tratamiento. En el primer año, la TFG media fue ligeramente inferior, y a los 4 años, la TFG media fue ligeramente superior en el grupo de dapagliflozina en comparación con el grupo placebo.

#### Fascitis necrosante del perineo (gangrena de Fournier)

Se han notificado casos poscomercialización de fascitis necrosante del perineo (también conocida como gangrena de Fournier) en pacientes tratados con inhibidores del SGLT2.

En el estudio de resultados cardiovasculares con dapagliflozina, en el que participaron 17,160 pacientes con una exposición mediana de 48 meses, un total de 6 casos de gangrena de Fournier fueron reportados, uno de ellos en el grupo de pacientes tratados con dapagliflozina y 5 en el grupo de placebo. Todos los pacientes con gangrena de Fournier eran de sexo masculino, obesos con diabetes mellitus tipo 2. Para todos los 6 casos, no se presentaron eventos de infecciones genitales o del tracto urinario al mismo tiempo o en cualquier momento antes de haber desarrollado el evento de gangrena de Fournier.

#### Nuevas interacciones:

##### Interacción Con Otros Medicamentos Y Otras Formas De Interacción

##### Interacción entre dapagliflozina y metformina

La coadministración de dosis múltiples de dapagliflozina y metformina no alteró significativamente la farmacocinética ni de dapagliflozina ni de metformina en personas sanas.

No ha habido estudios formales de interacción para XIGDUO® XR. Las siguientes declaraciones reflejan la información disponible sobre las sustancias activas individuales.

#### Dapagliflozina

##### Interacciones farmacodinámicas

##### Diuréticos

Este medicamento puede aumentar el efecto diurético de las tiazidas y diuréticos del asa y puede aumentar el riesgo de deshidratación e hipotensión.

##### Insulina y secretagogos de la insulina

La insulina y los secretagogos de la insulina, como las sulfonilureas, provocan hipoglucemia. Por lo tanto, puede necesitarse una dosis menor de insulina o de un secretagogo de la insulina para disminuir el riesgo de hipoglucemia cuando se usan en combinación con Dapagliflozina.

Acta No. 16 de 2019 SEMNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



## Interacciones farmacocinéticas

El metabolismo de dapagliflozina es mediado principalmente vía glucuronoconjugación mediada por la UDP glucuronosiltransferasa 1A9 (UGT1A9).

En estudios in vitro, la dapagliflozina no fue un inhibidor del citocromo P450 (CYP) 1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4, ni inductor de CYP1A2, CYP2B6 o CYP3A4. Por lo tanto, no se espera que dapagliflozina altere la depuración metabólica de medicamentos coadministrados que se metabolizan por medio de estas enzimas.

## Efecto de otros medicamentos sobre dapagliflozin

Los estudios de interacción realizados en sujetos sanos, usando principalmente un diseño de dosis única, sugieren que la farmacocinética de la dapagliflozina no se ve alterada por la pioglitazona, sitagliptina, glimepirida, voglibosa, hidroclorotiazida, bumetanida, valsartán o simvastatina.

Tras la coadministración de dapagliflozina con rifampicina (un inductor de varios transportadores activos y enzimas metabolizadoras), se observó una disminución del 22% en la exposición sistémica (AUC) a dapagliflozina, pero sin ningún efecto clínicamente significativo sobre la excreción urinaria de glucosa de 24 horas. No se recomienda ningún ajuste de dosis. No se espera ningún efecto clínicamente significativo con otros inductores (por ejemplo, carbamazepina, fenitoína, fenobarbital).

Después de la coadministración de dapagliflozina con ácido mefenámico (un inhibidor del UGT1A9), se observó un aumento del 55% en la exposición sistémica a dapagliflozina, pero sin ningún efecto clínicamente significativo sobre la excreción urinaria de glucosa de 24 horas. No se recomienda ningún ajuste de dosis.

## Efecto de dapagliflozina sobre otros medicamentos

Los estudios de interacción realizados en sujetos sanos, usando principalmente un diseño de dosis única, sugieren que la dapagliflozina no alteró la farmacocinética de pioglitazona, sitagliptina, glimepirida, hidroclorotiazida, bumetanida, valsartán, digoxina (sustrato de P-gp) o warfarina (S-warfarina, un sustrato de la CYP2C9), ni los efectos anticoagulantes de la warfarina medidos por el INR. La combinación de una dosis única de dapagliflozina 20 mg y simvastatina (un sustrato de CYP3A4) resultó en un aumento del 19% del AUC de la simvastatina y un 31% del AUC del ácido de simvastatina. El aumento en las exposiciones a simvastatina y ácido de simvastatina no se consideran clínicamente relevantes.

## Población Pediátrica

Los estudios de interacciones se han realizado solo en adultos.

## Metformina

### Uso concomitante no recomendado

Las sustancias catiónicas que son eliminadas mediante secreción tubular renal (p. ej., la cimetidina) pueden interaccionar con la metformina al competir por los sistemas comunes de transporte tubular renal. Un estudio realizado en siete voluntarios sanos normales demostró que la cimetidina, administrada como 400 mg dos veces al día, aumentaba la exposición sistémica a metformina (AUC) en un 50% y la Cmax en un 81%. Por consiguiente, se debe

Acta No. 16 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



considerar una estrecha vigilancia del control glucémico, un ajuste de dosis dentro de la posología recomendada y cambios en el tratamiento de la diabetes cuando se administren de forma conjunta fármacos catiónicos eliminados mediante secreción tubular renal.

#### Alcohol

La intoxicación alcohólica está asociada con un mayor riesgo de acidosis láctica, especialmente en caso de ayuno, desnutrición o insuficiencia hepática asociada a metformina, principio activo de este medicamento. Se debe evitar el consumo de alcohol y de medicamentos que contengan alcohol.

#### Medios de contraste yodados

La administración intravascular de medios de contraste yodados puede conducir a nefropatía inducida por contraste, dando lugar a la acumulación de metformina y un mayor riesgo de acidosis láctica. La administración de Xigduo se debe interrumpir antes o en el momento de la prueba y no se debe reanudar hasta pasadas al menos 48 horas, siempre que se haya reevaluado la función renal y comprobado que es estable.

#### Combinaciones que requieren precauciones de empleo

Los glucocorticoides (administrados por vía sistémica y local), los agonistas beta-2 y los diuréticos poseen actividad hiperglucémica intrínseca. Se debe informar al paciente y realizar controles más frecuentes de la glucemia, especialmente al inicio del tratamiento con este tipo de medicamentos. En caso necesario, se debe ajustar la dosis del medicamento hipoglucemiante durante el tratamiento con el otro medicamento y cuando éste se retire.

Algunos medicamentos pueden afectar de forma adversa la función renal, lo que puede incrementar el riesgo de acidosis láctica, p. ej., los AINEs, incluidos los inhibidores selectivos de la ciclooxigenasa (COX) II, los inhibidores de la ECA, los antagonistas del receptor de la angiotensina II y los diuréticos, en especial, los diuréticos del asa. Cuando se inicien o se utilicen estos productos en combinación con metformina, es necesario supervisar de manera estrecha la función renal.

#### Insulina y secretagogos de la insulina

La insulina y los secretagogos de la insulina, como las sulfonilureas, provocan hipoglucemia. Por lo tanto, se puede necesitar una dosis menor de insulina o de un secretagogo de la insulina para disminuir el riesgo de hipoglucemia cuando se usan en combinación con metformina.

**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.

#### 3.4.1.21 FORXIGA® 10 mg Comprimidos Recubiertos

Expediente : 20067183  
Radicado : 20191036215 / 20191179199  
Fecha : 13/09/2019  
Interesado : Astrazeneca Colombia S.A.S.

#### Composición:

Cada comprimido contiene 12,3mg de Dapagliflozina propanodiol monohidrato equivalente a 10 mg de Dapagliflozina.

Acta No. 16 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Forma farmacéutica: Tableta recubierta

Indicaciones:

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

Contraindicaciones:

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad a los principios activos o cualquiera de los excipientes.

Insuficiencia renal grave.

Menores de 18 años.

Nuevas precauciones y advertencias:

Insuficiencia renal

La eficacia glucémica de dapagliflozina depende de la función renal, y la eficacia se reduce en pacientes con insuficiencia renal moderada y probablemente sea inexistente en pacientes con insuficiencia renal grave. En sujetos con insuficiencia renal moderada (TFG < 60 ml/min), una mayor proporción de sujetos tratados con dapagliflozina presentaron reacciones adversas de aumento en la creatinina, fósforo, hormona paratiroidea (pth) e hipotensión, en comparación con placebo. No debe administrarse forxiga en pacientes con una TFG < 60 ml/min.

Se recomienda la monitorización de la función renal como se muestra a continuación:

Oantes de iniciar dapagliflozina y al menos anualmente, en adelante

Oantes de iniciar el tratamiento concomitante con medicamentos que puedan reducir la función renal y en adelante, de forma periódica

Opara función renal con TFG < 60 ml/min, al menos 2 a 4 veces al año.

Insuficiencia hepática

Existe experiencia limitada en ensayos clínicos con pacientes con insuficiencia hepática. La exposición a dapagliflozina aumenta en pacientes con insuficiencia hepática grave.

Uso en pacientes en riesgo de depleción del volumen, hipotensión y/o desequilibrio electrolítico

Debido a su mecanismo de acción, dapagliflozina aumenta la diuresis asociada a un ligero descenso de la presión arterial, que puede ser más pronunciada en pacientes con concentraciones muy altas de glucosa en sangre.

No se recomienda el uso de dapagliflozina en pacientes que estén recibiendo diuréticos del asa o presenten depleción del volumen, debido por ejemplo a enfermedades agudas (tales como enfermedad gastrointestinal).

Se debe tener precaución en pacientes para los que una caída de la presión arterial inducida por la dapagliflozina pudiera suponer un riesgo, tales como pacientes con enfermedad cardiovascular conocida, pacientes con tratamiento antihipertensivo con antecedentes de hipotensión o pacientes de edad avanzada.

Para los pacientes que estén recibiendo dapagliflozina, en caso de enfermedades intercurrentes que puedan conducir a una depleción del volumen se recomienda una estrecha monitorización del estado del volumen (por ejemplo, exploración física, medición de la tensión

Acta No. 16 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



arterial, pruebas analíticas incluyendo hematocrito) y de los electrolitos. Se recomienda la interrupción temporal del tratamiento con dapagliflozina en pacientes que desarrollen depleción del volumen hasta que ésta se corrija.

#### Cetoacidosis diabética

Se han notificado casos raros de cetoacidosis diabética (CAD), incluyendo casos mortales y potencialmente mortales, en pacientes tratados con inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa 2 (SGLT2), incluido dapagliflozina. En varios casos, la presentación del cuadro clínico fue atípico con ascenso moderado de los niveles de glucosa en sangre, por debajo de 14 mmol/l (250 mg/dl). Se desconoce si es más probable que la CAD ocurra con dosis más elevadas de dapagliflozina.

El riesgo de cetoacidosis diabética se debe considerar en el caso de síntomas inespecíficos tales como náuseas, vómitos, anorexia, dolor abdominal, sed excesiva, dificultad respiratoria, confusión, fatiga o somnolencia inusuales. Si estos síntomas aparecen, se debe evaluar de forma inmediata a los pacientes para valorar si se trata de una cetoacidosis, independientemente de los niveles de glucosa en sangre.

En pacientes donde se sospecha o diagnostica CAD, se debe de interrumpir inmediatamente el tratamiento con dapagliflozina.

Se debe de interrumpir el tratamiento en pacientes que están hospitalizados por un procedimiento quirúrgico mayor o enfermedades agudas graves. En ambos casos, el tratamiento con dapagliflozina se puede reanudar una vez que el estado del paciente se haya estabilizado.

Antes de iniciar el tratamiento con dapagliflozina, se deben considerar en los antecedentes del paciente que pueden predisponer a la cetoacidosis.

Los pacientes que pueden tener mayor riesgo de CAD son aquellos pacientes con baja reserva funcional de las células-beta (p. Ej., pacientes con diabetes tipo 2 con el péptido C disminuido o con diabetes autoinmune latente del adulto (LADA) o pacientes con antecedentes de pancreatitis), pacientes con situaciones que conducen a la ingesta restrictiva de alimentos o deshidratación grave, pacientes para los cuales las dosis de insulina sean reducidas y pacientes con aumento de las necesidades de insulina debido a enfermedades agudas, cirugía o abuso del alcohol. Los inhibidores SGLT2 se deben de usar con precaución en estos pacientes.

No se recomienda reanudar el tratamiento con un inhibidor SGLT 2 en los pacientes tratados con el inhibidor de SGLT 2 con CAD, a no ser que haya identificado y resuelto otro factor desencadenante claro.

La seguridad y la eficacia de dapagliflozina en pacientes con diabetes tipo 1 no se ha demostrado y dapagliflozina no se debe usar para el tratamiento de pacientes con diabetes tipo 1. Los datos limitados de los ensayos clínicos sugieren que la CAD aparece con frecuencia cuando pacientes con diabetes tipo 1 se tratan con inhibidores SGLT 2.

#### Fascitis necrosante del perineo (gangrena de Fournier):

Se han notificado casos poscomercialización de fascitis necrosante del perineo (también conocida como gangrena de Fournier) en pacientes de ambos sexos tratados con inhibidores del SGLT 2. Se trata de un acontecimiento raro pero grave y potencialmente mortal que requiere intervención quirúrgica urgente y tratamiento antibiótico.

Se indicará a los pacientes que acudan al médico si presentan una combinación de síntomas como dolor, dolor a la palpación, eritema o inflamación en la región genital o perineal, con fiebre o malestar general. Tenga en cuenta que la infección urogenital o el absceso perineal

Acta No. 16 de 2019 SEMNINMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



pueden preceder a la fascitis necrosante. Si se sospecha gangrena de Fournier, se debe interrumpir dapagliflozina e instaurar un tratamiento inmediato (incluidos antibióticos y desbridamiento quirúrgico).

#### Infecciones del tracto urinario

En un análisis conjunto de hasta 24 semanas, las infecciones del tracto urinario se notificaron con más frecuencia con dapagliflozina 10 mg en comparación con placebo. La pielonefritis fue poco frecuente y ocurrió con una frecuencia similar al control. La excreción urinaria de glucosa puede asociarse a un aumento del riesgo de infecciones del tracto urinario; por eso se considerará la interrupción temporal de dapagliflozina durante el tratamiento de la pielonefritis o la urosepsis.

#### Edad avanzada (mayor o igual a 65 años)

Es más probable que los pacientes de edad avanzada presenten una función renal alterada, y/o estén en tratamiento con medicamentos antihipertensivos que puedan provocar cambios en la función renal tales como inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (ieca) y antagonistas del receptor tipo 1 de la angiotensina II (ARA). Se aplican las mismas recomendaciones para la función renal en pacientes de edad avanzada, que para los demás pacientes.

En pacientes de  $\geq 65$  años de edad, una mayor proporción de sujetos tratados con dapagliflozina presentaron reacciones adversas relacionadas con insuficiencia renal o fallo renal, en comparación con placebo. La reacción adversa notificada más frecuentemente, relacionada con la función renal, fue aumento de la creatinina sérica, siendo en su mayoría transitorio y reversible.

Los pacientes de edad avanzada pueden presentar mayor riesgo de depleción del volumen y es más probable que sean tratados con diuréticos. En pacientes  $\geq 65$  años de edad, una mayor proporción de sujetos tratados con dapagliflozina presentaron reacciones adversas relacionadas con depleción del volumen.

La experiencia terapéutica en pacientes de 75 años o mayores es limitada. No se recomienda iniciar el tratamiento con dapagliflozina en esta población.

#### Insuficiencia cardíaca

La experiencia en la clase I-II de la NYHA es limitada, y no existe experiencia en estudios clínicos con dapagliflozina en la clase III-IV de la NYHA.

#### Uso en pacientes tratados con pioglitazona

Aunque una relación causal entre dapagliflozina y el cáncer de vejiga es improbable, como medida de precaución, no se recomienda el uso de dapagliflozina en pacientes que estén siendo tratados concomitantemente con pioglitazona. Los datos epidemiológicos disponibles para pioglitazona, sugieren un ligero aumento del riesgo de cáncer de vejiga en pacientes diabéticos tratados con pioglitazona.

#### Aumento del hematocrito

Se ha observado un aumento del hematocrito con el tratamiento con dapagliflozina; por lo tanto, es necesario tener precaución en pacientes con el hematocrito ya elevado.

#### Amputación de miembros inferiores

Se ha observado un aumento de casos de amputación de miembros inferiores (principalmente del dedo del pie) en ensayos clínicos a largo plazo en curso con otro inhibidor SGLT 2. Se desconoce si esto constituye un efecto de clase. Como con todos los pacientes diabéticos, es importante aconsejar a los pacientes acerca del cuidado rutinario preventivo del pie.



#### Análisis de orina

Debido a su mecanismo de acción, los pacientes que estén tomando forxiga, presentaran resultados positivos para la glucosa en orina.

#### Lactosa

Los comprimidos contienen lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a la galactosa, insuficiencia de lactasa de lapp o malabsorción de glucosa y galactosa no deben tomar este medicamento.

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2019007638 emitido mediante Acta No. 07 de 2019, numeral 3.4.1.6, 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 5-2019
- Información para prescribir Versión 5-2019

#### Nuevas indicaciones:

FORXIGA® está indicado en:

- Para pacientes con diabetes mellitus tipo 2 en monoterapia en quienes no pueden utilizar metformina.
- Para pacientes con diabetes mellitus tipo 2 en terapia combinada con otros medicamentos hipoglicemiantes, incluyendo insulina, cuando éstos junto con la dieta y el ejercicio no proveen adecuado control de glicemia.
- adultos con diabetes mellitus tipo 2 para la prevención de aparición o empeoramiento de insuficiencia cardíaca, y muerte cardiovascular.
- adultos con diabetes mellitus tipo 2 para la prevención de aparición o empeoramiento de nefropatía.

#### Nueva dosificación / grupo etario:

##### Posología y forma de administración

##### Dosis recomendada

La dosis recomendada es de 10 mg de dapagliflozina una vez al día.

Cuando la dapagliflozina se usa en combinación con insulina o un secretagogo de la insulina, como una sulfonilurea, puede considerarse una dosis menor de insulina o del secretagogo de la insulina para disminuir el riesgo de hipoglucemia.

##### Forma de administración

FORXIGA® puede tomarse por vía oral una vez al día, a cualquier hora del día, con o sin alimentos. Los comprimidos deben tragarse enteros.

#### Poblaciones especiales

##### Pacientes con insuficiencia renal

Forxiga no se debe iniciar en pacientes con una tasa de filtración glomerular [TFG] < 60 ml/min y debe interrumpirse con TFG de forma persistente por debajo de 45 ml/min.

Acta No. 16 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



No está indicado ningún ajuste de dosis basado en la función renal.

Pacientes con insuficiencia hepática

No es necesario ajustar la dosis de FORXIGA® en los pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada.

Pacientes niños y adolescentes

No se han establecido la seguridad y la eficacia de FORXIGA® en niños y adolescentes.

Pacientes de edad avanzada

No es necesario ajustar la dosis de FORXIGA® en función de la edad. Los pacientes de edad avanzada tienen más probabilidades de tener una función renal alterada. Las recomendaciones de función renal para todos los pacientes también aplican a pacientes de edad avanzada.

Nuevas precauciones y advertencias:

Advertencias y precauciones de uso

Insuficiencia renal

La eficacia glucémica de dapagliflozina depende de la función renal, y la eficacia se reduce en pacientes con insuficiencia renal moderada y probablemente sea inexistente en pacientes con insuficiencia renal grave. En sujetos con insuficiencia renal moderada (TFG < 60 ml/min), una mayor proporción de sujetos tratados con dapagliflozina presentaron reacciones adversas de aumento en la creatinina, fósforo, hormona paratiroidea (PTH) e hipotensión, en comparación con placebo.

No debe iniciarse Forxiga en pacientes con una TFG < 60 ml/min y debe interrumpirse con TFG de forma persistente por debajo de 45 ml/min. Forxiga no se ha estudiado en pacientes con insuficiencia renal grave (TFG < 30 ml/min) o enfermedad renal terminal (ERT).

Se recomienda la monitorización de la función renal como se muestra a continuación:

- Antes de iniciar dapagliflozina y al menos anualmente, en adelante
- Antes de iniciar el tratamiento concomitante con medicamentos que puedan reducir la función renal y en adelante, de forma periódica
- Para función renal con TFG < 60 ml/min, al menos 2 a 4 veces al año.

Insuficiencia hepática

Existe experiencia limitada en ensayos clínicos con pacientes con insuficiencia hepática. La exposición a dapagliflozina aumenta en pacientes con insuficiencia hepática grave.

Uso en pacientes en riesgo de depleción del volumen y/o hipotensión

Debido a su mecanismo de acción, dapagliflozina aumenta la diuresis, lo cual puede conducir a un ligero descenso de la presión arterial, que se ha observado en estudios clínicos. Esta puede verse más pronunciada en pacientes con concentraciones muy altas de glucosa en sangre.

En caso de enfermedades intercurrentes que puedan conducir a una depleción del volumen (por ej., enfermedad gastrointestinal), se recomienda una estrecha monitorización del estado del volumen (por ejemplo, exploración física, medición de la tensión arterial, exámenes de laboratorio que incluyan determinación de electrolitos). Se recomienda la interrupción temporal del tratamiento con dapagliflozina en pacientes que desarrollen depleción del volumen hasta que ésta se corrija.

Acta No. 16 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



### Cetoacidosis diabética

Se han notificado casos raros de cetoacidosis diabética (CAD), incluyendo casos mortales y potencialmente mortales, en pacientes tratados con inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa 2 (SGLT2), incluida dapagliflozina. En varios casos, la presentación del cuadro clínico fue atípico con ascenso moderado de los niveles de glucosa en sangre, por debajo de 14 mmol/L (250 mg/dL). Se desconoce si es más probable que la CAD ocurra con dosis más elevadas de dapagliflozina.

El riesgo de cetoacidosis diabética se debe considerar en el caso de síntomas inespecíficos tales como náuseas, vómitos, anorexia, dolor abdominal, sed excesiva, dificultad respiratoria, confusión, fatiga o somnolencia inusuales. Si estos síntomas aparecen, se debe evaluar de forma inmediata a los pacientes para valorar si se trata de una cetoacidosis, independientemente de los niveles de glucosa en sangre.

En pacientes donde se sospecha o diagnostica CAD, se debe de interrumpir inmediatamente el tratamiento con dapagliflozina.

Se debe de interrumpir el tratamiento en pacientes que están hospitalizados por un procedimiento quirúrgico mayor o enfermedades agudas graves. En ambos casos, el tratamiento con dapagliflozina se puede reanudar una vez que el estado del paciente se haya estabilizado.

Antes de iniciar el tratamiento con dapagliflozina, se deben considerar en los antecedentes del paciente que pueden predisponer a la cetoacidosis.

Los pacientes que pueden tener mayor riesgo de CAD son aquellos pacientes con baja reserva funcional de las células-beta (p. ej., pacientes con diabetes tipo 2 con el péptido-C disminuido o con diabetes autoinmune latente del adulto (LADA) o pacientes con antecedentes de pancreatitis), pacientes con situaciones que conducen a la ingesta restrictiva de alimentos o deshidratación grave, pacientes para los cuales las dosis de insulina sean reducidas y pacientes con aumento de las necesidades de insulina debido a enfermedades agudas, cirugía o abuso del alcohol. Los inhibidores SGLT2 se deben de usar con precaución en estos pacientes.

No se recomienda reanudar el tratamiento con un inhibidor SGLT2 en los pacientes tratados con el inhibidor de SGLT2 con CAD, a no ser que haya identificado y resuelto otro factor desencadenante claro.

La seguridad y la eficacia de dapagliflozina en pacientes con diabetes tipo 1 no se ha demostrado y dapagliflozina no se debe usar para el tratamiento de pacientes con diabetes tipo 1. Los datos limitados de los ensayos clínicos sugieren que la CAD aparece con frecuencia cuando pacientes con diabetes tipo 1 se tratan con inhibidores SGLT2.

### Insuficiencia cardíaca

No existe experiencia en estudios clínicos con dapagliflozina en la clase IV de la NYHA.

### Análisis de orina

Debido a su mecanismo de acción, los pacientes que estén tomando Forxiga, presentarán resultados positivos para la glucosa en orina.

### Lactosa

Los comprimidos contienen lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a la galactosa, insuficiencia total de lactasa, o malabsorción de glucosa y galactosa no deben tomar este medicamento.

### Riesgo de desarrollar lesión renal aguda

Suspender el medicamento en caso de presentar signos de lesión renal aguda: disminución en la cantidad de la orina, inflamación en los miembros inferiores, desaliento, dolor abdominal.

Acta No. 16 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



#### Infecciones del tracto urinario

La excreción urinaria de glucosa puede asociarse a un aumento del riesgo de infecciones del tracto urinario; por eso se considerará la interrupción temporal de dapagliflozina durante el tratamiento de la pielonefritis o la urosepsis.

#### Fascitis necrosante del perineo (gangrena de Fournier)

Se han notificado casos poscomercialización de fascitis necrosante del perineo (también conocida como gangrena de Fournier) en pacientes de ambos sexos tratados con inhibidores del SGLT2. Se trata de un acontecimiento raro pero grave y potencialmente mortal que requiere intervención quirúrgica urgente y tratamiento antibiótico.

Se indicará a los pacientes que acudan al médico si presentan una combinación de síntomas como dolor, dolor a la palpación, eritema o inflamación en la región genital o perineal, con fiebre o malestar general. Tenga en cuenta que la infección urogenital o el absceso perineal pueden preceder a la fascitis necrosante. Si se sospecha gangrena de Fournier, se debe interrumpir Forxiga e instaurar un tratamiento inmediato (incluidos antibióticos y desbridamiento quirúrgico).

#### Amputación de miembros inferiores

Se ha observado un aumento de casos de amputación de miembros inferiores (principalmente del dedo del pie) en ensayos clínicos a largo plazo en curso con otro inhibidor SGLT2. Se desconoce si esto constituye un efecto de clase. Como con todos los pacientes diabéticos, es importante aconsejar a los pacientes acerca del cuidado rutinario preventivo del pie.

#### Nuevas reacciones adversas:

##### Resumen del perfil de seguridad

En los estudios clínicos de diabetes tipo 2, más de 15.000 pacientes han recibido tratamiento con dapagliflozina.

La evaluación primaria de seguridad y tolerabilidad se llevó a cabo en un análisis conjunto pre-especificado de 13 estudios controlados con placebo, a corto plazo (hasta 24 semanas), en 2.360 sujetos tratados con dapagliflozina 10 mg y 2.295 tratados con placebo.

En el estudio de resultados cardiovasculares con dapagliflozina, 8.574 pacientes recibieron dapagliflozina 10 mg y 8.569 recibieron placebo durante un tiempo promedio de exposición de 48 meses. En total, hubo 30.623 pacientes-año de exposición a dapagliflozina.

Las reacciones adversas reportadas con más frecuencia en los estudios clínicos fueron las infecciones genitales.

##### Tabla de reacciones adversas

Las siguientes reacciones adversas han sido identificadas en los estudios clínicos controlados con placebo y después de la comercialización. Ninguna ha resultado estar relacionada con la dosis. Las reacciones adversas enumeradas a continuación se clasifican según la frecuencia y clasificación de órgano y sistema (SOC). Las categorías de frecuencia se definen como: muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ), frecuentes ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), poco frecuentes ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ), raras ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ), muy raras ( $< 1/10.000$ ) y frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

| Sistema de clasificación de órganos                    | Muy frecuentes                                              | Frecuentes*                                                                                                                       | Poco frecuentes**                                                              | Raros                                   | Muy raras                                              |
|--------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------|--------------------------------------------------------|
| Infecciones e infestaciones                            |                                                             | Vulvovaginitis, balanitis e infecciones genitales relacionadas <sup>a,b,c</sup><br>Infección del tracto urinario <sup>a,b,d</sup> | Infección por hongos <sup>**</sup>                                             |                                         | Fascitis necrosante del perineo (gangrena de Fournier) |
| Trastornos del metabolismo y de la nutrición           | Hipoglucemia (cuando se usa con SU o insulina) <sup>b</sup> |                                                                                                                                   | Depleción del volumen <sup>b,e</sup><br>Sed <sup>**</sup>                      | Cetoacidosis diabética <sup>b,i,j</sup> |                                                        |
| Trastornos del sistema nervioso                        |                                                             | Mareos                                                                                                                            |                                                                                |                                         |                                                        |
| Trastornos gastrointestinales                          |                                                             |                                                                                                                                   | Estreñimiento <sup>**</sup><br>Sequedad de boca <sup>**</sup>                  |                                         |                                                        |
| Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo          |                                                             | Erupción <sup>k</sup>                                                                                                             |                                                                                |                                         |                                                        |
| Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo |                                                             | Dolor de espalda <sup>*</sup>                                                                                                     |                                                                                |                                         |                                                        |
| Trastornos renales y urinarios                         |                                                             | Disuria<br>Poliuria <sup>*,f</sup>                                                                                                | Nicturia <sup>**</sup>                                                         |                                         |                                                        |
| Trastornos del aparato reproductor y de la mama        |                                                             |                                                                                                                                   | Prurito vulvovaginal <sup>**</sup><br>Prurito genital <sup>**</sup>            |                                         |                                                        |
| Exploraciones complementarias                          |                                                             | Aumento del hematocrito <sup>g</sup><br>Dislipidemia <sup>h</sup>                                                                 | Aumento de la urea sanguínea <sup>**</sup><br>Disminución de peso <sup>+</sup> |                                         |                                                        |

<sup>a</sup> La tabla muestra los datos de 24 semanas (corto plazo) independientemente del tratamiento de rescate glucémico.

<sup>b</sup> Ver información adicional a continuación en la subsección correspondiente.

<sup>c</sup> Vulvovaginitis, balanitis e infecciones genitales relacionadas incluyen, por ejemplo, los términos preferentes predefinidos: infección micótica vulvovaginal, infección vaginal, balanitis, infección fungica genital, candidiasis vulvovaginal, vulvovaginitis, balanitis por Candida, candidiasis genital, infección genital, infección genital masculina, infección del pene, vulvitis, vaginitis bacteriana y absceso vulvar.

<sup>d</sup> Infección del tracto urinario incluye los siguientes términos preferentes, listados en orden de frecuencia notificada: infección del tracto urinario, cistitis, infección del tracto urinario por Escherichia, infección del tracto genitourinario, pielonefritis, trigonitis, uretritis, infección renal y prostatitis.

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Vulvovaginitis, balanitis e infecciones genitales relacionadas

En el conjunto de 13 estudios de la seguridad, se reportó vulvovaginitis, balanitis e infecciones genitales relacionadas en el 5,5% y 0,6% de los sujetos que recibieron dapagliflozina 10 mg y placebo, respectivamente. La mayor parte de las infecciones fueron leves a moderadas, y los sujetos respondieron a un ciclo inicial de tratamiento estándar y rara vez dieron como resultado discontinuación del tratamiento con dapagliflozina. Estas infecciones fueron más frecuentes en mujeres (8,4% y 1,2% con dapagliflozina y placebo, respectivamente), y los sujetos con una historia previa tuvieron mayor probabilidad de tener una infección recurrente.

En el estudio de resultados cardiovasculares con dapagliflozina, el número de pacientes con eventos adversos serios de infecciones genitales fue reducido y equilibrado: 2 pacientes en cada grupo, dapagliflozina y placebo.

Hipoglucemia

La frecuencia de hipoglucemia dependió del tipo de tratamiento de base utilizado en cada estudio. Para estudios de dapagliflozina en monoterapia, de adición a metformina o de adición a sitagliptina (con o sin metformina), la frecuencia de episodios menores de hipoglucemia fue



similar (< 5%) entre los grupos de tratamiento, incluido el grupo placebo hasta las 102 semanas de tratamiento. En todos los estudios, los acontecimientos mayores de hipoglucemia fueron poco frecuentes y comparables entre los grupos tratados con dapagliflozina o placebo. Los estudios con tratamientos de adición a sulfonilurea y de adición a insulina presentaron mayor incidencia de hipoglucemia.

En un estudio de adición a glimepirida, en las Semanas 24 y 48, se notificaron episodios menores de hipoglucemia más frecuentemente en el grupo tratado con dapagliflozina 10 mg más glimepirida (6,0% y 7,9%, respectivamente) que en el grupo de placebo más glimepirida (2,1% y 2,1%, respectivamente).

En un estudio de adición a insulina se notificaron episodios de hipoglucemia grave en el 0,5% y 1,0% de los sujetos tratados con dapagliflozina 10 mg más insulina en las Semanas 24 y 104, respectivamente, y en el 0,5% de los sujetos de grupos tratados con placebo más insulina en las Semanas 24 y 104. En las Semanas 24 y 104, se notificaron episodios de hipoglucemia leve, respectivamente, en el 40,3% y 53,1% de los sujetos que recibieron dapagliflozina 10 mg más insulina y en el 34,0% y 41,6% de los sujetos que recibieron placebo más insulina.

En un estudio de adición a metformina y una sulfonilurea, de hasta 24 semanas, no se notificaron episodios de hipoglucemia grave. Se notificaron episodios menores de hipoglucemia en el 12,8% de los sujetos que recibieron dapagliflozina 10 mg más metformina y una sulfonilurea y en el 3,7% de los que recibieron placebo más metformina y una sulfonilurea.

En el estudio de resultados cardiovasculares con dapagliflozina, no se observó riesgo incrementado de hipoglicemia importante causado por el tratamiento con dapagliflozina comparado con placebo. Se reportaron eventos importantes de hipoglicemia en 58 pacientes (0,7%) tratados con dapagliflozina y 83 (1,0%) pacientes tratados con placebo.

#### Depleción del volumen

En el conjunto de 13 estudios de seguridad, se reportaron reacciones sugestivas de depleción del volumen (incluyendo notificaciones de deshidratación, hipovolemia o hipotensión) en el 1,1% y 0,7%, de los sujetos tratados con dapagliflozina 10 mg, y placebo, respectivamente; las reacciones graves se dieron en < 0,2% de los sujetos, repartidos de forma equilibrada entre dapagliflozina 10 mg y placebo.

En el estudio de resultados cardiovasculares con dapagliflozina, el número de pacientes con eventos sugestivos de depleción de volumen estuvo equilibrado entre los grupos de tratamiento: 213 (2.5%) y 207 (2.4%) en los grupos dapagliflozina y placebo, respectivamente. Se reportaron eventos adversos serios en 81 (0,9%) y 70 (0,8%) en el grupo dapagliflozina y placebo, respectivamente. Generalmente, los eventos estuvieron equilibrados entre los grupos de tratamiento en los subgrupos de edad, uso de diurético, presión arterial y uso de inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina/bloqueador de receptor de angiotensina. En pacientes con eGFR < 60 mL/min/1.73 m<sup>2</sup> en el nivel inicial, se produjeron 19 eventos de eventos adversos serios sugestivos de depleción del volumen en el grupo dapagliflozina y 13 eventos en el grupo placebo.

#### Cetoacidosis diabética

En el estudio de resultados cardiovasculares con dapagliflozina, con un tiempo promedio de exposición de 48 meses, se reportaron eventos de CAD en 27 pacientes en el grupo de dapagliflozina 10 mg y 12 pacientes en el grupo placebo. Los eventos ocurrieron distribuidos uniformemente durante el período de estudio. De los 27 pacientes con eventos de CAD en el grupo dapagliflozina, 22 tenían tratamiento concomitante con insulina en el momento del evento. Se esperaban factores precipitantes de CAD en una población con diabetes mellitus tipo 2.

Acta No. 16 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



## Infecciones del tracto urinario

En el conjunto de 13 estudios de seguridad, se reportaron infecciones del tracto urinario más frecuentemente con dapagliflozina 10 mg en comparación con placebo (4,7% frente al 3,5%, respectivamente). La mayoría de las infecciones fueron de leve a moderadas, y los sujetos respondieron a un ciclo inicial de tratamiento convencional y rara vez ocasionaron la interrupción del tratamiento con dapagliflozina. Estas infecciones fueron más frecuentes en mujeres y los sujetos con antecedentes presentaban mayor probabilidad de infección recurrente.

En el estudio de resultados cardiovasculares con dapagliflozina, se reportaron eventos adversos serios de infecciones del tracto urinario menos frecuentemente con dapagliflozina 10 mg comparado con placebo, 79 (0,9%) eventos versus 109 (1,3%), respectivamente.

## Fascitis necrosante del perineo (gangrena de Fournier)

Se han notificado casos poscomercialización de fascitis necrosante del perineo (también conocida como gangrena de Fournier) en pacientes tratados con inhibidores del SGLT2.

En el estudio de resultados cardiovasculares con dapagliflozina, en el que participaron 17,160 pacientes con una exposición mediana de 48 meses, un total de 6 casos de gangrena de Fournier fueron reportados, uno de ellos en el grupo de pacientes tratados con dapagliflozina y 5 en el grupo de placebo. Todos los pacientes con gangrena de Fournier eran de sexo masculino, obesos con diabetes mellitus tipo 2. Para todos los 6 casos, no se presentaron eventos de infecciones genitales o del tracto urinario al mismo tiempo o en cualquier momento antes de haber desarrollado el evento de gangrena de Fournier.

## Nuevas interacciones:

### Diuréticos

La dapagliflozina puede aumentar el efecto diurético de las tiazidas y diuréticos del asa y puede aumentar el riesgo de deshidratación e hipotensión.

### Insulina y secretagogos de la insulina

La insulina y los secretagogos de la insulina, como las sulfonilureas, provocan hipoglucemia. Por lo tanto, puede necesitarse una dosis menor de insulina o de un secretagogo de la insulina para disminuir el riesgo de hipoglucemia cuando se usan en combinación con dapagliflozina.

### Interacciones Farmacocinéticas

El metabolismo de la dapagliflozina consiste básicamente en glucuronidación dependiente de la UGT1A9. Su principal metabolito, el 3-O-glucurónido de dapagliflozina, no es un inhibidor del SGLT2.

En estudios in vitro, la dapagliflozina y el 3-O-glucurónido de dapagliflozina no inhibieron las enzimas CYP 1A2, 2C9, 2C19, 2D6 o 3A4 y no indujeron las enzimas CYP 1A2, 2B6 o 3A4. En consecuencia, se prevé que la dapagliflozina no alterará la depuración metabólica de los fármacos coadministrados cuyo metabolismo depende de dichas enzimas y que los fármacos coadministrados que inhiben o inducen dichas enzimas tampoco alterarán la depuración metabólica de la dapagliflozina. La dapagliflozina es un sustrato débil del transportador activo de glucoproteína P (P-gp), mientras que el 3-O-glucurónido de dapagliflozina es un sustrato del transportador activo OAT3. Ni la dapagliflozina ni el 3-O-glucurónido de dapagliflozina inhibieron de manera significativa los transportadores activos P-gp, OCT2, OAT1 u OAT3. De manera general, es improbable que la dapagliflozina afecte la farmacocinética de fármacos coadministrados que sean sustratos de los transportadores P-gp, OCT2, OAT1 u OAT3.

## Efectos de otros fármacos en la dapagliflozina

Acta No. 16 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



En estudios de interacción realizados en voluntarios sanos, utilizando principalmente un diseño de dosis única, los siguientes fármacos no alteraron la farmacocinética de la dapagliflozina: metformina (un sustrato de hOCT-1 y hOCT-2), pioglitazona (sustrato importante de CYP2C8 y sustrato menor de CYP3A4), sitagliptina (sustrato de hOAT-3 y de P-gp), glimepirida (un sustrato de CYP2C9), voglibosa (inhibidor de la  $\alpha$ -glucosidasa), hidroclorotiazida, bumetanida, valsartán y simvastatina (un sustrato de CYP3A4). Por lo tanto, no se espera una interacción significativa de dapagliflozina con otros sustratos de hOCT-1, hOCT-2, hOAT-3, P-gp, CYP2C8, CYP2C9, CYP3A4 y otros inhibidores de la  $\alpha$ -glucosidasa.

Tras la coadministración de dapagliflozina con rifampicina (un inductor de distintos transportadores activos y de enzimas responsables del metabolismo de los medicamentos) se observó una disminución del 22% de la exposición sistémica a la dapagliflozina, mientras que tras la coadministración de dapagliflozina con ácido mefenámico (un inhibidor de UGT1A9) se observó un aumento del 51% de la exposición sistémica a la dapagliflozina, aunque en ninguno de estos casos se observó un efecto de importancia clínica en la excreción urinaria de glucosa de 24 horas.

La coadministración de dapagliflozina y bumetanida no modificó de manera importante el efecto farmacodinámico de la dapagliflozina, que consiste en aumentar la excreción urinaria de glucosa en sujetos sanos.

#### Efecto de la dapagliflozina en otros fármacos

En los estudios de interacción realizados en voluntarios sanos, utilizando principalmente un diseño de dosis única, la dapagliflozina no alteró la farmacocinética de los siguientes fármacos: metformina, pioglitazona, sitagliptina, glimepirida, hidroclorotiazida, bumetanida, valsartán, simvastatina, digoxina (un sustrato de la glucoproteína P) y warfarina (S-warfarina es un sustrato de la CYP2C). Por lo tanto, Dapagliflozina no es un inhibidor clínicamente significativo de hOCT-1, hOCT-2, hOAT-3, vía del transportador de P-gp, y metabolismo medado por CYP2C8, CYP2C9, y CYP3A4.

La coadministración de la dapagliflozina no alteró de manera importante las respuestas farmacodinámicas en el estado de equilibrio (excreción urinaria de sodio, volumen de orina) a la bumetanida en sujetos sanos.

Dapagliflozina no alteró el efecto anticoagulante de la warfarina, medido por el tiempo de protrombina (índice normalizado internacional [INR]).

#### Otras interacciones

No se han estudiado específicamente los efectos del tabaquismo, de la dieta o del consumo de hierbas medicinales y de alcohol en la farmacocinética de la dapagliflozina.

#### Interferencia con la prueba de 1,5-anhidroglucitol (1,5 AG)

No se recomienda supervisar el control de la glucemia con la prueba de 1,5-AG puesto que las mediciones de 1,5-AG no son fiables para evaluar el control de la glucemia en pacientes que toman inhibidores de SGLT2. Utilice métodos alternativos para hacerlo.

**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.

**3.4.1.22 JARDIANCE DUO® 12.5MG/850MG  
JARDIANCE DUO® 12.5 MG / 1000 MG**

Expediente : 20101206 / 20101182

Acta No. 16 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

Radicado :  
20181248858 / 20191158540  
20181248861 / 20191158536  
Fecha : 16/08/2019  
Interesado : Boehringer Ingelheim S. A.

**Composición:**

Cada tableta recubierta contiene 12.5mg de Empagliflozina + 850mg de Clorhidrato de Metformina

Cada tableta recubierta contiene 12.5mg de Empagliflozina + 1000mg de Clorhidrato de Metformina

**Forma farmacéutica:**

Tabletas Recubiertas

**Indicaciones:**

Nuevas indicaciones:

Jardiance duo® está indicado como tratamiento complementario a un régimen de dieta y ejercicio físico para mejorar el control glucémico en pacientes adultos con diabetes mellitus tipo 2:

- en los que no se logra un control adecuado con metformina
- en los que no se logra un control adecuado con metformina en combinación con otros hipoglucemiantes, incluida la insulina
- que ya están recibiendo tratamiento con empagliflozina y metformina coadministradas como comprimidos con cada fármaco por separado

Para reducir el riesgo de muerte cardiovascular en pacientes adultos con diabetes mellitus tipo 2 y enfermedad cardiovascular establecida acompañado de otras medidas que reduzcan el riesgo cardiovascular.

**Contraindicaciones:**

Nuevas contraindicaciones:

- hipersensibilidad a los principios activos empagliflozina y/o metformina, o a cualquiera de los excipientes.
- cualquier tipo de acidosis metabólica aguda (como acidosis láctica, cetoacidosis diabética)
- precoma diabético
- insuficiencia renal o disfunción renal (depuración de creatinina < 60 ml/min)
- cuadros agudos con el potencial de alterar la función renal, como: deshidratación, infección grave, shock, administración intravascular de medios de contraste yodados.
- afección que pueda provocar hipoxia tisular (especialmente afección aguda o empeoramiento de afección crónica), como: insuficiencia cardíaca descompensada, insuficiencia respiratoria, infarto de miocardio reciente, shock
- insuficiencia hepática, intoxicación alcohólica aguda, alcoholismo.
- en el caso de trastornos hereditarios raros que puedan ser incompatibles con alguno de los excipientes del producto, el uso de este producto está contraindicado
- menores de 18 años

**Solicitud:** El interesado presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2019005324 y Auto No. 2019005326 respectivamente emitido mediante Acta No. 02 de 2019, numeral 3.4.1.6, con el fin de continuar con el proceso de aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia.

Acta No. 16 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](http://www.invima.gov.co)





- Modificación de dosificación
- Modificación de precauciones y advertencias
- Modificación de interacciones
- Inserto versión 2018OCT19\_V13 MOD
- Información para prescribir V\_13 MOD del 19 de octubre de 2018

Nueva dosificación

Posología Y Administración

Adultos con función renal normal (tasa de filtración glomerular estimada [TFGe]  $\geq 90$  ml/min)

La posología debe individualizarse en función del régimen actual del paciente, la eficacia y la tolerabilidad. La dosis diaria máxima recomendada de JARDIANCE DUO® es de 25 mg de empagliflozina y 2000 mg de metformina (véase la Tabla 1 para acceder a información posológica adicional).

- En los pacientes en los que no se logra un control adecuado con metformina sola o en combinación con otros productos, entre ellos insulina, la dosis inicial recomendada de Jardiance Duo® debe aportar empagliflozina en dosis de 5 mg administradas dos veces al día (dosis diaria total de 10 mg) y una dosis de metformina que sea similar a la que ya está recibiendo el paciente. En los pacientes que toleran una dosis diaria total de empagliflozina de 10 mg, la dosis se puede aumentar a una dosis diaria total de empagliflozina de 25 mg.
- Los pacientes que ya estén siendo tratados con empagliflozina deben continuar recibiendo la misma dosis diaria de empagliflozina.
- Los pacientes que pasen de un régimen de comprimidos separados de empagliflozina (dosis diaria total de 10 mg o 25 mg) y de metformina a un régimen de Jardiance Duo® deben recibir la misma dosis diaria de empagliflozina y de metformina que ya estén recibiendo, o la dosis de metformina lo más cercana posible que sea terapéuticamente adecuada.

Cuando Jardiance Duo® se usa en combinación con una sulfonilurea y/o con insulina, puede ser necesario el uso de una dosis menor de la sulfonilurea y/o de la insulina para reducir el riesgo de que se produzca un cuadro de hipoglucemia.

La dosis recomendada es un comprimido dos veces al día.

Para las diferentes dosis de metformina, Jardiance Duo® se encuentra disponible en las concentraciones de 5 mg de empagliflozina más 500 mg, 850 mg o 1000 mg de clorhidrato de metformina o bien 12,5 mg de empagliflozina más 500 mg, 850 mg o 1000 mg de clorhidrato de metformina.

Jardiance duo® debe tomarse junto con las comidas para reducir los efectos indeseables gastrointestinales asociados con la metformina.

Insuficiencia renal

No se recomienda un ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve.

Se debe evaluar la TFG antes de iniciar el tratamiento con productos que contengan metformina y, al menos una vez al año a partir de entonces. En los pacientes expuestos a un mayor riesgo de progresión de la insuficiencia renal y en pacientes de edad avanzada, se debe evaluar la función renal con mayor frecuencia, p. ej., cada 3-6 meses.

Acta No. 16 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



## Dosis omitidas

Si el paciente olvida una dosis, deberá tomarla tan pronto como lo recuerde. Sin embargo, no debe tomar una dosis doble en una misma toma. Si ese fuera el caso, deberá omitir la dosis olvidada.

## Población pediátrica

No se recomienda el uso de Jardiance Duo® en niños y adolescentes menores de 18 años de edad, dada la falta de datos respecto de su seguridad y eficacia

## Nuevas precauciones y advertencias:

### Advertencias Y Precauciones Especiales

## Generalidades

Jardiance Duo® no debe utilizarse en pacientes con diabetes tipo 1.

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

## Cetoacidosis diabética

Se han informado casos de cetoacidosis diabética (CAD), una afección seria potencialmente mortal que requiere hospitalización, en pacientes tratados con empagliflozina, incluidos casos mortales.

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

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

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

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

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

Estos medicamentos se encuentran exclusivamente indicados para el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2.

## Acidosis láctica

La acidosis láctica, una complicación metabólica muy rara, pero seria, se produce con mayor frecuencia durante el empeoramiento agudo de la función renal, en caso de enfermedad

Acta No. 16 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



cardiorrespiratoria o septicemia. La acumulación de metformina se produce durante el empeoramiento agudo de la función renal e incrementa el riesgo de acidosis láctica.

En caso de deshidratación (diarrea o vómitos intensos, fiebre o reducción de la ingesta de líquidos), la metformina se debe interrumpir de forma temporal y se recomienda contactar a un profesional sanitario.

El uso de medicamentos que puedan alterar de manera aguda la función renal (como antihipertensivos, diuréticos y AINEs) se debe iniciar con precaución en los pacientes tratados con metformina.

Otros factores de riesgo para la acidosis láctica son la ingesta excesiva de alcohol, la insuficiencia hepática, la diabetes mal controlada, la cetosis, el ayuno prolongado y cualquier trastorno asociado con hipoxia, así como el uso concomitante de medicamentos que puedan causar acidosis láctica.

Se debe informar a los pacientes y/o a las personas que los cuidan acerca del riesgo de acidosis láctica. La acidosis láctica se caracteriza por disnea acidótica, dolor abdominal, calambres musculares, astenia e hipotermia, seguidos de coma. En caso de que se sospeche de la presencia de síntomas, el paciente debe dejar de tomar metformina y buscar atención médica inmediata.

Los parámetros diagnósticos de laboratorio son descenso de los valores de pH sanguíneo ( $<7,35$ ), aumento de los niveles plasmáticos de lactato ( $>5$  mmol/l) y aumento del anión gap y del cociente lactato/piruvato.

#### Administración de un medio de contraste yodado

La administración intravascular de medios de contraste yodados puede provocar nefropatía inducida por el contraste, que puede ocasionar la acumulación de metformina y puede aumentar el riesgo de acidosis láctica. La administración de metformina se debe interrumpir con anterioridad al procedimiento de diagnóstico por imágenes, o al momento de su realización, y deben dejarse transcurrir como mínimo 48 horas antes de reanudarlo, siempre que se haya reevaluado la función renal y comprobado que es estable.

#### Fascitis necrotizante del perineo (gangrena de Fournier)

Riesgo de urosepsis, pielonefritis y gangrena de Fournier (fascitis necrotizante genital, perineal y perianal).

Se han informado casos posteriores a la comercialización de fascitis necrotizante del perineo (también denominada “gangrena de Fournier”), en hombres y mujeres con diabetes melitus tratados con inhibidores del SGLT2, como por ejemplo empagliflozina. Es una infección necrotizante rara pero seria y puede ser letal. Los casos serios han evolucionado con internación, intervenciones quirúrgicas múltiples y muerte.

Se debe descartar el diagnóstico de fascitis necrotizante en pacientes tratados con Jardiance duo® que refieran dolor o molestias, eritema e inflamación en la zona genital o del perineo, fiebre, malestar general. En caso de que se sospeche dicho diagnóstico, la administración de Jardiance se debe discontinuar y se debe instituir un tratamiento de inmediato (incluso antibióticos de amplio espectro e intervención quirúrgica).

#### Función renal

Debido al mecanismo de acción, la eficacia de la empagliflozina depende de la función renal.

Se debe evaluar la TFG antes de iniciar el tratamiento y periódicamente a partir de entonces. Jardiance duo® está contraindicado en pacientes con TFGe  $< 60$  ml/min/1.73 m<sup>2</sup> y se debe interrumpir de forma temporal en presencia de trastornos que alteren la función renal.



### Función cardíaca

Los pacientes con insuficiencia cardíaca tienen un mayor riesgo de padecer hipoxia e insuficiencia renal. En pacientes con insuficiencia cardíaca crónica estable, puede utilizarse JARDIANCE DUO® con un control periódico de la función cardíaca y la función renal.

En pacientes con insuficiencia cardíaca inestable y aguda, el uso de JARDIANCE DUO® está contraindicado debido al componente de la metformina.

### Pacientes de edad avanzada

Los pacientes de 75 años de edad o más pueden tener un riesgo incrementado de depleción de volumen, por lo tanto, JARDIANCE DUO® debe prescribirse con precaución en estos pacientes. La experiencia terapéutica en pacientes de 85 años de edad o más es limitada. No se recomienda el inicio del tratamiento en dicha población.

En vista de que la metformina se excreta por vía renal y los pacientes de edad avanzada tienen una tendencia hacia un deterioro de la función renal, debe efectuarse un control periódico de la función renal en los pacientes de edad avanzada que reciban tratamiento con JARDIANCE DUO®.

### Uso en pacientes con riesgo de depleción de volumen

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

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

### Infecciones de las vías urinarias

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

Se han informado casos posteriores a la comercialización de infecciones complicadas de las vías urinarias, incluso pielonefritis y urosepsis, en pacientes tratados con empagliflozina [5]. Debe considerarse la interrupción temporal del tratamiento en los pacientes con infecciones complicadas de las vías urinarias.

### Cirugía

Jardiance duo® debe interrumpirse en el momento de la realización de una cirugía con anestesia general, raquídea o epidural. El tratamiento podrá reiniciarse luego de que haya transcurrido un mínimo de 48 horas desde la cirugía o la reanudación de la alimentación oral, y siempre que se haya reevaluado la función renal y comprobado que es estable. [4]

### Posibilidad de riesgo de amputación no traumática de miembros inferiores

Acta No. 16 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



## Uso En Poblaciones Específicas

### Fertilidad, embarazo y lactancia

#### Embarazo

Los datos que existen sobre el uso de JARDIANCE DUO® o de sus componentes individuales en mujeres embarazadas son limitados. Los estudios preclínicos realizados con empagliflozina sola no indican efectos nocivos directos ni indirectos en lo que se refiere a la toxicidad para la reproducción. Los estudios en animales efectuados con la combinación de empagliflozina y metformina o con metformina sola han indicado toxicidad reproductiva para el caso de las dosis altas de metformina únicamente.

Como medida de precaución, se recomienda evitar el uso de JARDIANCE DUO® durante el embarazo a menos que sea claramente necesario.

#### Lactancia

La metformina se excreta en la leche materna en los seres humanos. No se observó ningún efecto adverso en los neonatos/lactantes alimentados con leche materna. Se desconoce si la empagliflozina se excreta en la leche humana.

Los datos preclínicos disponibles obtenidos en animales han indicado la excreción de empagliflozina en la leche. No se puede excluir la posibilidad de un riesgo para los neonatos/lactantes humanos. Se recomienda interrumpir la lactancia durante el tratamiento con JARDIANCE DUO®.

#### Fertilidad

No se han llevado a cabo estudios sobre el efecto de JARDIANCE DUO® o sus componentes individuales sobre la fertilidad en los seres humanos.

Los estudios preclínicos en animales efectuados con los componentes individuales no indican efectos nocivos directos ni indirectos en lo que a la fertilidad se refiere.

#### Capacidad para conducir vehículos y operar maquinaria

No se han realizado estudios en torno a los efectos de este producto sobre la capacidad para conducir vehículos y operar maquinaria.

#### Nuevas interacciones:

##### Empagliflozina

##### Interacciones farmacodinámicas

##### Diuréticos

El efecto de la empagliflozina puede sumarse al efecto diurético de los diuréticos tiazídicos y los diuréticos del asa, y puede incrementar el riesgo de deshidratación e hipotensión.

##### Insulina y secretagogos de la insulina

La insulina y los secretagogos de la insulina, como las sulfonilureas, pueden aumentar el riesgo de hipoglucemia. Por ende, puede requerirse una dosis menor de insulina o de un secretagogo de la insulina para reducir el riesgo de hipoglucemia cuando se los utiliza en combinación con la empagliflozina.

##### Interferencia con el Ensayo de 1,5-anhidroglucitol (1,5-AG)

Acta No. 16 de 2019 SEMNINMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



No se recomienda el monitoreo del control glucémico con el ensayo 1,5-AG, dado que las mediciones de 1,5-AG no son fiables para la evaluación del control glucémico en pacientes que reciben inhibidores de SGLT-2. Se deben utilizar métodos alternativos para el monitoreo del control glucémico.

#### Interacciones farmacocinéticas

##### Evaluación in vitro de las interacciones medicamentosas

La empagliflozina no inhibe, inactiva ni induce las isoformas del CYP450. Los datos obtenidos in vitro sugieren que la principal vía metabólica de la empagliflozina en los seres humanos es su glucuronidación a través de las uridina 5'-difosfo-glucuronosiltransferasas UGT1A3, UGT1A8, UGT1A9 y UGT2B7. La empagliflozina no inhibe la UGT1A1, la UGT1A3, la UGT1A8, la UGT1A9 o la UGT2B7. En las dosis terapéuticas, el potencial de que empagliflozina inactive o inhiba de manera reversible las principales isoformas del CYP450 o la UGT1A1 es remota. Por lo tanto, se considera improbable que se produzcan interacciones medicamentosas de las principales isoformas del CYP450 y de la UGT con la empagliflozina y los sustratos de estas enzimas administrados en forma concomitante.

La empagliflozina es un sustrato de la glucoproteína P (P-gp) y de la proteína de resistencia del cáncer de mama (BCRP), pero no inhibe estos transportadores de eflujo en las dosis terapéuticas. Con base en estudios in vitro, se considera improbable que la empagliflozina tenga alguna interacción con los fármacos que son sustratos de la P-gp. La empagliflozina es un sustrato de los transportadores de captación humanos OAT3, OATP1B1 y OATP1B3, pero no de OAT1 y OCT2. La empagliflozina no inhibe ninguno de estos transportadores de captación humanos en las concentraciones plasmáticas clínicamente relevantes y, por lo tanto, se considera improbable que se produzcan interacciones medicamentosas con los sustratos de estos transportadores de entrada.

##### Evaluación in vivo de las interacciones medicamentosas

No se observaron interacciones farmacocinéticas clínicamente significativas cuando la empagliflozina se coadministró junto con otros medicamentos de uso común. Sobre la base de los estudios de farmacocinética, no es necesario ningún ajuste de la dosis de la empagliflozina cuando este fármaco se coadministra con medicamentos comúnmente prescritos.

La farmacocinética de la empagliflozina fue similar con y sin la coadministración de glimepirida, pioglitazona, sitagliptina, linagliptina, warfarina, verapamilo, ramipril, simvastatina, en voluntarios sanos y con o sin la coadministración de torasemida e hidroclorotiazida en pacientes con DMT2. Se observó un incremento de la exposición total (AUC) de la empagliflozina luego de la coadministración con gemfibrozil (59%), rifampicina (35%) o probenecid (53%). Estos cambios no fueron considerados clínicamente significativos.

La empagliflozina no tuvo ningún efecto clínicamente relevante en la farmacocinética de la glimepirida, la pioglitazona, la sitagliptina, la linagliptina, la warfarina, la digoxina, el ramipril, la simvastatina, la hidroclorotiazida, la torasemida ni los anticonceptivos orales cuando se coadministró en voluntarios sanos.

#### Metformina

##### Uso concomitante no recomendado

#### Alcohol

La intoxicación alcohólica está asociada con un mayor riesgo de acidosis láctica, particularmente en presencia de factores como ayuno, malnutrición o insuficiencia hepática.

#### Medios de contraste yodados

Acta No. 16 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La administración de JARDIANCE DUO® debe interrumpirse con anterioridad al procedimiento de diagnóstico por imágenes, o al momento de su realización, y deben dejarse transcurrir como mínimo 48 horas antes de reanudarlo, siempre que se haya reevaluado la función renal y comprobado que es estable.

#### Combinaciones que requieren precauciones de uso

Algunos medicamentos pueden afectar de forma adversa la función renal, lo que puede incrementar el riesgo de acidosis láctica, p. ej., los AINES, incluidos los inhibidores selectivos de la ciclooxigenasa (COX) II, los inhibidores de la ECA, los antagonistas del receptor de la angiotensina II y los diuréticos, en especial, los diuréticos del asa. Cuando se inicie un tratamiento con estos productos o se usen en combinación con metformina, es necesario un monitoreo estrecho de la función renal.

#### Transportadores de cationes orgánicos (OCT)

La metformina es un sustrato de ambos transportadores OCT1 y OCT2. La coadministración de metformina con:

- Los inhibidores de OCT1 (como el verapamilo) pueden reducir la eficacia de la metformina.
- Los inductores de OCT1 (como la rifampicina) pueden aumentar la absorción gastrointestinal y la eficacia de la metformina.
- Los inhibidores de OCT2 (como cimetidina, dolutegravir, ranolazina, trimetoprima, vandetanib, isavuconazol) pueden disminuir la eliminación renal de metformina y, por lo tanto, conducir a un aumento de la concentración plasmática de metformina.
- Los inhibidores de OCT1 y OCT2 (como crizotinib, olaparib) pueden alterar la eficacia y la eliminación renal de la metformina.

Por lo tanto, se recomienda precaución, especialmente en pacientes con insuficiencia renal, cuando estos fármacos son coadministrados con metformina, ya que la concentración plasmática de metformina puede aumentar. Si es necesario, se puede considerar el ajuste de la dosis de metformina, ya que los inhibidores / inductores de los OCT pueden alterar la eficacia de la metformina.

**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.

#### 3.4.1.23 JARDIANCE 10 MG JARDIANCE® 25 MG

Expediente : 20073367 / 20061998  
Radicado :  
20181248731 / 20191158667  
20181248733 / 20191158549  
Fecha : 16/08/2019  
Interesado : Boehringer Ingelheim S. A.

#### Composición:

Cada tableta recubierta contiene 10mg de Empagliflozina  
Cada tableta recubierta contiene 25mg de Empagliflozina

Forma farmacéutica:  
Tableta recubierta

Acta No. 16 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



**Indicaciones:**

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

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

**Contraindicaciones:**

Hipersensibilidad a empagliflozina o a cualquiera de los excipientes.

Pacientes con insuficiencia renal con egfr menor de 45 ml / min / 1.73m<sup>2</sup>, insuficiencia renal grave, enfermedad renal terminal y pacientes en diálisis. En el caso de trastornos hereditarios raros que puedan ser incompatibles con alguno de los excipientes del producto, el uso de este producto está contraindicado.

Menores de 18 años.

**Solicitud:** El interesado presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2019005322 y Auto No. 2019005325 respectivamente emitido mediante Acta No. 02 de 2019, numeral 3.4.1.7, con el fin de continuar con el proceso de aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia.

- Modificación de dosificación
- Modificación de precauciones y advertencias
- Modificación de interacciones
- Inserto versión 2018SEP24\_V13MOD
- información para prescribir versión V\_13 MOD Del 24 De septiembre De 2018

**Nueva dosificación:**

**Posología Y Administración**

La dosis inicial recomendada de Jardiance es de 10 mg una vez al día. En los pacientes que toleran un régimen de empagliflozina 10 mg una vez al día y requieren un control glucémico adicional, la dosis puede incrementarse a 25 mg una vez al día. Jardiance puede tomarse con o sin alimentos.

**Pacientes con deterioro renal**

Jardiance está contraindicado para su uso en pacientes con un cuadro de eGFR <45 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>.

**Pacientes con deterioro hepático**

No se recomienda ningún ajuste de dosis para los pacientes con deterioro hepático.

**Pacientes de edad avanzada**

No se recomienda ningún ajuste de dosis en función de la edad. La experiencia terapéutica en pacientes de 85 años de edad en adelante es limitada. No se recomienda el inicio de una terapia de empagliflozina en esta población.

Acta No. 16 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



#### Terapia combinada

Cuando Jardiance se usa en combinación con una sulfonilurea o con insulina, puede considerarse el uso de una dosis menor de la sulfonilurea o de la insulina para reducir el riesgo de que se produzca un cuadro de hipoglucemia.

#### Dosis omitidas

Si el paciente olvida una dosis, deberá tomarla tan pronto como lo recuerde. No se debe duplicar la dosis en ese mismo día.

#### Población pediátrica

La seguridad y la efectividad de Jardiance® en niños y adolescentes menores de 18 años de edad no han sido establecidas.

#### Nuevas precauciones y advertencias:

##### Advertencias y precauciones especiales de uso:

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

#### Cetoacidosis diabética

Se han informado casos de cetoacidosis diabética (CAD), una afección seria potencialmente mortal que requiere hospitalización urgente, en pacientes tratados con empagliflozina, incluidos casos mortales.

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

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

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

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

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

Estos medicamentos se encuentran exclusivamente indicados para el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2.

#### Fascitis necrotizante del perineo (gangrena de Fournier)

Riesgo de urosepsis, pielonefritis, gangrena de Fournier (fascitis necrotizante genital. Perineal y perianal)



Se han informado casos posteriores a la comercialización de fascitis necrotizante del perineo (también denominada “gangrena de Fournier”), en hombres y mujeres con diabetes melitus tratados con inhibidores del SGLT2, como por ejemplo empagliflozina. Es una infección necrotizante rara pero seria y puede ser letal. Los casos serios han evolucionado con internación, intervenciones quirúrgicas múltiples y muerte.

Se debe descartar el diagnóstico de fascitis necrotizante en pacientes tratados con Jardiance que refieran dolor o molestias, eritema e inflamación en la zona genital o del perineo, fiebre, malestar general. En caso de que se sospeche dicho diagnóstico, la administración de Jardiance se debe discontinuar y se debe instituir un tratamiento de inmediato (incluso antibióticos de amplio espectro e intervención quirúrgica).

#### Uso en pacientes con deterioro renal

El uso de empagliflozina está contraindicado en pacientes con un cuadro de eGFR <45 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>.

#### Monitoreo de la función renal

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

#### Uso en pacientes con riesgo de depleción del volumen

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

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

#### Infecciones de las vías urinarias

En los estudios combinados doble ciego comparativos con placebo de 18 a 24 semanas de duración, la frecuencia general de infecciones de las vías urinarias informadas como un evento adverso fue más alta que la observada con el placebo en los pacientes tratados con empagliflozina 10 mg, y similar a la observada con el placebo en los pacientes tratados con empagliflozina 25 mg. Se han informado casos posteriores a la comercialización de infecciones complicadas de las vías urinarias incluidas la pielonefritis y la urosepsis, en los pacientes tratados con empagliflozina. Debe considerarse la interrupción temporal de empagliflozina en los pacientes con infecciones complicadas de las vías urinarias.

#### Pacientes de edad avanzada

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

#### Posibilidad de riesgo de amputación no traumática de miembros inferiores.

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

Acta No. 16 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



## Uso En Poblaciones Específicas

### Fertilidad, embarazo y lactancia

#### Embarazo

Los datos sobre el uso de Jardiance en mujeres embarazadas son limitados. Los estudios preclínicos no indican efectos nocivos directos ni indirectos en lo que se refiere a la toxicidad para la reproducción. Como medida de precaución, se recomienda evitar el uso de Jardiance durante el embarazo a menos que sea claramente necesario.

#### Lactancia

No existen datos sobre la excreción de la empagliflozina en la leche materna en los seres humanos. Los datos preclínicos disponibles obtenidos en animales han indicado la excreción de la empagliflozina en la leche. No se puede excluir la posibilidad de riesgo para los neonatos/lactantes en los seres humanos. Se recomienda interrumpir la lactancia durante el tratamiento con Jardiance.

#### Fertilidad

No se han realizado estudios sobre los efectos de Jardiance en la fertilidad en los seres humanos. Los estudios preclínicos realizados en animales no indicaron efectos perjudiciales directos ni indirectos sobre la fertilidad.

#### Efectos sobre la capacidad para conducir vehículos y operar maquinaria

No se han realizado estudios en torno a los efectos de este fármaco sobre la capacidad para conducir vehículos y operar maquinarias.

#### Nuevas interacciones:

##### Interacciones farmacodinámicas

##### Diuréticos

El efecto de la empagliflozina puede sumarse al efecto diurético de los diuréticos tiazídicos y los diuréticos de asa, y puede incrementar el riesgo de deshidratación e hipotensión.

##### Insulina y los secretagogos de insulina

La insulina y los secretagogos de insulina, como las sulfonilureas, pueden aumentar el riesgo de hipoglucemia. Por lo tanto, puede suceder que se requiera una dosis menor de insulina o del secretagogo de insulina para reducir el riesgo de hipoglucemia cuando se usa en combinación con empagliflozina.

##### Interferencia con la determinación del 1,5-anhydroglucitol (1,5-AG)

No se recomienda el monitoreo del control glucémico con el dosaje de 1,5-AG dado que las mediciones de 1,5-AG no son confiables para evaluar el control glucémico en pacientes que toman inhibidores del SGLT2. Utilizar métodos alternativos para monitorear el control glucémico.

##### Interacciones farmacocinéticas

##### Evaluación in vitro de las interacciones farmacológicas

La empagliflozina no inhibe, inactiva ni induce las isoformas del CYP450. Los datos obtenidos in vitro sugieren que la principal vía metabólica de la empagliflozina en los seres humanos es su glucuronidación a través de las uridina 5'-difosfo-glucuronosiltransferasas UGT2B7, UGT1A3, UGT1A8 y UGT1A9. La empagliflozina no inhibe la UGT1A1, la UGT1A3, la

Acta No. 16 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

UGT1A8, la UGT1A9 ni la UGT2B7. Con dosis terapéuticas, el potencial de que empagliflozina inactive o inhiba de manera reversible las principales isoformas del CYP450 y la UGT es remoto. Por lo tanto, se considera improbable que se produzcan interacciones farmacológicas de las principales isoformas del CYP450 y la UGT con la empagliflozina y los sustratos de estas enzimas administradas en forma concomitante.

La empagliflozina es un sustrato de la glucoproteína P (P-glycoprotein, P-gp) y de la proteína de resistencia al cáncer de mama (breast cancer resistance protein, BCRP), pero no inhibe estos transportadores de eflujo en las dosis terapéuticas. Sobre la base de los estudios in vitro, se considera improbable que la empagliflozina tenga alguna interacción con los fármacos que son sustratos de la P-gp. La empagliflozina es un sustrato de los transportadores humanos de entrada OAT3, OATP1B1 y OATP1B3, pero no de OAT1 y OCT2 [31]. La empagliflozina no inhibe ninguno de estos transportadores de entrada humanos en las concentraciones plasmáticas clínicamente relevantes y, por lo tanto, se considera improbable que se produzcan interacciones farmacológicas con los sustratos de estos transportadores de entrada.

Evaluación in vivo de las interacciones farmacológicas

No se observaron interacciones farmacocinéticas clínicamente significativas cuando la empagliflozina se coadministró junto con otros productos medicinales de uso común. Con base en los resultados de los estudios de farmacocinética, no se recomienda ningún ajuste de la dosis de Jardiance® cuando este medicamento se coadministra con productos medicinales comúnmente prescritos. La farmacocinética de la empagliflozina fue similar con y sin la coadministración de metformina, glimepirida, pioglitazona, sitagliptina, linagliptina, warfarina, verapamilo, ramipril, simvastatina, en voluntarios sanos y con o sin la coadministración de torasemida e hidroclorotiazida en los pacientes con DMT2. Se observó un incremento de la exposición total (AUC) de la empagliflozina luego de la coadministración con gemfibrozil (59%), rifampicina (35%) o probenecid (53%). Estos cambios no fueron considerados clínicamente significativos.

La empagliflozina no tuvo ningún efecto clínicamente relevante en la farmacocinética de la metformina, la glimepirida, la pioglitazona, la sitagliptina, la linagliptina, la warfarina, la digoxina, el ramipril, la simvastatina, la hidroclorotiazida, la torasemida ni en los anticonceptivos orales cuando se coadministró en voluntarios sanos.

**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.

**3.4.1.24      REVOLADE® TABLETAS 25mg  
REVOLADE® TABLETAS 50mg**

Expediente    : 20019167 / 20019264  
Radicado       :  
20181265660 / 20191151985  
20181265662 / 20191151929  
Fecha           : 08/08/2019  
Interesado    : Novartis De Colombia S.A.

Composición:  
Cada tableta recubierta contiene Eltrombopag olamina equivalente a 25 mg de Eltrombopag

Acta No. 16 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Cada tableta recubierta contiene Eltrombopag olamina equivalente a 50 mg de Eltrombopag

Forma farmacéutica: Tabletas recubiertas

Indicaciones:

Del expediente 20019167

El Eltrombopag esta indicado para aumentar el recuento de plaquetas y reducir o prevenir hemorragias en los pacientes con purpura trombocitopenica inmunitaria (idiopatica) (pti) cronica previamente tratada.

El Eltrombopag esta indicado para el tratamiento de la trombocitopenia en pacientes con infeccion cronica por el virus de la hepatitis c (hcv) para:

- permitir el inicio del tratamiento con interferon.
- optimizar el tratamiento con interferon.
- el Eltrombopag esta indicado para el tratamiento de las citopenias en pacientes con anemia aplasica severa (aas) que han tenido una respuesta insuficiente al tratamiento inmunodepresor.

Del expediente 20019264

Nuevas indicaciones:

Revolade está indicado para el tratamiento de pacientes adultos y pediátricos (mayores de 1 año de edad) con trombocitopenia inmunitaria (TPI) de al menos 6 meses de duración desde el diagnóstico para aumentar el número de plaquetas y reducir o prevenir la hemorragia.

Revolade está indicado en pacientes con infección crónica por el virus de la hepatitis c (VHC) para el tratamiento de la trombocitopenia a efectos de:

- permitir el inicio del tratamiento con interferón;
- optimizar el tratamiento con interferón.

Revolade está indicado para el tratamiento de las citopenias en pacientes con anemia aplásica severa (AAS) que han respondido de forma insuficiente al tratamiento inmunodepresor.

Contraindicaciones:

Del expediente 20019167

Hipersensibilidad al principio activo o a cualquiera de sus excipientes.

Del expediente 20019264

Hipersensibilidad al principio activo o a cualquiera de sus excipientes.

Advertencias y precauciones:

No se ha demostrado la eficacia ni la seguridad del Eltrombopag en otros trastornos trombocitopénicos, como la trombocitopenia secundaria a quimioterapia y los síndromes mielodisplásicos (SMD).

Hepatotoxicidad: la administración de Eltrombopag puede causar anomalías de laboratorio hepatobiliares, hepatotoxicidad grave y lesión hepática potencialmente mortal.

En los estudios clínicos que se llevaron a cabo en pacientes adultos y pediátricos (de 1 a 17 años) con pti crónica tratados con Eltrombopag se observaron aumentos en los valores séricos de alanina-aminotransferasa (alt), aspartato-aminotransferasa (ast) y bilirrubina indirecta.



Estas anomalías fueron en su mayoría leves (grado 1-2) y reversibles, y no se acompañaron de síntomas de importancia clínica que indicaran un deterioro de la función hepática. En dos estudios comparativos con placebo en adultos con pti crónica se notificaron eventos adversos de elevación de la alt en el 5,7% de los pacientes del grupo del Eltrombopag y en el 4,0% de los pacientes del grupo del placebo. En dos estudios comparativos con placebo en pacientes pediátricos (de 1 a 17 años) con pti crónica se notificaron elevaciones de la alt 3 veces el límite superior del intervalo normal ( $3 \times \text{Isn}$ ) en el 4,7% de los pacientes del grupo del Eltrombopag y en el 0% de los pacientes del grupo del placebo.

En dos estudios clínicos comparativos en pacientes trombocitopénicos con infección por el hcv se notificaron valores de alt o ast  $3 \times \text{Isn}$  en el 34% de los pacientes del grupo del Eltrombopag y en el 38% del grupo del placebo. La administración de Eltrombopag en combinación con peginterferón/ribavirina se asocia a hiperbilirrubinemia indirecta. En total, se notificaron valores de bilirrubina total  $\geq 1,5 \times \text{Isn}$  en el 76% de los pacientes del grupo del Eltrombopag y en el 50% del grupo del placebo.

Deben medirse las concentraciones séricas de ALT, AST y bilirrubina antes de iniciar el tratamiento con Eltrombopag, cada dos semanas durante la fase de ajuste de dosis y mensualmente una vez alcanzada una dosis estable. En presencia de hiperbilirrubinemia, se debe analizar la bilirrubina fraccionada. En caso de anomalías en las pruebas de función hepática, es necesario repetir los análisis en el plazo de tres a cinco días. Si las alteraciones se confirman, se harán pruebas de función hepática de control hasta que los resultados se normalicen, se estabilicen o vuelvan a los valores iniciales. Se debe interrumpir el tratamiento con Eltrombopag si aumentan los valores de alt  $3 \times \text{Isn}$  en pacientes con función hepática normal o  $3 \times$  valor inicial (o  $>5 \times \text{Isn}$ , el valor que sea menor) en pacientes con elevación de las transaminasas antes del tratamiento y si el aumento es:

Progresivo, persiste durante al menos cuatro semanas, o se acompaña de hiperbilirrubinemia directa, o se acompaña de síntomas clínicos de lesión hepática o de signos de descompensación hepática.

La administración de Eltrombopag a pacientes con hepatopatía debe hacerse con precaución. En los pacientes con pti y disfunción hepática, el tratamiento con el Eltrombopag debe comenzar con una dosis más baja.

#### Descompensación hepática (administración junto con interferón)

Durante el tratamiento con interferón alfa, los pacientes con infección crónica por el hcv y cirrosis corren el riesgo de sufrir descompensación hepática, que en algunos casos puede llegar a ser mortal. En dos estudios clínicos comparativos en pacientes trombocitopénicos con infección por el hcv que recibieron Eltrombopag para conseguir el recuento de plaquetas necesario para el tratamiento antiviral, las observaciones toxicológicas indicativas de descompensación hepática fueron más frecuentes en el grupo del Eltrombopag (13%) que en el grupo del placebo (7%).

El riesgo de descompensación hepática fue mayor en los pacientes con hipoalbuminemia ( $< 3,5 \text{ g/l}$ ) o una puntuación inicial  $\geq 10$  en el índice meld (model for end-stage liver disease). Los pacientes con estas características deben ser objeto de una vigilancia estrecha para detectar signos y síntomas de descompensación hepática. Consúltense los criterios de suspensión del tratamiento en la información general para la prescripción del interferón.

En caso de que se suspenda el tratamiento antiviral por descompensación hepática, deberá suspenderse también el tratamiento con Eltrombopag.

#### Complicaciones trombóticas o tromboembólicas

Una cifra de plaquetas por encima del intervalo normal supone un riesgo teórico de complicaciones trombóticas o tromboembólicas. En los ensayos clínicos en pacientes con pti se han observado eventos tromboembólicos con cifras bajas y normales de plaquetas.

Acta No. 16 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



En los pacientes con factores de riesgo conocidos de tromboembolia (como el factor v leiden, la deficiencia de atiii o el síndrome antifosfolípido), la administración de Eltrombopag debe hacerse con precaución. Se hará un seguimiento estrecho del recuento de plaquetas y, si supera los valores deseados, se valorará la posibilidad de reducir la dosis o suspender el tratamiento con Eltrombopag.

En estudios en adultos con pti se observaron 21 eventos trombóticos o tromboembólicos (ete) en 17 de 446 pacientes (3,8%). Estos ete consistieron en: embolia (incluida la embolia pulmonar), trombosis venosa profunda, accidente isquémico transitorio, infarto de miocardio, accidente cerebrovascular (acv) isquémico y sospecha de déficit neurológico prolongado y reversible de origen isquémico.

El Eltrombopag no debe usarse en pacientes con disfunción hepática (puntuación  $\geq 5$  en la escala de child-pugh) a menos que el beneficio esperado justifique el riesgo identificado de trombosis venosa portal. Cuando el tratamiento se considere oportuno, la administración de Eltrombopag a pacientes con disfunción hepática debe hacerse con precaución.

En dos estudios comparativos en pacientes trombocitopénicos con infección por el hcv que recibieron tratamiento con interferón, presentaron ete 31 de los 955 pacientes (3%) tratados con Eltrombopag y 5 de los 484 pacientes (1%) del grupo del placebo. El ete más frecuente en los dos grupos de tratamiento fue la trombosis venosa portal (1% de los pacientes del grupo del Eltrombopag y menos del 1% de los pacientes del grupo del placebo). No se observó una relación temporal específica entre el comienzo del tratamiento y la aparición de los ete. La mayoría de los ete se resolvieron y no motivaron la suspensión del tratamiento antiviral.

En un estudio comparativo en pacientes con trombocitopenia y hepatopatía crónica (n = 288, población de seguridad) sometidos a procedimientos invasivos programados, el riesgo de trombosis venosa portal aumentó en los pacientes tratados con 75 mg de Eltrombopag una vez al día durante 14 días.

Presentaron ete seis de los 143 adultos (4%) con hepatopatía crónica que recibieron Eltrombopag (todos en el sistema venoso portal) y dos de los 145 pacientes (1%) del grupo del placebo (uno en el sistema venoso portal y el otro un infarto de miocardio).

Cinco pacientes tratados con Eltrombopag presentaron un ATE en los 14 días siguientes a la última dosis de Eltrombopag y con un recuento de plaquetas  $> 200.000/\mu\text{L}$ .

El Eltrombopag no está indicado para el tratamiento de la trombocitopenia en pacientes con hepatopatía crónica que se estén preparando para un procedimiento invasivo.

Hemorragia después de suspender el tratamiento con Eltrombopag.

En la mayoría de los pacientes, el recuento de plaquetas vuelve a los valores iniciales en el plazo de dos semanas desde la suspensión del tratamiento con Eltrombopag, lo cual aumenta el riesgo de hemorragia y en algunos casos provoca efectivamente hemorragias. Tras la interrupción del tratamiento con Eltrombopag se debe hacer un seguimiento semanal del recuento de plaquetas durante cuatro semanas.

Neoplasias malignas y progresión de neoplasias malignas

Existe la preocupación teórica de que los agonistas del tpo-r puedan estimular la progresión de neoplasias malignas hematopoyéticas preexistentes, como los smd. En los ensayos clínicos en adultos con pti (n = 493) o infección por el hcv (n = 1439) no se detectaron diferencias en cuanto a la incidencia de neoplasias malignas en general, y hematológicas en particular, entre los pacientes tratados con placebo y los tratados con Eltrombopag. Esto coincide con la información de las investigaciones preclínicas en las que la incubación de



líneas celulares de smd, de diversas leucemias y de tumores sólidos (colon, próstata, ovario y pulmón) con Eltrombopag no dio lugar a una proliferación de células malignas.

#### Cataratas

En los estudios toxicológicos del Eltrombopag en roedores se observaron cataratas. Se recomienda vigilar la posible aparición de cataratas.

En estudios comparativos en pacientes trombocitopénicos con infección por el hcv que recibieron tratamiento con interferón (n = 1439), el 8% de los pacientes del grupo del Eltrombopag y el 5% de los del grupo del placebo presentaron cataratas de nueva aparición o empeoramiento de cataratas ya existentes al inicio.

Mujeres con posibilidad de quedar embarazadas, embarazo, lactancia y fecundidad:

#### Fecundidad

En ratas, la administración de dosis de Eltrombopag equivalentes al doble y al triple, respectivamente, de la exposición clínica humana determinada mediante el auc no afectó la fecundidad de machos y hembras.

#### Embarazo

En estudios en ratas y conejos gestantes, el Eltrombopag no fue teratógeno, pero causó una baja incidencia de costillas cervicales (malformación fetal) y una disminución del peso fetal con dosis que fueron tóxicas para la madre.

No se han realizado estudios comparativos adecuados sobre el uso de Eltrombopag en mujeres embarazadas. Se desconoce el efecto que pueda tener el Eltrombopag en el embarazo humano. El Eltrombopag solo debe utilizarse durante el embarazo si el beneficio esperado justifica el posible riesgo para el feto.

#### Lactancia

Se desconoce si el Eltrombopag pasa a la leche humana. El Eltrombopag solo debe utilizarse durante la lactancia si el beneficio esperado para la madre justifica el posible riesgo para el lactante.

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2019004867 y Auto No. 2019005043 respectivamente, emitido mediante Acta No. 03 de 2019, numeral 3.4.1.13, 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
- Información para prescribir y/o Inserto (NPI) Ref. No. N/A de fecha de distribución 24 de julio de 2018
- Declaración sucinta (NSS) Ref. No. N/A de fecha de distribución 24 de julio de 2018

Nuevas indicaciones:

Revolade está indicado:

- para el tratamiento de pacientes adultos y pediátricos (mayores de 1 año de edad) con trombocitopenia inmunitaria (TPI) previamente tratada de al menos 6 meses de duración desde el diagnóstico para aumentar el número de plaquetas y reducir o prevenir la hemorragia;
- en pacientes con infección crónica por el virus de la hepatitis C (VHC) para el tratamiento de la trombocitopenia a efectos de:

Acta No. 16 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- permitir el inicio del tratamiento con interferón,
- optimizar el tratamiento con interferón;
- en combinación con el tratamiento inmunodepresor estándar, para el tratamiento de primera línea de pacientes adultos o pediátricos de 2 años en adelante que presentan anemia aplásica severa (AAS) para el tratamiento de las citopenias en pacientes con AAS que han respondido de forma insuficiente al tratamiento inmunodepresor.

Nueva dosificación / grupo etario

Posología Y Administración

Posología

El esquema posológico de Revolade debe individualizarse en función del número de plaquetas del paciente.

Población destinataria general

Trombocitopenia inmunitaria

Se debe utilizar la dosis más baja de Revolade con la cual se logre y mantenga una cifra de plaquetas  $\geq 50\,000/\mu\text{l}$ . Los ajustes de la dosis se hacen en función de la respuesta plaquetaria. No se debe utilizar Revolade para normalizar el número de plaquetas. En los estudios clínicos, la cifra de plaquetas aumentó habitualmente entre 1 y 2 semanas después de comenzar el tratamiento con Revolade y disminuyó entre 1 y 2 semanas después de suspenderlo.

Esquema posológico inicial

Adultos y pacientes pediátricos de 6 a 17 años

La dosis inicial recomendada de Revolade es de 50 mg una vez al día.

En los pacientes con TPI adultos y pediátricos de 6 a 17 años de ascendencia asiática (como chinos, japoneses, taiwaneses, coreanos o tailandeses), la dosis inicial de Revolade debe ser de 25 mg una vez al día.

Pacientes pediátricos de 1 a 5 años

La dosis inicial recomendada de Revolade es de 25 mg una vez al día.

En los pacientes con TPI pediátricos de 1 a 5 años de ascendencia asiática (como chinos, japoneses, taiwaneses, coreanos o tailandeses), la dosis inicial de Revolade debe ser de 25 mg una vez al día.

Monitorización y ajuste de la dosis

Adultos y pacientes pediátricos de 1 a 17 años

Después de empezar el tratamiento con Revolade, se debe ajustar la dosis a fin de alcanzar y mantener una cifra de plaquetas  $\geq 50\,000/\mu\text{l}$ , lo que sea necesario para reducir el riesgo de hemorragia. No se debe sobrepasar la dosis diaria de 75 mg.

Durante el tratamiento con Revolade es necesario realizar regularmente pruebas hematológicas y de la función hepática, y la dosis debe modificarse en función de la cifra de plaquetas, según se indica en la Tabla 1. Durante el tratamiento con Revolade, también se debe hacer un hemograma completo semanal, que incluya el recuento de plaquetas y frotis de sangre periférica, hasta que el número de plaquetas se estabilice ( $\geq 50\,000/\mu\text{l}$  durante al menos 4 semanas). Posteriormente se debe hacer un hemograma completo mensual, que incluya el recuento de plaquetas y frotis de sangre periférica.

Acta No. 16 de 2019 SEMNNMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

Tabla 1                    Ajuste de la dosis de Revolade en pacientes con TPI

| Número de plaquetas                                      | Ajuste de la dosis o respuesta                                                                                                                                                                                                               |
|----------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| < 50 000/μl después de al menos 2 semanas de tratamiento | Aumentar en 25 mg la dosis diaria hasta un máximo de 75 mg/d. #                                                                                                                                                                              |
| ≥ 200 000/μl a ≤ 400 000/μl                              | Disminuir en 25 mg la dosis diaria. Esperar 2 semanas para evaluar el efecto de este ajuste de la dosis y de cada ajuste posterior.*                                                                                                         |
| > 400 000/μl                                             | Interrumpir el tratamiento con Revolade y aumentar la frecuencia de los controles del número de plaquetas a 2 veces por semana. Una vez que el número de plaquetas sea < 150 000/μl, reanudar el tratamiento con una dosis diaria más baja.* |

# En los pacientes que estén recibiendo 25 mg de Revolade en días alternos, aumentar la dosis a 25 mg una vez al día.  
\* En los pacientes que estén recibiendo 25 mg de Revolade una vez al día, considerar una reducción de la dosis a 12,5 mg una vez al día o bien a 25 mg en días alternos.

El ajuste posológico habitual, ya sea un aumento o una disminución, es de 25 mg una vez al día. Sin embargo, en algunos pacientes puede ser necesario combinar comprimidos de distintas dosis farmacéuticas en días diferentes o reducir la frecuencia de administración.

Después de cada ajuste de la dosis de Revolade, se debe controlar el número de plaquetas como mínimo una vez por semana durante 2 o 3 semanas. Para observar el efecto del ajuste de la dosis en la respuesta plaquetaria del paciente antes de considerar un nuevo aumento de la dosis hay que esperar al menos 2 semanas. En pacientes con cirrosis hepática (disfunción hepática) de cualquier grado, se debe esperar 3 semanas antes de aumentar la dosis.

Cuando se cambie de formulación entre los comprimidos recubiertos y el polvo para suspensión oral deberá vigilarse el número de plaquetas cada semana durante 2 semanas.

Suspensión del tratamiento

Adultos y pacientes pediátricos de 1 a 17 años

Si después de 4 semanas de tratamiento con 75 mg de Revolade una vez al día el número de plaquetas no alcanza un nivel suficiente como para evitar hemorragias de importancia clínica, se debe suspender el tratamiento.

Trombocitopenia asociada a hepatitis C crónica (VHC)

Cuando se administre Revolade en combinación con antivirales, deben consultarse los detalles relativos a la administración de estos medicamentos en la correspondiente información completa para la prescripción.

Se debe utilizar la dosis más baja de Revolade con la cual se logre y mantenga una cifra de plaquetas que permita iniciar y optimizar el tratamiento antiviral. Los ajustes de la dosis se harán en función de la respuesta plaquetaria. No se debe utilizar Revolade para normalizar el número de plaquetas. En los estudios clínicos, la cifra de plaquetas aumenta habitualmente en la primera semana de tratamiento con Revolade.

Esquema posológico inicial

Adultos

La dosis inicial de Revolade debe ser de 25 mg una vez al día.

En los pacientes con infección crónica por el VHC de ascendencia asiática (como chinos, japoneses, taiwaneses, coreanos o tailandeses), la dosis inicial de Revolade debe ser de 25 mg una vez al día.

Monitorización y ajuste de la dosis

La dosis de Revolade debe ajustarse mediante incrementos de 25 mg cada 2 semanas según sea necesario hasta alcanzar el número de plaquetas requerido para iniciar el tratamiento antiviral (véase la Tabla 2). Antes de empezar el tratamiento antiviral, se debe controlar la cifra de plaquetas cada semana.

Durante el tratamiento antiviral, se debe ajustar la dosis de Revolade según sea necesario para evitar una reducción de la dosis de peginterferón. También debe vigilarse el número de plaquetas semanalmente hasta que se estabilice. Posteriormente se debe hacer un hemograma completo mensual, que incluya el recuento de plaquetas y frotis de sangre periférica.

No se debe exceder la dosis de 100 mg de Revolade una vez al día.

Consúltense las instrucciones específicas para la administración de peginterferón  $\alpha$  o ribavirina en la información para la prescripción correspondiente.

Tabla 2                    Ajuste de la dosis de Revolade en pacientes con VHC durante el tratamiento antiviral

| Número de plaquetas                                            | Ajuste de la dosis o respuesta                                                                                                                                                                                                                     |
|----------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| < 50 000/ $\mu$ l después de al menos 2 semanas de tratamiento | Aumentar en 25 mg la dosis diaria hasta un máximo de 100 mg/d.                                                                                                                                                                                     |
| $\geq 200\,000/\mu$ l a $\leq 400\,000/\mu$ l                  | Disminuir en 25 mg la dosis diaria. Esperar 2 semanas para evaluar el efecto de este ajuste de la dosis y de cada ajuste posterior.*                                                                                                               |
| > 400 000/ $\mu$ l                                             | Interrumpir el tratamiento con Revolade y aumentar la frecuencia de los controles del número de plaquetas a 2 veces por semana. Una vez que el número de plaquetas sea < 150 000/ $\mu$ l, reanudar el tratamiento con una dosis diaria más baja.* |

\* En los pacientes que estén recibiendo 25 mg de Revolade una vez al día, considerar una reducción de la dosis a 12,5 mg una vez al día o bien a 25 mg en días alternos.

Suspensión del tratamiento

En los pacientes con infección por el VHC de genotipo 1, 4 o 6 que no logren una respuesta virológica a la semana 12, se debe considerar la posibilidad de suspender el tratamiento con Revolade independientemente de la decisión de continuar o no el tratamiento con interferón. Si al cabo de 24 semanas de tratamiento el ARN del VHC sigue siendo detectable, se suspenderá el tratamiento con Revolade.

La administración de Revolade deberá finalizar cuando se suspenda el tratamiento antiviral. También se debe suspender el tratamiento con Revolade si la respuesta plaquetaria es

excesiva (como se indica en la Tabla 2) o si aparecen anomalías importantes en las pruebas de la función hepática.

Tratamiento de primera línea de la anemia aplásica severa

Revolade debe instaurarse al mismo tiempo que el tratamiento inmunodepresor estándar.

No se debe sobrepasar la dosis inicial de Revolade.

Esquema posológico inicial

Pacientes adultos y adolescentes de 12 a 17 años

La dosis inicial recomendada de Revolade es de 150 mg una vez al día durante 6 meses.

En los pacientes adultos y adolescentes con AAS de ascendencia asiática (como chinos, japoneses, taiwaneses, coreanos o tailandeses), la dosis inicial de Revolade debe ser de 75 mg una vez al día durante 6 meses.

Pacientes pediátricos de 6 a 11 años

La dosis inicial recomendada de Revolade es de 75 mg una vez al día durante 6 meses.

En los pacientes pediátricos de 6 a 11 años con AAS de ascendencia asiática (como chinos, japoneses, taiwaneses, coreanos o tailandeses), la dosis inicial de Revolade debe ser de 37,5 mg una vez al día durante 6 meses.

Pacientes pediátricos de 2 a 5 años

La dosis inicial recomendada de Revolade es de 2,5 mg/kg una vez al día durante 6 meses.

En los pacientes pediátricos de 2 a 5 años con AAS de ascendencia asiática (como chinos, japoneses, taiwaneses, coreanos o tailandeses), la dosis inicial de Revolade debe ser de 1,25 mg/kg una vez al día durante 6 meses.

Tabla 3 Posología del tratamiento inmunodepresor estándar administrado con Revolade en el ensayo pivotal

| Fármaco                                                                                                                                                                               | Dosis administrada en el ensayo pivotal                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Inmunoglobulina antitimocítica equina (h-ATG)                                                                                                                                         | 40 mg/kg/d, según el peso corporal real, administrados por vía intravenosa los días 1 a 4 del período de tratamiento de 6 meses.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| Ciclosporina*<br>(dosis terapéutica para 6 meses de tratamiento, del día 1 al mes 6, con dosis ajustadas para obtener una C <sub>min</sub> terapéutica ideal de entre 200 y 400 µg/l) | <p>Pacientes de 12 años en adelante:</p> <p>3 mg/kg (según el peso corporal real) administrados por vía oral cada 12 horas (dosis diaria total de 6 mg/kg/d) durante 6 meses a partir del día 1 (inclusive).</p> <p><i>Pacientes mayores de 20 años con índice de masa corporal superior a 35 o pacientes de 12 a 20 años con índice de masa corporal superior al percentil 95:</i></p> <p>3 mg/kg (según el peso corporal normalizado)<sup>#</sup> administrados por vía oral cada 12 horas (dosis diaria total de 6 mg/kg/d) durante 6 meses a partir del día 1 (inclusive).</p> <p>Pacientes pediátricos de 2 a 11 años:</p> <p>6 mg/kg (según el peso corporal real) administrados por vía oral cada 12 horas (dosis diaria total de 12 mg/kg/d) durante 6 meses a partir del día 1 (inclusive).</p> <p><i>Pacientes con índice de masa corporal</i></p> |

Acta No. 16 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

| Fármaco                                                                                                                                                                                                                                                                        | Dosis administrada en el ensayo pivotal                                                                                                                                                                       |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                                                                                                                                                                                                                                | <u>superior al percentil 95:</u><br>6 mg/kg (según el peso corporal normalizado)# administrados por vía oral cada 12 horas (dosis diaria total de 12 mg/kg/d) durante 6 meses a partir del día 1 (inclusive). |
| <u>Ciclosporina</u><br>(dosis de mantenimiento, del mes 6 al mes 24)                                                                                                                                                                                                           | <u>Pacientes con respuesta hematológica en el mes 6:</u><br><u>Dosis fija diaria de 2 mg/kg por vía oral durante 18 meses más.</u>                                                                            |
| <i>* Es posible que se tenga que ajustar la dosis de ciclosporina para alcanzar la concentración mínima ideal recomendada arriba cuando la ciclosporina se usa junto con otros tratamientos; véase la información para la prescripción correspondiente de la ciclosporina.</i> |                                                                                                                                                                                                               |
| <i># Punto intermedio entre el peso corporal ideal y el peso corporal real.</i>                                                                                                                                                                                                |                                                                                                                                                                                                               |

Monitorización y ajuste de la dosis de eltrombopag

A lo largo del tratamiento con Revolade, se deben llevar a cabo análisis de hematología clínica y pruebas de la función hepática con regularidad.

La pauta posológica de Revolade se modificará en función de las cifras de plaquetas, tal y como se expone en la Tabla 4.

En la Tabla 5 se resumen las recomendaciones de reducción posológica, interrupción temporal o suspensión definitiva de Revolade para el tratamiento de las anomalías de la función hepática o los eventos tromboembólicos.

Tabla 4 Ajuste de la dosis de Revolade en el tratamiento de primera línea de la anemia aplásica severa

| Número de plaquetas                                                                                                                                                             | Ajuste de la dosis o respuesta                                                                                                                                                                                                                                          |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| > 200 000/µl a ≤ 400 000/µl                                                                                                                                                     | <u>Disminuir la dosis diaria en 25 mg cada 2 semanas hasta la dosis más baja que mantenga el número de plaquetas en ≥ 50 000/µl.</u><br><u>En pacientes pediátricos menores de 12 años, disminuir la dosis en 12,5 mg.*</u>                                             |
| > 400 000/µl                                                                                                                                                                    | <u>Suspender el tratamiento con Revolade durante una semana.</u><br><u>Cuando el número de plaquetas sea &lt; 200 000/µl, reanudar el tratamiento con Revolade con una dosis diaria 25 mg menor (o 12,5 mg menor en los pacientes pediátricos menores de 12 años).*</u> |
| <i>* En los pacientes que estén recibiendo 25 mg de Revolade una vez al día, considerar una reducción de la dosis a 12,5 mg una vez al día o bien a 25 mg en días alternos.</i> |                                                                                                                                                                                                                                                                         |

Tabla 5 Modificaciones posológicas recomendadas en caso de anomalías de la función hepática o eventos tromboembólicos

| Evento | Recomendación |
|--------|---------------|
|--------|---------------|

Acta No. 16 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

| Evento                                       | Recomendación                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
|----------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Anomalías en las pruebas de función hepática | <p>Aumento de la alanina-transaminasa (ALT) &gt; 6 × LSN:<br/>Suspender el tratamiento con Revolade.<br/>Cuando la ALT sea &lt; 5 × límite superior de la normalidad (LSN), reanudar el tratamiento con Revolade con la misma dosis.</p> <p>Aumento de la ALT &gt; 6 × LSN después de la reanudación de Revolade (no atribuible a otros factores determinantes, como la enfermedad del suero, la sepsis o el uso de antimicóticos azólicos):<br/>Determinar la ALT como mínimo cada 3 o 4 días.</p> <p>Si la ALT se mantiene en &gt; 6 × LSN al repetir los análisis sanguíneos:<br/>Suspender el tratamiento con Revolade.<br/>Cuando la ALT sea &lt; 5 × LSN, reanudar el tratamiento con Revolade con una dosis diaria 25 mg menor que la anterior.</p> <p>Si con la dosis reducida reaparece una ALT &gt; 6 × LSN:<br/>Reducir la dosis diaria de Revolade en 25 mg hasta que la ALT sea &lt; 5 × LSN.</p> <p>No se dispone de datos sobre modificaciones posológicas en caso de anomalías de la función hepática en pacientes pediátricos. Si el médico lo considera pertinente, debe contemplarse una modificación posológica proporcional a la de los adultos (p. ej., 12,5 mg).</p> |
| Eventos tromboembólicos                      | <p>Trombosis venosa profunda, embolia pulmonar, accidente isquémico transitorio (AIT) o ictus, o infarto de miocardio en cualquier momento del tratamiento con Revolade:<br/>Suspender el tratamiento con Revolade pero mantener la h-ATG y la ciclosporina. Si el número de plaquetas supera las 50 000/μl en el momento de la trombosis, se recomienda administrar enoxaparina u otro anticoagulante idóneo (si está indicado desde el punto de vista clínico) hasta que dicho número disminuya a menos de 20 000/μl o hasta terminar un tratamiento anticoagulante estándar de 3 a 6 meses.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |

Suspensión del tratamiento

La duración total del tratamiento con Revolade es de 6 meses.

También se debe suspender el tratamiento con Revolade si la respuesta plaquetaria es excesiva (véase la Tabla 4) o si aparecen ciertos eventos adversos (véase la Tabla 5).

Anemia aplásica severa refractaria

Esquema posológico inicial

Adultos

La dosis inicial de Revolade debe ser de 50 mg una vez al día.

En los pacientes con AAS de ascendencia asiática (como chinos, japoneses, taiwaneses, coreanos o tailandeses), la dosis inicial de Revolade debe ser de 25 mg una vez al día.

Monitorización y ajuste de la dosis

Es necesario ajustar la dosis, habitualmente hasta 150 mg, para conseguir la respuesta hematológica, que puede tardar hasta 16 semanas en manifestarse después de iniciar el tratamiento con Revolade. La dosis de Revolade debe ajustarse mediante incrementos de 50 mg cada 2 semanas según sea necesario hasta alcanzar el número de plaquetas requerido ≥ 50 000/μl. No se debe exceder la dosis de 150 mg una vez al día. Durante el tratamiento con

Acta No. 16 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

Revolade, se deben realizar regularmente pruebas hematológicas y hepáticas; la posología se debe ajustar en función de la cifra de plaquetas, según se indica en la Tabla 6.

Tabla 6                    Ajuste de la dosis de Revolade en pacientes con anemia aplásica severa

| Número de plaquetas                                                                 | Ajuste de la dosis o respuesta                                                                                                                                                                                                               |
|-------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| < 50 000/μl después de al menos 2 semanas de tratamiento                            | Aumentar en 50 mg la dosis diaria hasta un máximo de 150 mg/d. En los pacientes de ascendencia asiática o con disfunción hepática que estén recibiendo 25 mg una vez al día, aumentar la dosis a 50 mg al día antes del incremento de 50 mg. |
| ≥ 200 000/μl a ≤ 400 000/μl en cualquier momento                                    | Disminuir en 50 mg la dosis diaria. Esperar 2 semanas para evaluar el efecto de este ajuste de la dosis y de cada ajuste posterior.                                                                                                          |
| > 400 000/μl                                                                        | Suspender la administración de Revolade al menos una semana.<br>Una vez que el número de plaquetas sea < 150 000/μl, reanudar el tratamiento con una dosis 50 mg menor.                                                                      |
| > 400 000/μl después de 2 semanas de tratamiento con la dosis más baja de Revolade. | Suspender el tratamiento con Revolade.                                                                                                                                                                                                       |

Retirada gradual en caso de respuesta en las tres series hemáticas (eritrocitos, leucocitos y plaquetas)

Una vez que se alcance una cifra de plaquetas > 50 000/μl, una cifra de hemoglobina > 10 g/dl en ausencia de transfusión de eritrocitos y una cifra absoluta de neutrófilos (CAN) > 1 × 10<sup>9</sup>/l durante más de 8 semanas, se debe reducir la dosis de Revolade hasta en un 50%. Si después de 8 semanas de tratamiento con la dosis reducida las cifras permanecen estables, se debe suspender la administración de Revolade y se deben hacer hemogramas de control. Si el número de plaquetas disminuye hasta valores < 30 000/μl, la cifra de hemoglobina hasta < 9 g/dl o la CAN hasta < 0,5 × 10<sup>9</sup>/l, se podrá reanudar la administración de Revolade a la dosis previa.

Suspensión del tratamiento

Si al cabo de 16 semanas de tratamiento no se ha obtenido una respuesta hematológica, se debe suspender la administración de Revolade. Si se observan anomalías citogenéticas nuevas, se debe considerar la posibilidad de suspender el tratamiento. Se debe suspender el tratamiento con Revolade si la respuesta plaquetaria es excesiva (como se indica en la Tabla 6) o si aparecen anomalías importantes en las pruebas de la función hepática

Poblaciones especiales (todas las indicaciones terapéuticas)

Disfunción renal

No es necesario ajustar la dosis en los pacientes con disfunción renal. Sin embargo, debido a la escasa experiencia clínica, el tratamiento con Revolade debe administrarse con cautela y monitorización estrecha a los pacientes con disfunción renal.

Disfunción hepática

En los pacientes con TPI y cirrosis hepática (disfunción hepática, puntuación ≥ 5 en la escala de Child-Pugh), el tratamiento con Revolade debe administrarse con cautela y monitorización estrecha.



Si se considera imprescindible utilizar Revolade en pacientes con TPI y disfunción hepática, la dosis inicial será de 25 mg una vez al día. Una vez empezado el tratamiento en los pacientes con disfunción hepática, hay que esperar 3 semanas antes de aumentar la dosis de Revolade.

La dosis inicial de Revolade en los pacientes con hepatitis C crónica y disfunción hepática y en los pacientes con AAS refractaria y disfunción hepática es de 25 mg una vez al día.

En un ensayo clínico realizado en pacientes con AAS sin tratamiento inmunodepresor definitivo anterior se excluyó de la participación a aquellos que tuvieran valores iniciales de AST/ALT  $> 5 \times$  LSN. En los pacientes que reciben tratamiento de primera línea con Revolade y presentan disfunción hepática, es necesario determinar la dosis inicial teniendo en cuenta las consideraciones clínicas, la tolerabilidad y la monitorización estrecha de la función hepática.

#### Pacientes pediátricos (menores de 18 años)

No se ha confirmado la seguridad ni la eficacia de Revolade en pacientes con TPI pediátricos menores de 1 año, con infección crónica por VHC, con AAS refractaria ni en pacientes menores de 2 años con AAS no tratada anteriormente con tratamiento inmunodepresor definitivo.

#### Pacientes geriátricos (mayores de 65 años)

Los datos sobre la administración de Revolade a pacientes mayores de 65 años son escasos. En los estudios clínicos de Revolade no se observaron diferencias de importancia clínica en la seguridad del fármaco entre los pacientes mayores de 65 años y los pacientes más jóvenes. En otros informes clínicos tampoco se han señalado diferencias de respuesta entre los pacientes de edad avanzada y pacientes más jóvenes, aunque no se puede descartar la posibilidad de que algunos pacientes de edad avanzada sean más sensibles al fármaco.

#### Modo de administración

Revolade debe administrarse al menos 2 horas antes o 4 horas después del consumo de productos como los antiácidos, los derivados lácteos o los suplementos minerales que contengan cationes polivalentes (p. ej., aluminio, calcio, hierro, magnesio, selenio y zinc).

Revolade puede tomarse con alimentos con un bajo contenido de calcio ( $< 50$  mg) o preferiblemente sin calcio.

#### Nuevas precauciones y advertencias

No se ha demostrado la eficacia ni la seguridad de Revolade en otros trastornos trombocitopénicos, como la trombocitopenia secundaria a la quimioterapia y los síndromes mielodisplásicos (SMD).

#### Hepatotoxicidad:

La administración de Revolade puede causar anomalías en las pruebas de la función hepatobiliar, hepatotoxicidad severa y lesión hepática potencialmente mortal.

#### Datos clínicos

En los estudios clínicos de pacientes adultos y pediátricos (de 1 a 17 años) con TPI que recibieron Revolade, se observaron aumentos en los valores séricos de ALT, aspartato-transaminasa (AST) y bilirrubina indirecta.

Estas anomalías fueron en su mayoría leves (grado 1-2) y reversibles, y no se acompañaron de síntomas de importancia clínica que indicaran un deterioro de la función hepática. En dos estudios comparativos con placebo en adultos con TPI se notificaron eventos adversos de elevación de la ALT en el 5,7% de los pacientes del grupo de Revolade y en el 4,0% de los pacientes del grupo del placebo. En dos estudios comparativos con placebo de pacientes pediátricos (de 1 a 17 años) con TPI, se notificaron elevaciones de la ALT  $\geq 3$  veces mayores

Acta No. 16 de 2019 SEMNINMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



que el LSN en el 4,7% de los pacientes del grupo de Revolade y en ninguno (el 0%) de los pacientes del grupo del placebo.

En dos estudios clínicos comparativos en pacientes trombocitopénicos con infección por el VHC se notificaron valores de ALT o AST de al menos el triple del LSN ( $\geq 3 \times \text{LSN}$ ) en el 34% de los pacientes del grupo de Revolade y en el 38% del grupo del placebo. La administración de Revolade en combinación con peginterferón/ribavirina se asocia a hiperbilirrubinemia indirecta. En términos generales, se notificaron valores de bilirrubina total  $\geq 1,5 \times \text{LSN}$  en el 76% de los pacientes del grupo de Revolade y en el 50% del grupo del placebo.

En un ensayo clínico sin enmascaramiento, de un solo grupo, realizado en pacientes con AAS sin tratamiento inmunodepresor definitivo anterior que recibieron Revolade junto con h-ATG y ciclosporina, se notificaron casos de ALT o AST  $> 3 \times \text{LSN}$  con bilirrubina total  $> 1,5 \times \text{LSN}$  en el 43,5% (40/92) de los pacientes. Ninguna de esas elevaciones provocó la suspensión definitiva del tratamiento.

En el estudio de fase II, de un solo grupo, sobre el tratamiento en monoterapia de pacientes con AAS refractaria, en el 5% de los pacientes se notificaron valores de ALT o AST  $> 3 \times \text{LSN}$  acompañados de cifras de bilirrubina total (indirecta)  $> 1,5 \times \text{LSN}$ . Se presentaron cifras de bilirrubina total  $> 1,5 \times \text{LSN}$  en el 14% de los pacientes.

#### Ajuste de la dosis

En los pacientes con TPI, infección por el VHC y AAS refractaria deben determinarse las concentraciones séricas de ALT, AST y bilirrubina antes de iniciar el tratamiento con Revolade, cada 2 semanas durante la fase de ajuste de dosis y mensualmente una vez alcanzada una dosis estable. El eltrombopag inhibe la UDP-glucuronosiltransferasa UGT1A1 y el polipéptido transportador de aniones orgánicos OATP1B1, lo cual puede provocar hiperbilirrubinemia indirecta. En presencia de hiperbilirrubinemia, se debe analizar la bilirrubina fraccionada. En caso de anomalías en las pruebas séricas de la función hepática, es necesario evaluarlas volviendo a repetir los análisis en un plazo de 3 a 5 días. Si las anomalías se confirman, se deben hacer pruebas séricas de la función hepática de control hasta que las anomalías se resuelvan, se estabilicen o regresen al nivel inicial. Se debe interrumpir el tratamiento con Revolade si los valores de ALT son  $\geq 3 \times \text{LSN}$  (aumentan) en pacientes con función hepática normal, o son  $\geq 3 \times$  valor inicial (o  $> 5 \times \text{LSN}$ , lo que sea menor) en pacientes con elevación de las transaminasas antes del tratamiento, y si el aumento cumple cualquiera de las condiciones siguientes:

- es progresivo;
- persiste  $\geq 4$  semanas;
- se acompaña de hiperbilirrubinemia directa;
- se acompaña de síntomas clínicos de lesión hepática o signos de descompensación hepática.

Antes de instaurar Revolade para el tratamiento de primera línea de la anemia aplásica severa deben determinarse la ALT, la AST y la bilirrubina. Los aumentos de la ALT que aparezcan durante el tratamiento deben tratarse según las recomendaciones que figuran en la Tabla 5.

Se debe tener precaución cuando se administre Revolade a pacientes con hepatopatía. En los pacientes con TPI o AAS refractaria aquejados asimismo de disfunción hepática, el tratamiento con Revolade debe comenzar con una dosis más baja.

#### Lesión hepática severa

Se detectaron casos aislados de lesión hepática severa en los ensayos clínicos. El aumento de los parámetros analíticos hepáticos mejoró o se resolvió después de la interrupción temporal o la suspensión definitiva de Revolade. En un ensayo clínico realizado en pacientes con AAS sin tratamiento inmunodepresor definitivo anterior o con AAS refractaria no se identificaron casos de lesión hepática severa relacionada con Revolade, pero hay que tener

Acta No. 16 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



en cuenta que el número de pacientes expuestos en esta indicación era reducido. Como en las indicaciones de AAS los pacientes reciben la máxima dosis autorizada (150 mg/d), y dada la naturaleza de la reacción, en esta población de pacientes podría aparecer una lesión hepática inducida por fármacos.

#### Descompensación hepática (administración junto con interferón)

Durante el tratamiento con interferón  $\alpha$ , los pacientes con infección crónica por el VHC y cirrosis corren el riesgo de sufrir una descompensación hepática, que en algunos casos puede llegar a ser mortal. En dos estudios clínicos comparativos en pacientes trombocitopénicos con infección por el VHC, la descompensación hepática fue más frecuente en el grupo de Revolade (13%) que en el del placebo (7%). El riesgo de descompensación hepática fue mayor en los pacientes que al inicio del estudio tenían hipoalbuminemia ( $< 3,5$  g/dl) o una puntuación  $\geq 10$  en el índice MELD (Model for End-Stage Liver Disease). Los pacientes con estas características deben ser objeto de una vigilancia estrecha para detectar los signos y síntomas de descompensación hepática. Consúltense los criterios de suspensión del tratamiento en la información general para la prescripción del interferón correspondiente. En caso de que se suspenda el tratamiento antiviral por una descompensación hepática, se suspenderá también el tratamiento con Revolade.

#### Complicaciones trombóticas o tromboembólicas

Una cifra de plaquetas superior al intervalo normal de valores presenta un riesgo teórico de complicaciones trombóticas o tromboembólicas. En los ensayos clínicos de Revolade en pacientes con TPI se han observado eventos tromboembólicos cuando el número de plaquetas era normal o bajo.

Se debe tener cautela a la hora de administrar Revolade a pacientes con factores conocidos de riesgo de tromboembolia (como el factor V Leiden, la deficiencia de ATIII o el síndrome antifosfolípido). Se hará un seguimiento estrecho del número de plaquetas y, si supera los valores deseados, se estudiará la posibilidad de reducir la dosis o suspender el tratamiento con Revolade).

En los estudios de adultos con TPI, se observaron 21 eventos trombóticos o tromboembólicos (ETE) en 17 de 446 pacientes (3,8%). Los ETE consistieron en: embolia (incluida la embolia pulmonar), trombosis venosa profunda, accidente isquémico transitorio, infarto de miocardio, ictus isquémico y presunto déficit neurológico prolongado y reversible de origen isquémico.

No se han señalado casos de ETE en el ensayo clínico con pacientes de AAS refractaria, pero hay que tener en cuenta que el número de pacientes expuestos en esta indicación era reducido. Como en la indicación de AAS los pacientes reciben la máxima dosis autorizada (150 mg/d) y dada la naturaleza de la reacción, no puede descartarse la aparición de ETE en esta población de pacientes.

Revolade no debe usarse en pacientes con disfunción hepática (puntuación  $\geq 5$  en la escala de Child-Pugh) a menos que el beneficio esperado justifique el riesgo identificado de trombosis venosa portal. Cuando el tratamiento se considere oportuno, se debe tener cautela a la hora de administrar Revolade a pacientes con disfunción hepática.

En dos estudios comparativos en pacientes trombocitopénicos con infección por el VHC que recibieron tratamiento con interferón, presentaron ETE 31 de los 955 pacientes (3%) tratados con Revolade y 5 de los 484 pacientes (1%) del grupo del placebo. El ETE más frecuente en ambos grupos de tratamiento fue la trombosis venosa portal (1% de los pacientes en el grupo de Revolade y  $< 1\%$  de los pacientes en el grupo del placebo). No se observó una relación temporal específica entre el comienzo del tratamiento y la aparición de los ETE. La mayoría de los ETE se resolvieron y no motivaron la suspensión del tratamiento antiviral.

En un estudio comparativo en pacientes con trombocitopenia y hepatopatía crónica ( $n = 288$ , población de análisis de seguridad) sometidos a procedimientos invasivos programados, el riesgo de trombosis venosa portal aumentó en los pacientes tratados con 75 mg de Revolade una vez al día durante 14 días. Presentaron ETE 6 de los 143 adultos (4%) con hepatopatía

Acta No. 16 de 2019 SEMNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



crónica que recibieron Revolade (en todos los casos ETE del sistema venoso portal) y 2 de los 145 pacientes (1%) del grupo del placebo (uno en el sistema venoso portal y el otro sufrió un infarto de miocardio). En cinco de los (seis) pacientes tratados con Revolade que presentaron algún ETE el evento se registró en los 14 días siguientes a la última dosis de Revolade y con una cifra de plaquetas superior a 200 000/ $\mu$ l.

Revolade no está indicado para el tratamiento de la trombocitopenia en pacientes con hepatopatía crónica que se estén preparando para un procedimiento invasivo.

Hemorragia posterior a la suspensión del tratamiento con Revolade:

En la mayoría de los pacientes con TPI o infección por el VHC, el número de plaquetas vuelve a los valores iniciales en las 2 semanas siguientes a la suspensión del tratamiento con Revolade, lo cual aumenta el riesgo de hemorragia y en algunos casos puede producir hemorragias. Tras suspender el tratamiento con Revolade se debe hacer un seguimiento semanal de la cifra de plaquetas durante 4 semanas.

Neoplasias malignas y progresión de neoplasias malignas:

Existe un riesgo teórico de que los agonistas del TPO-R puedan estimular la progresión de neoplasias malignas hematológicas preexistentes, como los SMD. No se ha demostrado la efectividad ni la seguridad de Revolade para el tratamiento de la trombocitopenia debida a un SMD. Revolade no debe usarse fuera de los ensayos clínicos para el tratamiento de la trombocitopenia debida a un SMD.

Un ensayo clínico multicéntrico, aleatorizado, con doble enmascaramiento y comparativo con placebo realizado en pacientes afectados de SMD con trombocitopenia y riesgo intermedio-1, intermedio-2 o alto según el Sistema Pronóstico Internacional (IPSS), que recibieron azacitidina en combinación con Revolade o con placebo, se canceló por intrascendencia y aumento de progresión del SMD (por ejemplo, a LMA). Un total de 356 pacientes fueron aleatorizados en proporción 1:1 (179 en el grupo de Revolade y 177 en el del placebo) y estratificados mediante el IPSS en las categorías de riesgo intermedio-1 (n = 64 [36%]), intermedio-2 (n = 79 [44%]) y alto (n = 36 [20%]), en el grupo de Revolade, y de riesgo intermedio-1 (n = 65 [37%]), intermedio-2 (n = 79 [45%]) y alto (n = 33 [19%]), en el grupo del placebo. Los pacientes recibieron Revolade (en una dosis inicial de 200 mg una vez al día y luego hasta un máximo de 300 mg una vez al día), o bien el placebo, en combinación con azacitidina durante al menos seis ciclos. Según la evaluación centralizada, hubo 76 (42%) casos de supervivencia sin progresión en el grupo de Revolade y 67 (38%) en el del placebo. Siempre según la evaluación centralizada, evolucionaron a LMA 21 (12%) pacientes del grupo de Revolade y 10 (6%) pacientes del grupo del placebo. En el análisis final, las cifras de supervivencia global favorecían al grupo del placebo: 57 (32%) pacientes murieron en el grupo de Revolade frente a 51 (29%) en el grupo del placebo.

Cataratas

En los estudios toxicológicos del eltrombopag en roedores se observaron cataratas.

En los estudios comparativos en pacientes trombocitopénicos con infección por el VHC que recibieron tratamiento con interferón (n = 1439), el 8% de los pacientes del grupo de Revolade y el 5% de los pacientes del grupo del placebo presentaron cataratas por primera vez o un empeoramiento de las cataratas iniciales preexistentes.

Se recomienda vigilar sistemáticamente la posible aparición de cataratas.

Interferencia con pruebas serológicas

El eltrombopag tiene una coloración intensa y por ese motivo puede interferir algunas pruebas de laboratorio. Se ha notificado coloración del suero e interferencia con las pruebas de bilirrubina total y creatinina en pacientes que tomaban Revolade. Cuando los resultados analíticos y las observaciones clínicas no coincidan, la evaluación de los valores simultáneos de transaminasas puede contribuir a determinar la validez de las cifras bajas de bilirrubina total en presencia de ictericia clínica, y debe evaluarse la urea en sangre en caso de un valor

Acta No. 16 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



inesperadamente alto de creatinina sérica. Otra forma de determinar la validez del resultado es probar a repetir el análisis con otro método.

Nuevas reacciones adversas

Resumen del perfil toxicológico

Trombocitopenia inmunitaria en pacientes adultos y pediátricos

La seguridad de Revolade se evaluó tomando en consideración los estudios combinados comparativos con placebo y con doble enmascaramiento TRA100773A y B, TRA102537 (RAISE) y TRA113765, en los que 403 pacientes recibieron Revolade y 179 el placebo, y los datos procedentes de los estudios sin enmascaramiento finalizados TRA108057, TRA105325 (EXTEND) y TRA112940. Los pacientes recibieron el medicamento de estudio durante un máximo de 8 años (en EXTEND). Las reacciones adversas registradas en la población de los estudios sobre TPI en adultos se muestran en la Tabla 7.

La seguridad de Revolade en pacientes pediátricos (de 1 a 17 años) con TPI previamente tratada se ha comprobado en dos estudios. El estudio PETIT2 (TRA115450) fue un ensayo aleatorizado y comparativo con placebo de dos partes, una con enmascaramiento doble y otra sin enmascaramiento. Los pacientes fueron aleatorizados en proporción de 2:1 para recibir Revolade (n = 63) o el placebo (n = 29) durante un máximo de 13 semanas en el período aleatorizado del estudio. El estudio PETIT (TRA108062) fue un ensayo aleatorizado y comparativo con placebo, de cohortes escalonadas y tres partes (dos sin enmascaramiento y una con doble enmascaramiento). Los pacientes fueron aleatorizados en proporción de 2:1 para recibir Revolade (n = 44) o el placebo (n = 21) durante un máximo de 7 semanas. Las reacciones adversas registradas adicionalmente en la población pediátrica de los estudios sobre TPI se muestran en la Tabla 8.

Trombocitopenia con infección por el VHC en pacientes adultos

Los estudios ENABLE 1 (TPL103922, n = 716) y ENABLE 2 (TPL108390, n = 805) fueron ensayos multicéntricos, aleatorizados, con doble enmascaramiento y comparativos con placebo en los que se evaluaron la eficacia y la seguridad de Revolade en pacientes trombocitopénicos con infección por el VHC que eran por lo demás aptos para empezar el tratamiento antiviral. La población para el análisis de la seguridad de los estudios del VHC incluía a todos los pacientes aleatorizados que recibieron el medicamento de estudio con enmascaramiento doble durante la segunda parte de los estudios ENABLE 1 (n = 450 en el grupo de Revolade y n = 232 en el del placebo) y ENABLE 2 (n = 506 en el grupo de Revolade y n = 253 en el del placebo). Se analizó a los pacientes conforme al tratamiento recibido (población total para el análisis de la seguridad tratada en régimen de doble enmascaramiento: n = 955 en el grupo de Revolade y n = 484 en el grupo del placebo).

Anemia aplásica severa en pacientes sin tratamiento inmunodepresor definitivo anterior

En un ensayo de cohortes secuenciales de un solo grupo (véase el apartado ESTUDIOS CLÍNICOS) se evaluó la seguridad de Revolade administrado en combinación con h-ATG y ciclosporina a pacientes con anemia aplásica severa que no habían recibido con anterioridad tratamiento inmunodepresor definitivo (es decir, ATG, alemtuzumab o ciclofosfamida en dosis altas). Se reclutaron 154 pacientes; 153 recibieron tratamiento, y de ellos 92 fueron incluidos en la cohorte en la que se instauró simultáneamente el tratamiento con Revolade, h-ATG y ciclosporina en las dosis y la pauta recomendadas (la pauta de la cohorte 3 del ensayo): hasta 150 mg de Revolade una vez al día entre el día 1 (D1) y el mes 6 (M6) en combinación con h-ATG administrada en los días 1 a 4 y ciclosporina durante 6 meses, y después dosis bajas de ciclosporina (dosis de mantenimiento) durante 18 meses más en el caso de pacientes que hubieran presentado respuesta hematológica en el mes 6. La exposición a Revolade en esta cohorte tuvo una duración mediana de 183 días; en el 83,7% de los pacientes, la exposición duró más de 12 semanas. En la Tabla 10 se presenta un resumen del perfil toxicológico.

Anemia aplásica severa refractaria en pacientes adultos

Acta No. 16 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

La seguridad de Revolade en la anemia aplásica severa refractaria se evaluó en un ensayo de un solo grupo de pacientes, sin enmascaramiento (n = 43), en el que 11 pacientes (26%) recibieron tratamiento durante más de 6 meses y 7 pacientes (16%) lo recibieron durante más de un año.

La mayoría de las reacciones adversas asociadas a Revolade fueron de intensidad leve o moderada, de aparición rápida y rara vez limitaron el tratamiento.

Resumen tabulado de las reacciones adversas de los ensayos clínicos

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

Las reacciones adversas descritas en los pacientes que recibieron Revolade se presentan en la tabla siguiente.

Tabla 7 Reacciones adversas en la población de los estudios sobre TPI en adultos

| Reacción adversa                              | Revolade % | Categoría de frecuencia |
|-----------------------------------------------|------------|-------------------------|
| Infecciones e infestaciones                   |            |                         |
| Faringitis                                    | 3,7        | Frecuente               |
| Trastornos gastrointestinales                 |            |                         |
| Diarrea                                       | 11,6       | Muy frecuente           |
| Náuseas                                       | 11,1       | Muy frecuente           |
| Vómitos                                       | 7,4        | Frecuente               |
| Boca seca                                     | 1,0        | Frecuente               |
| Trastornos oculares                           |            |                         |
| Catarata                                      | 5,2        | Frecuente               |
| Trastornos hepatobiliares                     |            |                         |
| Alanina-transaminasa elevada                  | 10,7       | Muy frecuente           |
| Hiperbilirrubinemia                           | 9,9        | Frecuente               |
| Aspartato-transaminasa elevada                | 9,8        | Frecuente               |
| Lesión hepática inducida por fármacos         | 0,1        | Infrecuente             |
| Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo |            |                         |
| Alopecia                                      | 2,9        | Frecuente               |
| Erupción                                      | 1,7        | Frecuente               |

Acta No. 16 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

| Reacción adversa                                                   | Revolade % | Categoría de frecuencia |
|--------------------------------------------------------------------|------------|-------------------------|
| Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo             |            |                         |
| Dolor de espalda                                                   | 8,7        | Frecuente               |
| Dolor musculoesquelético (incl. dolor torácico musculoesquelético) | 3,9        | Frecuente               |
| Mialgia                                                            | 3,9        | Frecuente               |
| Trastornos vasculares                                              |            |                         |
| Eventos tromboembólicos                                            | 4,7        | Frecuente               |
| Microangiopatía trombótica con insuficiencia renal aguda           | 0,1        | Infrecuente             |

En los estudios pediátricos se observaron además las siguientes reacciones adversas.

Tabla 8 Reacciones adversas adicionales en la población de los estudios sobre TPI en pacientes pediátricos (de 1 a 17 años)

| Reacciones adversas                                               | Revolade % | Categoría de frecuencia |
|-------------------------------------------------------------------|------------|-------------------------|
| Infecciones e infestaciones                                       |            |                         |
| Infección del tracto respiratorio superior                        | 55,1       | Muy frecuente           |
| Nasofaringitis                                                    | 8,7        | Frecuente               |
| Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos               |            |                         |
| Tos                                                               | 14,0       | Muy frecuente           |
| Dolor orofaríngeo                                                 | 9,7        | Frecuente               |
| Rinorrea                                                          | 4,3        | Frecuente               |
| Trastornos gastrointestinales                                     |            |                         |
| Dolor abdominal                                                   | 26,4       | Muy frecuente           |
| Dolor dental                                                      | 6,1        | Frecuente               |
| Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración |            |                         |
| Pirexia                                                           | 16,4       | Muy frecuente           |

Tabla 9 Reacciones adversas en la población de los estudios sobre VHC  
Revolade en combinación con tratamiento antiviral con interferón.

| Reacciones adversas                             | Revolade % | Categoría de frecuencia |
|-------------------------------------------------|------------|-------------------------|
| Trastornos de la sangre y del sistema linfático |            |                         |
| Anemia                                          | 39,7       | Muy frecuente           |
| Trastornos del metabolismo y de la nutrición    |            |                         |
| Apetito disminuido                              | 16,8       | Muy frecuente           |

| Reacciones adversas                                               | Revolade % | Categoría de frecuencia |
|-------------------------------------------------------------------|------------|-------------------------|
| Trastornos del sistema nervioso                                   |            |                         |
| Cefalea                                                           | 24,2       | Muy frecuente           |
| Trastornos oculares                                               |            |                         |
| Catarata                                                          | 3,2        | Frecuente               |
| Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos               |            |                         |
| Tos                                                               | 15,6       | Muy frecuente           |
| Trastornos gastrointestinales                                     |            |                         |
| Náuseas                                                           | 20,2       | Muy frecuente           |
| Diarrea                                                           | 18,4       | Muy frecuente           |
| Trastornos hepatobiliares                                         |            |                         |
| Hiperbilirrubinemia                                               | 16,9       | Muy frecuente           |
| Insuficiencia hepática                                            | 1,1        | Frecuente               |
| Lesión hepática inducida por fármacos                             | 1,2        | Frecuente               |
| Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo                     |            |                         |
| Prurito                                                           | 18,6       | Muy frecuente           |
| Alopecia                                                          | 11,5       | Muy frecuente           |
| Erupción                                                          | 3,6        | Frecuente               |
| Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo            |            |                         |
| Mialgia                                                           | 12,5       | Muy frecuente           |
| Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración |            |                         |
| Fatiga                                                            | 28,6       | Muy frecuente           |
| Pirexia                                                           | 29,4       | Muy frecuente           |
| Escalofríos                                                       | 13,1       | Muy frecuente           |
| Astenia                                                           | 17,0       | Muy frecuente           |
| Edema                                                             | 10,1       | Muy frecuente           |
| Enfermedad de tipo gripal                                         | 17,4       | Muy frecuente           |
| Trastornos vasculares                                             |            |                         |
| Eventos tromboembólicos (incl. trombosis de la vena porta)        | 3,3        | Frecuente               |

Tabla 10 Reacciones adversas en la población de los estudios sobre AAS refractaria

| Reacciones adversas             | Revolade % | Categoría de frecuencia |
|---------------------------------|------------|-------------------------|
| Trastornos del sistema nervioso |            |                         |
| Cefalea                         | 26,1       | Muy frecuente           |
| Trastornos oculares             |            |                         |
| Catarata                        | 2,3        | Frecuente               |

| Reacciones adversas                                               | Revolade<br>% | Categoría de frecuencia |
|-------------------------------------------------------------------|---------------|-------------------------|
| Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos               |               |                         |
| Dolor orofaríngeo                                                 | 19,3          | Muy frecuente           |
| Tos                                                               | 15,2          | Muy frecuente           |
| Rinorrea                                                          | 7,0           | Frecuente               |
| Trastornos gastrointestinales                                     |               |                         |
| Náuseas                                                           | 30,7          | Muy frecuente           |
| Diarrea                                                           | 19,2          | Muy frecuente           |
| Dolor abdominal                                                   | 16,6          | Muy frecuente           |
| Trastornos hepatobiliares                                         |               |                         |
| Transaminasas elevadas                                            | 23,6          | Muy frecuente           |
| Hiperbilirrubinemia                                               | 7,1           | Frecuente               |
| Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo                     |               |                         |
| Erupción                                                          | 5,2           | Frecuente               |
| Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo            |               |                         |
| Artralgia                                                         | 14,6          | Muy frecuente           |
| Dolor en una extremidad                                           | 14,0          | Muy frecuente           |
| Espasmos musculares                                               | 9,3           | Frecuente               |
| Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración |               |                         |
| Fatiga                                                            | 32,1          | Muy frecuente           |
| Mareo                                                             | 11,6          | Muy frecuente           |
| Pirexia                                                           | 14,0          | Muy frecuente           |

En el ensayo sobre AAS refractaria, sin enmascaramiento y con un solo grupo de pacientes, se evaluaron aspirados de la médula ósea de los pacientes en busca de anomalías citogenéticas. Se detectaron anomalías citogenéticas nuevas en 8 pacientes, 5 de los cuales presentaban alteraciones en el cromosoma 7.

Población con AAS sin tratamiento inmunodepresor definitivo anterior

La única reacción adversa a Revolade registrada en pacientes con AAS sin tratamiento inmunodepresor definitivo anterior y que no se había notificado ya en la población de los estudios sobre AAS refractaria es el cambio de color de la piel, incluida la hiperpigmentación de la piel (5,4%). En los pacientes con AAS sin tratamiento inmunodepresor definitivo anterior, los casos de bilirrubina elevada en sangre se notificaron con más frecuencia (17,4%) que en la población de los estudios sobre AAS refractaria (véase la Tabla 10).

En la cohorte tratada con Revolade entre el D1 y el M6, la proporción de anomalías de la función hepática nuevas o que empeoraban (grados 3 y 4 de los CTCAE) fue del 15,2% y el

2,2% para la AST, del 26,4% y el 4,3% para la ALT y del 12,1% y el 1,1% para la bilirrubina, respectivamente.

Pacientes pediátricos

El análisis de la seguridad de Revolade en pacientes pediátricos de 2 a 17 años se basa en los datos de 37 pacientes que participaron en el ensayo de cohortes secuenciales de un solo grupo: 2 que tenían entre 2 y 5 años, 12 que tenían entre 6 y 11 años y 23 que tenían entre 12 y 17 años. El perfil toxicológico observado en los pacientes pediátricos era similar al de la población general.

Anomalías citogenéticas

En el ensayo de un solo grupo de pacientes con AAS sin tratamiento inmunodepresor definitivo anterior, se evaluaron aspirados de la médula ósea de los pacientes en busca de anomalías citogenéticas. Para el conjunto de todas las cohortes del ensayo, en 15 de 153 pacientes (10%) se produjo una evolución clonal citogenética. De los 15 pacientes que tenían una anomalía citogenética, 7 presentaron la pérdida del cromosoma 7 (46 de las cuales se produjeron en el plazo de 6,1 meses); 4 pacientes presentaron aberraciones cromosómicas de importancia incierta, en 3 pacientes se apreció la delección del cromosoma 13, que se considera un factor de buen pronóstico en la anemia aplásica, y un paciente fue sometido a una evaluación de seguimiento de la médula ósea a los 5 años que evidenció características de displasia con hiper celularidad relacionada con el posible desarrollo de SMD. En la cohorte tratada con Revolade entre el D1 y el M6, 7 pacientes presentaron una nueva anomalía citogenética, de los cuales 4 tenían la pérdida del cromosoma 7; y los 4 casos se produjeron en un plazo de 6,1 meses. No está claro si tales hallazgos se debieron a la enfermedad primaria, al tratamiento inmunodepresor o al tratamiento con Revolade,

Reacciones adversas de notificaciones espontáneas y casos publicados (de frecuencia desconocida)

Desde la comercialización de Revolade, se han notificado las reacciones adversas que se indican a continuación. Se trata de casos notificados espontáneamente y de eventos adversos graves procedentes de registros, estudios patrocinados por investigadores, estudios de farmacología clínica y estudios exploratorios en indicaciones no autorizadas. Dado que las reacciones se comunican de forma voluntaria a partir de una población de tamaño incierto, no es posible estimar de forma fiable su frecuencia, de modo que esta se considera «desconocida». Las reacciones adversas se enumeran según la clase de órgano, aparato o sistema del MedDRA.

Tabla 11 Reacciones adversas descritas desde la comercialización

| Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo |  |
|-----------------------------------------------|--|
| Cambio de color de la piel*                   |  |

\* En pacientes tratados con Revolade, se observó un cambio de color de la piel reversible (incluidas la hiperpigmentación y la coloración amarillenta de la piel) con dosis superiores a 100 mg por día. El cambio de color de la piel se observó especialmente en pacientes que recibían Revolade en indicaciones que requieren la administración de dosis elevadas del fármaco, como el síndrome mielodisplásico y la anemia aplásica severa

**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.



### 3.4.2. Medicamentos biológicos

#### 3.4.2.1 DYSPORE ® 300 U

Expediente : 20032324  
Radicado : 20191136927  
Fecha : 19/07/2019  
Interesado : Laboratorios Biopas S.A.

Composición:

Cada vial contiene Complejo de Hemaglutinina - Toxina Tipo A de Clostridium Botulinum 300,0 U

Forma farmacéutica: Polvo liofilizado para reconstituir a solución inyectable

Indicaciones:

Nuevas indicaciones:

Dysport está indicado para el tratamiento sintomático de la espasticidad focal de:

- ☐ extremidades superiores en adultos
- ☐ deformidad dinámica del pie de equino, en pacientes pediátricos ambulatorios, con parálisis cerebral, de dos años de edad o mayores.

Dysport está indicado en adultos para el tratamiento sintomático de:

- ☐ tortícolis espasmódica
- ☐ blefaroespasma
- ☐ espasmo hemifacial
- ☐ hiperhidrosis primaria severa de la axila, que no responde al tratamiento tópico con antitranspirantes o antihidrólicos.
- ☐ hiperhidrosis palmar

Dysport está indicado para la mejoría temporal en la apariencia de moderada a severa:

- ☐ líneas glabellares (líneas verticales entre las cejas) vistas en el máximo fruncimiento del ceño y/o
- ☐ líneas cantales laterales (líneas de patas de gallo) vistas a la máxima sonrisa

En pacientes adultos menores de 65 años, cuando la gravedad de estas líneas tiene un importante impacto psicológico en el paciente.

Nuevas indicaciones:

Dysport está indicado para el tratamiento sintomático de la espasticidad focal de:

- ☐ extremidades superiores en adultos
- ☐ deformidad dinámica del pie de equino, en pacientes pediátricos ambulatorios, con parálisis cerebral, de dos años de edad o mayores.

Dysport está indicado en adultos para el tratamiento sintomático de:

- ☐ tortícolis espasmódica
- ☐ blefaroespasma
- ☐ espasmo hemifacial
- ☐ hiperhidrosis primaria severa de la axila, que no responde al tratamiento tópico con antitranspirantes o antihidrólicos.
- ☐ hiperhidrosis palmar

Dysport está indicado para la mejoría temporal en la apariencia de moderada a severa:

Acta No. 16 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- O líneas glabellares (líneas verticales entre las cejas) vistas en el máximo fruncimiento del ceño y/o
- O líneas cantales laterales (líneas de patas de gallo) vistas a la máxima sonrisa

En pacientes adultos menores de 65 años, cuando la gravedad de estas líneas tiene un importante impacto psicológico en el paciente.

Contraindicaciones:

Contraindicaciones:

Dysport está contraindicado en individuos con hipersensibilidad conocida a cualquiera de los componentes de dysport o a cualquiera de los excipientes de la formulación.

Precauciones y advertencias:

Se han reportado efectos adversos como resultado de la distribución de la toxina en sitios alejados del sitio de administración, los cuales, en algunos casos están asociados con disfagia, neumonía y/o debilidad importante, muy rara vez, con la muerte. Los pacientes tratados con dosis terapéuticas pueden presentar debilidad muscular excesiva. El riesgo de ocurrencia de dichas reacciones adversas se puede reducir utilizando la dosis mínima efectiva y no excediendo la dosis recomendada.

Dysport® solamente debe ser usado con precaución y bajo estricta supervisión médica cercana en pacientes con evidencia clínica o subclínica de una marcada transmisión neuromuscular deficiente (por ejemplo, miastenia gravis). Estos pacientes pueden presentar un aumento en la sensibilidad a agentes como dysport®, lo cual puede provocar una debilidad muscular excesiva con las dosis terapéuticas. Los pacientes con trastornos neurológicos subyacentes están en mayor riesgo de este efecto secundario.

Raramente se han reportado casos de muerte luego del tratamiento con toxina botulínica tipo a o b; en ocasiones relacionados con disfagia, neumopatía (incluyendo pero no limitado a disnea, fallo respiratorio, paro respiratorio) y/o en pacientes con astenia importante. Pacientes con trastornos que causan defectos en la transmisión neuromuscular, dificultad para deglutir o respirar tienen un mayor riesgo de experimentar estos efectos. En estos pacientes, el tratamiento debe ser administrado bajo el control de un especialista y sólo si el beneficio del tratamiento supera el riesgo.

Dysport® debe administrarse con precaución a pacientes con problemas pre-existentes para deglutir o respirar, puesto que pueden empeorar después de la distribución del efecto de la toxina en los músculos relevantes. Se ha presentado aspiración en raras ocasiones y representa un riesgo durante el tratamiento de pacientes con afección respiratoria crónica.

No se debe exceder la posología y frecuencia recomendada para la administración de dysport®.

Los pacientes y sus familiares deben ser advertidos sobre la necesidad de tratamiento médico inmediato en caso de dificultades para deglutir, hablar o respirar.

Para el tratamiento de la espasticidad asociada con parálisis cerebral en niños, dysport® sólo se debe utilizar en niños de 2 años de edad o mayores. Dysport® no debe utilizarse para tratar la espasticidad en pacientes que han desarrollado una contractura fija.

Al igual que con cualquier inyección intramuscular, dysport® sólo debe utilizarse cuando sea estrictamente necesario en pacientes con tiempos de sangrado prolongado, infección o inflamación en el sitio de la inyección.

Dysport® sólo debe usarse para tratar un único paciente, durante una única sesión. Las precauciones específicas deben ser tenidas en cuenta durante la preparación y

Acta No. 16 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



administración del producto y para la inactivación y eliminación de cualquier resto de solución reconstituida.

Se ha observado raramente la formación de anticuerpos a la toxina botulínica en pacientes que reciben dysport®. Clínicamente, los anticuerpos neutralizantes han sido detectados mediante deterioro sustancial en la respuesta a la terapia y/o la necesidad de uso constante de dosis mayores.

Cuando se tratan líneas glabellares, es esencial estudiar la anatomía facial del paciente antes de la administración. La asimetría facial, ptosis, dermatocalasia excesiva, cicatrices y cualquier alteración a esta anatomía, como resultado de intervenciones quirúrgicas previas, deben ser tenidas en consideración. Se debe tener precaución cuando el músculo objetivo muestra excesiva debilidad o atrofia.

Se debe tener especial consideración antes de la inyección de pacientes quienes hayan experimentado una reacción alérgica previa a productos que contienen toxina botulínica tipo a. El mayor riesgo de una reacción alérgica debe considerarse en relación al beneficio del tratamiento.

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
- Modificación de reacciones adversas
- Inserto versión ALLvJul2019 allegada mediante radicado No. 20191136927
- Información para prescribir versión ALLvJul2019 allegada mediante radicado No. 20191136927

Nuevas indicaciones:

Dysport está indicado para el tratamiento sintomático de la espasticidad focal de:

- Extremidades superiores en adultos
- Extremidades inferiores en adultos que afectan la articulación del tobillo debido a accidente cerebrovascular o lesión cerebral traumática (TBI)
- Deformidad dinámica del pie de equino, en pacientes pediátricos ambulatorios, con parálisis cerebral, de dos años de edad o mayores.

Dysport está indicado en adultos para el tratamiento sintomático de:

- Tortícolis espasmódica
- Blefaroespasma
- Espasmo hemifacial
- Hiperhidrosis primaria severa de la axila, que no responde al tratamiento tópico con antitranspirantes o antihidróticos.
- Hiperhidrosis palmar

Dysport esta indicado para la mejoría temporal en la apariencia de moderada a severa:

- Líneas glabellares (líneas verticales entre las cejas) vistas en el máximo fruncimiento del ceño y/o

Acta No. 16 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

- Líneas canteles laterales (líneas de patas de gallo) vistas a la máxima sonrisa

En pacientes adultos menores de 65 años, cuando la gravedad de estas líneas tiene un importante impacto psicológico en el paciente.

El uso para mejorar la apariencia de líneas glabellares moderadas a severas no está relacionado con la recuperación o mantenimiento de la capacidad funcional o vital de las personas.

Nueva dosificación / grupo etario  
Las unidades de Dysport son específicas para la preparación y no son intercambiables con otras preparaciones de toxina botulínica.

Capacitación: Dysport solamente debe ser administrado por médicos capacitados adecuadamente.

Ipsen puede facilitar entrenamiento en la administración de inyecciones de Dysport.

Para instrucciones sobre la reconstitución del polvo para solución inyectable, manipulación y disposición de viales por favor refiérase a la sección 6.6.

Espasticidad focal en adultos

Extremidades superiores

Posología

La dosificación en sesiones de tratamiento iniciales y secuenciales se debe adaptar para cada individuo, con base en el tamaño, el número y el sitio de los músculos involucrados, la gravedad de la espasticidad, la presencia de debilidad muscular local, la respuesta del paciente a tratamientos anteriores, y / o la historia de eventos adversos con Dysport. En los ensayos clínicos, las dosis de 500 Unidades y 1000 Unidades se dividieron entre los músculos seleccionados en una sesión de tratamiento dada como se muestra a continuación.

Generalmente, no más que 1 mL debe ser administrado en el sitio como inyección única. La dosis total no debe exceder las 1000 unidades en una sesión de tratamiento determinada.

| Músculos inyectados                                       | Dosis recomendada de Dysport (U) |
|-----------------------------------------------------------|----------------------------------|
| Flexor carpi radialis (FCR)<br>Flexor carpi ulnaris (FCU) | 100 - 200 U<br>100 - 200 U       |
| Flexor digitorum profundus (FDP)                          | 100 - 200 U                      |
| Flexor digitorum superficialis (FDS)                      | 100 - 200 U                      |
| Flexor Pollicis Longus                                    | 100 - 200 U                      |
| Adductor Pollicis                                         | 25 - 50 U                        |
| Brachialis                                                | 200 - 400 U                      |
| Brachioradialis                                           | 100 - 200 U                      |
| Biceps Brachii (BB)                                       | 200 - 400 U                      |
| Pronator Teres                                            | 100 - 200 U                      |
| Triceps Brachii (cabeza larga)                            | 150 - 300 U                      |
| Pectoralis Major                                          | 150 - 300 U                      |

Acta No. 16 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

| Músculos inyectados | Dosis recomendada de Dysport (U) |
|---------------------|----------------------------------|
| Subscapularis       | 150 - 300 U                      |
| Latissimus Dorsi    | 150 - 300 U                      |

Aunque la localización real de los sitios de inyección se puede determinar por palpación, se recomienda el uso de una técnica guía para los sitios de inyección, por ejemplo la electromiografía, la estimulación eléctrica o el ultrasonido.

La mejoría clínica se puede esperar una semana después de la inyección y puede durar hasta 20 semanas. Las inyecciones pueden repetirse cada 12-16 semanas o según sea necesario para mantener la respuesta, pero no más frecuentemente que cada 12 semanas. El grado y el patrón de la espasticidad muscular en el momento de re-inyección pueden requerir modificación en la dosis de toxina Dysport y los músculos a inyectar.

Espasticidad de las extremidades inferiores que afecta la articulación del tobillo:

Posología

En ensayos clínicos, las dosis de 1000U y 1500U se dividieron entre los músculos seleccionados. La dosis exacta en las sesiones de tratamiento inicial y secuencial debe adaptarse al individuo en función del tamaño y el número de músculos implicados, la gravedad de la espasticidad, también teniendo en cuenta la debilidad muscular local y la respuesta del paciente al tratamiento previo. Sin embargo, la dosis total no debe exceder de 1500U.

No se debe administrar más de 1 ml en cualquier sitio de inyección.

| Músculo                          | Dosis recomendada de Dysport (U) | Número de sitios de inyección por musculo |
|----------------------------------|----------------------------------|-------------------------------------------|
| <b>Musculo objetivo primario</b> |                                  |                                           |
| Músculo sóleo                    | 300 - 550 U                      | 2 - 4                                     |
| Gastrocnemio                     |                                  |                                           |
| Cabeza medial                    | 100 – 450 U                      | 1 - 3                                     |
| Cabeza lateral                   | 100 – 450 U                      | 1 - 3                                     |
| <b>Músculos distales</b>         |                                  |                                           |
| Tibial posterior                 | 100 – 250 U                      | 1 – 3                                     |
| Flexor digitorum largo           | 50 – 200 U                       | 1 – 2                                     |
| Flexor digitorum brevis          | 50 – 200 U                       | 1 – 2                                     |
| Flexor hallucis largo            | 50 – 200 U                       | 1 – 2                                     |
| Flexor hallucis brevis           | 50 – 100 U                       | 1 - 2                                     |



El grado y el patrón de espasticidad muscular en el momento de la reinyección pueden requerir alteraciones en la dosis de Dysport y en los músculos a inyectar.

Aunque la localización real de los sitios de inyección puede determinarse por palpación, el uso de una técnica guía para los sitios de inyección, por ejemplo Electromiografía, estimulación eléctrica o ultrasonido se recomiendan para ayudar a dirigir con precisión los sitios de la inyección.

El tratamiento repetido de Dysport se debe administrar cada 12 a 16 semanas, o más largo según sea necesario, basado en el retorno de los síntomas clínicos pero no antes de 12 semanas después de la inyección anterior.

Extremidades superiores e inferiores:

Si se requiere tratamiento en las extremidades superiores e inferiores durante la misma sesión de tratamiento, la dosis de Dysport a inyectar en cada extremidad debe adaptarse a la necesidad del individuo de acuerdo con la posología pertinente y sin exceder una dosis total de 1500U.

Niños: No se han demostrado ni la seguridad ni la efectividad de Dysport en el tratamiento de la espasticidad focal que afecta las extremidades superiores en niños.

Pacientes mayores ( $\geq 65$  años): La experiencia clínica no ha identificado diferencias en la respuesta entre los pacientes mayores y los adultos más jóvenes. En general, los pacientes mayores se deben observar para evaluar su tolerabilidad a Dysport, debido a la mayor frecuencia de enfermedades concomitantes y de otras terapias con medicamentos.

Forma de administración

Cuando se trata la espasticidad focal que afecta las extremidades superiores e inferiores en adultos, Dysport se reconstituye con inyección de cloruro de sodio B.P. (0.9 % p/v), para lograr una solución que contenga 100 unidades/ml, 200 unidades/ml o 500 unidades/ml de Dysport

Dysport debe ser administrada por inyección intramuscular en los músculos como se describe anteriormente.

Deformidad dinámica del pie equino, en pacientes pediátricos ambulatorios con parálisis cerebral, de dos años de edad o mayores.

Posología

La dosis en las sesiones de tratamiento inicial y secuencial deben adaptarse a la persona en función del tamaño, el número y la ubicación de los músculos involucrados, la gravedad de la espasticidad, la presencia de debilidad muscular local, la respuesta del paciente al tratamiento previo y/o historial de eventos adversos con toxinas botulínicas. Para iniciar el tratamiento, debe considerarse comenzar con una dosis más baja.

La dosis total máxima de Dysport administrada por sesión de tratamiento no debe exceder 15 unidades/kg para inyecciones unilaterales de miembros inferiores o 30 unidades/kg para inyecciones bilaterales. Además, la dosis total de Dysport por sesión de tratamiento no debe exceder de 1000 unidades o 30 unidades/kg, lo que sea menor. La dosis total administrada debe dividirse entre los músculos espásticos afectados de la(s) extremidad(s) inferior(s). Cuando sea posible, la dosis debe distribuirse en más de 1 sitio de inyección en cualquier músculo.

No debe administrarse más de 0.5 ml de Dysport en cualquier sitio de inyección.

Consulte la tabla siguiente para la dosificación recomendada:

Acta No. 16 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

| Músculo          | Rango de Dosis recomendada por musculo por pierna (U/Kg Peso corporal) | Número de sitios de inyección por musculo |
|------------------|------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------|
| Gastrocnemio     | 5 a 15 U/Kg                                                            | Hasta 4                                   |
| Sóleo            | 4 a 6 U/Kg                                                             | Hasta 2                                   |
| Tibial posterior | 3 a 5 U/Kg                                                             | Hasta 2                                   |
| Dosis total      | Hasta 15 U/Kg/pierna                                                   |                                           |

Aunque la localización real de los sitios de inyección puede determinarse por palpación, se recomienda el uso de una técnica guía para los sitios de inyección, por ejemplo Electromiografía, estimulación eléctrica o ultrasonido para dirigirse a los sitios de inyección.

Debe administrarse el tratamiento repetido con Dysport cuando el efecto de una inyección previa haya disminuido, pero no antes de las 12 semanas posteriores a la inyección anterior. La mayoría de los pacientes en los estudios clínicos se re-trataron entre las semanas 16 - 22; Sin embargo, algunos pacientes tuvieron una duración de respuesta más larga, es decir, 28 semanas. El grado y el patrón de espasticidad muscular en el momento de la reinyección pueden requerir alteraciones en la dosis de Dysport y los músculos a inyectar.

Se puede esperar una mejoría clínica dentro de las dos semanas posteriores a la inyección.

Forma de administración

Cuando se trata la espasticidad asociada con parálisis cerebral pediátrica, Dysport es reconstituido con cloruro de sodio inyectable B.P. (0.9% p/v) y es administrado mediante inyección intramuscular como se detalló anteriormente.

Tortícolis espasmódica

Posología

Las dosis recomendadas para tortícolis se aplican a los adultos de todas las edades, siempre y cuando se trate de personas de peso normal, sin evidencia de reducción de la masa muscular del cuello. Una dosis reducida puede ser apropiada en pacientes notablemente bajos de peso o en pacientes mayores, cuya masa muscular puede estar reducida.

La dosis inicial recomendada para el tratamiento de tortícolis espasmódica es de 500 unidades por paciente, administrada como una dosis dividida en los dos o tres músculos más activos del cuello.

- En el caso de tortícolis rotativa, distribuir las 500 unidades administrando 350 unidades en el músculo esplenio capitis, ipsilateral a la dirección de la rotación mentón/cabeza, y 150 unidades en el musculo esternocleidomastoideo, contralateral a la rotación.
- Para laterocolis, distribuir las 500 unidades administrando 350 unidades en el músculo esplenio capitis ipsilateral y 150 unidades en el músculo esternocleidomastoideo ipsilateral. En los casos asociados con elevación del hombro, el músculo trapecio ipsilateral o el elevador de la escapula, pueden también requerir tratamiento de acuerdo a la hipertrofia visible del músculo o a la lectura electromiográfica (EMG). Cuando sea necesario inyectar tres músculos, distribuir las 500 unidades de la siguiente manera: 300 unidades en el esplenio capitis, 100 unidades en el esternocleidomastoideo y 100 unidades en el tercer músculo.
- Para retrocolis, distribuir las 500 unidades administrando 250 unidades en cada uno de los músculos esplenio capitis. Las inyecciones bilaterales en los esplenios pueden incrementar el riesgo de debilidad muscular en el cuello.

Acta No. 16 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- Todas las otras formas de tortícolis dependen en gran medida del conocimiento del especialista y de la EMG para identificar y tratar los músculos más activos. La EMG debe emplearse para el diagnóstico de todas las formas complejas de tortícolis, para una reevaluación después de inyecciones infructuosas en casos no complejos, y para guiar inyecciones en músculos profundos o en el caso de pacientes con sobrepeso cuyos músculos del cuello son difícilmente palpables.

En administraciones posteriores, las dosis se pueden ajustar de acuerdo a la respuesta clínica y a los efectos secundarios observados. Se recomiendan intervalos de dosis de entre 250 y 1000 unidades; sin embargo, las dosis más altas pueden estar acompañadas por un incremento en los efectos secundarios, particularmente disfagia. La máxima dosis administrada no debe exceder de 1000 unidades.

El alivio de los síntomas de tortícolis debe esperarse dentro de la primera semana después de la inyección.

Las inyecciones pueden repetirse aproximadamente cada 16 semanas o según se requiera para mantener la respuesta, pero no con una frecuencia menor a 12 semanas.

Niños: No se ha demostrado la seguridad ni la eficacia de Dysport en el tratamiento de tortícolis espasmódica en niños.

#### Forma de administración

En el tratamiento de tortícolis espasmódica, Dysport es reconstituido con cloruro de sodio inyectable B.P. (0.9% p/v) para obtener una solución conteniendo 500 unidades por mL de Dysport.

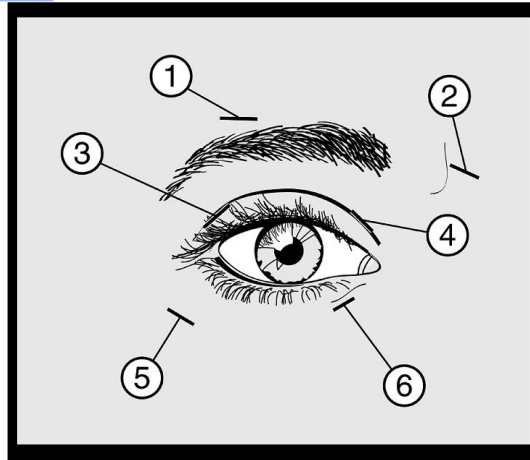
Dysport se administra mediante inyección intramuscular como se indicó anteriormente.

#### Blefaroespasma y espasmo hemifacial:

##### Posología

En un ensayo clínico sobre el uso de Dysport para el tratamiento del blefaroespasma esencial benigno, una dosis de 40 unidades por ojo fue significativamente eficaz. Dosis de 80 unidades y 120 unidades por ojo resultaron en una mayor duración del efecto. Sin embargo, la incidencia de eventos adversos locales, específicamente ptosis, fue relacionada con la dosis. En el tratamiento del blefaroespasma y el espasmo hemifacial, la dosis máxima utilizada no debe exceder una dosis total de 120 unidades por ojo.

Se debe hacer una inyección de 10 unidades (0.05 ml) medialmente y 10 unidades (0.05 ml) lateralmente en la unión entre las partes preseptal y orbital de los músculos orbicular superior (3 y 4) y orbicular inferior (5 y 6) de cada ojo. Con el fin de reducir el riesgo de ptosis, se deben evitar las inyecciones cerca del elevador del párpado superior.



Para las inyecciones en el párpado superior, la aguja debe dirigirse lejos de su centro para evitar el músculo elevador. Se adjunta un esquema para facilitar la ejecución de dichas inyecciones. El alivio de síntomas puede esperarse al cabo de dos a cuatro días con un efecto máximo al cabo de dos semanas.

Las inyecciones deben repetirse aproximadamente cada doce semanas o según se requiera para prevenir la recurrencia de los síntomas, pero no con una frecuencia menor a 12 semanas.

En las administraciones posteriores, si la respuesta del tratamiento inicial se considera insuficiente, puede ser necesario aumentar la dosis por ojo a:

- 60 unidades: 10 unidades (0.05 mL) medialmente y 20 unidades (0.1 mL) lateralmente;
- 80 unidades: 20 unidades (0.1 mL) medialmente y 20 unidades (0.1 mL) lateralmente; o
- hasta 120 unidades: 20 unidades (0.1 mL) medialmente y 40 unidades (0.2 mL) lateralmente,

por encima y por debajo de cada ojo en la forma descrita anteriormente. Sitios adicionales en el músculo frontal, por encima de las cejas (1 y 2) también se pueden inyectar si los espasmos interfieren con la visión.

En los casos de blefaroespasma unilateral, las inyecciones deben limitarse al ojo afectado. Los pacientes con espasmo hemifacial deben ser tratados de la misma manera que para blefaroespasma unilateral. Las dosis recomendadas son aplicables a adultos de todas las edades, incluyendo ancianos.

Niños: No se ha demostrado la seguridad ni la eficacia de Dysport en el tratamiento de blefaroespasma y espasmo hemifacial en niños.

#### Forma de administración

Durante el tratamiento de blefaroespasma y espasmo hemifacial, reconstituir el vial de Dysport con cloruro de sodio inyectable BP (0.9% p/v) para obtener una solución conteniendo 200 unidades por mL de Dysport.

Dysport se administra mediante una inyección subcutánea medial y lateralmente en la unión de las partes preseptal y orbital de los músculos orbicular superior e inferior de cada ojo, como se describió anteriormente.

Hiperhidrosis Axilar  
Posología



La dosis inicial recomendada es de 100 unidades por axila. Si no se alcanza el efecto deseado, es posible administrar hasta 200 unidades por axila para inyecciones subsiguientes. La dosis máxima administrada no debe exceder las 200 unidades por axila.

Debe determinarse previamente el área a inyectar utilizando la prueba de Yodo-almidón. Ambas axilas deben ser lavadas y desinfectadas. A continuación se administran inyecciones intradérmicas en diez sitios, cada sitio recibe 10 unidades, es decir, para administrar 100 unidades por axila. El efecto máximo debe verse en la segunda semana después de la inyección. En muchos casos, la dosis recomendada proporcionará una supresión adecuada de la secreción de sudor durante aproximadamente 48 semanas. El punto de tiempo para aplicaciones adicionales debe determinarse de manera individual según la necesidad clínica. Las inyecciones no deben repetirse con más frecuencia que cada 12 semanas. Existe alguna evidencia de un efecto acumulativo de dosis repetidas por lo que el tiempo de cada tratamiento para un paciente dado debe evaluarse individualmente.

Niños: No se ha demostrado la seguridad ni la eficacia de Dysport en el tratamiento de hiperhidrosis axilar en niños.

#### Forma de administración

Cuando se trata hiperhidrosis axilar, Dysport se reconstituye con solución de cloruro de sodio B.P. (0.9% p/v) para obtener una solución que contiene 200 unidades por mL de Dysport. Dysport se administra mediante una inyección intradérmica como se describió anteriormente.

#### Hiperhidrosis Palmar

##### Posología

Adultos y ancianos: Para hiperhidrosis palmar, la dosis total utilizada es de 120 unidades por palma, distribuida en 6 a 25 puntos de inyección subcutánea distintos, 10 unidades por punto.

##### Forma de administración

Durante el tratamiento de hiperhidrosis palmar, el producto debe administrarse por medio de una inyección subdérmica, usualmente con una aguja de calibre 26, en las áreas hiperhidróticas previamente determinadas. Algunos estudios no utilizan anestésicos, otros utilizan la congelación local de la palma o bloqueos de los nervios medial y ulnar para minimizar el dolor.

#### Líneas glabellares moderadas a severas y/o líneas cantales laterales

##### Posología

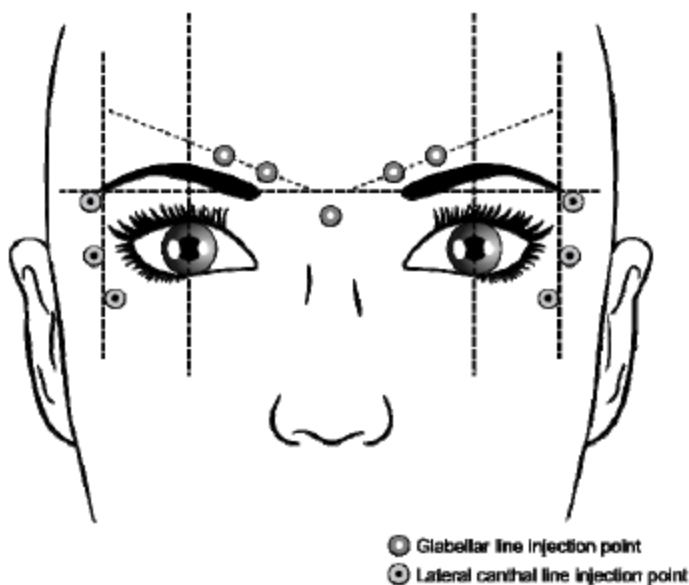
El intervalo de tratamiento depende de la respuesta individual de cada paciente después de la evaluación.

El intervalo de tratamiento con Dysport no debe ser más frecuente que cada tres meses.

Eliminar cualquier maquillaje y desinfectar la piel con un antiséptico local.

Las inyecciones intramusculares deben realizarse usando una aguja estéril de calibre 29 - 30.

Los puntos de inyección recomendados para líneas glabellares y líneas cantales laterales son descritos abajo:



#### Líneas Glabellares:

La dosis recomendada es de 50 unidades (0.25 ml de solución reconstituida) de Dysport para dividirse en 5 puntos de inyección, 10 unidades (0.05 ml de solución reconstituida) se administran por vía intramuscular, perpendicular a la piel, en cada uno de los 5 sitios: 2 inyecciones en cada músculo corrugador y una en el músculo proceras cerca del ángulo nasofrontal como se muestra arriba.

Los puntos de referencia anatómicos pueden ser identificados más fácilmente si son observados y palpados con el ceño al máximo fruncimiento. Antes de la inyección, coloque el pulgar o el dedo índice firmemente debajo del borde orbital para evitar la extravasación debajo del borde orbital.

La aguja debe estar apuntada hacia arriba y medialmente durante la inyección. Con el fin de reducir el riesgo de ptosis, evitar las inyecciones cerca del músculo levator palpebrae superioris, en particular en pacientes con complejos más grandes del depresor de la frente (depresor supercilii). Las inyecciones en el músculo ondulator deben hacerse en la parte central de ese músculo, al menos 1 cm por encima del borde orbital.

En estudios clínicos se demostró un efecto óptimo, en líneas glabellares, hasta 4 meses después de la inyección. Algunos pacientes seguían respondiendo a los 5 meses.

#### Líneas cantales laterales:

La dosis recomendada por lado es de 30 unidades (60 unidades para ambos lados, 0.30 ml de solución reconstituida) de Dysport, que se dividirá en 3 sitios de inyección; se deben administrar 10 unidades (0.05 ml de solución reconstituida) por vía intramuscular en cada punto de inyección.

La inyección debe ser lateral (20 - 30° de ángulo) a la piel y muy superficial. Todos los puntos de inyección deben estar en la parte externa del músculo orbicular del ojo y lo suficientemente lejos del borde orbital (aproximadamente 1 - 2 cm) como se muestra arriba.

Los puntos de referencia anatómicos pueden identificarse más fácilmente si se observan y se palpan en la máxima sonrisa. Se debe tener cuidado para evitar inyectar los músculos zigomáticos mayor / menor para evitar la caída lateral de la boca y la sonrisa asimétrica.

#### Información General

Acta No. 16 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



En caso de que el tratamiento falle o el efecto disminuya tras inyecciones repetidas, métodos alternativos de tratamiento deben ser empleados. En caso de que el tratamiento falle después de la primera sesión de tratamiento, las siguientes estrategias pueden ser consideradas:

- Análisis de las causas de la falla, por ejemplo músculo inyectado incorrecto, técnica de inyección inapropiada, y formación de anticuerpos neutralizantes de la toxina.
- Reevaluación de la relevancia del tratamiento con Dysport.

Se ha evaluado la eficacia y seguridad de las inyecciones repetidas de Dysport en líneas glabellares hasta 24 meses y hasta 8 ciclos repetidos de tratamiento y para líneas cantales laterales hasta 12 meses y hasta 5 ciclos de tratamiento repetidos.

Niños: La seguridad y eficacia de Dysport en el tratamiento de líneas glabellares moderadas a severas y líneas cantales laterales, en individuos menores de 18 años, no ha sido demostrada.

#### Forma de administración

Para líneas glabellares moderadas a severas o líneas cantales laterales, Dysport se reconstituye con solución de cloruro de sodio inyectable B.P. (0.9% p/v) para obtener una solución conteniendo 200 unidades por mL de Dysport.

Dysport se administra mediante inyección intramuscular como se indicó anteriormente.

#### Nuevas precauciones y advertencias

Se han reportado efectos adversos como resultado de la distribución de la toxina en sitios alejados del sitio de administración, los cuales, en algunos casos están asociados con disfagia, neumonía y/o debilidad importante resultante, muy rara vez, con la muerte. Los pacientes tratados con dosis terapéuticas pueden presentar debilidad muscular excesiva. El riesgo de ocurrencia de dichas reacciones adversas se puede reducir utilizando la dosis mínima efectiva posible y no excediendo la dosis máxima recomendada.

Dysport solamente debe ser usado con precaución y bajo estricta supervisión médica cercana en pacientes con evidencia clínica o sub-clínica de una marcada transmisión neuromuscular deficiente (por ejemplo, miastenia gravis). Estos pacientes pueden presentar un aumento en la sensibilidad a agentes como Dysport, lo cual puede provocar una debilidad muscular excesiva con las dosis terapéuticas. Los pacientes con trastornos neurológicos subyacentes están en mayor riesgo de este efecto secundario.

Debe tenerse precaución al tratar pacientes adultos especialmente a los ancianos, con espasticidad focal que afecta a las extremidades inferiores, que pueden estar en mayor riesgo de caídas.

En los estudios clínicos controlados con placebo, en los que los pacientes recibieron tratamiento para la espasticidad de las extremidades inferiores, el 6.3% y el 3.7% de los pacientes experimentaron una caída en los grupos de Dysport y placebo, respectivamente.

Se han notificado casos muy raros de muerte, ocasionalmente en el contexto de disfagia, neumopatía (incluyendo pero no limitado a disnea, insuficiencia respiratoria, paro respiratorio) y/o en pacientes con astenia significativa después del tratamiento con toxina botulínica A o B. Los pacientes con trastornos resultantes de una transmisión neuromuscular defectuosa, dificultad para tragar o para respirar, están en más riesgo de experimentar estos efectos. En

Acta No. 16 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



estos pacientes, el tratamiento debe ser administrado bajo el control de un especialista y sólo si el beneficio del tratamiento supera el riesgo.

Dysport debe administrarse con precaución a pacientes con problemas pre-existentes para deglutir o respirar, puesto que pueden empeorar después de la distribución del efecto de la toxina en los músculos relevantes. Se ha presentado aspiración en raras ocasiones y representa un riesgo durante el tratamiento de pacientes con afección respiratoria crónica.

No se debe exceder la posología y frecuencia recomendada para la administración de Dysport.

Los pacientes y sus cuidadores deben ser advertidos sobre la necesidad de tratamiento médico inmediato en caso de dificultades para deglutir, hablar o respirar.

Dysport no debe utilizarse para tratar la espasticidad en pacientes que han desarrollado una contractura fija.

Al igual que con cualquier inyección intramuscular, Dysport sólo debe utilizarse cuando sea estrictamente necesario en pacientes con tiempos de sangrado prolongado, infección o inflamación en el sitio de la inyección.

Dysport sólo debe usarse para tratar un único paciente, durante una única sesión. Las precauciones específicas deben ser tenidas en cuenta durante la preparación y administración del producto y para la inactivación y eliminación de cualquier resto de solución reconstituida.

Se ha observado raramente la formación de anticuerpos a la toxina botulínica en pacientes que reciben Dysport. Clínicamente, los anticuerpos neutralizantes han sido detectados mediante deterioro sustancial en la respuesta a la terapia y/o la necesidad de uso constante de dosis mayores.

Cuando se tratan líneas glabellares, es esencial estudiar la anatomía facial del paciente antes de la administración. La asimetría facial, ptosis, dermatocalsia excesiva, cicatrices y cualquier alteración a esta anatomía, como resultado de intervenciones quirúrgicas previas, deben ser tenidas en consideración. Se debe tener precaución cuando el músculo objetivo muestra excesiva debilidad o atrofia.

Se debe tener especial consideración antes de la inyección de pacientes quienes hayan experimentado una reacción alérgica previa a productos que contienen toxina botulínica tipo A. El mayor riesgo de una reacción alérgica debe considerarse en relación al beneficio del tratamiento.

#### Uso pediátrico

Para el tratamiento de la espasticidad asociada con parálisis cerebral en niños, Dysport solo debe usarse en niños de 2 años de edad o mayores. Los informes posteriores a la comercialización de una posible diseminación a distancia de la toxina se han notificado muy raramente en pacientes pediátricos con comorbilidades, predominantemente con parálisis cerebral. En general, la dosis utilizada en estos casos fue superior a la recomendada.

Ha habido raros informes espontáneos de muerte a veces asociados con neumonía por aspiración en niños con parálisis cerebral grave después del tratamiento con toxina botulínica, incluso después de un uso indicado en la etiqueta (por ejemplo, en el área del cuello). Se debe tener sumo cuidado al tratar a pacientes pediátricos que tienen debilidad neurológica significativa, disfagia o antecedentes recientes de neumonía por aspiración o enfermedad pulmonar. El tratamiento en pacientes con mal estado de salud subyacente debe

Acta No. 16 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

administrarse solo si se considera que el beneficio potencial para el paciente individual supera los riesgos.

Nuevas reacciones adversas  
General

Se han reportado los efectos secundarios relacionados con la distribución de la toxina lejos del sitio de administración, tales como sequedad bucal, debilidad muscular exagerada, disfagia, aspiración/neumonía por aspiración, con desenlace fatal en algunos casos muy raros. También se han reportado casos de hipersensibilidad después de su comercialización.

La frecuencia de las reacciones adversas reportadas en los ensayos controlados con placebo después de una sola administración se define como sigue:

Muy frecuentes > 1/10; Frecuentes > 1/100, < 1/10; Poco frecuentes > 1/1000, <1/100; Raras > 1/10000, <1/1000

Las siguientes reacciones adversas se observaron en pacientes tratados para una variedad de indicaciones que incluyen blefaroespasmo, espasmo hemifacial, tortícolis y espasticidad asociada con parálisis cerebral o accidente cerebrovascular/TBI e hiperhidrosis axilar:

| Clasificación por órganos y sistemas                              | Frecuencia     | Reacción adversa al medicamento                                                                                                             |
|-------------------------------------------------------------------|----------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Trastornos del sistema nervioso                                   | Rara           | Amiotrofia neurálgica                                                                                                                       |
| Trastornos de la piel y tejido subcutáneo                         | Poco frecuente | Picazón                                                                                                                                     |
|                                                                   | Rara           | Sarpullido en la piel                                                                                                                       |
| Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración | Frecuente      | Astenia, fatiga, enfermedad similar a la influenza y reacciones en el lugar de la inyección (por ejemplo, dolor, moretones, prurito, edema) |

Frecuencia de las reacciones adversas específicas por indicación

Adicionalmente, se reportaron las siguientes reacciones adversas específicas a las indicaciones individuales:

Espasticidad focal que afecta a las extremidades superiores

| Clasificación por órganos y sistemas                  | Frecuencia     | Reacción adversa al medicamento                                      |
|-------------------------------------------------------|----------------|----------------------------------------------------------------------|
| Trastornos gastrointestinales                         | Poco frecuente | Disfagia*                                                            |
| Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo | Frecuente      | Debilidad muscular, dolor musculoesquelético, dolor en la extremidad |

\*la frecuencia de disfagia se obtuvo a partir de datos agrupados de estudios abiertos. La disfagia no se observó en los estudios doble ciego en la indicación de miembro superior en adulto.

Espasticidad focal que afecta extremidades inferiores

| Clasificación órganos del sistema | Frecuencia | Reacción adversa al medicamento |
|-----------------------------------|------------|---------------------------------|
|-----------------------------------|------------|---------------------------------|

| Clasificación órganos del sistema                              | Frecuencia | Reacción adversa al medicamento                                                                                     |
|----------------------------------------------------------------|------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Trastornos gastrointestinales                                  | Frecuente  | Disfagia                                                                                                            |
| Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo          | Frecuente  | Debilidad muscular, mialgia                                                                                         |
| Trastornos generales y condiciones del sitio de administración | Frecuente  | Astenia, fatiga, síndrome gripal, reacciones en el sitio de inyección (dolor, moretones, erupción cutánea, prurito) |
| Lesiones, envenenamiento y complicaciones de procedimiento     | Frecuente  | Caídas                                                                                                              |

Deformidad dinámica del pie equino debida a espasticidad focal en pacientes pediátricos ambulatorios con parálisis cerebral, de dos años de edad o mayores.

| Clasificación por órganos y sistemas                           | Frecuencia     | Reacción adversa al medicamento                                                                                                                          |
|----------------------------------------------------------------|----------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo          | Frecuente      | Mialgia, debilidad muscular                                                                                                                              |
| Trastornos renales y urinarios                                 | Frecuente      | Incontinencia urinaria                                                                                                                                   |
| Trastornos generales y condiciones del sitio de administración | Frecuente      | Enfermedad similar a la influenza, reacción en el lugar de la inyección (por ejemplo, dolor, eritema, moretones, etc.), alteración de la marcha, fatiga. |
|                                                                | Poco frecuente | Astenia                                                                                                                                                  |
| Lesiones, envenenamiento y complicaciones de procedimiento     | Frecuente      | Caídas                                                                                                                                                   |

Tortícolis espasmódica

| Clasificación por órganos y sistemas                 | Frecuencia     | Reacción adversa al medicamento         |
|------------------------------------------------------|----------------|-----------------------------------------|
| Trastornos del sistema nervioso                      | Frecuente      | Dolor de cabeza, mareo, paresia facial  |
| Trastornos oculares                                  | Frecuente      | Visión borrosa, agudeza visual reducida |
|                                                      | Poco frecuente | Diplopía, ptosis                        |
| Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino | Frecuente      | Disfonía, disnea                        |
|                                                      | Raro           | Aspiración                              |
| Trastornos gastrointestinales                        | Muy frecuente  | Disfagia, boca seca                     |

Acta No. 16 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

| Clasificación por órganos y sistemas                  | Frecuencia     | Reacción adversa al medicamento                                                                           |
|-------------------------------------------------------|----------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                       | Poco frecuente | Nausea                                                                                                    |
| Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo | Muy frecuente  | Debilidad muscular                                                                                        |
|                                                       | Frecuente      | Dolor de cuello, dolor musculoesquelético, mialgia, dolor en las extremidades, rigidez musculoesquelética |
|                                                       | Poco frecuente | Atrofia muscular, trastornos en la mandíbula                                                              |

La disfagia aparentemente está relacionada con la dosis y ocurre con mayor frecuencia luego de la inyección en el músculo esternocleidomastoideo. Se requerirá dieta blanda hasta que los síntomas desaparezcan. Se espera que estos efectos secundarios desaparezcan en dos a cuatro semanas.

Blefaroespasmo y espasmo hemifacial

| Clasificación por órganos y sistemas      | Frecuencia     | Reacción adversa al medicamento             |
|-------------------------------------------|----------------|---------------------------------------------|
| Trastornos del sistema nervioso           | Frecuente      | Paresis facial                              |
|                                           | Poco frecuente | Parálisis del nervio VII                    |
| Trastornos oculares                       | Muy frecuente  | Ptosis                                      |
|                                           | Frecuente      | Diplopía, ojos secos, lagrimeo incrementado |
|                                           | Raro           | Oftalmoplejía                               |
| Trastornos de la piel y tejido subcutáneo | Frecuente      | Edema de párpados                           |
|                                           | Raro           | Entropión                                   |

Los efectos secundarios pueden ocurrir debido a inyecciones profundas o mal aplicadas de Dysport paralizando temporalmente otros grupos de músculos cercanos.

Hiperhidrosis axilar

| Clasificación por órganos y sistemas      | Frecuencia | Reacción adversa al medicamento |
|-------------------------------------------|------------|---------------------------------|
| Trastornos de la piel y tejido subcutáneo | Frecuente  | Sudoración compensatoria        |

Hiperhidrosis Palmar

Puede presentarse debilidad de los músculos adyacentes y dolor en el sitio de inyección.

Líneas glabellares moderadas a severas

| Clasificación por órganos y sistemas                           | Frecuencia     | Reacción adversa al medicamento                                                                                                                                          |
|----------------------------------------------------------------|----------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Trastornos del sistema nervioso                                | Muy frecuente  | Dolor de cabeza                                                                                                                                                          |
|                                                                | Frecuente      | Paresis facial temporal (debido a la paresia temporal de los músculos faciales proximales a los sitios de inyección, describe predominantemente la paresia de la frente) |
|                                                                | Poco frecuente | Mareo                                                                                                                                                                    |
| Trastornos oculares                                            | Frecuente      | Astenopía, ptosis parpebral, edema parpebral, aumento de lagrimeo, ojos secos, contracciones musculares (espasmos en los músculos alrededor de los ojos)                 |
|                                                                | Poco frecuente | Trastornos visuales, visión borrosa, diplopía                                                                                                                            |
|                                                                | Raros          | Trastornos del movimiento de los ojos                                                                                                                                    |
| Trastornos de la piel y tejido subcutáneo                      | Poco frecuente | Prurito, rash                                                                                                                                                            |
|                                                                | Raros          | Urticaria                                                                                                                                                                |
| Trastornos generales y condiciones del sitio de administración | Muy frecuente  | Reacciones en el sitio de inyección (ej. Eritema, edema, irritación, rash, prurito, parestesia, dolor, molestias, escozor y contusión)                                   |
| Trastornos del sistema inmunológico                            | Poco frecuente | Hipersensibilidad                                                                                                                                                        |

Líneas canteles laterales moderadas a severas

| Clasificación por órganos y sistemas                           | Frecuencia     | Reacción adversa al medicamento                                                                                     |
|----------------------------------------------------------------|----------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Trastornos del sistema nervioso                                | Frecuente      | Dolor de cabeza, Paresia facial temporal (paresia temporal de los músculos faciales próximos al sitio de inyección) |
| Trastornos oculares                                            | Frecuente      | Edema parpebral, ptosis parpebral.                                                                                  |
|                                                                | Poco Frecuente | Ojo seco                                                                                                            |
| Trastornos generales y condiciones del sitio de administración | Frecuente      | Reacciones en el sitio de inyección (ej. Hematoma, prurito y edema)                                                 |

Reporte de sospecha de reacciones adversas

Informar sospechas de reacciones adversas después de la autorización del medicamento es importante. Permite la supervisión continua del balance beneficio/riesgo del medicamento. Si

Acta No. 16 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



presenta cualquier tipo de evento adverso con el uso de este producto, consulte a su médico tratante y repórtelo a [farmacovigilancia@biopasgroup.com](mailto:farmacovigilancia@biopasgroup.com) o al teléfono +18003491490 o en la página web <http://www.biopasgroup.com/farmacovigilancia/>.

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

- Modificación de indicaciones
- Modificación de dosificación / grupo etario
- Modificación de precauciones y advertencias
- Modificación de reacciones adversas
- Inserto versión ALLvJul2019 allegada mediante radicado No. 20191136927
- Información para prescribir versión ALLvJul2019 allegada mediante radicado No. 20191136927

**Nuevas indicaciones:**

**Dysport está indicado para el tratamiento sintomático de la espasticidad focal de:**

- Extremidades superiores en adultos
- Extremidades inferiores en adultos que afectan la articulación del tobillo debido a accidente cerebrovascular o lesión cerebral traumática (TBI)
- Deformidad dinámica del pie de equino, en pacientes pediátricos ambulatorios, con parálisis cerebral, de dos años de edad o mayores.

**Dysport está indicado en adultos para el tratamiento sintomático de:**

- Tortícolis espasmódica
- Blefaroespasma
- Espasmo hemifacial
- Hiperhidrosis primaria severa de la axila, que no responde al tratamiento tópico con antitranspirantes o antihidrólicos.
- Hiperhidrosis palmar

**Dysport esta indicado para la mejoría temporal en la apariencia de moderada a severa:**

- Líneas glabellares (líneas verticales entre las cejas) vistas en el máximo fruncimiento del ceño y/o
- Líneas cantales laterales (líneas de patas de gallo) vistas a la máxima sonrisa

**En pacientes adultos menores de 65 años, cuando la gravedad de estas líneas tiene un importante impacto psicológico en el paciente.**

**El uso para mejorar la apariencia de líneas glabellares moderadas a severas no está relacionado con la recuperación o mantenimiento de la capacidad funcional o vital de las personas.**

**Nueva dosificación / grupo etario**

Acta No. 16 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

Las unidades de Dysport son específicas para la preparación y no son intercambiables con otras preparaciones de toxina botulínica.

Capacitación: Dysport solamente debe ser administrado por médicos capacitados adecuadamente.

El fabricante puede facilitar entrenamiento en la administración de inyecciones de Dysport.

Para instrucciones sobre la reconstitución del polvo para solución inyectable, manipulación y disposición de viales por favor refiérase a la sección 6.6.

Espasticidad focal en adultos

Extremidades superiores

Posología

La dosificación en sesiones de tratamiento iniciales y secuenciales se debe adaptar para cada individuo, con base en el tamaño, el número y el sitio de los músculos involucrados, la gravedad de la espasticidad, la presencia de debilidad muscular local, la respuesta del paciente a tratamientos anteriores, y / o la historia de eventos adversos con Dysport. En los ensayos clínicos, las dosis de 500 Unidades y 1000 Unidades se dividieron entre los músculos seleccionados en una sesión de tratamiento dada como se muestra a continuación.

Generalmente, no más que 1 mL debe ser administrado en el sitio como inyección única. La dosis total no debe exceder las 1000 unidades en una sesión de tratamiento determinada.

| Músculos inyectados                  | Dosis recomendada de Dysport (U) |
|--------------------------------------|----------------------------------|
| Flexor carpi radialis (FCR)          | 100 - 200 U                      |
| Flexor carpi ulnaris (FCU)           | 100 - 200 U                      |
| Flexor digitorum profundus (FDP)     | 100 - 200 U                      |
| Flexor digitorum superficialis (FDS) | 100 - 200 U                      |
| Flexor Pollicis Longus               | 100 - 200 U                      |
| Adductor Pollicis                    | 25 - 50 U                        |
| Brachialis                           | 200 - 400 U                      |
| Brachioradialis                      | 100 - 200 U                      |
| Biceps Brachii (BB)                  | 200 - 400 U                      |
| Pronator Teres                       | 100 - 200 U                      |
| Triceps Brachii (cabeza larga)       | 150 - 300 U                      |
| Pectoralis Major                     | 150 - 300 U                      |
| Subscapularis                        | 150 - 300 U                      |
| Latissimus Dorsi                     | 150 - 300 U                      |

Aunque la localización real de los sitios de inyección se puede determinar por palpación, se recomienda el uso de una técnica guía para los sitios de inyección, por ejemplo la electromiografía, la estimulación eléctrica o el ultrasonido.

La mejoría clínica se puede esperar una semana después de la inyección y puede durar hasta 20 semanas. Las inyecciones pueden repetirse cada 12-16 semanas o según sea necesario para mantener la respuesta, pero no más frecuentemente que cada 12 semanas. El grado y el patrón de la espasticidad muscular en el momento de re-

inyección pueden requerir modificación en la dosis de toxina Dysport y los músculos a inyectar.

Espasticidad de las extremidades inferiores que afecta la articulación del tobillo:

Posología

En ensayos clínicos, las dosis de 1000U y 1500U se dividieron entre los músculos seleccionados. La dosis exacta en las sesiones de tratamiento inicial y secuencial debe adaptarse al individuo en función del tamaño y el número de músculos implicados, la gravedad de la espasticidad, también teniendo en cuenta la debilidad muscular local y la respuesta del paciente al tratamiento previo. Sin embargo, la dosis total no debe exceder de 1500U.

No se debe administrar más de 1 ml en cualquier sitio de inyección.

| Músculo                   | Dosis recomendada de Dysport (U) | Número de sitios de inyección por musculo |
|---------------------------|----------------------------------|-------------------------------------------|
| Musculo objetivo primario |                                  |                                           |
| Músculo sóleo             | 300 - 550 U                      | 2 - 4                                     |
| Gastrocnemio              |                                  |                                           |
| Cabeza medial             | 100 – 450 U                      | 1 - 3                                     |
| Cabeza lateral            | 100 – 450 U                      | 1 - 3                                     |
| Músculos distales         |                                  |                                           |
| Tibial posterior          | 100 – 250 U                      | 1 – 3                                     |
| Flexor digitorum largo    | 50 – 200 U                       | 1 – 2                                     |
| Flexor digitorum brevis   | 50 – 200 U                       | 1 – 2                                     |
| Flexor hallucis largo     | 50 – 200 U                       | 1 – 2                                     |
| Flexor hallucis brevis    | 50 – 100 U                       | 1 - 2                                     |

El grado y el patrón de espasticidad muscular en el momento de la reinyección pueden requerir alteraciones en la dosis de Dysport y en los músculos a inyectar.

Aunque la localización real de los sitios de inyección puede determinarse por palpación, el uso de una técnica guía para los sitios de inyección, por ejemplo Electromiografía, estimulación eléctrica o ultrasonido se recomiendan para ayudar a dirigir con precisión los sitios de la inyección.

El tratamiento repetido de Dysport se debe administrar cada 12 a 16 semanas, o más largo según sea necesario, basado en el retorno de los síntomas clínicos pero no antes de 12 semanas después de la inyección anterior.

Extremidades superiores e inferiores:

Si se requiere tratamiento en las extremidades superiores e inferiores durante la misma sesión de tratamiento, la dosis de Dysport a inyectar en cada extremidad debe adaptarse a la necesidad del individuo de acuerdo con la posología pertinente y sin exceder una dosis total de 1500U.

**Niños:** No se han demostrado ni la seguridad ni la efectividad de Dysport en el tratamiento de la espasticidad focal que afecta las extremidades superiores en niños.

**Pacientes mayores (≥ 65 años):** La experiencia clínica no ha identificado diferencias en la respuesta entre los pacientes mayores y los adultos más jóvenes. En general, los pacientes mayores se deben observar para evaluar su tolerabilidad a Dysport, debido a la mayor frecuencia de enfermedades concomitantes y de otras terapias con medicamentos.

**Forma de administración**

Cuando se trata la espasticidad focal que afecta las extremidades superiores e inferiores en adultos, Dysport se reconstituye con inyección de cloruro de sodio B.P. (0.9 % p/v), para lograr una solución que contenga 100 unidades/ml, 200 unidades/ml o 500 unidades/ml de Dysport

Dysport debe ser administrada por inyección intramuscular en los músculos como se describe anteriormente.

**Deformidad dinámica del pie equino, en pacientes pediátricos ambulatorios con parálisis cerebral, de dos años de edad o mayores.**

**Posología**

La dosis en las sesiones de tratamiento inicial y secuencial deben adaptarse a la persona en función del tamaño, el número y la ubicación de los músculos involucrados, la gravedad de la espasticidad, la presencia de debilidad muscular local, la respuesta del paciente al tratamiento previo y/o historial de eventos adversos con toxinas botulínicas. Para iniciar el tratamiento, debe considerarse comenzar con una dosis más baja.

La dosis total máxima de Dysport administrada por sesión de tratamiento no debe exceder 15 unidades/kg para inyecciones unilaterales de miembros inferiores o 30 unidades/kg para inyecciones bilaterales. Además, la dosis total de Dysport por sesión de tratamiento no debe exceder de 1000 unidades o 30 unidades/kg, lo que sea menor. La dosis total administrada debe dividirse entre los músculos espásticos afectados de la(s) extremidad(s) inferior(s). Cuando sea posible, la dosis debe distribuirse en más de 1 sitio de inyección en cualquier músculo.

No debe administrarse más de 0.5 ml de Dysport en cualquier sitio de inyección.

Consulte la tabla siguiente para la dosificación recomendada:

| Músculo          | Rango de Dosis recomendada por musculo por pierna (U/Kg Peso corporal) | Número de sitios de inyección por musculo |
|------------------|------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------|
| Gastrocnemio     | 5 a 15 U/Kg                                                            | Hasta 4                                   |
| Sóleo            | 4 a 6 U/Kg                                                             | Hasta 2                                   |
| Tibial posterior | 3 a 5 U/Kg                                                             | Hasta 2                                   |
| Dosis total      | Hasta 15 U/Kg/pierna                                                   |                                           |

Aunque la localización real de los sitios de inyección puede determinarse por palpación, se recomienda el uso de una técnica guía para los sitios de inyección, por



ejemplo Electromiografía, estimulación eléctrica o ultrasonido para dirigirse a los sitios de inyección.

Debe administrarse el tratamiento repetido con Dysport cuando el efecto de una inyección previa haya disminuido, pero no antes de las 12 semanas posteriores a la inyección anterior. La mayoría de los pacientes en los estudios clínicos se re-trataron entre las semanas 16 - 22; Sin embargo, algunos pacientes tuvieron una duración de respuesta más larga, es decir, 28 semanas. El grado y el patrón de espasticidad muscular en el momento de la reinyección pueden requerir alteraciones en la dosis de Dysport y los músculos a inyectar.

Se puede esperar una mejoría clínica dentro de las dos semanas posteriores a la inyección.

#### Forma de administración

Cuando se trata la espasticidad asociada con parálisis cerebral pediátrica, Dysport es reconstituido con cloruro de sodio inyectable B.P. (0.9% p/v) y es administrado mediante inyección intramuscular como se detalló anteriormente.

#### Tortícolis espasmódica

##### Posología

Las dosis recomendadas para tortícolis se aplican a los adultos de todas las edades, siempre y cuando se trate de personas de peso normal, sin evidencia de reducción de la masa muscular del cuello. Una dosis reducida puede ser apropiada en pacientes notablemente bajos de peso o en pacientes mayores, cuya masa muscular puede estar reducida.

La dosis inicial recomendada para el tratamiento de tortícolis espasmódica es de 500 unidades por paciente, administrada como una dosis dividida en los dos o tres músculos más activos del cuello.

- En el caso de tortícolis rotativa, distribuir las 500 unidades administrando 350 unidades en el músculo esplenio capitis, ipsilateral a la dirección de la rotación mentón/cabeza, y 150 unidades en el músculo esternocleidomastoideo, contralateral a la rotación.
- Para laterocolis, distribuir las 500 unidades administrando 350 unidades en el músculo esplenio capitis ipsilateral y 150 unidades en el músculo esternocleidomastoideo ipsilateral. En los casos asociados con elevación del hombro, el músculo trapecio ipsilateral o el elevador de la escapula, pueden también requerir tratamiento de acuerdo a la hipertrofia visible del músculo o a la lectura electromiográfica (EMG). Cuando sea necesario inyectar tres músculos, distribuir las 500 unidades de la siguiente manera: 300 unidades en el esplenio capitis, 100 unidades en el esternocleidomastoideo y 100 unidades en el tercer músculo.
- Para retrocolis, distribuir las 500 unidades administrando 250 unidades en cada uno de los músculos esplenio capitis. Las inyecciones bilaterales en los esplenios pueden incrementar el riesgo de debilidad muscular en el cuello.
- Todas las otras formas de tortícolis dependen en gran medida del conocimiento del especialista y de la EMG para identificar y tratar los músculos más activos. La EMG debe emplearse para el diagnóstico de todas las formas complejas de tortícolis, para una reevaluación después de inyecciones infructuosas en casos no complejos, y para guiar inyecciones en músculos profundos o en el caso de pacientes con sobrepeso cuyos músculos del cuello son difícilmente palpables.



En administraciones posteriores, las dosis se pueden ajustar de acuerdo a la respuesta clínica y a los efectos secundarios observados. Se recomiendan intervalos de dosis de entre 250 y 1000 unidades; sin embargo, las dosis más altas pueden estar acompañadas por un incremento en los efectos secundarios, particularmente disfagia. La máxima dosis administrada no debe exceder de 1000 unidades.

El alivio de los síntomas de tortícolis debe esperarse dentro de la primera semana después de la inyección.

Las inyecciones pueden repetirse aproximadamente cada 16 semanas o según se requiera para mantener la respuesta, pero no con una frecuencia menor a 12 semanas.

Niños: No se ha demostrado la seguridad ni la eficacia de Dysport en el tratamiento de tortícolis espasmódica en niños.

#### Forma de administración

En el tratamiento de tortícolis espasmódica, Dysport es reconstituido con cloruro de sodio inyectable B.P. (0.9% p/v) para obtener una solución conteniendo 500 unidades por mL de Dysport.

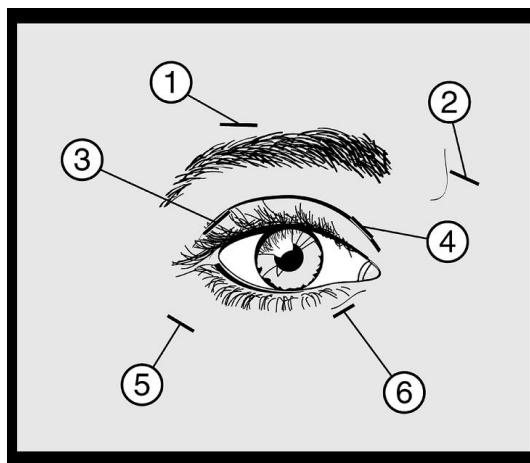
Dysport se administra mediante inyección intramuscular como se indicó anteriormente.

#### Blefaroespasmó y espasmo hemifacial:

##### Posología

En un ensayo clínico sobre el uso de Dysport para el tratamiento del blefaroespasmó esencial benigno, una dosis de 40 unidades por ojo fue significativamente eficaz. Dosis de 80 unidades y 120 unidades por ojo resultaron en una mayor duración del efecto. Sin embargo, la incidencia de eventos adversos locales, específicamente ptosis, fue relacionada con la dosis. En el tratamiento del blefaroespasmó y el espasmo hemifacial, la dosis máxima utilizada no debe exceder una dosis total de 120 unidades por ojo.

Se debe hacer una inyección de 10 unidades (0.05 ml) medialmente y 10 unidades (0.05 ml) lateralmente en la unión entre las partes preseptal y orbital de los músculos orbicular superior (3 y 4) y orbicular inferior (5 y 6) de cada ojo. Con el fin de reducir el riesgo de ptosis, se deben evitar las inyecciones cerca del elevador del párpado superior.



Para las inyecciones en el párpado superior, la aguja debe dirigirse lejos de su centro para evitar el músculo elevador. Se adjunta un esquema para facilitar la ejecución de dichas inyecciones. El alivio de síntomas puede esperarse al cabo de dos a cuatro días con un efecto máximo al cabo de dos semanas.

Acta No. 16 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Las inyecciones deben repetirse aproximadamente cada doce semanas o según se requiera para prevenir la recurrencia de los síntomas, pero no con una frecuencia menor a 12 semanas.

En las administraciones posteriores, si la respuesta del tratamiento inicial se considera insuficiente, puede ser necesario aumentar la dosis por ojo a:

- 60 unidades: 10 unidades (0.05 mL) medialmente y 20 unidades (0.1 mL) lateralmente;
- 80 unidades: 20 unidades (0.1 mL) medialmente y 20 unidades (0.1 mL) lateralmente; o
- hasta 120 unidades: 20 unidades (0.1 mL) medialmente y 40 unidades (0.2 mL) lateralmente,

por encima y por debajo de cada ojo en la forma descrita anteriormente. Sitios adicionales en el músculo frontal, por encima de las cejas (1 y 2) también se pueden inyectar si los espasmos interfieren con la visión.

En los casos de blefaroespasma unilateral, las inyecciones deben limitarse al ojo afectado. Los pacientes con espasmo hemifacial deben ser tratados de la misma manera que para blefaroespasma unilateral. Las dosis recomendadas son aplicables a adultos de todas las edades, incluyendo ancianos.

Niños: No se ha demostrado la seguridad ni la eficacia de Dysport en el tratamiento de blefaroespasma y espasmo hemifacial en niños.

#### Forma de administración

Durante el tratamiento de blefaroespasma y espasmo hemifacial, reconstituir el vial de Dysport con cloruro de sodio inyectable BP (0.9% p/v) para obtener una solución conteniendo 200 unidades por mL de Dysport.

Dysport se administra mediante una inyección subcutánea medial y lateralmente en la unión de las partes preseptal y orbital de los músculos orbicular superior e inferior de cada ojo, como se describió anteriormente.

#### Hiperhidrosis Axilar

##### Posología

La dosis inicial recomendada es de 100 unidades por axila. Si no se alcanza el efecto deseado, es posible administrar hasta 200 unidades por axila para inyecciones subsiguientes. La dosis máxima administrada no debe exceder las 200 unidades por axila.

Debe determinarse previamente el área a inyectar utilizando la prueba de Yodo-almidón. Ambas axilas deben ser lavadas y desinfectadas. A continuación se administran inyecciones intradérmicas en diez sitios, cada sitio recibe 10 unidades, es decir, para administrar 100 unidades por axila. El efecto máximo debe verse en la segunda semana después de la inyección. En muchos casos, la dosis recomendada proporcionará una supresión adecuada de la secreción de sudor durante aproximadamente 48 semanas. El punto de tiempo para aplicaciones adicionales debe determinarse de manera individual según la necesidad clínica. Las inyecciones no deben repetirse con más frecuencia que cada 12 semanas. Existe alguna evidencia de un efecto acumulativo de dosis repetidas por lo que el tiempo de cada tratamiento para un paciente dado debe evaluarse individualmente.

Niños: No se ha demostrado la seguridad ni la eficacia de Dysport en el tratamiento de hiperhidrosis axilar en niños.

#### Forma de administración

Acta No. 16 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Cuando se trata hiperhidrosis axilar, Dysport se reconstituye con solución de cloruro de sodio B.P. (0.9% p/v) para obtener una solución que contiene 200 unidades por mL de Dysport.

Dysport se administra mediante una inyección intradérmica como se describió anteriormente.

#### Hiperhidrosis Palmar

##### Posología

Adultos y ancianos: Para hiperhidrosis palmar, la dosis total utilizada es de 120 unidades por palma, distribuida en 6 a 25 puntos de inyección subcutánea distintos, 10 unidades por punto.

##### Forma de administración

Durante el tratamiento de hiperhidrosis palmar, el producto debe administrarse por medio de una inyección subdérmica, usualmente con una aguja de calibre 26, en las áreas hiperhidróticas previamente determinadas. Algunos estudios no utilizan anestésicos, otros utilizan la congelación local de la palma o bloqueos de los nervios medial y ulnar para minimizar el dolor.

#### Líneas glabellares moderadas a severas y/o líneas cantales laterales

##### Posología

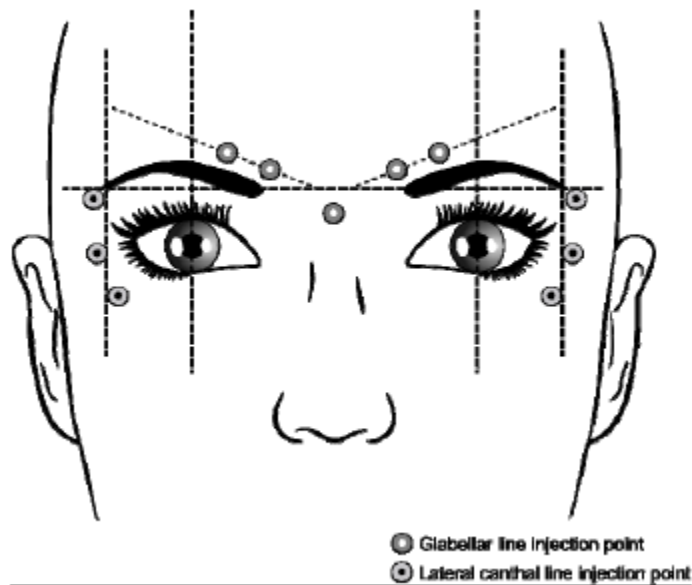
El intervalo de tratamiento depende de la respuesta individual de cada paciente después de la evaluación.

El intervalo de tratamiento con Dysport no debe ser más frecuente que cada tres meses.

Eliminar cualquier maquillaje y desinfectar la piel con un antiséptico local.

Las inyecciones intramusculares deben realizarse usando una aguja estéril de calibre 29 - 30.

Los puntos de inyección recomendados para líneas glabellares y líneas cantales laterales son descritos abajo:



#### Líneas Glabellares:

Acta No. 16 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 50 unidades (0.25 ml de solución reconstituida) de Dysport para dividirse en 5 puntos de inyección, 10 unidades (0.05 ml de solución reconstituida) se administran por vía intramuscular, perpendicular a la piel, en cada uno de los 5 sitios: 2 inyecciones en cada músculo corrugador y una en el músculo proceras cerca del ángulo nasofrontal como se muestra arriba.

Los puntos de referencia anatómicos pueden ser identificados más fácilmente si son observados y palpados con el ceño al máximo fruncimiento. Antes de la inyección, coloque el pulgar o el dedo índice firmemente debajo del borde orbital para evitar la extravasación debajo del borde orbital.

La aguja debe estar apuntada hacia arriba y medialmente durante la inyección. Con el fin de reducir el riesgo de ptosis, evitar las inyecciones cerca del músculo levator palpebrae superioris, en particular en pacientes con complejos más grandes del depresor de la frente (depresor supercilii). Las inyecciones en el músculo ondulator deben hacerse en la parte central de ese músculo, al menos 1 cm por encima del borde orbital.

En estudios clínicos se demostró un efecto óptimo, en líneas glabellares, hasta 4 meses después de la inyección. Algunos pacientes seguían respondiendo a los 5 meses.

#### Líneas cantales laterales:

La dosis recomendada por lado es de 30 unidades (60 unidades para ambos lados, 0.30 ml de solución reconstituida) de Dysport, que se dividirá en 3 sitios de inyección; se deben administrar 10 unidades (0.05 ml de solución reconstituida) por vía intramuscular en cada punto de inyección.

La inyección debe ser lateral (20 - 30° de ángulo) a la piel y muy superficial. Todos los puntos de inyección deben estar en la parte externa del músculo orbicular del ojo y lo suficientemente lejos del borde orbital (aproximadamente 1 - 2 cm) como se muestra arriba.

Los puntos de referencia anatómicos pueden identificarse más fácilmente si se observan y se palpan en la máxima sonrisa. Se debe tener cuidado para evitar inyectar los músculos zigomáticos mayor / menor para evitar la caída lateral de la boca y la sonrisa asimétrica.

#### Información General

En caso de que el tratamiento falle o el efecto disminuya tras inyecciones repetidas, métodos alternativos de tratamiento deben ser empleados. En caso de que el tratamiento falle después de la primera sesión de tratamiento, las siguientes estrategias pueden ser consideradas:

- Análisis de las causas de la falla, por ejemplo músculo inyectado incorrecto, técnica de inyección inapropiada, y formación de anticuerpos neutralizantes de la toxina.
- Reevaluación de la relevancia del tratamiento con Dysport.

Se ha evaluado la eficacia y seguridad de las inyecciones repetidas de Dysport en líneas glabellares hasta 24 meses y hasta 8 ciclos repetidos de tratamiento y para líneas cantales laterales hasta 12 meses y hasta 5 ciclos de tratamiento repetidos.

Niños: La seguridad y eficacia de Dysport en el tratamiento de líneas glabellares moderadas a severas y líneas cantales laterales, en individuos menores de 18 años, no ha sido demostrada.

#### Forma de administración

Acta No. 16 de 2019 SEMNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Para líneas glabellares moderadas a severas o líneas cantales laterales, Dysport se reconstituye con solución de cloruro de sodio inyectable B.P. (0.9% p/v) para obtener una solución conteniendo 200 unidades por mL de Dysport.

Dysport se administra mediante inyección intramuscular como se indicó anteriormente.

#### Nuevas precauciones y advertencias

Se han reportado efectos adversos como resultado de la distribución de la toxina en sitios alejados del sitio de administración, los cuales, en algunos casos están asociados con disfagia, neumonía y/o debilidad importante resultante, muy rara vez, con la muerte. Los pacientes tratados con dosis terapéuticas pueden presentar debilidad muscular excesiva. El riesgo de ocurrencia de dichas reacciones adversas se puede reducir utilizando la dosis mínima efectiva posible y no excediendo la dosis máxima recomendada.

Dysport solamente debe ser usado con precaución y bajo estricta supervisión médica cercana en pacientes con evidencia clínica o sub-clínica de una marcada transmisión neuromuscular deficiente (por ejemplo, miastenia gravis). Estos pacientes pueden presentar un aumento en la sensibilidad a agentes como Dysport, lo cual puede provocar una debilidad muscular excesiva con las dosis terapéuticas. Los pacientes con trastornos neurológicos subyacentes están en mayor riesgo de este efecto secundario.

Debe tenerse precaución al tratar pacientes adultos especialmente a los ancianos, con espasticidad focal que afecta a las extremidades inferiores, que pueden estar en mayor riesgo de caídas.

En los estudios clínicos controlados con placebo, en los que los pacientes recibieron tratamiento para la espasticidad de las extremidades inferiores, el 6.3% y el 3.7% de los pacientes experimentaron una caída en los grupos de Dysport y placebo, respectivamente.

Se han notificado casos muy raros de muerte, ocasionalmente en el contexto de disfagia, neumopatía (incluyendo pero no limitado a disnea, insuficiencia respiratoria, paro respiratorio) y/o en pacientes con astenia significativa después del tratamiento con toxina botulínica A o B. Los pacientes con trastornos resultantes de una transmisión neuromuscular defectuosa, dificultad para tragar o para respirar, están en más riesgo de experimentar estos efectos. En estos pacientes, el tratamiento debe ser administrado bajo el control de un especialista y sólo si el beneficio del tratamiento supera el riesgo.

Dysport debe administrarse con precaución a pacientes con problemas pre-existentes para deglutir o respirar, puesto que pueden empeorar después de la distribución del efecto de la toxina en los músculos relevantes. Se ha presentado aspiración en raras ocasiones y representa un riesgo durante el tratamiento de pacientes con afección respiratoria crónica.

No se debe exceder la posología y frecuencia recomendada para la administración de Dysport.

Los pacientes y sus cuidadores deben ser advertidos sobre la necesidad de tratamiento médico inmediato en caso de dificultades para deglutir, hablar o respirar.

Dysport no debe utilizarse para tratar la espasticidad en pacientes que han desarrollado una contractura fija.

Acta No. 16 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Al igual que con cualquier inyección intramuscular, Dysport sólo debe utilizarse cuando sea estrictamente necesario en pacientes con tiempos de sangrado prolongado, infección o inflamación en el sitio de la inyección.

Dysport sólo debe usarse para tratar un único paciente, durante una única sesión. Las precauciones específicas deben ser tenidas en cuenta durante la preparación y administración del producto y para la inactivación y eliminación de cualquier resto de solución reconstituida.

Se ha observado raramente la formación de anticuerpos a la toxina botulínica en pacientes que reciben Dysport. Clínicamente, los anticuerpos neutralizantes han sido detectados mediante deterioro sustancial en la respuesta a la terapia y/o la necesidad de uso constante de dosis mayores.

Cuando se tratan líneas glabellares, es esencial estudiar la anatomía facial del paciente antes de la administración. La asimetría facial, ptosis, dermatocalsia excesiva, cicatrices y cualquier alteración a esta anatomía, como resultado de intervenciones quirúrgicas previas, deben ser tenidas en consideración. Se debe tener precaución cuando el músculo objetivo muestra excesiva debilidad o atrofia.

Se debe tener especial consideración antes de la inyección de pacientes quienes hayan experimentado una reacción alérgica previa a productos que contienen toxina botulínica tipo A. El mayor riesgo de una reacción alérgica debe considerarse en relación al beneficio del tratamiento.

#### Uso pediátrico

Para el tratamiento de la espasticidad asociada con parálisis cerebral en niños, Dysport solo debe usarse en niños de 2 años de edad o mayores. Los informes posteriores a la comercialización de una posible diseminación a distancia de la toxina se han notificado muy raramente en pacientes pediátricos con comorbilidades, predominantemente con parálisis cerebral. En general, la dosis utilizada en estos casos fue superior a la recomendada.

Ha habido raros informes espontáneos de muerte a veces asociados con neumonía por aspiración en niños con parálisis cerebral grave después del tratamiento con toxina botulínica, incluso después de un uso indicado en la etiqueta (por ejemplo, en el área del cuello). Se debe tener sumo cuidado al tratar a pacientes pediátricos que tienen debilidad neurológica significativa, disfagia o antecedentes recientes de neumonía por aspiración o enfermedad pulmonar. El tratamiento en pacientes con mal estado de salud subyacente debe administrarse solo si se considera que el beneficio potencial para el paciente individual supera los riesgos.

#### Nuevas reacciones adversas

##### General

Se han reportado los efectos secundarios relacionados con la distribución de la toxina lejos del sitio de administración, tales como sequedad bucal, debilidad muscular exagerada, disfagia, aspiración/neumonía por aspiración, con desenlace fatal en algunos casos muy raros. También se han reportado casos de hipersensibilidad después de su comercialización.

La frecuencia de las reacciones adversas reportadas en los ensayos controlados con placebo después de una sola administración se define como sigue:

Acta No. 16 de 2019 SEMNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

Muy frecuentes > 1/10; Frecuentes > 1/100, < 1/10; Poco frecuentes > 1/1000, <1/100; Raras > 1/10000, <1/1000

Las siguientes reacciones adversas se observaron en pacientes tratados para una variedad de indicaciones que incluyen blefaroespasmo, espasmo hemifacial, tortícolis y espasticidad asociada con parálisis cerebral o accidente cerebrovascular/TBI e hiperhidrosis axilar:

| Clasificación por órganos y sistemas                              | Frecuencia     | Reacción adversa al medicamento                                                                                                             |
|-------------------------------------------------------------------|----------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Trastornos del sistema nervioso                                   | Rara           | Amiotrofia neurálgica                                                                                                                       |
| Trastornos de la piel y tejido subcutáneo                         | Poco frecuente | Picazón                                                                                                                                     |
|                                                                   | Rara           | Sarpullido en la piel                                                                                                                       |
| Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración | Frecuente      | Astenia, fatiga, enfermedad similar a la influenza y reacciones en el lugar de la inyección (por ejemplo, dolor, moretones, prurito, edema) |

Frecuencia de las reacciones adversas específicas por indicación

Adicionalmente, se reportaron las siguientes reacciones adversas específicas a las indicaciones individuales:

Espasticidad focal que afecta a las extremidades superiores

| Clasificación por órganos y sistemas                  | Frecuencia     | Reacción adversa al medicamento                                      |
|-------------------------------------------------------|----------------|----------------------------------------------------------------------|
| Trastornos gastrointestinales                         | Poco frecuente | Disfagia*                                                            |
| Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo | Frecuente      | Debilidad muscular, dolor musculoesquelético, dolor en la extremidad |

\*la frecuencia de disfagia se obtuvo a partir de datos agrupados de estudios abiertos. La disfagia no se observó en los estudios doble ciego en la indicación de miembro superior en adulto.

Espasticidad focal que afecta extremidades inferiores

| Clasificación órganos del sistema                              | Frecuencia | Reacción adversa al medicamento                                                                                     |
|----------------------------------------------------------------|------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Trastornos gastrointestinales                                  | Frecuente  | Disfagia                                                                                                            |
| Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo          | Frecuente  | Debilidad muscular, mialgia                                                                                         |
| Trastornos generales y condiciones del sitio de administración | Frecuente  | Astenia, fatiga, síndrome gripal, reacciones en el sitio de inyección (dolor, moretones, erupción cutánea, prurito) |

| Clasificación órganos del sistema                          | Frecuencia | Reacción adversa al medicamento |
|------------------------------------------------------------|------------|---------------------------------|
| Lesiones, envenenamiento y complicaciones de procedimiento | Frecuente  | Caídas                          |

Deformidad dinámica del pie equino debida a espasticidad focal en pacientes pediátricos ambulatorios con parálisis cerebral, de dos años de edad o mayores.

| Clasificación por órganos y sistemas                           | Frecuencia     | Reacción adversa al medicamento                                                                                                                          |
|----------------------------------------------------------------|----------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo          | Frecuente      | Mialgia, debilidad muscular                                                                                                                              |
| Trastornos renales y urinarios                                 | Frecuente      | Incontinencia urinaria                                                                                                                                   |
| Trastornos generales y condiciones del sitio de administración | Frecuente      | Enfermedad similar a la influenza, reacción en el lugar de la inyección (por ejemplo, dolor, eritema, moretones, etc.), alteración de la marcha, fatiga. |
|                                                                | Poco frecuente | Astenia                                                                                                                                                  |
| Lesiones, envenenamiento y complicaciones de procedimiento     | Frecuente      | Caídas                                                                                                                                                   |

Tortícolis espasmódica

| Clasificación por órganos y sistemas                  | Frecuencia     | Reacción adversa al medicamento                                                                           |
|-------------------------------------------------------|----------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Trastornos del sistema nervioso                       | Frecuente      | Dolor de cabeza, mareo, paresia facial                                                                    |
| Trastornos oculares                                   | Frecuente      | Visión borrosa, agudeza visual reducida                                                                   |
|                                                       | Poco frecuente | Diplopía, ptosis                                                                                          |
| Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino  | Frecuente      | Disfonía, disnea                                                                                          |
|                                                       | Raro           | Aspiración                                                                                                |
| Trastornos gastrointestinales                         | Muy frecuente  | Disfagia, boca seca                                                                                       |
|                                                       | Poco frecuente | Nausea                                                                                                    |
| Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo | Muy frecuente  | Debilidad muscular                                                                                        |
|                                                       | Frecuente      | Dolor de cuello, dolor musculoesquelético, mialgia, dolor en las extremidades, rigidez musculoesquelética |
|                                                       | Poco frecuente | Atrofia muscular, trastornos                                                                              |

Acta No. 16 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

|  |  |                 |
|--|--|-----------------|
|  |  | en la mandíbula |
|--|--|-----------------|

La disfagia aparentemente está relacionada con la dosis y ocurre con mayor frecuencia luego de la inyección en el músculo esternocleidomastoideo. Se requerirá dieta blanda hasta que los síntomas desaparezcan. Se espera que estos efectos secundarios desaparezcan en dos a cuatro semanas.

Blefaroespasmos y espasmo hemifacial

| Clasificación por órganos y sistemas      | Frecuencia     | Reacción adversa al medicamento             |
|-------------------------------------------|----------------|---------------------------------------------|
| Trastornos del sistema nervioso           | Frecuente      | Paresis facial                              |
|                                           | Poco frecuente | Parálisis del nervio VII                    |
| Trastornos oculares                       | Muy frecuente  | Ptosis                                      |
|                                           | Frecuente      | Diplopía, ojos secos, lagrimeo incrementado |
|                                           | Raro           | Oftalmoplejía                               |
| Trastornos de la piel y tejido subcutáneo | Frecuente      | Edema de párpados                           |
|                                           | Raro           | Entropión                                   |

Los efectos secundarios pueden ocurrir debido a inyecciones profundas o mal aplicadas de Dysport paralizando temporalmente otros grupos de músculos cercanos.

Hiperhidrosis axilar

| Clasificación por órganos y sistemas      | Frecuencia | Reacción adversa al medicamento |
|-------------------------------------------|------------|---------------------------------|
| Trastornos de la piel y tejido subcutáneo | Frecuente  | Sudoración compensatoria        |

Hiperhidrosis Palmar

Puede presentarse debilidad de los músculos adyacentes y dolor en el sitio de inyección.

Líneas glabellares moderadas a severas

| Clasificación por órganos y sistemas | Frecuencia    | Reacción adversa al medicamento                                                                                                                            |
|--------------------------------------|---------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Trastornos del sistema nervioso      | Muy frecuente | Dolor de cabeza                                                                                                                                            |
|                                      | Frecuente     | Paresis facial temporal (debido a la paresia temporal de los músculos faciales proximales a los sitios de inyección, describe predominantemente la paresia |

| Clasificación por órganos y sistemas                           | Frecuencia     | Reacción adversa al medicamento                                                                                                                          |
|----------------------------------------------------------------|----------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Trastornos oculares                                            |                | de la frente)                                                                                                                                            |
|                                                                | Poco frecuente | Mareo                                                                                                                                                    |
|                                                                | Frecuente      | Astenopía, ptosis parpebral, edema parpebral, aumento de lagrimeo, ojos secos, contracciones musculares (espasmos en los músculos alrededor de los ojos) |
|                                                                | Poco frecuente | Trastornos visuales, visión borrosa, diplopía                                                                                                            |
| Trastornos de la piel y tejido subcutáneo                      | Raros          | Trastornos del movimiento de los ojos                                                                                                                    |
|                                                                | Poco frecuente | Prurito, rash                                                                                                                                            |
| Trastornos generales y condiciones del sitio de administración | Raros          | Urticaria                                                                                                                                                |
|                                                                | Muy frecuente  | Reacciones en el sitio de inyección (ej. Eritema, edema, irritación, rash, prurito, parestesia, dolor, molestias, escozor y contusión)                   |
| Trastornos del sistema inmunológico                            | Poco frecuente | Hipersensibilidad                                                                                                                                        |

Líneas ctales laterales moderadas a severas

| Clasificación por órganos y sistemas                           | Frecuencia     | Reacción adversa al medicamento                                                                                     |
|----------------------------------------------------------------|----------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Trastornos del sistema nervioso                                | Frecuente      | Dolor de cabeza, Paresia facial temporal (paresia temporal de los músculos faciales próximos al sitio de inyección) |
| Trastornos oculares                                            | Frecuente      | Edema parpebral, ptosis parpebral.                                                                                  |
|                                                                | Poco Frecuente | Ojo seco                                                                                                            |
| Trastornos generales y condiciones del sitio de administración | Frecuente      | Reacciones en el sitio de inyección (ej. Hematoma, prurito y edema)                                                 |

Reporte de sospecha de reacciones adversas

Informar sospechas de reacciones adversas después de la autorización del medicamento es importante. Permite la supervisión continua del balance beneficio/riesgo del medicamento. Si presenta cualquier tipo de evento adverso con el uso de este producto, consulte a su médico tratante y repórtelo a

Acta No. 16 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

farmacovigilancia@biopasgroup.com o al teléfono +18003491490 o en la página web <http://www.biopasgroup.com/farmacovigilancia/>.

Así mismo, la Sala recomienda aprobar el inserto versión ALLvJul2019 y la información para prescribir versión ALLvJul2019 allegados mediante radicado No. 20191136927.

### 3.4.2.2 DUPIXENT 300 mg

Expediente : 20152069  
Radicado : 20191046349 / 20191113490 / 20191152966  
Fecha : 09/08/2019  
Interesado : Sanofi-Aventis de Colombia S.A.

#### Composición:

Cada jeringa prellenada por 2mL contiene 300mg de Dupilumab

Forma farmacéutica: Solución inyectable

#### Indicaciones:

Dupixent® (dupilumab) está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con dermatitis atópica moderada a severa, cuya enfermedad no se controla adecuadamente con tratamientos tópicos (corticoides, inmunomoduladores) o sistémicos (corticoides, antihistamínicos) prescritos, o cuando se presente intolerancia o esten contraindicados. Dupixent® puede ser utilizado solo o en combinación con la terapia tópica

#### Contraindicaciones:

Dupixent® está contraindicado en pacientes que tienen hipersensibilidad a dupilumab conocida o a alguno de sus excipientes.

#### Precauciones y advertencias:

##### Reacciones de hipersensibilidad

Si ocurre una reacción de hipersensibilidad sistémica, se debe suspender inmediatamente la administración de dupixent y se debe iniciar la terapia adecuada. Se ha informado un caso de reacción similar a la enfermedad del suero y un caso de reacción de enfermedad del suero, ambas consideradas graves, en estudios clínicos luego de la administración de dupixent.

Se informó un caso de anafilaxia en el programa de desarrollo de asma después de la administración de dupixent®.

##### Conjuntivitis

La conjuntivitis ocurrió con mayor frecuencia en pacientes con dermatitis atópica que recibieron dupixent®. La mayoría de los pacientes con conjuntivitis se recuperaron o estuvieron en recuperación durante el período de tratamiento. En los pacientes con asma, la frecuencia de conjuntivitis fue baja y similar entre dupixent® y el placebo. Los pacientes deben informar una nueva aparición o empeoramiento de los síntomas oculares a su proveedor de atención médica.

##### Condiciones eosinofílicas

Los pacientes que reciben tratamiento para asma pueden presentar eosinofilia sistémica grave que a veces presenta características clínicas de neumonía eosinofílica o vasculitis consistente con granulomatosis eosinofílica con poliangéitis, condiciones que a menudo se

Acta No. 16 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](http://www.invima.gov.co)





tratan con terapia sistémica con corticosteroides. Estos eventos generalmente, pero no siempre, pueden estar asociados con la reducción de la terapia con corticosteroides orales.

Los médicos deben estar atentos al rash vasculítico, empeoramiento de los síntomas pulmonares, complicaciones cardíacas y / o presentación de neuropatía en sus pacientes con eosinofilia. Se han notificado dos casos de neumonía eosinofílica y dos casos de vasculitis compatibles con granulomatosis eosinofílica con poliangéitis con dupixent® en pacientes adultos que participaron en el programa de desarrollo de asma. No se ha establecido una asociación causal entre dupixent® y estas condiciones.

**Síntomas agudos de asma o enfermedad deteriorante**

Dupixent® no debe usarse para tratar los síntomas agudos de asma o las exacerbaciones agudas. No use dupixent® para tratar el broncoespasmo agudo o el estado asmático.

**Reducción de la dosis de corticosteroides:**

No interrumpa bruscamente los corticosteroides sistémicos, tópicos o inhalados al inicio de la terapia con dupixent®. Las reducciones en la dosis de corticosteroides, si corresponde, deben ser graduales y realizarse bajo la supervisión directa de un médico. La reducción en la dosis de corticosteroides puede estar asociada con síntomas de abstinencia sistémica y / o desenmascarar afecciones previamente suprimidas por la terapia sistémica con corticosteroides.

**Infección por helmintos**

Se excluyó la participación de pacientes con infecciones por helmintos conocidas en estudios clínicos. Se desconoce si dupixent influirá en la respuesta inmunitaria contra las infecciones por helmintos. Proporcione tratamiento a los pacientes con infecciones por helmintos preexistentes antes de iniciar la administración de dupixent. Si los pacientes se infectan mientras reciben tratamiento con dupixent y no responden al tratamiento antihelmíntico, suspenda el tratamiento con dupixent hasta que se resuelva la infección.

**Afecciones atópicas concomitantes**

No se ha establecido la seguridad ni la eficacia en afecciones alérgicas o atópicas, salvo la dermatitis atópica. Se debe aconsejar a los pacientes con afecciones atópicas comórbidas (como asma) que no ajusten su tratamiento sin consultar con sus médicos. Cuando se suspenda dupixent, considere los efectos potenciales en otras condiciones atópicas.

**Solicitud:** El interesado presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2019007639 emitido mediante Acta No. 07 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 y advertencias
- Inserto Versión IP/Inserto basado en CCDSV9
- Información para prescribir Versión IP/Inserto basado en CCDSV9

**Nuevas indicaciones:**

Dupixent® está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con dermatitis atópica de moderada a severa, cuya enfermedad no está controlada adecuadamente con tratamientos tópicos (corticoides, inmunomoduladores) o sistémicos (corticoides antihistamínicos) prescritos, o cuando se presente intolerancia o estén contraindicados.

Dupixent® puede ser utilizado solo o en combinación con la terapia tópica.

**ASMA**

Acta No. 16 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Dupixent® está indicado en pacientes adultos y adolescentes de 12 años o mayores, como un tratamiento de mantenimiento complementario para asma moderada a severa con inflamación tipo 2 caracterizada por un aumento de los eosinófilos en sangre y / o un aumento de FeNO (fracción exhalada de óxido nítrico).

Dupixent® está indicado como terapia de mantenimiento para mejorar la función pulmonar.

Dupixent® está indicado como terapia de mantenimiento para pacientes con asma dependiente de corticosteroides orales, independientemente de los niveles basales de biomarcadores de inflamación tipo 2

Nueva dosificación/ grupo etario:  
General

Vía de administración

Dupixent® se administra mediante inyección subcutánea

Dermatitis atópica

Adultos

La dosis recomendada de Dupixent® para pacientes adultos es una dosis inicial de 600 mg (dos inyecciones de 300 mg), seguida por 300 mg administrados cada dos semanas.

Según la respuesta terapéutica individual, la dosis puede aumentar a 300 mg por semana.

Dupixent® puede ser utilizado con o sin tratamiento tópico.

Asma

La dosis recomendada de Dupixent® para adultos y adolescentes (de 12 años de edad y mayores) es:

Una dosis inicial de 600 mg (dos inyecciones de 300 mg) seguidos de 300 mg administrados cada dos semanas por vía oral para pacientes con asma comórbida dependientes de corticosteroides orales o con dermatitis atópica moderada a grave para la cual Dupixent® está indicado.

Dosis omitida:

Si se omite una dosis, administre la dosis tan pronto como sea posible. A partir de entonces, reanude la administración de la dosis en el horario programado habitual.

Nuevas precauciones y advertencias

Advertencias

Hipersensibilidad

Si se produce una reacción de hipersensibilidad sistémica, se debe interrumpir la administración de Dupixent® inmediatamente y se debe iniciar el tratamiento correspondiente. Se ha informado un caso de reacción similar a la enfermedad del suero y un caso de reacción de la enfermedad del suero, ambos considerados graves, en el programa de desarrollo de la dermatitis atópica después de la administración de Dupixent®.

Se informó un caso de anafilaxia después de la administración de Dupixent® en el programa clínico de desarrollo para el asma.

Conjuntivitis



Se produjo conjuntivitis con más frecuencia en pacientes con dermatitis atópica que recibieron Dupixent®. La mayoría de los pacientes con conjuntivitis se recuperó o estaban en recuperación durante el periodo de tratamiento. Entre los pacientes con asma, la frecuencia de conjuntivitis fue baja y similar entre Dupixent® y placebo. Los pacientes deben comunicar la nueva aparición o el empeoramiento de los síntomas oculares a su proveedor de atención médica.

#### Condiciones Eosinofílicas

Los pacientes que reciben tratamiento para el asma grave pueden presentar en ocasiones, junto con la eosinofilia sistémica, características clínicas de vasculitis o neumonía eosinofílica congruentes con granulomatosis eosinofílica con poliangitis, afecciones que a menudo se tratan con una terapia con corticosteroides sistémicos. Estos eventos generalmente, pero no siempre, se asocian con la reducción de la terapia con corticosteroides orales. Los médicos deben estar atentos a la aparición de una erupción vasculítica, síntomas de empeoramiento pulmonar, complicaciones cardíacas o neuropatía en sus pacientes con eosinofilia. Se han informado dos casos de neumonía eosinofílica y dos casos de vasculitis coincidentes con granulomatosis eosinofílica con poliangitis con Dupixent® en pacientes adultos que participaron en el programa de desarrollo en el asma. No se ha establecido una asociación causal entre Dupixent® y estas afecciones.

#### Síntomas Agudos De Asma O Deterioro De La Enfermedad

Dupixent® no debe usarse para tratar síntomas agudos de asma o exacerbaciones agudas. Dupixent® no debe usarse para tratar los broncoespasmos agudos o el estado asmático.

#### Reducción de la Dosis de Corticosteroides

Los corticosteroides sistémicos, tópicos o inhalados no deben interrumpirse de forma abrupta al inicio de la terapia con Dupixent®. Se deben realizar reducciones graduales en la dosis de corticosteroides, si corresponde, bajo la supervisión directa de un médico. La reducción en la dosis de corticosteroides puede estar asociada con síntomas de abstinencia o revelar condiciones previamente suprimidas por la terapia con corticosteroides sistémicos.

#### Infección por Helminthos

Se excluyó la participación de pacientes con infecciones por helmintos conocidas en estudios clínicos. Se desconoce si Dupixent® influirá en la respuesta inmunitaria contra las infecciones por helmintos. Proporcione tratamiento a los pacientes con infecciones por helmintos preexistentes antes de iniciar la administración de Dupixent®. Si los pacientes se infectan mientras reciben tratamiento con Dupixent® y no responden al tratamiento antihelmíntico, suspenda el tratamiento con Dupixent® hasta que sane la infección.

#### Afecciones Atópicas Concomitantes

Se debe aconsejar a los pacientes con dermatitis atópica y asma comórbido que no ajusten su tratamiento sin consultar antes con los médicos. Cuando interrumpa la administración de Dupixent®, considere los posibles efectos en otras enfermedades atópicas.

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada por el interesado, en respuesta a los requerimientos del Acta 07 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, únicamente así:

#### Nuevas indicaciones:

**Dupixent® está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con dermatitis atópica de moderada a severa, cuya enfermedad no está controlada adecuadamente con tratamientos tópicos (corticoides, inmunomoduladores) o sistémicos (corticoides**

Acta No. 16 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



antihistamínicos) prescritos, o cuando se presente intolerancia o estén contraindicados.

Dupixent® puede ser utilizado solo o en combinación con la terapia tópica.

#### ASMA

Dupixent® está indicado en pacientes adultos como un tratamiento de mantenimiento complementario para asma severa con fenotipo eosinofílico.

La Sala no recomienda aprobar la modificación del grupo etario como lo solicita el interesado dado que la evidencia aportada en el grupo de 12-17 años es insuficiente teniendo en cuenta el bajo tamaño de muestra.

#### Nuevas precauciones y advertencias

##### Advertencias

##### Hipersensibilidad

Si se produce una reacción de hipersensibilidad sistémica, se debe interrumpir la administración de Dupixent® inmediatamente y se debe iniciar el tratamiento correspondiente. Se ha informado un caso de reacción similar a la enfermedad del suero y un caso de reacción de la enfermedad del suero, ambos considerados graves, en el programa de desarrollo de la dermatitis atópica después de la administración de Dupixent®.

Se informó un caso de anafilaxia después de la administración de Dupixent® en el programa clínico de desarrollo para el asma.

##### Conjuntivitis

Se produjo conjuntivitis con más frecuencia en pacientes con dermatitis atópica que recibieron Dupixent®. La mayoría de los pacientes con conjuntivitis se recuperó o estaban en recuperación durante el periodo de tratamiento. Entre los pacientes con asma, la frecuencia de conjuntivitis fue baja y similar entre Dupixent® y placebo. Los pacientes deben comunicar la nueva aparición o el empeoramiento de los síntomas oculares a su proveedor de atención médica.

##### Condiciones Eosinofílicas

Los pacientes que reciben tratamiento para el asma grave pueden presentar en ocasiones, junto con la eosinofilia sistémica, características clínicas de vasculitis o neumonía eosinofílica congruentes con granulomatosis eosinofílica con poliangitis, afecciones que a menudo se tratan con una terapia con corticosteroides sistémicos. Estos eventos generalmente, pero no siempre, se asocian con la reducción de la terapia con corticosteroides orales. Los médicos deben estar atentos a la aparición de una erupción vasculítica, síntomas de empeoramiento pulmonar, complicaciones cardíacas o neuropatía en sus pacientes con eosinofilia. Se han informado dos casos de neumonía eosinofílica y dos casos de vasculitis coincidentes con granulomatosis eosinofílica con poliangitis con Dupixent® en pacientes adultos que participaron en el programa de desarrollo en el asma. No se ha establecido una asociación causal entre Dupixent® y estas afecciones.

##### Síntomas Agudos De Asma O Deterioro De La Enfermedad

Dupixent® no debe usarse para tratar síntomas agudos de asma o exacerbaciones agudas. Dupixent® no debe usarse para tratar los broncoespasmos agudos o el estado asmático.

##### Reducción de la Dosis de Corticosteroides

Acta No. 16 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Los corticosteroides sistémicos, tópicos o inhalados no deben interrumpirse de forma abrupta al inicio de la terapia con Dupixent®. Se deben realizar reducciones graduales en la dosis de corticosteroides, si corresponde, bajo la supervisión directa de un médico. La reducción en la dosis de corticosteroides puede estar asociada con síntomas de abstinencia o revelar condiciones previamente suprimidas por la terapia con corticosteroides sistémicos.

#### **Infección por Helmintos**

Se excluyó la participación de pacientes con infecciones por helmintos conocidas en estudios clínicos. Se desconoce si Dupixent® influirá en la respuesta inmunitaria contra las infecciones por helmintos. Proporcione tratamiento a los pacientes con infecciones por helmintos preexistentes antes de iniciar la administración de Dupixent®. Si los pacientes se infectan mientras reciben tratamiento con Dupixent® y no responden al tratamiento antihelmíntico, suspenda el tratamiento con Dupixent® hasta que sane la infección.

#### **Afecciones Atópicas Concomitantes**

Se debe aconsejar a los pacientes con dermatitis atópica y asma comórbido que no ajusten su tratamiento sin consultar antes con los médicos. Cuando interrumpa la administración de Dupixent®, considere los posibles efectos en otras enfermedades atópicas.

Adicionalmente, Adicionalmente, la Sala recomienda negar el inserto y la IPP por cuanto no se ajustan a lo aprobado en el presente concepto.

#### **3.4.2.3 DUPIXENT® 200mg**

Expediente : 20156864  
Radicado : 20191153135  
Fecha : 09/08/2019  
Interesado : Sanofi-Aventis de Colombia S.A.

#### **Composición:**

Cada 1.14mL contiene 200mg de Dupilumab equivalente a 175mg de Dupilumab por ml

#### **Forma farmacéutica:**

Solución inyectable

#### **Indicaciones:**

Dupixent® está indicado como tratamiento complementario de mantenimiento en pacientes con asma severa ( $\geq 300$  eosinófilos/ $\mu$ l) no controlada, a pesar de adecuada adherencia y técnica de uso del inhalador, grave a partir de los 18 años a pesar de la administración de dosis plenas de corticoesteroides inhalados y agonistas  $\beta_2$  de acción prolongada.

#### **Contraindicaciones:**

Dupixent® está contraindicado en pacientes que tienen hipersensibilidad a dupilumab conocida o a alguno de sus excipientes.

#### **Precauciones y advertencias:**

##### **Reacciones de hipersensibilidad**

Si ocurre una reacción de hipersensibilidad sistémica, se debe suspender inmediatamente la administración de dupixent® y se debe iniciar la terapia adecuada. Se ha informado un caso de reacción similar a la enfermedad del suero y un caso de reacción de enfermedad del

Acta No. 16 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



suero, ambas consideradas graves, en estudios clínicos luego de la administración de dupixent®.

Se informó un caso de anafilaxia en el programa de desarrollo de asma después de la administración de dupixent®.

#### Conjuntivitis

En los pacientes con asma, la frecuencia de conjuntivitis fue baja y similar entre dupixent® y el placebo. Los pacientes deben informar una nueva aparición o empeoramiento de los síntomas oculares a su proveedor de atención médica.

#### Condiciones eosinofílicas

Los pacientes que reciben tratamiento para asma pueden presentar eosinofilia sistémica grave que a veces presenta características clínicas de neumonía eosinofílica o vasculitis consistente con granulomatosis eosinofílica con poliangéitis, condiciones que a menudo se tratan con terapia sistémica con corticosteroides. Estos eventos generalmente, pero no siempre, pueden estar asociados con la reducción de la terapia con corticosteroides orales. Los médicos deben estar atentos al rash vasculítico, empeoramiento de los síntomas pulmonares, complicaciones cardíacas y / o presentación de neuropatía en sus pacientes con eosinofilia. Se han notificado dos casos de neumonía eosinofílica y dos casos de vasculitis compatibles con granulomatosis eosinofílica con poliangéitis con dupixent® en pacientes adultos que participaron en el programa de desarrollo de asma. No se ha establecido una asociación causal entre dupixent® y estas condiciones.

#### Síntomas agudos de asma o enfermedad deteriorante

Dupixent® no debe usarse para tratar los síntomas agudos de asma o las exacerbaciones agudas. No use dupixent® para tratar el broncoespasmo agudo o el estado asmático.

#### Reducción de la dosis de corticosteroides:

No interrumpa bruscamente los corticosteroides sistémicos, tópicos o inhalados al inicio de la terapia con dupixent®. Las reducciones en la dosis de corticosteroides

Oidos, si corresponde, deben ser graduales y realizarse bajo la supervisión directa de un médico. La reducción en la dosis de corticosteroides puede estar asociada con síntomas de abstinencia sistémica y / o desenmascarar afecciones previamente suprimidas por la terapia sistémica con corticosteroides.

#### Infección por helmintos

Se excluyó la participación de pacientes con infecciones por helmintos conocidas en estudios clínicos. Se desconoce si dupixent® influirá en la respuesta inmunitaria contra las infecciones por helmintos. Proporcione tratamiento a los pacientes con infecciones por helmintos preexistentes antes de iniciar la administración de dupixent®.

Si los pacientes se infectan mientras reciben tratamiento con dupixent® y no responden al tratamiento antihelmíntico, suspenda el tratamiento con dupixent® hasta que se resuelva la infección.

#### Afecciones atópicas concomitantes

No se ha establecido la seguridad ni la eficacia en afecciones alérgicas o atópicas, salvo la dermatitis atópica. Se debe aconsejar a los pacientes con afecciones atópicas comórbidas (como asma) que no ajusten su tratamiento sin consultar con sus médicos. Cuando se suspenda dupixent®, considere los efectos potenciales en otras condiciones atópicas.

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

Acta No. 16 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

- Modificación de indicaciones
  - Modificación de dosificación/ grupo etario
  - Modificación de contraindicaciones
  - Modificación de precauciones y advertencias
  - Modificación de reacciones adversas
  - Modificación de interacciones
  - Inserto versión Dupixent® 200mg CCDS V.9.0 LRC 2.05.2019
  - Revisión: Julio.2019
  - Información para prescribir versión Dupixent® 200mg CCDS V.9.0 LRC 2.05.2019
- Revisión: Julio.2019

Nuevas indicaciones:  
Dupixent® está indicado para las siguientes enfermedades inflamatorias tipo 2:

Dermatitis Atópica

Dupixent® está indicado para el tratamiento de pacientes de 12 años o mayores con dermatitis atópica de moderada a severa, cuya enfermedad no se controla adecuadamente con tratamientos tópicos (corticoides, inmunomoduladores) o sistémicos (corticoides, antihistamínicos) prescritos, o cuando se presente intolerancia o estén contraindicados. Dupixent® puede ser utilizado solo o en combinación con la terapia tópica.

Asma:  
Dupixent® está indicado en pacientes adultos y adolescentes de 12 años o mayores, como tratamiento complementario de mantenimiento para asma moderada a severa con inflamación tipo 2 caracterizada por un aumento de los eosinófilos en sangre y / o un aumento de FeNO (fracción exhalada de óxido nítrico).

Dupixent® está indicado como terapia de mantenimiento para mejorar la función pulmonar.

Nueva dosificación / grupo etario  
General

Vía de administración  
Dupixent® se administra mediante inyección subcutánea

Dermatitis atópica

Adultos  
La dosis recomendada de Dupixent® para pacientes adultos es una dosis inicial de 600 mg (dos inyecciones de 300 mg), seguida por 300 mg administrados cada dos semanas.

Según la respuesta terapéutica individual, la dosis puede aumentar a 300 mg por semana.

Adolescentes  
La dosis recomendada de Dupixent® en pacientes adolescentes de 12 a 17 años de edad se especifica en la tabla 1:

Tabla 1: Dosis de Dupixent® para administración subcutánea en pacientes adolescentes de 12 a17 años de edad con dermatitis atópica

| Peso corporal del paciente | Dosis inicial | Dosis subsiguientes<br>(cada 2 semanas) |
|----------------------------|---------------|-----------------------------------------|
|----------------------------|---------------|-----------------------------------------|

Acta No. 16 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

|                |                                  |        |
|----------------|----------------------------------|--------|
| Menos de 60 Kg | 400 mg (2 inyecciones de 200 mg) | 200 mg |
| 60 kg o más    | 600 mg (2 inyecciones de 300 mg) | 300 mg |

Dupixent® puede ser utilizado con o sin tratamiento tópico

Asma

La dosis recomendada de Dupixent® para adultos y adolescentes (de 12 años de edad y mayores) es:

- Una dosis inicial de 400 mg (dos inyecciones de 200 mg) seguidos de 200 mg administrado cada dos semanas. La dosis se puede incrementar hasta 300 mg cada dos semanas basándose en la evaluación del médico.

Dosis omitida:

Si se omite una dosis, administre la dosis tan pronto como sea posible. A partir de entonces, reanude la administración de la dosis en el horario programado habitual.

Poblaciones Especiales

Pacientes pediátricos

Dermatitis atópica

No se han establecido la seguridad ni la eficacia en pacientes pediátricos menores de 12 años con dermatitis atópica.

Asma

Todavía no se ha establecido la seguridad y la eficacia en pacientes pediátricos menores de 12 años con asma.

Pacientes adultos mayores

No se recomienda ajustar la dosis para pacientes adultos mayores.

Insuficiencia hepática

No hay datos disponibles sobre pacientes con insuficiencia hepática.

Insuficiencia renal

No es necesario ajustar la dosis para pacientes con insuficiencia renal de leve a moderada. No hay datos disponibles sobre pacientes con insuficiencia renal grave.

Peso

No se recomienda ajustar la dosis según el peso corporal en pacientes de 12 años y mayores con asma ni en adultos con dermatitis atópica.

En pacientes entre los 12 y 17 años con dermatitis atópica, la dosis recomendada es de 200 mg cada dos semanas (si el peso es menor a 60 kg) o de 300 mg (si el peso es mayor o igual a 60 kg).

Nuevas contraindicaciones

Dupixent® está contraindicado en pacientes que tienen hipersensibilidad a dupilumab conocida o a alguno de sus excipientes.



#### Nuevas precauciones y advertencias

##### Reacciones de hipersensibilidad

Si ocurre una reacción de hipersensibilidad sistémica, se debe suspender inmediatamente la administración de Dupixent® y se debe iniciar la terapia adecuada. Se ha informado un caso de reacción similar a la enfermedad del suero y un caso de reacción de enfermedad del suero, ambas consideradas graves, en el programa de desarrollo de dermatitis atópica, luego de la administración de Dupixent®.

Se informó un caso de anafilaxia en el programa de desarrollo de asma después de la administración de Dupixent®.

##### Conjuntivitis

La conjuntivitis se produjo con más frecuencia en pacientes con dermatitis atópica que recibieron Dupixent®. La mayoría de los pacientes con conjuntivitis se recuperaron o se estaban recuperando durante el período de tratamiento. En los pacientes con asma, la frecuencia de conjuntivitis fue baja y similar entre Dupixent® y el placebo. Los pacientes deben informar una nueva aparición o empeoramiento de los síntomas oculares a su proveedor de atención médica.

##### Condiciones Eosinofílicas

Los pacientes que reciben tratamiento para asma pueden presentar eosinofilia sistémica grave que a veces presenta características clínicas de neumonía eosinofílica o vasculitis consistente con granulomatosis eosinofílica con poliangéitis, condiciones que a menudo se tratan con terapia sistémica con corticosteroides. Estos eventos generalmente, pero no siempre, pueden estar asociados con la reducción de la terapia con corticosteroides orales. Los médicos deben estar atentos al rash vasculítico, empeoramiento de los síntomas pulmonares, complicaciones cardíacas y / o presentación de neuropatía en sus pacientes con eosinofilia. Se han notificado dos casos de neumonía eosinofílica y dos casos de vasculitis compatibles con granulomatosis eosinofílica con poliangéitis con Dupixent® en pacientes adultos que participaron en el programa de desarrollo de asma. No se ha establecido una asociación causal entre Dupixent® y estas condiciones.

##### Síntomas agudos de asma o enfermedad deteriorante

Dupixent® no debe usarse para tratar los síntomas agudos de asma o las exacerbaciones agudas. No use Dupixent® para tratar el broncoespasmo agudo o el estado asmático.

##### Reducción de la dosis de corticosteroides:

No interrumpa bruscamente los corticosteroides sistémicos, tópicos o inhalados al inicio de la terapia con Dupixent®. Las reducciones en la dosis de corticosteroides, si corresponde, deben ser graduales y realizarse bajo la supervisión directa de un médico. La reducción en la dosis de corticosteroides puede estar asociada con síntomas de abstinencia sistémica y / o desenmascarar afecciones previamente suprimidas por la terapia sistémica con corticosteroides.

##### Infección por helmintos

Se excluyó la participación de pacientes con infecciones por helmintos conocidas en estudios clínicos. Se desconoce si Dupixent® influirá en la respuesta inmunitaria contra las infecciones por helmintos. Proporcione tratamiento a los pacientes con infecciones por helmintos preexistentes antes de iniciar la administración de Dupixent®. Si los pacientes se infectan mientras reciben tratamiento con Dupixent® y no responden al tratamiento antihelmíntico, suspenda el tratamiento con Dupixent® hasta que se resuelva la infección.

##### Afecciones atópicas concomitantes

Acta No. 16 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

Se debe aconsejar a los pacientes con dermatitis atópicas que tienen asma comórbida que no ajusten su tratamiento sin consultar con sus médicos. Al suspender el tratamiento con Dupixent®, considere los efectos potenciales sobre otras afecciones atópicas.

Nuevas reacciones adversas

Dermatitis Atópica  
Adultos

En la muestra agrupada de exposición general, se trataron con Dupixent® 2526 pacientes con dermatitis atópica en total en estudios clínicos controlados y sin controlar. De estos, 739 pacientes fueron expuestos durante 1 año por lo menos.

Se evaluó la seguridad de la monoterapia con Dupixent® durante la semana 16 según datos de tres estudios multicéntricos, aleatorizados, a doble ciego, controlados con placebo (SOLO 1, SOLO 2 y un estudio de fase 2 para determinar el rango de la dosis), que incluían 1564 pacientes adultos con dermatitis atópica (AD) de moderada a grave. La población del estudio tenía una media de edad de 38,2 años, el 41,1 % era de sexo femenino, el 67,9 % era de raza blanca, el 21,9 % era de raza asiática, el 7,1 % era de raza negra, y se informaron afecciones atópicas comórbidas, como asma (39,6 %), rinitis alérgica (49,0 %), alergia a alimentos (37,3 %) y conjuntivitis alérgica (23,1 %).

Se evaluó la seguridad de Dupixent® con corticosteroides tópicos (topical corticosteroids, TCS) concomitantes según datos de un estudio multicéntrico, aleatorizado, a doble ciego, controlado con placebo (CHRONOS). Se trató a un total de 740 pacientes durante un máximo de 52 semanas. La población del estudio tenía una media de edad de 37,1 años, el 39,7 % era de sexo femenino, el 66,2 % era de raza blanca, el 27,2 % era de raza asiática, el 4,6 % era de raza negra, y se informaron afecciones atópicas comórbidas como asma (39,3 %), rinitis alérgica (42,8 %), alergia a alimentos (33,4 %) y conjuntivitis alérgica (23,2 %).

En los estudios con monoterapia, la proporción de pacientes que suspendieron el tratamiento debido a eventos adversos fue del 1,9 % del grupo de 300 mg de Dupixent® Q2W (cada 2 semanas), del 1,5 % del grupo de 300 mg de Dupixent® QW (una vez por semana) y 1,9 % del grupo de placebo. Un paciente que recibía Dupixent® suspendió el tratamiento debido a una reacción adversa: conjuntivitis alérgica.

En el estudio con TCS concomitante, la proporción de pacientes que suspendieron el tratamiento debido a eventos adversos fue del 1,8 % del grupo de 300 mg de Dupixent® Q2W + TCS, del 2,9 % del grupo de 300 mg de Dupixent® QW + TCS y del 7,6 % del grupo de placebo + TCS. Tres pacientes que recibían Dupixent® suspendieron el tratamiento debido a una reacción adversa: una reacción en el lugar de la inyección (2 pacientes) y prurito ocular (1 paciente).

La Tabla 2 resume las reacciones adversas que ocurrieron en ≥1 % de los pacientes tratados con Dupixent® durante las primeras 16 semanas del tratamiento en estudios controlados con placebo.

Tabla 2: Reacciones adversas con Dupixent® que ocurrieron en ≥1 % de los pacientes con dermatitis atópica tratados hasta la semana 16 en estudios controlados con placebo

| Reacción adversa                   | Dupixent® Monoterapia <sup>a</sup> |                                                |                                               | Dupixent® + TCS <sup>b</sup>         |                                                         |                                                     |
|------------------------------------|------------------------------------|------------------------------------------------|-----------------------------------------------|--------------------------------------|---------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|
|                                    | Placebo<br>N = 517<br>n (%)        | Dupixent®<br>300 mg<br>Q2W<br>N = 529<br>n (%) | Dupixent®<br>300 mg<br>QW<br>N = 518<br>n (%) | Placebo +<br>TCS<br>N = 315<br>n (%) | Dupixent®<br>300 mg<br>Q2W<br>+ TCS<br>N = 110<br>n (%) | Dupixent®<br>300 mg<br>QW + TCS<br>N = 315<br>n (%) |
| Reacciones en la zona de inyección | 28 (5,4 %)                         | 51 (9,6 %)                                     | 72 (13,9 %)                                   | 18 (5,7 %)                           | 11 (10,0 %)                                             | 50 (15,9 %)                                         |
| Conjuntivitis alérgica             | 5 (1,0 %)                          | 16 (3,0 %)                                     | 12 (2,3 %)                                    | 10 (3,2 %)                           | 7 (6,4 %)                                               | 22 (7,0 %)                                          |
| Blefaritis                         | 1 (0,2 %)                          | 2 (0,4 %)                                      | 6 (1,2 %)                                     | 2 (0,6 %)                            | 5 (4,5 %)                                               | 8 (2,5 %)                                           |
| Conjuntivitis                      | 3 (0,6 %)                          | 21 (4,0 %)                                     | 20 (3,9 %)                                    | 1 (0,3 %)                            | 0                                                       | 1 (0,3 %)                                           |
| Herpes bucal                       | 8 (1,5 %)                          | 20 (3,8 %)                                     | 13 (2,5 %)                                    | 5 (1,6 %)                            | 3 (2,7 %)                                               | 8 (2,5 %)                                           |
| Prurito ocular                     | 1 (0,2 %)                          | 3 (0,6 %)                                      | 2 (0,4 %)                                     | 2 (0,6 %)                            | 2 (1,8 %)                                               | 9 (2,9 %)                                           |
| Conjuntivitis bacteriana           | 2 (0,4 %)                          | 7 (1,3 %)                                      | 8 (1,5 %)                                     | 2 (0,6 %)                            | 1 (0,9 %)                                               | 6 (1,9 %)                                           |
| Ojo seco                           | 0                                  | 1 (0,2 %)                                      | 6 (1,2 %)                                     | 1 (0,3 %)                            | 2 (1,8 %)                                               | 3 (1,0 %)                                           |
| Herpes simple <sup>c</sup>         | 4 (0,8 %)                          | 9 (1,7 %)                                      | 4 (0,8 %)                                     | 1 (0,3 %)                            | 1 (0,9 %)                                               | 4 (1,3 %)                                           |
| Eosinofilia                        | 2 (0,4 %)                          | 9 (1,7 %)                                      | 1 (0,2 %)                                     | 0                                    | 1 (0,9 %)                                               | 1 (0,3 %)                                           |

<sup>a</sup> Datos de seguridad de un estudio de fase 2 para determinar el rango de la dosis, y de los estudios SOLO 1 y SOLO 2.

<sup>b</sup> Datos de seguridad del estudio CHRONOS. Los pacientes recibían terapia de base con TCS.

<sup>c</sup> En estudios clínicos, los casos de herpes simple eran mucocutáneos, por lo general de gravedad entre leve y moderada, y no incluyeron eccema herpético. Se informaron casos de eccema herpético por separado, y la incidencia fue más baja en pacientes tratados con Dupixent® en comparación con placebo.

El perfil de seguridad de Dupixent® + TCS hasta la semana 52 coincide con el perfil de seguridad observado en la semana 16.

Las reacciones adversas se describen por el sistema de clase de órgano y frecuencia usando la siguiente convención: Muy frecuente ≥10%; frecuente ≥1 y ≤10%; poco frecuente ≥0,1 y <1 %, rara ≥0,01 y <0,1 %; muy rara <0,01 %; se desconoce \*(no puede estimarse según los datos disponibles).

Tabla 3: Lista de reacciones adversas en estudios clínicos de dermatitis atópica<sup>a</sup>

| Sistema de clase de órgano                     | Frecuencia | Reacción adversa                                                                                                |
|------------------------------------------------|------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Infecciones e<br>infestaciones                 | Frecuente  | Conjuntivitis (4%)<br>Herpes oral (3.8%)<br>Conjuntivitis bacterial (1,9%)<br>Herpes simple <sup>b</sup> (1,7%) |
| Trastornos sanguíneos y del sistema linfático. | Frecuente  | Eosinofilia (1,7%)                                                                                              |
| Trastornos oculares                            | Frecuente  | Conjuntivitis alérgica (7,0%)<br>Prurito ocular (2,9%)<br>Blefaritis (4,5%)<br>Ojo seco (1,8%)                  |

|                                                                  |               |                                          |
|------------------------------------------------------------------|---------------|------------------------------------------|
| Trastornos generales y condiciones en el sitio de administración | Muy frecuente | Reacción en el sitio de inyección (1,9%) |
|------------------------------------------------------------------|---------------|------------------------------------------|

<sup>a</sup> Datos combinados de los estudios clínicos de monoterapia controlada con placebo (SOLO 1, SOLO 2 y fase 2, datos del estudio de rango de dosis) y estudio de terapia concomitante con TCS controlada con placebo (CHRONOS) en Dermatitis Atópica, pacientes expuestos a 300 mg cada dos semanas o 300 mg una vez a la semana, con o sin corticosteroides tópicos, hasta por 16 semanas.

<sup>b</sup> En los estudios clínicos, los casos de herpes simple fueron mucocutáneos, generalmente de gravedad leve a moderada, y no incluye eczema herpético. Los casos de eccema herpético fueron reportados por separado y la incidencia fue numéricamente más baja en los pacientes tratados con Dupixent® en comparación con el placebo.

Adolescentes

La seguridad de Dupixent® se evaluó en un estudio de 250 pacientes de 12 a 17 años de edad con dermatitis atópica de moderada a severa (AD-1526). El perfil de seguridad de Dupixent® en estos pacientes en seguimiento hasta la semana 16 fue similar al perfil de seguridad de los estudios realizados en adultos con dermatitis atópica.

La seguridad a largo plazo de Dupixent® fue evaluada en un estudio de extensión abierto en pacientes entre 12 y 17 años de edad con dermatitis atópica de moderada a severa (AD-1434.) El perfil de seguridad de Dupixent® en pacientes en seguimiento hasta la semana 52 fue similar al perfil de seguridad observado en la semana 16 en el estudio AD-1526. El perfil de seguridad a largo plazo de Dupixent® observado en adolescentes fue consistente con el observado en adultos con dermatitis atópica.

Asma

Se evaluó un total de 2888 pacientes adolescentes y adultos con asma de moderada a grave en 3 estudios aleatorizados, controlados con placebo, multicéntricos de 24 a 52 semanas de duración (DRI12544, QUEST y VENTURE). De estos, 2678 tenían antecedentes de 1 o más exacerbaciones graves el año previo a la inscripción, a pesar del uso habitual de corticosteroides inhalados de medio a alto más un controlador adicional de (DRI12544 y QUEST). Se inscribió un total de 210 pacientes con asma dependiente de corticosteroides orales que recibían una dosis alta de corticosteroides inhalados más hasta dos controladores adicionales (VENTURE). La población de seguridad (DRI12544 y QUEST) tenía una media de edad de 48,1 años, el 63,4 % era de sexo femenino, el 81,9 % era de raza blanca, el 12,5 % eran asiáticos, el 4,4 % era de raza negra, el 76,9 % informó infecciones atópicas comórbidas tales como, rinitis alérgica (67,5 %), conjuntivitis alérgica (14,5 %), rinosinusitis crónica (17,3 %), poliposis nasal (12,3 %), dermatitis atópica (9,7 %) y alergia a los alimentos (8,5 %). Dupixent® 200 mg o de 300 mg se administró por vía subcutánea cada dos semanas, tras una dosis inicial de 400 mg o 600 mg, respectivamente.

En los estudios DRI12544 y QUEST, la proporción de pacientes que suspendieron el tratamiento debido a eventos adversos fue del 3,2 % del grupo de 200 mg de Dupixent® Q2W, del 6,1 % del grupo de 300 mg de Dupixent® Q2W y del 4,3 % del grupo de placebo.

La tabla 4 resume las reacciones adversas que se produjeron con una frecuencia de al menos el 3 % de los pacientes tratados con Dupixent® y a mayor velocidad que en sus respectivos grupos de comparador en los estudios DRI12544 y QUEST.

La frecuencia de las reacciones adversas se describe en la siguiente convención: Muy frecuente ≥10 %; frecuente ≥1 y ≤10 %; poco frecuente ≥0,1 y <1 %, rara ≥0,01 y <0,1 %; muy rara <0,01 %; se desconoce \*(no puede estimarse según los datos disponibles).

Tabla 4. Reacciones adversas que se produjeron en  $\geq 3$  % de los grupos de Dupixent® en DRI12544 y QUEST

| Reacción adversa                    | DRI12544 y QUEST                         |                                          |                           |
|-------------------------------------|------------------------------------------|------------------------------------------|---------------------------|
|                                     | Dupixent<br>200 mg Q2W<br>N=779<br>n (%) | Dupixent<br>300 mg Q2W<br>N=788<br>n (%) | Placebo<br>N=792<br>n (%) |
| Eritema en el lugar de la inyección | 97 (12,5 %)                              | 132 (16,8 %)                             | 47 (5,9 %)                |
| Edema en el lugar de la inyección   | 27 (3,5 %)                               | 48 (6,1 %)                               | 8 (1,0 %)                 |
| Prurito en el lugar de la inyección | 31 (4,0 %)                               | 43 (5,5 %)                               | 9 (1.1%)                  |

Tabla 5. Lista de reacciones adversas n estudios clínicos de asma

| Sistema de clase de órgano                                             | Frecuencia    | Reacción adversa                         |
|------------------------------------------------------------------------|---------------|------------------------------------------|
| <i>Trastornos generales y afecciones en el lugar de administración</i> | Muy frecuente | Eritema en el sitio de inyección (14,6%) |
|                                                                        | Frecuente     | Edema en el sitio de inyección (4,8%)    |
|                                                                        | Frecuente     | Prurito en el sitio de inyección (4,7%)  |

Descripción de las reacciones adversas seleccionadas:

Hipersensibilidad

Se informó un caso de reacción de la enfermedad del suero y un caso de reacción similar de la enfermedad del suero, ambos considerados graves, en el programa de desarrollo de la dermatitis atópica después de la administración de Dupixent®. Se informó un caso de anafilaxia después de la administración de Dupixent en el programa de desarrollo del asma.

Eosinófilos

Los pacientes tratados con Dupixent® presentaron un mayor aumento inicial medio con respecto al basal en el recuento de eosinófilos en comparación con los pacientes tratados con placebo. Los recuentos de eosinófilos disminuyeron a los niveles casi basales durante el tratamiento del estudio, La incidencia de eosinofilia emergente al tratamiento ( $\geq 500$  células/mcL) fue similar en los grupos de Dupixent® y de placebo. Se informó eosinofilia emergentes al tratamiento ( $\geq 5.000$  células/mcL) en  $<2$  % de los pacientes tratados con Dupixent® y  $<0,5$  % en pacientes tratados con placebo.

Infecciones

En dermatitis atópica y asma, la tasa de infecciones graves fue similar entre los pacientes tratados con Dupixent® y los tratados con placebo.



No se observó un aumento en la incidencia general de infecciones o infecciones graves con Dupixent® en comparación con placebo en estudios clínicos de dermatitis atópica. Se informaron infecciones graves en el 0,5 % de los pacientes tratados con Dupixent® y en el 1,0 % de los pacientes tratados con placebo, en estudios clínicos con monoterapia de 16 semanas. Se informaron infecciones graves en el 0,2 % de los pacientes tratados con Dupixent® y en el 0,6 % de los pacientes tratados con placebo, en el estudio CHRONOS de 52 semanas.

No se observó ningún aumento en la incidencia global de infecciones con Dupixent® en comparación con el placebo en el grupo de seguridad para estudios clínicos de asma. En el grupo de seguridad de 24 semanas, se notificaron infecciones graves en el 1,0% de los pacientes tratados con Dupixent® y en el 1,1% de los pacientes tratados con placebo. En el estudio QUEST de 52 semanas, se notificaron infecciones graves en el 1,3% de los pacientes tratados con Dupixent® y en el 1,4% de los pacientes tratados con placebo.

#### Inmunogenicidad

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

Aproximadamente 5 % de los pacientes con dermatitis atópica o asma que recibieron Dupixent® 300 mg cada dos semanas durante 52 semanas desarrolló anticuerpos contra el fármaco (anti-drug antibody, ADA) a dupilumab; aproximadamente 2 % mostró respuestas de ADA persistentes y de aproximadamente el 2 % tuvieron anticuerpos neutralizantes.

Aproximadamente el 9 % de los pacientes con asma que recibieron Dupixent® 200 mg cada dos semanas durante 52 semanas presentaron anticuerpos contra dupilumab; aproximadamente el 4 % mostró respuestas de ADA persistentes y aproximadamente el 4 % tuvo anticuerpos neutralizantes.

Aproximadamente el 4 % de los pacientes con dermatitis atópica o asma en los grupos de placebo en los estudios de 52 semanas fueron positivos para anticuerpos contra Dupixent®; aproximadamente el 2 % mostró respuestas de ADA persistentes y aproximadamente el 1 % tuvo anticuerpos neutralizantes.

En general, las respuestas de ADA no estuvieron asociadas con impacto en la exposición, la seguridad, o la eficacia de Dupixent®. Menos del 0,6 % de los pacientes que recibieron Dupixent® 300 mg dos veces por semana y menos del 1% de los pacientes que recibieron Dupixent® 200 mg dos veces por semana, presentó respuestas de ADA de títulos más altos, asociadas con disminución de la exposición y la eficacia. Además, hubo un paciente con enfermedad del suero y uno con reacción similar a la enfermedad del suero (< 0,1 %) asociado con altos niveles de ADA.

La incidencia observada de respuestas de ADA y actividad neutralizante persistentes, en el ensayo, depende en mayor medida de la sensibilidad y especificidad del ensayo usado. Además, la incidencia observada de la positividad de anticuerpos en un ensayo puede ser influenciada por varios factores, entre ellos, la metodología del ensayo, el manejo de la muestra, el tiempo de recolección de la muestra, los medicamentos concomitantes y el estado de la enfermedad subyacente del paciente en particular. Por estos motivos, la comparación de la incidencia de los anticuerpos contra Dupixent® y la incidencia de los anticuerpos contra otros productos puede ser engañosa.

#### Nuevas interacciones

Vacunas de virus vivos:

Acta No. 16 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

Dupixent® no se ha estudiado con vacunas de virus vivos. No se deben administrar vacunas de virus vivos junto con Dupixent®.

Vacunas inactivadas:  
Se evaluaron las respuestas inmunitarias a la vacunación en un estudio donde se trataron pacientes con dermatitis atópica una vez por semana durante 16 semanas con 300 mg de dupilumab. Después de 12 semanas de administración de dupilumab, se vacunó a los pacientes con una vacuna Tdap (dependiente de los linfocitos T, Adacel®) y con una vacuna antimeningocócica de polisacáridos (independiente de los linfocitos T, Menomune®), y se evaluaron las respuestas inmunitarias 4 semanas después. Las respuestas de los anticuerpos a la vacuna antitetánica y a la vacuna antimeningocócica de polisacáridos fueron similares en pacientes tratados con dupilumab y con placebo. No se observaron interacciones adversas entre cualquiera de las vacunas inactivadas y dupilumab en el estudio.

Interacciones con sustratos para CYP450:  
En un estudio clínico de pacientes con dermatitis atópica, se evaluaron los efectos de dupilumab en la farmacocinética de los sustratos de CYP. Los datos recopilados de este estudio no indicaron un efecto clínicamente relevante de dupilumab en la actividad de CYP1A2, CYP3A, CYP2C19, CYP2D6 o CYP2C9.

Uso con otros medicamentos para el tratamiento del asma:  
No se espera un efecto de dupilumab en la farmacocinética de los medicamentos administrados conjuntamente. Con base en el análisis de la población, los medicamentos comúnmente administrados conjuntamente no tuvieron ningún efecto sobre la farmacocinética de dupilumab en pacientes con asma moderada a grave.

**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

**3.4.2.4      KADCYLA® POLVO PARA CONCENTRADO PARA SOLUCION  
PARA INFUSIÓN 100 MG/VIAL  
KADCYLA® POLVO PARA CONCENTRADO PARA SOLUCION  
PARA INFUSIÓN 160 MG/VIAL**

Expediente     : 20058197 / 20064940  
Radicado       : 20191152637 / 20191152648  
Fecha           : 09/08/2019  
Interesado     : Productos Roche S.A.

Composición:  
Cada vial contiene 100mg de Trastuzumab Emtansina  
Cada vial contiene 160mg de Trastuzumab Emtansina

Forma farmacéutica: Polvo liofilizado para reconstituir a solución inyectable

Indicaciones:  
Cáncer de seno metastásico (mbc)- kadcyla (trastuzumab emtansina / t-dm1), en monoterapia, está indicado para el tratamiento de pacientes con cáncer de mama her2-positivo metastásico o localmente avanzado, que hayan recibido tratamiento previo con trastuzumab y un taxano.

Contraindicaciones:

Acta No. 16 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Para el expediente 20058197

Nuevas advertencias y precauciones:

Los pacientes tratados con kadcyla han de presentar un estado tumoral her2-positivo confirmado mediante una prueba de sobreexpresión de her2 o amplificación génica.

#### Toxicidad pulmonar

En estudios clínicos con kadcyla se han descrito casos de enfermedad pulmonar intersticial (epi), neumonitis inclusive, que en algunos casos dieron lugar a un síndrome de dificultad respiratoria aguda o tuvieron un desenlace mortal (v. 2.6 reacciones adversas). Entre los signos y síntomas se hallan disnea, tos, fatiga e infiltrado pulmonar. Se recomienda suspender definitivamente el tratamiento con kadcyla en los pacientes diagnosticados de epi o neumonitis.

Los pacientes con disnea en reposo a causa de complicaciones neoplásicas o de comorbilidad pueden correr un mayor riesgo de sufrir un episodio pulmonar.

#### Hepatotoxicidad

Durante el tratamiento con kadcyla en estudios clínicos se ha descrito hepatotoxicidad, sobre todo en la forma de elevación de las transaminasas séricas (grado 1-4) (v. 2.6 reacciones adversas). Las elevaciones de las transaminasas fueron transitorias por lo general con elevación máxima en el día 8 después de terapia y recuperación posterior al grado 1 o menos antes del próximo ciclo. También se ha observado un efecto acumulativo de kadcyla sobre las transaminasas. Los pacientes con transaminasas elevadas mejoraron a 1 grado o normal dentro de 30 días de la última dosis de kadcyla en la mayoría de los casos. Se han notificado graves trastornos hepatobiliares, incluyendo hiperplasia nodular regenerativa (hnr) del hígado y algunas de ellas con un resultado fatal debido a la lesión hepática inducida por fármacos en pacientes tratados con kadcyla en los estudios clínicos. Los casos observados pueden haber sido confundidos por comorbilidades y/o medicaciones concomitantes con potencial hepatotóxico conocido.

La función hepática debe controlarse antes del inicio del tratamiento y cada dosis de kadcyla. Las reducciones de dosis o discontinuación por incremento de las transaminasas séricas y bilirrubina total se especifican en la sección 2.2 posología y forma de administración.

No se ha estudiado kadcyla en pacientes con transaminasas séricas  $>2.5$  veces el Isn o de bilirrubina total  $>1.5$  veces el Isn antes de comenzar el tratamiento. Se suspenderá definitivamente el tratamiento con kadcyla en los pacientes con las transaminasas séricas  $>3$  veces el Isn y bilirrubina total concomitante  $>2$  veces el Isn.

En muestras de biopsias hepáticas se han identificado algunos casos de hiperplasia nodular regenerativa (hnr) en pacientes tratados con kadcyla. La hnr es una enfermedad hepática muy infrecuente, caracterizada por una transformación benigna generalizada del parénquima hepático en pequeños nódulos regenerativos. La hnr puede causar hipertensión portal no cirrótica. El diagnóstico de hnr solamente puede confirmarse mediante un análisis histopatológico. La posibilidad de hnr debe considerarse en todos los pacientes con síntomas clínicos de hipertensión portal y/o cirrosis-como el patrón visto en la exploración de la tomografía computada (ct) del hígado pero con cifras normales de transaminasas y no otras manifestaciones de cirrosis. Ante un diagnóstico de hnr, el tratamiento con kadcyla ha de suspenderse definitivamente.

Kadcyla no se ha estudiado en pacientes con insuficiencia hepática grave. El tratamiento de pacientes con insuficiencia hepática debe instaurarse con precaución, debido a la conocida hepatotoxicidad observada con kadcyla.

#### Disfunción ventricular izquierda

Los pacientes tratados con kadcyla corren un riesgo mayor de sufrir una disfunción ventricular izquierda. Se ha observado una fracción de eyección ventricular izquierda  $<40\%$  en pacientes

Acta No. 16 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



tratados con kadcyla; por lo tanto, la insuficiencia cardíaca congestiva sintomática es un riesgo potencial. Se deben realizar pruebas estándar de la función cardíaca (ecocardiografía o ventriculografía isotópica [muga]) antes de iniciar el tratamiento con kadcyla y periódicamente después (por ejemplo: cada tres meses). No se ha estudiado el tratamiento con kadcyla en pacientes con una fevi <50%, previo a la iniciación del tratamiento. Directrices específicas sobre modificaciones de la dosis y retirada del tratamiento se hallan en 2.2 posología y forma de administración: modificación de la dosis.

#### Reacciones relacionadas con la infusión

No se ha estudiado el tratamiento con kadcyla en pacientes en los que se había suspendido definitivamente la administración de trastuzumab a causa de reacciones relacionadas con la infusión (rri). No se recomienda el tratamiento con kadcyla en tales pacientes.

En los estudios clínicos con kadcyla se han descrito rri, caracterizadas por uno o más de los síntomas siguientes: rubefacción, escalofríos, pirexia, disnea, hipotensión, sibilancias, broncoespasmos y taquicardia. En general, estos síntomas no fueron graves (v. 2.6 reacciones adversas). En la mayoría de los pacientes, estas reacciones se habían resuelto al cabo de algunas horas o un día de acabada la infusión. En pacientes con rri graves debe interrumpirse el tratamiento con kadcyla. En el caso de una rri potencialmente mortal, debe suspenderse definitivamente el tratamiento con kadcyla (v. 2.2 posología y forma de administración: modificación de la dosis).

#### Reacciones de hipersensibilidad

Se debe vigilar estrechamente a los pacientes para detectar posibles reacciones de hipersensibilidad, sobre todo durante la primera infusión. En los estudios clínicos con kadcyla se han observado graves reacciones alérgicas o anafilácticas a la infusión. Se debe disponer de los medicamentos y el equipamiento para emergencias necesarios para tratar inmediatamente tales reacciones.

#### Trombocitopenia

Se ha descrito trombocitopenia o disminución del recuento de plaquetas en pacientes tratados con kadcyla en los estudios clínicos. La mayoría de ellos presentaba episodios de trombocitopenia de grado 1 o 2 ( $\geq 50.000/\text{mm}^3$ ), alcanzándose el nadir en el día 8 y mejorando en general hasta un grado 0 o 1 ( $\geq 75.000/\text{mm}^3$ ) en la siguiente dosis prevista. En los ensayos clínicos, la incidencia y la gravedad de la trombocitopenia fueron mayores entre los pacientes asiáticos.

Se han descrito casos de episodios hemorrágicos con un desenlace fatal. En los ensayos clínicos con kadcyla se han notificado casos graves de episodios hemorrágicos, incluida hemorragia del snc; estos acontecimientos adversos no estaban relacionados con la etnia. En algunos de estos casos, los pacientes estaban recibiendo también tratamiento anticoagulante.

Durante el tratamiento con Kadcyla debe vigilarse estrechamente a los pacientes con trombocitopenia ( $\leq 100.000/\text{mm}^3$ ) y a los que estén tomando anticoagulantes. Se recomienda controlar el recuento plaquetario antes de cada dosis de Kadcyla. No se ha estudiado Kadcyla en pacientes con un recuento  $\leq 100.000/\text{mm}^3$  antes de empezar el tratamiento. Si la cifra de plaquetas cae hasta un grado 3 o superior ( $< 50.000/\text{mm}^3$ ), no se debe administrar Kadcyla hasta que retorne al grado 1 ( $\geq 75.000/\text{mm}^3$ ).

#### Neurotoxicidad

En los estudios clínicos con kadcyla se ha descrito neuropatía periférica, sobre todo de grado 1 y predominantemente sensorial.



En caso de neuropatía periférica de grado 3 o 4, el tratamiento con kadcyla debe suspenderse temporalmente hasta la resolución de los síntomas o hasta que descienda a un grado ?2. Se mantendrá una vigilancia clínica sistemática de signos y síntomas de neurotoxicidad.

#### Extravasación

En los estudios clínicos con kadcyla se han observado reacciones secundarias a una extravasación.

Por lo general, estas reacciones fueron leves y consistieron en eritema, dolor a la palpación, dolor o tumefacción en el lugar de la infusión. Estas reacciones se produjeron más frecuentemente dentro de las 24 horas siguientes a la infusión. Hasta el momento no se conoce ningún tratamiento específico para la extravasación de kadcyla. El lugar de la infusión debe vigilarse estrechamente para detectar si se produce una infiltración subcutánea durante la administración del medicamento.

#### Embarazo y lactancia:

##### Embarazo

No se han realizado estudios de kadcyla en mujeres embarazadas. Tampoco se han realizado estudios de toxicidad en la reproducción y el desarrollo con kadcyla.

Si se administra a una mujer embarazada, trastuzumab, un componente de kadcyla, puede causar daños al feto o su muerte. Tras la comercialización se han notificado casos de oligohidramnios, algunos asociados a hipoplasia pulmonar mortal, en embarazadas tratadas con trastuzumab. Los resultados de estudios en animales de la maitansina, entidad química estrechamente relacionada del mismo grupo de maitansinoides que dm1, sugieren que dm1, el componente farmacológico de kadcyla con efecto citotóxico por inhibición microtubular, podría ser teratígeno y potencialmente embriotóxico.

No se recomienda administrar kadcyla a embarazadas. Las mujeres que puedan quedar embarazadas deben consultar a su médico, y se les advertirá sobre la posibilidad de daño fetal. Si se trata con kadcyla a una mujer embarazada, se recomienda una vigilancia estrecha por un equipo multidisciplinar.

##### Mujeres en edad de procrear

A las mujeres en edad de procrear se les debe aconsejar que utilicen un método anticonceptivo eficaz durante el tratamiento con kadcyla y al menos los 7 primeros meses tras su terminación.

##### Lactancia

No se sabe si kadcyla pasa a la leche materna humana. Dado que muchos medicamentos se excretan con la leche materna y considerando el riesgo de reacciones adversas graves para los lactantes, es preciso interrumpir la lactancia antes de comenzar el tratamiento con kadcyla. Al cabo de 7 meses de concluido el tratamiento puede empezar de nuevo la lactancia materna.

##### Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No se han llevado a cabo estudios sobre los efectos de kadcyla en la capacidad de conducir vehículos y utilizar maquinaria.

##### Para el expediente 20064940

Kadcyla está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida al trastuzumab emtansina (t-dm1) o a cualquiera de sus excipientes. Precauciones y advertencias: los pacientes tratados con kadcyla han de presentar un estado tumoral her2-positivo confirmado mediante una prueba de sobreexpresión de her2 o amplificación génica. Toxicidad pulmonar:

Acta No. 16 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



en estudios clínicos con kadcyla se han descrito casos de enfermedad pulmonar intersticial (epi), neumonitis inclusive, que en algunos casos dieron lugar a un síndrome de dificultad respiratoria aguda o tuvieron un desenlace mortal. Entre los signos y síntomas se hallan disnea, tos, fatiga e infiltrado pulmonar. Se recomienda suspender definitivamente el tratamiento con kadcyla en los pacientes diagnosticados de epi o neumonitis. Los pacientes con disnea en reposo a causa de complicaciones neoplásicas o de comorbilidad pueden correr un mayor riesgo de sufrir un episodio pulmonar. Hepatotoxicidad: durante el tratamiento con kadcyla en estudios clínicos se ha descrito hepatotoxicidad, sobre todo en la forma de elevación de las transaminasas séricas (transaminitis de grado 1-4). Las elevaciones de las transaminasas fueron transitorias por lo general. Se ha observado un efecto acumulativo de kadcyla sobre las transaminasas, pero los valores se recuperaron en general tras la retirada de kadcyla. Se han notificado graves trastornos hepatobiliares en pacientes tratados con kadcyla en los estudios clínicos. En el momento de la notificación no estaba clara la relación de los trastornos hepatobiliares graves con kadcyla. Antes de empezar el tratamiento y antes de cada dosis de kadcyla debe controlarse la función hepática. No se ha estudiado kadcyla en pacientes con cifras de transaminasas séricas  $>2,5$  veces el Isn o de bilirrubina total  $>1,5$  veces el Isn antes de comenzar el tratamiento. Se suspenderá definitivamente el tratamiento con kadcyla en los pacientes con las transaminasas séricas  $>3$  veces el Isn y cifras concomitantes de bilirrubina total  $>2$  veces el Isn. La reducción posológica o la suspensión del tratamiento por elevación de las transaminasas séricas y de la bilirrubina total se describen en posología y forma de administración: modificación de la dosis. En muestras de biopsias hepáticas se han identificado algunos casos de hiperplasia nodular regenerativa (hnr). La hnr es una enfermedad hepática muy infrecuente, caracterizada por una transformación benigna generalizada del parénquima hepático en pequeños nódulos regenerativos. La hnr puede causar hipertensión portal no cirrótica. El diagnóstico de hnr solamente puede confirmarse mediante un análisis histopatológico. La posibilidad de hnr debe considerarse en todos los pacientes con síntomas clínicos de hipertensión portal, pero con cifras normales de transaminasas y sin signos de cirrosis. Ante un diagnóstico de hnr, el tratamiento con kadcyla ha de suspenderse definitivamente. Disfunción ventricular izquierda: los pacientes tratados con kadcyla corren un riesgo mayor de sufrir una disfunción ventricular izquierda. Se ha observado una fracción de eyección ventricular izquierda  $<40\%$  en pacientes tratados con kadcyla; por lo tanto, la insuficiencia cardíaca congestiva sintomática es un riesgo potencial. Se deben realizar pruebas estándar de la función cardíaca (ecocardiografía o ventriculografía isotópica [muga]) antes de iniciar el tratamiento con kadcyla y periódicamente después (por ejemplo: cada tres meses). No se ha estudiado el tratamiento con kadcyla en pacientes con una fevi  $<50\%$ , previo a la iniciación del tratamiento.

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:

Cáncer de seno metastásico (MBC)-Kadcyla (Trastuzumab Emtansina/T-DM1), en monoterapia, está indicado para el tratamiento de pacientes con cáncer de mama her2-positivo metastásico o localmente avanzado, que hayan recibido tratamiento previo con trastuzumab y un taxano.

Kadcyla, en monoterapia, está indicado para el tratamiento adyuvante de pacientes adultos con cáncer de mama incipiente HER2- positivo que presentan un tumor residual, en la mama o en ganglios linfáticos, después del tratamiento sistémico preoperatorio con una terapia dirigida contra HER2.

**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 si bien los resultados del estudio muestran una tendencia favorable en sobrevida global de relevancia clínica, es necesario anotar que

Acta No. 16 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



por ser un estudio abierto, tiene alto riesgo de sesgo de realización y de medición, lo que se une a un deterioro en las evaluaciones de calidad de vida. Por lo anterior, la Sala considera que el interesado debe allegar información con mayor tiempo de seguimiento, que permita establecer un balance beneficio/riesgo con mayor certidumbre.

De la misma manera, el interesado debe explicar si el deterioro de la calidad de vida está asociado con heterogeneidad en el metabolismo de la Emtansina, aspecto importante para precisar en aquellas pacientes que pueden tener un mejor beneficio sin deteriorar su calidad de vida.

Esto se encuentra en consistencia con una de las conclusiones presentadas en una de las publicaciones del estudio soporte que señala que “puede ser necesario un seguimiento adicional para determinar si la terapia adyuvante con trastuzumab, Emtansina tiene un efecto en la sobrevida global”.

**3.4.2.5 ORENCIA® 250 MG - POLVO LIOFILIZADO PARA SOLUCION  
INYECTABLE INTRAVENOSA  
ORENCIA® SOLUCION INYECTABLE PARA ADMINISTRACION  
SUBCUTÁNEA 125 MG/ML**

Expediente : 19976227 / 20041743  
Radicado :  
20181236066 / 20191153153  
20181236070 / 20191153069  
Fecha : 09/08/2019  
Interesado : Bristol-Myers Squibb de Colombia S.A.

Composición:  
Cada vial contiene 262.5mg de Abatacept  
Cada jeringa prellenada contiene 125mg de Abatacept

Forma farmacéutica:  
Polvo liofilizado para reconstituir a solución inyectable.  
Solución inyectable.

Indicaciones:  
Para el expediente 19976227  
Artritis reumatoide

Orencia, en combinación con metotrexato, está indicado para:

El tratamiento de la artritis reumatoide (ar) activa de moderada a grave en pacientes adultos con respuesta inadecuada a un tratamiento previo con uno o más fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (fames) incluyendo metotrexato (mtx) o un inhibidor del factor de necrosis tumoral (tnf)-alfa.

El tratamiento de la enfermedad progresiva y con alta actividad en pacientes adultos con artritis reumatoide. Puede ser utilizado en monoterapia cuando el tratamiento con metotrexato es inadecuado

Se ha demostrado una reducción en la progresión del daño articular y una mejoría de la función física durante el tratamiento con abatacept en combinación con metotrexato.

Acta No. 16 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



## Artritis idiopática juvenil poliarticular

Orencia en combinación con metotrexato está indicado para el tratamiento de la artritis idiopática juvenil poliarticular (aij) activa de moderada a grave, en pacientes pediátricos de 6 años o más que han presentado una respuesta inadecuada a otros fármacos incluyendo al menos un inhibidor del tnfr.

Para el expediente 20041743  
Artritis reumatoide

Orencia, en combinación con metotrexato, está indicado para:

-el tratamiento de la artritis reumatoide (ar) activa de moderada a grave en pacientes adultos con respuesta inadecuada a un tratamiento previo con uno o más fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (fames) incluyendo metotrexato (mtx) o un inhibidor del factor de necrosis tumoral (tnf)-alfa.

-el tratamiento de la enfermedad progresiva y con alta actividad en pacientes adultos con artritis reumatoide. Puede ser utilizado en monoterapia cuando el tratamiento con metotrexato es inadecuado

Se ha demostrado una reducción en la progresión del daño articular y una mejoría de la función física durante el tratamiento con abatacept en combinación con metotrexato.

### Limitaciones importantes de uso

Orencia® no debe administrarse concomitantemente con antagonistas del tnfr. No se recomienda administrar orencia® concomitantemente con otros tratamientos biológicos de la artritis reumatoidea (ar), como la anakinra.

### Contraindicaciones:

Para el expediente 19976227

Orencia® no debe administrarse a pacientes con hipersensibilidad demostrada a orencia® o a alguno de sus componentes

### Precauciones y advertencias:

No se recomienda el tratamiento concomitante con orencia y un antagonista del tnfr (antagonistas del factor de necrosis tumoral).

Se puede producir anafilaxis o reacciones anafilactoides luego de la primera infusión, las cuales pueden ser potencialmente mortales. En la experiencia posterior a la comercialización del producto, se informó un caso de anafilaxis fatal luego de la primera infusión de orencia. Otras reacciones potencialmente asociadas con hipersensibilidad al fármaco, tales como hipotensión, urticaria y disnea, se produjeron, cada una, en menos del 0,9% de los pacientes tratados con orencia. Si se produce una reacción anafiláctica u otra reacción alérgica seria, se debe interrumpir de inmediato la administración de orenciae instituir la terapia adecuada, y se debe discontinuar el uso de orencia de manera permanente.

Los médicos deben tener precaución cuando consideren tratar con orencia a pacientes con antecedentes de infecciones recurrentes, afecciones de base que pudieran predisponer a las infecciones, o infecciones crónicas, latentes o localizadas. No debe ser administrado a pacientes con infecciones graves como sepsis, abscesos, tuberculosis e infecciones oportunistas.

Antes de iniciar el tratamiento con orencia para detectar la presencia de tuberculosis latente a través de una prueba cutánea de la tuberculina. Orencia no ha sido estudiado en pacientes

Acta No. 16 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



con un análisis de detección de la tuberculosis positivo, y se desconoce la seguridad de orencia en pacientes con tuberculosis latente. Los pacientes con un análisis de detección de la tuberculosis positivo deben ser tratados de la manera habitual antes de comenzar el tratamiento con orencia se debe evaluar a los pacientes.

Los tratamientos antirreumáticos fueron asociados con la reactivación de la hepatitis b. Por lo tanto, se deben realizar análisis de detección de hepatitis viral de acuerdo con las directrices publicadas antes de comenzar el tratamiento con orencia.

No se deben administrar vacunas vivas atenuadas concurrentemente con orencia sobre la base de su mecanismo de acción, orencia podría inactivar la eficacia de algunas vacunas. O dentro de los tres meses posteriores a la finalización del tratamiento. Se recomienda que los pacientes con artritis idiopática juvenil tengan actualizadas sus vacunas de acuerdo con las directivas de vacunación vigentes, antes de comenzar el tratamiento con orencia.

El tratamiento con orencia en pacientes con artritis reumatoidea y epoc debe administrarse con precaución y se deberá monitorear a los pacientes para detectar signos de empeoramiento de la afección respiratoria.

Existe la posibilidad de que los fármacos que inhiben la activación de las células t, incluido orencia, afecten las defensas del huésped contra las infecciones, debido a que las células t participan en las respuestas inmunitarias celulares.

Para el expediente 20041743

**Contraindicaciones:**

Orenia® no debe administrarse a pacientes con hipersensibilidad demostrada a orencia® o a alguno de sus componentes.

**Precauciones y advertencias:**

No se recomienda el tratamiento concomitante con orencia y un antagonista del tnf (antagonistas del factor de necrosis tumoral).

Se puede producir anafilaxis o reacciones anafilactoides luego de la primera infusión, las cuales pueden ser potencialmente mortales. En la experiencia posterior a la comercialización del producto, se informó un caso de anafilaxis fatal luego de la primera infusión de orencia. Otras reacciones potencialmente asociadas con hipersensibilidad al fármaco, tales como hipotensión, urticaria y disnea, se produjeron, cada una, en menos del 0,9% de los pacientes tratados con orencia. Si se produce una reacción anafiláctica u otra reacción alérgica seria, se debe interrumpir de inmediato la administración de orencia e instituir la terapia adecuada, y se debe discontinuar el uso de orencia de manera permanente.

Los médicos deben tener precaución cuando consideren tratar con orencia a pacientes con antecedentes de infecciones recurrentes, afecciones de base que pudieran predisponer a las infecciones, o infecciones crónicas, latentes o localizadas. No debe ser administrado a pacientes con infecciones graves como sepsis, abscesos, tuberculosis e infecciones oportunistas.

Antes de iniciar el tratamiento con orencia para detectar la presencia de tuberculosis latente a través de una prueba cutánea de la tuberculina. Orenia no ha sido estudiado en pacientes con un análisis de detección de la tuberculosis positivo, y se desconoce la seguridad de orencia en pacientes con tuberculosis latente. Los pacientes con un análisis de detección de la tuberculosis positivo deben ser tratados de la manera habitual antes de comenzar el tratamiento con orencia se debe evaluar a los pacientes.

Acta No. 16 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Los tratamientos antirreumáticos fueron asociados con la reactivación de la hepatitis b. Por lo tanto, se deben realizar análisis de detección de hepatitis viral de acuerdo con las directrices publicadas antes de comenzar el tratamiento con orenca.

No se deben administrar vacunas vivas atenuadas concurrentemente con orenca sobre la base de su mecanismo de acción, orenca podría inactivar la eficacia de algunas vacunas. O dentro de los tres meses posteriores a la finalización del tratamiento. Se recomienda que los pacientes con artritis idiopática juvenil tengan actualizadas sus vacunas de acuerdo con las directivas de vacunación vigentes, antes de comenzar el tratamiento con orenca.

El tratamiento con orenca en pacientes con artritis reumatoidea y epoc debe administrarse con precaución y se deberá monitorear a los pacientes para detectar signos de empeoramiento de la afección respiratoria.

Existe la posibilidad de que los fármacos que inhiben la activación de las células t, incluido orenca, afecten las defensas del huésped contra las infecciones, debido a que las células t participan en las respuestas inmunitarias celulares.

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2019005612 y el Auto No. 2019005613 respectivamente, emitidos mediante Acta No. 02 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
- Inserto versión Marzo 2019 (Rev. Julio 2019)
- Información para prescribir versión Marzo 2019 (Rev. Julio 2019)

Nuevas indicaciones:

Orenca IV 250 mg:

Artritis Reumatoidea

Orenca, en combinación con metotrexato, está indicado para:

-el tratamiento de la artritis reumatoide (AR) activa de moderada a grave en pacientes adultos con respuesta inadecuada a un tratamiento previo con uno o más fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FAMES) incluyendo metotrexato (MTX) o un inhibidor del factor de necrosis tumoral (TNF)-alfa.

-el tratamiento de la enfermedad progresiva y con alta actividad en pacientes adultos con artritis reumatoide. Puede ser utilizado en monoterapia cuando el tratamiento con metotrexato es inadecuado. Se ha demostrado una reducción en la progresión del daño articular y una mejoría de la función física durante el tratamiento con abatacept en combinación con metotrexato.

Artritis Idiopática Juvenil Poliarticular

Orenca en combinación con metotrexato está indicado para el tratamiento de la artritis idiopática juvenil poliarticular (AIJ) activa de moderada a grave, en pacientes pediátricos de 6 años o más que han presentado una respuesta inadecuada a otros FAMES incluyendo al menos un inhibidor del TNF.

Artritis Psoriásica del Adulto (APs)

Orenca está indicado para el tratamiento de la artritis psoriásica activa (APs) en adultos cuando la respuesta al tratamiento previo con drogas modificadoras de la artritis reumatoidea (FAMES) ha sido inadecuado. Orenca puede usarse con o sin FAMES no biológicos.

Orenca SC 125 mg/mL:

Artritis reumatoide

Acta No. 16 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Orencia, en combinación con metotrexato, está indicado para:

-el tratamiento de la artritis reumatoide (AR) activa de moderada a grave en pacientes adultos con respuesta inadecuada a un tratamiento previo con uno o mas fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FAMES) incluyendo metotrexato (MTX) o un inhibidor del factor de necrosis tumoral (TNF)-alfa.

-el tratamiento de la enfermedad progresiva y con alta actividad en pacientes adultos con artritis reumatoide. Puede ser utilizado en monoterapia cuando el tratamiento con metotrexato es inadecuado.

Se ha demostrado una reducción en la progresión del daño articular y una mejoría de la función física durante el tratamiento con abatacept en combinación con metotrexato.

**Artritis Psoriásica del Adulto (APs)**

Orencia está indicado para el tratamiento de la artritis psoriásica activa (APs) en adultos cuando la respuesta al tratamiento previo con drogas modificadoras de la artritis reumatoidea (FAMES) ha sido inadecuado. Orencia puede usarse con o sin FAMES no biológicos.

**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, 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, así:

- **Modificación de indicaciones**
- **Inserto versión Marzo 2019 (Rev. Julio 2019)**
- **Información para prescribir versión Marzo 2019 (Rev. Julio 2019)**

**Nuevas indicaciones:**

**Orencia IV 250 mg:**

**Artritis Reumatoidea**

Orencia, en combinación con metotrexato, está indicado para:

-El tratamiento de la artritis reumatoide (AR) activa de moderada a grave en pacientes adultos con respuesta inadecuada a un tratamiento previo con uno o más fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FAMES) incluyendo metotrexato (MTX) o un inhibidor del factor de necrosis tumoral (TNF)-alfa.

-El tratamiento de la enfermedad progresiva y con alta actividad en pacientes adultos con artritis reumatoide. Puede ser utilizado en monoterapia cuando el tratamiento con metotrexato es inadecuado. Se ha demostrado una reducción en la progresión del daño articular y una mejoría de la función física durante el tratamiento con abatacept en combinación con metotrexato.

**Artritis Idiopática Juvenil Poliarticular**

Orencia en combinación con metotrexato está indicado para el tratamiento de la artritis idiopática juvenil poliarticular (AIJ) activa de moderada a grave, en pacientes pediátricos de 6 años o más que han presentado una respuesta inadecuada a otros FAMES incluyendo al menos un inhibidor del TNF.

**Artritis Psoriásica del Adulto (APs)**

Orencia está indicado para el tratamiento de la artritis psoriásica activa (APs) en adultos cuando la respuesta al tratamiento previo con drogas modificadoras de la artritis reumatoidea (FAMES) ha sido inadecuado. Orencia puede usarse con o sin FAMES no biológicos.

Acta No. 16 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



#### Orencia SC 125 mg/mL:

##### Artritis reumatoide

Orencia, en combinación con metotrexato, está indicado para:

- el tratamiento de la artritis reumatoide (AR) activa de moderada a grave en pacientes adultos con respuesta inadecuada a un tratamiento previo con uno o mas fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FAMES) incluyendo metotrexato (MTX) o un inhibidor del factor de necrosis tumoral (TNF)-alfa.

- el tratamiento de la enfermedad progresiva y con alta actividad en pacientes adultos con artritis reumatoide. Puede ser utilizado en monoterapia cuando el tratamiento con metotrexato es inadecuado.

Se ha demostrado una reducción en la progresión del daño articular y una mejoría de la función física durante el tratamiento con abatacept en combinación con metotrexato.

##### Artritis Psoriásica del Adulto (APs)

Orencia está indicado para el tratamiento de la artritis psoriásica activa (APs) en adultos cuando la respuesta al tratamiento previo con drogas modificadoras de la artritis reumatoidea (FAMES) ha sido inadecuado. Orencia puede usarse con o sin FAMES no biológicos.

Adicionalmente, la Sala aprueba el inserto versión Marzo 2019 (Rev. Julio 2019) y la información para prescribir versión Marzo 2019 (Rev. Julio 2019).

#### 3.4.2.6 KEYTRUDA® 100 mg

Expediente : 20085509  
Radicado : 20191145368  
Fecha : 30/07/2019  
Interesado : Merck Sharp & Dohme Colombia S.A.S.

##### Composición:

Cada vial por 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.

Keytruda, en combinación con quimioterapia con pemetrexed y platino, está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes con nscl no escamoso, metastásico, sin aberraciones genómicas tumorales de EGFR o ALK.

Acta No. 16 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Keytruda, en combinación con carboplatino y paclitaxel o nab-paclitaxel, está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes con nscl escamoso, metastásico.

Keytruda como monoterapia está indicado para el tratamiento de pacientes con nscl 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 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,

Acta No. 16 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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 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.

Acta No. 16 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 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 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

Acta No. 16 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- Modificación de interacciones
- Inserto versión 052019A
- Información para prescribir versión 052019A

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, 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 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 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.

Cáncer de Cabeza y Cuello

Keytruda, como agente único o en combinación con quimioterapia con platino y 5-fluorouracilo (5-FU), está indicado como tratamiento de primera línea de pacientes con cáncer de células escamosas de cabeza y cuello (HNSCC, por sus siglas en inglés) recurrente o metastásico.

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).

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 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 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

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 insuficiencia suprarrenal (primaria y secundaria) en pacientes que reciben Keytruda. También se ha reportado hipofisitis en pacientes que reciben Keytruda. Monitorear a los pacientes para detectar signos y síntomas de insuficiencia adrenal e hipofisitis

Acta No. 16 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



(incluyendo hipopituitarismo) y excluir otras causas. Administrar corticoides para tratar la insuficiencia suprarrenal y hacer reemplazo hormonal según lo indicado clínicamente, suspender Keytruda en caso de hipofisitis moderada (Grado 2), interrumpir o suspender Keytruda en caso de insuficiencia adrenal o 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

Acta No. 16 de 2019 SEMNMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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.

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<br>2 mg/Kg cada 3 semanas o 10 mg/Kg cada 2 o 3 semanas<br>n=2799 |                |                |                |                |
|------------------------------|----------------------------------------------------------------------------|----------------|----------------|----------------|----------------|
| Reacción Adversa             | Todos los<br>grados (%)                                                    | Grado 2<br>(%) | Grado 3<br>(%) | Grado 4<br>(%) | Grado 5<br>(%) |
| 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              |
| <b>Insuficiencia Adrenal</b> | <b>0.8</b>                                                                 | <b>0.3</b>     | <b>0.3</b>     | <b>&lt;0.1</b> | <b>0</b>       |
| 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 estudios individuales de pacientes con HNSCC tratados con Keytruda como monoterapia (n=909) la incidencia de hipotiroidismo fue de 16.1% (todos los Grados) con 0.3% de Grado 3. En pacientes con HNSCC tratados con Keytruda en combinación con quimioterapia de platino y 5-FU (n=276), la incidencia de hipotiroidismo fue de 15.2%, todos los casos fueron Grado 1 o 2.

† 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 de inicio de insuficiencia suprarrenal fue de 5.3 meses (rango 26 días a 16.6 meses). No se alcanzó la mediana de la duración (rango 4 días a 1.9+ años). La insuficiencia suprarrenal llevó a la discontinuación de Keytruda en 1 (<0.1%) paciente. La insuficiencia suprarrenal se resolvió en 5 pacientes. 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<br>10 mg/Kg cada 2 o 3<br>semanas<br>n=555 |              | Ipilimumab<br>3 mg/Kg cada 3 semanas<br>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<br>2 mg/Kg cada 3 semanas<br>n=178 |                | Quimioterapia<br>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<br>2 o 10 mg/Kg cada<br>3 semanas<br>n=682 |              | Docetaxel<br>75 mg/m² cada<br>3 semanas<br>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%).

|                                                                  | Keytruda + Pemetrexed +<br>Quimioterapia con platino<br>n=405 |               | Placebo + Pemetrexed +<br>Quimioterapia con platino<br>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  
Monoterapia

Los eventos adversos que ocurrieron en los pacientes con carcinoma urotelial, fueron generalmente similares a los que ocurrieron en pacientes con melanoma o NSCLC.

Terapia de Combinación

Acta No. 16 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

En pacientes con HNSCC que recibieron Keytruda más quimioterapia (platino y 5-FU), las reacciones adversas que ocurrieron con una mayor severidad (Grados 3-4) y con una mayor incidencia (diferencia  $\geq 2\%$ ) comparado con cetuximab más quimioterapia (platino y 5FU) fueron: fatiga (7% vs 4.9%), inflamación de la mucosa (10% vs 5%) y estomatitis (8% vs 3.5%).

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  $\geq 3$  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

Nuevas interacciones:

No se ha realizado ningún estudio farmacocinético formal sobre la interacción farmacológica con Keytruda. Dado que pembrolizumab se elimina de la circulación a través de catabolismo, se espera que no haya interacciones metabólicas entre medicamentos.

Se debe evitar el uso de corticoides sistémicos o inmunosupresores antes de iniciar el tratamiento con Keytruda debido a su posible interferencia con la actividad farmacodinámica y la eficacia de Keytruda. Sin embargo, los corticoides sistémicos y otros inmunosupresores pueden utilizarse después de iniciar Keytruda para el tratamiento de reacciones adversas mediadas inmunológicamente. Los corticosteroides también pueden ser usados como pre-medicación, cuando Keytruda se utiliza en combinación con quimioterapia, como profilaxis antiemética y/o para mitigar las reacciones adversas relacionadas con la quimioterapia.

**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 justificar por qué no hace referencia en la indicación a la expresión PDL1 teniendo en cuenta que la respuesta farmacológica es diferente de acuerdo con esta expresión.

3.4.2.7 BLINCYTO® 38,5 mcg/VIAL

Acta No. 16 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Expediente : 20112074  
Radicado : 20191146653  
Fecha : 31/07/2019  
Interesado : Amgen Biotecnologica S.A.S.

Composición:

Cada vial reconstituido (3,08mL) contiene Blinatumomab 38,5 mcg

Forma farmacéutica: Polvo liofilizado para reconstituir a solución inyectable

Indicaciones:

Blinicyto está indicado para el tratamiento de adultos con leucemia linfoblástica aguda (LLA) 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 (lla) activa en el sistema nervioso central (snc) o antecedentes de eventos neurológicos. Pacientes con antecedentes o presencia de patologías del snc clínicamente relevantes fueron excluidos de los ensayos clínicos. los pacientes que reciben blincyto deben ser evaluados clínicamente para identificar signos y síntomas de eventos neurológicos. El manejo de estos signos y síntomas puede requerir interrupción temporal o definitiva 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, bacteriemia, infecciones oportunistas, e 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 macrófaga (lh/sam) se han reportado en el contexto de slc. Los pacientes deben ser evaluados cuidadosamente en busca de signos o síntomas de estos eventos. para mitigar el riesgo de slc es importante iniciar 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

Acta No. 16 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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.errones 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.

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 y administración
- Modificación de reacciones adversas
- Aprobación de Información para prescribir e inserto versión 3 de Julio de 2019.

Nuevas indicaciones:

Indicaciones Terapéuticas

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

Blincyto está indicado para el tratamiento de leucemia linfoblástica aguda (LLA) de precursores de células B con enfermedad mínima residual (EMR) positiva.

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

Acta No. 16 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

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<br>(Dosis Fija) | El Peso del Paciente es Menor a 45 kg<br>(dosis con base en la ASC) |
|--------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------|
| <u>Ciclo 1 de Inducción</u>                      |                                                               |                                                                     |
| Días 1 al 7                                      | 9 mcg/día                                                     | 5 mcg/m <sup>2</sup> /día<br>(no exceder 9 mcg/día)                 |
| Días 8 al 28                                     | 28 mcg/día                                                    | 15 mcg/m <sup>2</sup> /día<br>(no exceder 28 mcg/día)               |
| Días 29 al 42                                    | Intervalo de 14 días libre de tratamiento                     | Intervalo de 14 días libre de tratamiento                           |
| <u>Ciclo 2 de Inducción</u>                      |                                                               |                                                                     |
| Días 1 al 28                                     | 28 mcg/día                                                    | 15 mcg/m <sup>2</sup> /día<br>(no exceder 28 mcg/día)               |
| Días 29 al 42                                    | Intervalo de 14 días libre de tratamiento                     | Intervalo de 14 días libre de tratamiento                           |
| <u>Ciclos 3 al 5 de Consolidación</u>            |                                                               |                                                                     |
| Días 1 al 28                                     | 28 mcg/día                                                    | 15 mcg/m <sup>2</sup> /día<br>(no exceder 28 mcg/día)               |
| Días 29 al 42                                    | Intervalo de 14 días libre de tratamiento                     | Intervalo de 14 días libre de tratamiento                           |
| <u>Ciclos 6 al 9 de Terapia de Mantenimiento</u> |                                                               |                                                                     |
| Días 1 al 28                                     | 28 mcg/día                                                    | 15 mcg/m <sup>2</sup> /día<br>(no exceder 28 mcg/día)               |
| Días 29 al 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 <sup>2</sup> (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 <sup>2</sup> 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.

Tratamiento de LLA de precursores de células B con EMR positiva

Se recomienda la hospitalización como mínimo durante los primeros 3 días del primer ciclo y los primeros 2 días del segundo ciclo. Para todos los ciclos de inicio y reinicio posteriores (p. ej., si el tratamiento es interrumpido durante 4 horas o más), se recomienda la supervisión de un profesional de la salud o la hospitalización.  
Las bolsas de infusión Blincyto se deben mezclar para infundir 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 solo ciclo de tratamiento es de 28 días (4 semanas) de infusión continua, seguido de un intervalo libre de tratamiento de 14 días (2 semanas). Los pacientes pueden recibir 1 ciclo de tratamiento de inducción seguido de 3 ciclos adicionales de tratamiento de consolidación de Blincyto.  
Ver la Tabla 2 para la dosis diaria recomendada.

Tabla 1. Dosis Recomendada de Blincyto Para LLA de Precursores de células B con EMR positiva

| Peso del Paciente           | Ciclo(s) de Tratamiento |                                              |
|-----------------------------|-------------------------|----------------------------------------------|
|                             | Días 1-28               | Días 29-42                                   |
| 45 kg o más<br>(dosis fija) | 28 mcg/day              | Intervalo libre de<br>tratamiento de 14 días |

Premedicación y Recomendaciones Médicas Adicionales

Se recomienda profilaxis con quimioterapia intratecal antes y después de cada terapia con Blincyto para prevenir la recaída de LLA en sistema nervioso central.

| Grupo de Pacientes | Premedicación                                                                                                                                             |
|--------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Adultos            | Premedicar con prednisona 100 mg vía intravenosa o su equivalente (p. ej. dexametasona 16 mg) 1 hora antes de la primera dosis de cada ciclo de Blincyto. |

**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 <sup>2</sup> /día. Escale a 15 mcg/m <sup>2</sup> /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 <sup>2</sup> /día. Escalar a 15 mcg/m <sup>2</sup> /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 <sup>2</sup> /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/m <sup>2</sup> /día. Escale a 15 mcg/m <sup>2</sup> /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 sub-dosificación 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 4.2.7 para la 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:

Acta No. 16 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- 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 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 3 para pacientes que pesan 45 kg o más.
  - Tablas 4 y 5 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 3. 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 <sup>a</sup>    |
| 28 mcg/día                                 | 24 horas                | 10 mL/hora       | 2,6 mL                 |
|                                            | 48 horas                | 5 mL/hora        | 5,2 mL <sup>a</sup>    |
|                                            | 72 horas                | 3,3 mL/hora      | 8,0 mL <sup>b</sup>    |
|                                            | 96 horas                | 2,5 mL/hora      | 10,7 mL <sup>c</sup>   |

- 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 4. Para Pacientes Que Pesan Menos de 45 kg: Volúmenes para Agregar a la Bolsa IV para la Dosis de 5 mcg/m<sup>2</sup>/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 <sup>2</sup> ) | Blincyto Reconstituido |
| 5 mcg/m <sup>2</sup> /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/m <sup>2</sup> /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/m <sup>2</sup> /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 <sup>2</sup> /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 5. Para Pacientes Que Pesan Menos de 45 kg: Volúmenes a Agregar en la Bolsa IV para la Dosis de 15 mcg/m<sup>2</sup>/día

Acta No. 16 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

| 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)    | Blinicyto Reconstituido |
| 15 mcg/m²/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                  |
|                                            |                         |                  | 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                 |
| 15 mcg/m²/día                              | 48 horas                | 5 mL/hora        | 1,50 a 1,59 | 4,2 mL <sup>a</sup>     |
|                                            |                         |                  | 1,40 a 1,49 | 3,9 mL <sup>a</sup>     |
|                                            |                         |                  | 1,30 a 1,39 | 3,7 mL <sup>a</sup>     |
|                                            |                         |                  | 1,20 a 1,29 | 3,4 mL <sup>a</sup>     |
|                                            |                         |                  | 1,10 a 1,19 | 3,1 mL <sup>a</sup>     |
|                                            |                         |                  | 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/m²/día                              | 72 horas                | 3,3 mL/hora      | 1,50 a 1,59 | 6,3 mL <sup>b</sup>     |
|                                            |                         |                  | 1,40 a 1,49 | 5,9 mL <sup>b</sup>     |
|                                            |                         |                  | 1,30 a 1,39 | 5,5 mL <sup>c</sup>     |
|                                            |                         |                  | 1,20 a 1,29 | 5,1 mL <sup>c</sup>     |
|                                            |                         |                  | 1,10 a 1,19 | 4,7 mL <sup>c</sup>     |
|                                            |                         |                  | 1,00 a 1,09 | 4,2 mL <sup>c</sup>     |
|                                            |                         |                  | 0,90 a 0,99 | 3,8 mL <sup>c</sup>     |
|                                            |                         |                  | 0,80 a 0,89 | 3,4 mL <sup>c</sup>     |
|                                            |                         |                  | 0,70 a 0,79 | 3,0 mL <sup>c</sup>     |
|                                            |                         |                  | 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/m²/día                              | 96 horas                | 2,5 mL/hora      | 1,50 a 1,59 | 8,4 mL <sup>d</sup>     |
|                                            |                         |                  | 1,40 a 1,49 | 7,9 mL <sup>d</sup>     |
|                                            |                         |                  | 1,30 a 1,39 | 7,3 mL <sup>d</sup>     |
|                                            |                         |                  | 1,20 a 1,29 | 6,8 mL <sup>d</sup>     |
|                                            |                         |                  | 1,10 a 1,19 | 6,2 mL <sup>d</sup>     |
|                                            |                         |                  | 1,00 a 1,09 | 5,7 mL <sup>d</sup>     |
|                                            |                         |                  | 0,90 a 0,99 | 5,1 mL <sup>e</sup>     |
|                                            |                         |                  | 0,80 a 0,89 | 4,6 mL <sup>e</sup>     |
|                                            |                         |                  | 0,70 a 0,79 | 4,0 mL <sup>e</sup>     |
|                                            |                         |                  | 0,60 a 0,69 | 3,4 mL <sup>e</sup>     |
|                                            |                         |                  | 0,50 a 0,59 | 2,9 mL <sup>e</sup>     |
|                                            |                         |                  | 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/m<sup>2</sup>/día infundida durante 72 horas a una tasa de 3,3 mL/hora para pacientes con una ASC de 0,70 m<sup>2</sup> a 1,39 m<sup>2</sup>.
- d. Se requieren 3 empaques de Blincyto para la preparación de una dosis de 15 mcg/m<sup>2</sup>/día infundida durante 96 horas a una tasa de 2,5 mL/hora para pacientes con una ASC mayor a 0,99 m<sup>2</sup>.
- e. Se requieren 2 empaques de Blincyto para la preparación de una dosis de 15 mcg/m<sup>2</sup>/día infundida durante 96 horas a una tasa de 2,5 mL/hora para pacientes con una ASC de 0,50 m<sup>2</sup> a 0,99 m<sup>2</sup>.

Nuevas reacciones adversas

Ensayos Clínicos.  
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 [p. ej., Muy Frecuente (≥ 10%), Frecuente (≥ 1% y < 10%), no frecuente (≥ 0,1% y < 1%), raro (≥ 0,01% y < 0,1%), muy raro (< 0,01%)].

- \* 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 glutamil 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).

LLA de Precusores de células B en Recaída o Refractaria y EMR positiva en Pacientes Adultos

El perfil de reacciones adversas en los pacientes con LLA de precursores de células B en recaída o refractaria con cromosoma Filadelfia positivo (Estudio 4) y LLA con EMR positiva (Estudio 5) tratados con Blincyto fue similar en su tipo a las observadas en el estudio Fase III, aleatorizado, etiqueta abierta (Estudio 1).

Leucemia Linfoblástica Aguda de Precusores 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 (≥ 10% de diferencia) (Estudio 1) fueron:

| Reacción Adversa                                                         | Blincyto<br>(N = 267) |                              |                         |                   |                            | Quimioterapia de Cuidado Estándar (SOC, por sus siglas en inglés)<br>(N = 109) |                         |                   |                            |
|--------------------------------------------------------------------------|-----------------------|------------------------------|-------------------------|-------------------|----------------------------|--------------------------------------------------------------------------------|-------------------------|-------------------|----------------------------|
|                                                                          | Frecuencia<br>CIOMS   | Cualquier<br>Grado*<br>n (%) | Grado 3-<br>4*<br>n (%) | Grado 5*<br>n (%) | Eventos<br>Serios<br>n (%) | Cualquier<br>Grado*<br>n (%)                                                   | Grado 3-<br>4*<br>n (%) | Grado 5*<br>n (%) | Eventos<br>Serios<br>n (%) |
| <b>Trastornos del sistema linfático y de la sangre</b>                   |                       |                              |                         |                   |                            |                                                                                |                         |                   |                            |
| Anemia <sup>1</sup>                                                      | 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 <sup>2</sup>                                             | 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 <sup>3</sup>                                                 | 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 <sup>4</sup>                                                  | Frecuente             | 23 (8,6)                     | 19 (7,1)                | 0 (0)             | 1 (0,4)                    | 10 (9,2)                                                                       | 10 (9,2)                | 0 (0)             | 1 (0,9)                    |
| Leucocitosis <sup>5</sup>                                                | 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 <sup>6</sup>                                                  | Frecuente             | 5 (1,9)                      | 4 (1,5)                 | 0 (0)             | 0 (0)                      | 4 (3,7)                                                                        | 4 (3,7)                 | 0 (0)             | 0 (0)                      |
| Histiocitosis hematófágica                                               | Frecuente             | 4 (1,5)                      | 4 (1,5)                 | 0 (0)             | 3 (1,1)                    | 0 (0)                                                                          | 0 (0)                   | 0 (0)             | 0 (0)                      |
| <b>Trastornos cardíacos</b>                                              |                       |                              |                         |                   |                            |                                                                                |                         |                   |                            |
| Taquicardia <sup>7</sup>                                                 | Muy Frecuente         | 35 (13,1)                    | 3 (1,1)                 | 0 (0)             | 0 (0)                      | 16 (14,7)                                                                      | 1 (0,9)                 | 0 (0)             | 1 (0,9)                    |
| <b>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</b> |                       |                              |                         |                   |                            |                                                                                |                         |                   |                            |
| Pirexia <sup>8</sup>                                                     | 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 <sup>9</sup>                                                       | 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 <sup>10</sup>                                             | 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)                      |
| <b>Trastornos hepatobiliares</b>                                         |                       |                              |                         |                   |                            |                                                                                |                         |                   |                            |
| Hiperbilirrubinemia <sup>11</sup>                                        | Frecuente             | 20 (7,5)                     | 10 (3,7)                | 0 (0)             | 2 (0,7)                    | 11 (10,1)                                                                      | 4 (3,7)                 | 0 (0)             | 0 (0)                      |
| <b>Trastornos del sistema inmunológico</b>                               |                       |                              |                         |                   |                            |                                                                                |                         |                   |                            |
| 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)                      |

| Reacción Adversa                                        | Blincyto<br>(N = 267) |                              |                         |                   |                            | Quimioterapia de Cuidado Estándar (SOC, por sus siglas en inglés)<br>(N = 109) |                         |                   |                            |
|---------------------------------------------------------|-----------------------|------------------------------|-------------------------|-------------------|----------------------------|--------------------------------------------------------------------------------|-------------------------|-------------------|----------------------------|
|                                                         | Frecuencia<br>CIOMS   | Cualquier<br>Grado*<br>n (%) | Grado 3-<br>4*<br>n (%) | Grado 5*<br>n (%) | Eventos<br>Serios<br>n (%) | Cualquier<br>Grado*<br>n (%)                                                   | Grado 3-<br>4*<br>n (%) | Grado 5*<br>n (%) | Eventos<br>Serios<br>n (%) |
| 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 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 <sup>12</sup>   | 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 <sup>13</sup>              | 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 inmunoglobinas <sup>14</sup>             | 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 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)                      |

Acta No. 16 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

| Reacción Adversa                                     | Blincyto<br>(N = 267) |                              |                         |                   |                            | Quimioterapia de Cuidado Estándar (SOC, por sus siglas en inglés)<br>(N = 109) |                         |                   |                            |
|------------------------------------------------------|-----------------------|------------------------------|-------------------------|-------------------|----------------------------|--------------------------------------------------------------------------------|-------------------------|-------------------|----------------------------|
|                                                      | Frecuencia<br>CIOMS   | Cualquier<br>Grado*<br>n (%) | Grado 3-<br>4*<br>n (%) | Grado 5*<br>n (%) | Eventos<br>Serios<br>n (%) | Cualquier<br>Grado*<br>n (%)                                                   | Grado 3-<br>4*<br>n (%) | Grado 5*<br>n (%) | Eventos<br>Serios<br>n (%) |
| 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)                    |
| 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 <sup>15</sup>                                 | 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 <sup>16</sup>                               | Muy Frecuente         | 38 (14,2)                    | 2 (0,7)                 | 0 (0)             | 0 (0)                      | 22 (20,2)                                                                      | 0 (0)                   | 0 (0)             | 0 (0)                      |
| Trastornos vasculares                                |                       |                              |                         |                   |                            |                                                                                |                         |                   |                            |
| Hipotensión <sup>17</sup>                            | Muy Frecuente         | 33 (12,4)                    | 3 (1,1)                 | 0 (0)             | 0 (0)                      | 13 (11,9)                                                                      | 3 (2,8)                 | 0 (0)             | 2 (1,8)                    |
| Hipertensión <sup>18</sup>                           | Frecuente             | 18 (6,7)                     | 5 (1,9)                 | 0 (0)             | 0 (0)                      | 9 (8,3)                                                                        | 2 (1,8)                 | 0 (0)             | 0 (0)                      |

| Reacción Adversa | Blincyto<br>(N = 267)      |                              |                         |                   |                            | Quimioterapia de Cuidado Estándar (SOC, por sus siglas en inglés)<br>(N = 109) |                         |                   |                            |
|------------------|----------------------------|------------------------------|-------------------------|-------------------|----------------------------|--------------------------------------------------------------------------------|-------------------------|-------------------|----------------------------|
|                  | Frecuencia<br><i>CIOMS</i> | Cualquier<br>Grado*<br>n (%) | Grado 3-<br>4*<br>n (%) | Grado 5*<br>n (%) | Eventos<br>Serios<br>n (%) | Cualquier<br>Grado*<br>n (%)                                                   | Grado 3-<br>4*<br>n (%) | Grado 5*<br>n (%) | Eventos<br>Serios<br>n (%) |
| Ruborización     | Frecuente                  | 6 (2,2)                      | 0 (0)                   | 0 (0)             | 0 (0)                      | 1 (0,9)                                                                        | 0 (0)                   | 0 (0)             | 0 (0)                      |

| Reacción Adversa                                               | Blincyto<br>(N = 70)    |                           |
|----------------------------------------------------------------|-------------------------|---------------------------|
|                                                                | Frecuencia <i>CIOMS</i> | Cualquier Grado*<br>n (%) |
| Trastornos sanguíneos y del sistema linfático                  |                         |                           |
| Anemia <sup>1</sup>                                            | Muy Frecuente           | 29 (41,4)                 |
| Trombocitopenia <sup>2</sup>                                   | Muy Frecuente           | 24 (34,3)                 |
| Leucopenia <sup>3</sup>                                        | Muy Frecuente           | 17 (24,3)                 |
| Trastornos generales y condiciones del sitio de administración |                         |                           |
| Pirexia <sup>4</sup>                                           | Muy Frecuente           | 56 (80)                   |
| Lesiones, sobredosis y complicaciones procedimentales          |                         |                           |
| Reacciones asociadas a la infusión <sup>5</sup>                | Muy Frecuente           | 34 (48,6)                 |
| Investigaciones                                                |                         |                           |
| Incremento del peso                                            | Muy Frecuente           | 12 (17,1)                 |
| Desórdenes vasculares                                          |                         |                           |
| Hipertensión <sup>6</sup>                                      | Muy Frecuente           | 18 (25,7)                 |

\* Calificación basada en Criterios de Terminología Común para Eventos Adversos (CTCAE) del NCI versión 4.0.

<sup>1</sup> Anemia incluye anemia y disminución de hemoglobina.

<sup>2</sup> Trombocitopenia incluye conteo plaquetario reducido y trombocitopenia.

<sup>3</sup> Leucopenia incluye leucopenia y conteo reducido de glóbulos blancos.

<sup>4</sup> Pirexia incluye temperatura corporal aumentada y pirexia.

<sup>5</sup> 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.

<sup>6</sup> Hipertensión incluye presión sanguínea aumentada e hipertensión.

Experiencia Posterior a la Comercialización  
La frecuencia se expresa en categoría *C/OMS* [p. 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                                     |
|----------------------------------------|--------------|-------------------------------------------------------------------|
| <b>Trastornos gastrointestinales</b>   |              |                                                                   |
| Pancreatitis                           | No frecuente | Se han reportado eventos serios, que amenazan la vida y fatales*. |
| <b>Trastornos del sistema nervioso</b> |              |                                                                   |
| Trastornos de Nervios Craneales**      | No frecuente | Se han notificado eventos serios.                                 |

\* Ver Advertencias y Precauciones Especiales de Uso (4.4.9).  
\*\* 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.

**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 información del producto de la referencia, únicamente así:

- Modificación de indicaciones
- Modificación de dosificación
- Modificación de reacciones adversas
- Información para prescribir e Inserto versión 3 de Julio de 2019.

**Nuevas indicaciones:**  
**Indicaciones Terapéuticas**  
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 en sujetos que son resistentes o intolerantes a los TKI de

Acta No. 16 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

segunda generación o posteriores y que son intolerantea o refractarios al mesilato de Imatinib.

Blinicyto está indicado para el tratamiento de leucemia linfoblástica aguda (LLA) de precursores de células B con enfermedad mínima residual (EMR) positiva.

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**  
Blinicyto 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<br>(Dosis Fija) | El Peso del Paciente es Menor a 45 kg<br>(dosis con base en la ASC) |
|--------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------|
| <u>Ciclo 1 de Inducción</u>                      |                                                               |                                                                     |
| Días 1 al 7                                      | 9 mcg/día                                                     | 5 mcg/m <sup>2</sup> /día<br>(no exceder 9 mcg/día)                 |
| Días 8 al 28                                     | 28 mcg/día                                                    | 15 mcg/m <sup>2</sup> /día<br>(no exceder 28 mcg/día)               |
| Días 29 al 42                                    | Intervalo de 14 días libre de tratamiento                     | Intervalo de 14 días libre de tratamiento                           |
| <u>Ciclo 2 de Inducción</u>                      |                                                               |                                                                     |
| Días 1 al 28                                     | 28 mcg/día                                                    | 15 mcg/m <sup>2</sup> /día<br>(no exceder 28 mcg/día)               |
| Días 29 al 42                                    | Intervalo de 14 días libre de tratamiento                     | Intervalo de 14 días libre de tratamiento                           |
| <u>Ciclos 3 al 5 de Consolidación</u>            |                                                               |                                                                     |
| Días 1 al 28                                     | 28 mcg/día                                                    | 15 mcg/m <sup>2</sup> /día<br>(no exceder 28 mcg/día)               |
| Días 29 al 42                                    | Intervalo de 14 días libre de tratamiento                     | Intervalo de 14 días libre de tratamiento                           |
| <u>Ciclos 6 al 9 de Terapia de Mantenimiento</u> |                                                               |                                                                     |
| Días 1 al 28                                     | 28 mcg/día                                                    | 15 mcg/m <sup>2</sup> /día<br>(no exceder 28 mcg/día)               |
| Días 29 al 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 <sup>2</sup> (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 <sup>2</sup> oral o intravenosa dentro de los 30 minutos del inicio de Blincyto (ciclo 1, día 1). |

Acta No. 16 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

**Tratamiento en la Fase Previa para Pacientes con Alta Carga Tumoral**  
Tratar con dexametasona (sin exceder 24 mg/día) aquellos pacientes con recuentos  $\geq 50\%$  de blastos leucémicos en médula ósea o  $> 15.000/\text{microlitro}$  de blastos leucémicos en sangre periférica.

**Tratamiento de LLA de precursores de células B con EMR positiva**  
Se recomienda la hospitalización como mínimo durante los primeros 3 días del primer ciclo y los primeros 2 días del segundo ciclo. Para todos los ciclos de inicio y reinicio posteriores (p. ej., si el tratamiento es interrumpido durante 4 horas o más), se recomienda la supervisión de un profesional de la salud o la hospitalización.  
Las bolsas de infusión Blincyto se deben mezclar para infundir 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 solo ciclo de tratamiento es de 28 días (4 semanas) de infusión continua, seguido de un intervalo libre de tratamiento de 14 días (2 semanas). Los pacientes pueden recibir 1 ciclo de tratamiento de inducción seguido de 3 ciclos adicionales de tratamiento de consolidación de Blincyto.

Ver la Tabla 2 para la dosis diaria recomendada.

**Tabla 2. Dosis Recomendada de Blincyto Para LLA de Precursores de células B con EMR positiva**

| Peso del Paciente           | Ciclo(s) de Tratamiento |                                           |
|-----------------------------|-------------------------|-------------------------------------------|
|                             | Días 1-28               | Días 29-42                                |
| 45 kg o más<br>(dosis fija) | 28 mcg/day              | Intervalo libre de tratamiento de 14 días |

**Premedicación y Recomendaciones Médicas Adicionales**  
Se recomienda profilaxis con quimioterapia intratecal antes y después de cada terapia con Blincyto para prevenir la recaída de LLA en sistema nervioso central.

| Grupo de Pacientes | Premedicación                                                                                                                                             |
|--------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Adultos            | Premedicar con prednisona 100 mg vía intravenosa o su equivalente (p. ej. dexametasona 16 mg) 1 hora antes de la primera dosis de cada ciclo de Blincyto. |

**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 <sup>2</sup> /día. Escale a 15 mcg/m <sup>2</sup> /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 <sup>2</sup> /día. Escalar a 15 mcg/m <sup>2</sup> /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 <sup>2</sup> /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/m <sup>2</sup> /día. Escale a 15 mcg/m <sup>2</sup> /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 sub-dosificación 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 4.2.7 para la 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

4. 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).

Acta No. 16 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

- No reconstituya Blincyto con la Solución Estabilizante IV.
5. Gire suavemente con movimientos circulares el recipiente para evitar el exceso de espuma. No agitar.
  6. 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 3 para pacientes que pesan 45 kg o más.
  - Tablas 4 y 5 para pacientes que pesan menos de 45 kg.
7. Agregue asépticamente 270 mL de Cloruro de Sodio al 0,9% a la bolsa IV.
  8. 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.
  9. 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.
  10. 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.
  11. 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%.
  12. Almacene entre 2°C a 8°C si no lo utiliza de forma inmediata.

Tabla 3. 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 <sup>a</sup>    |
| 28 mcg/día                                 | 24 horas                | 10 mL/hora       | 2,6 mL                 |
|                                            | 48 horas                | 5 mL/hora        | 5,2 mL <sup>a</sup>    |
|                                            | 72 horas                | 3,3 mL/hora      | 8,0 mL <sup>b</sup>    |
|                                            | 96 horas                | 2,5 mL/hora      | 10,7 mL <sup>c</sup>   |

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 4. Para Pacientes Que Pesan Menos de 45 kg: Volúmenes para Agregar a la Bolsa IV para la Dosis de 5 mcg/m<sup>2</sup>/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 <sup>2</sup> ) | Blinicyto Reconstituido |
| 5 mcg/m <sup>2</sup> /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/m <sup>2</sup> /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                 |
| 5 mcg/m <sup>2</sup> /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                  |
| 5 mcg/m <sup>2</sup> /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 5. 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 (m²)    | Blincyto Reconstituido |
| 15 mcg/m²/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                 |
|                                            |                         |                  | 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                |
| 15 mcg/m²/día                              | 48 horas                | 5 mL/hora        | 1,50 a 1,59 | 4,2 mL <sup>a</sup>    |
|                                            |                         |                  | 1,40 a 1,49 | 3,9 mL <sup>a</sup>    |
|                                            |                         |                  | 1,30 a 1,39 | 3,7 mL <sup>a</sup>    |
|                                            |                         |                  | 1,20 a 1,29 | 3,4 mL <sup>a</sup>    |
|                                            |                         |                  | 1,10 a 1,19 | 3,1 mL <sup>a</sup>    |
|                                            |                         |                  | 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/m²/día                              | 72 horas                | 3,3 mL/hora      | 1,50 a 1,59 | 6,3 mL <sup>b</sup>    |
|                                            |                         |                  | 1,40 a 1,49 | 5,9 mL <sup>b</sup>    |
|                                            |                         |                  | 1,30 a 1,39 | 5,5 mL <sup>c</sup>    |
|                                            |                         |                  | 1,20 a 1,29 | 5,1 mL <sup>c</sup>    |
|                                            |                         |                  | 1,10 a 1,19 | 4,7 mL <sup>c</sup>    |
|                                            |                         |                  | 1,00 a 1,09 | 4,2 mL <sup>c</sup>    |
|                                            |                         |                  | 0,90 a 0,99 | 3,8 mL <sup>c</sup>    |
|                                            |                         |                  | 0,80 a 0,89 | 3,4 mL <sup>c</sup>    |
|                                            |                         |                  | 0,70 a 0,79 | 3,0 mL <sup>c</sup>    |
|                                            |                         |                  | 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/m²/día                              | 96 horas                | 2,5 mL/hora      | 1,50 a 1,59 | 8,4 mL <sup>d</sup>    |
|                                            |                         |                  | 1,40 a 1,49 | 7,9 mL <sup>d</sup>    |
|                                            |                         |                  | 1,30 a 1,39 | 7,3 mL <sup>d</sup>    |
|                                            |                         |                  | 1,20 a 1,29 | 6,8 mL <sup>d</sup>    |
|                                            |                         |                  | 1,10 a 1,19 | 6,2 mL <sup>d</sup>    |
|                                            |                         |                  | 1,00 a 1,09 | 5,7 mL <sup>d</sup>    |
|                                            |                         |                  | 0,90 a 0,99 | 5,1 mL <sup>e</sup>    |
|                                            |                         |                  | 0,80 a 0,89 | 4,6 mL <sup>e</sup>    |
|                                            |                         |                  | 0,70 a 0,79 | 4,0 mL <sup>e</sup>    |
|                                            |                         |                  | 0,60 a 0,69 | 3,4 mL <sup>e</sup>    |
|                                            |                         |                  | 0,50 a 0,59 | 2,9 mL <sup>e</sup>    |
|                                            |                         |                  | 0,40 a 0,49 | 2,3 mL                 |

f. 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.

g. 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.

h. 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.

i. 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.

j. 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 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 [p. 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 ( $< 0,01\%$ )].

\* Calificación basada en los Criterios de Terminología Común para Eventos Adversos

(CTCAE) del Instituto Nacional de Cáncer (NCI), versión 4.0.

- 19. Anemia incluye anemia y disminución de la hemoglobina.
- 20. Trombocitopenia incluye disminución del conteo de plaquetas y trombocitopenia.
- 21. Neutropenia incluye neutropenia y disminución del conteo de neutrófilos.
- 22. Leucopenia incluye leucopenia y disminución del conteo de glóbulos blancos.
- 23. Leucocitosis incluye leucocitosis y aumento del conteo de glóbulos blancos.
- 24. Linfopenia incluye disminución del conteo de linfocitos y linfopenia.
- 25. Taquicardia incluye taquicardia sinusal, taquicardia supraventricular, y taquicardia.
- 26. Pirexia incluye aumento de la temperatura corporal y pirexia.
- 27. Edema incluye edema facial, edema generalizado, edema, y edema periférico.
- 28. Dolor de pecho incluye molestias en el pecho, dolor de pecho, dolor de pecho musculoesquelético, y dolor de pecho no cardíaco.
- 29. Hiperbilirrubinemia incluye aumento de la bilirrubina en sangre e hiperbilirrubinemia.
- 30. 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  $\leq 2$  días: pirexia, síndrome de liberación de citoquinas, hipotensión, mialgia, lesión renal aguda, hipertensión, y erupción eritematosa.
- 31. El aumento de las enzimas hepáticas incluye aumento de la alanina aminotransferasa, aumento de la aspartato aminotransferasa, aumento de gamma glutamil transferasa, aumento de la enzima hepática, y aumento de las transaminasas.
- 32. La disminución de las inmunoglobulinas incluye disminución de la inmunoglobulina G en sangre, disminución de las globulinas, hipogammaglobulinemia, hipoglobulinemia, y disminución de las inmunoglobulinas.
- 33. Disnea incluye insuficiencia respiratoria aguda, disnea, disnea de esfuerzo, insuficiencia respiratoria, y sibilancias.
- 34. La erupción incluye eritema, erupción, erupción eritematosa, erupción generalizada, erupción macular, erupción maculopapular, y erupción pruriginosa.
- 35. La hipotensión incluye disminución de la presión arterial e hipotensión.
- 36. 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).

**LLA de Precursores de células B en Recaída o Refractaria y EMR positiva en Pacientes Adultos**

El perfil de reacciones adversas en los pacientes con LLA de precursores de células B en recaída o refractaria con cromosoma Filadelfia positivo (Estudio 4) y LLA con EMR positiva (Estudio 5) tratados con Blincyto fue similar en su tipo a las observadas en el estudio Fase III, aleatorizado, etiqueta abierta (Estudio 1).

**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:

Acta No. 16 de 2019 SEMNINMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

| Reacción Adversa                                                         | Blinicyto<br>(N = 267) |                              |                        |                      |                            | Quimioterapia de Cuidado Estándar<br>(SOC, por sus siglas en inglés)<br>(N = 109) |                        |                      |                            |
|--------------------------------------------------------------------------|------------------------|------------------------------|------------------------|----------------------|----------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------|------------------------|----------------------|----------------------------|
|                                                                          | Frecuencia<br>CIOMS    | Cualquier<br>Grado*<br>n (%) | Grado<br>3-4*<br>n (%) | Grado<br>5* n<br>(%) | Eventos<br>Serios<br>n (%) | Cualquier<br>Grado*<br>n (%)                                                      | Grado<br>3-4*<br>n (%) | Grado<br>5*<br>n (%) | Eventos<br>Serios<br>n (%) |
| <b>Trastornos del sistema linfático y de la sangre</b>                   |                        |                              |                        |                      |                            |                                                                                   |                        |                      |                            |
| Anemia <sup>1</sup>                                                      | 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 <sup>2</sup>                                             | 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 <sup>3</sup>                                                 | 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 <sup>4</sup>                                                  | Frecuente              | 23 (8,6)                     | 19 (7,1)               | 0 (0)                | 1 (0,4)                    | 10 (9,2)                                                                          | 10 (9,2)               | 0 (0)                | 1 (0,9)                    |
| Leucocitosis <sup>5</sup>                                                | 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 <sup>6</sup>                                                  | 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)                      |
| <b>Trastornos cardíacos</b>                                              |                        |                              |                        |                      |                            |                                                                                   |                        |                      |                            |
| Taquicardia <sup>7</sup>                                                 | Muy Frecuente          | 35 (13,1)                    | 3 (1,1)                | 0 (0)                | 0 (0)                      | 16 (14,7)                                                                         | 1 (0,9)                | 0 (0)                | 1 (0,9)                    |
| <b>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</b> |                        |                              |                        |                      |                            |                                                                                   |                        |                      |                            |
| Pirexia <sup>8</sup>                                                     | 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 <sup>9</sup>                                                       | 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 <sup>10</sup>                                             | 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)                      |
| <b>Trastornos hepatobiliares</b>                                         |                        |                              |                        |                      |                            |                                                                                   |                        |                      |                            |
| Hiperbilirrubinemia <sup>11</sup>                                        | Frecuente              | 20 (7,5)                     | 10 (3,7)               | 0 (0)                | 2 (0,7)                    | 11 (10,1)                                                                         | 4 (3,7)                | 0 (0)                | 0 (0)                      |
| <b>Trastornos del sistema inmunológico</b>                               |                        |                              |                        |                      |                            |                                                                                   |                        |                      |                            |
| 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)                      |
| <b>Infecciones e infestaciones</b>                                       |                        |                              |                        |                      |                            |                                                                                   |                        |                      |                            |
| 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 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)                    |

| Reacción Adversa                                               | Blincyto<br>(N = 267)      |                              |                        |                      |                            | Quimioterapia de Cuidado Estándar<br>(SOC, por sus siglas en inglés)<br>(N = 109) |                        |                      |                            |
|----------------------------------------------------------------|----------------------------|------------------------------|------------------------|----------------------|----------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------|------------------------|----------------------|----------------------------|
|                                                                | Frecuencia<br><i>CIOMS</i> | Cualquier<br>Grado*<br>n (%) | Grado<br>3-4*<br>n (%) | Grado<br>5* n<br>(%) | Eventos<br>Serios<br>n (%) | Cualquier<br>Grado*<br>n (%)                                                      | Grado<br>3-4*<br>n (%) | Grado<br>5*<br>n (%) | Eventos<br>Serios<br>n (%) |
| 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)                    |
| <b>Lesión, intoxicación y complicaciones de procedimientos</b> |                            |                              |                        |                      |                            |                                                                                   |                        |                      |                            |
| Reacciones relacionadas con la infusión <sup>12</sup>          | 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)                      |
| <b>Investigaciones</b>                                         |                            |                              |                        |                      |                            |                                                                                   |                        |                      |                            |
| Aumento de enzimas hepáticas <sup>13</sup>                     | 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 inmunoglobinas <sup>14</sup>                    | 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 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)                      |
| <b>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</b>            |                            |                              |                        |                      |                            |                                                                                   |                        |                      |                            |
| 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)                      |
| <b>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo</b>   |                            |                              |                        |                      |                            |                                                                                   |                        |                      |                            |
| 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)                      |
| <b>Trastornos del sistema nervioso</b>                         |                            |                              |                        |                      |                            |                                                                                   |                        |                      |                            |
| 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)                      |

| Reacción Adversa                                            | Blincyto<br>(N = 267)      |                              |                        |                      |                            | Quimioterapia de Cuidado Estándar<br>(SOC, por sus siglas en inglés)<br>(N = 109) |                        |                      |                            |
|-------------------------------------------------------------|----------------------------|------------------------------|------------------------|----------------------|----------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------|------------------------|----------------------|----------------------------|
|                                                             | Frecuencia<br><i>CIOMS</i> | Cualquier<br>Grado*<br>n (%) | Grado<br>3-4*<br>n (%) | Grado<br>5* n<br>(%) | Eventos<br>Serios<br>n (%) | Cualquier<br>Grado*<br>n (%)                                                      | Grado<br>3-4*<br>n (%) | Grado<br>5*<br>n (%) | Eventos<br>Serios<br>n (%) |
| 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)                    |
| 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)                      |
| <i>Trastornos psiquiátricos</i>                             |                            |                              |                        |                      |                            |                                                                                   |                        |                      |                            |
| 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)                      |
| <i>Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino</i> |                            |                              |                        |                      |                            |                                                                                   |                        |                      |                            |
| Tos                                                         | Muy Frecuente              | 39 (14,6)                    | 0 (0)                  | 0 (0)                | 0 (0)                      | 6 (5,5)                                                                           | 0 (0)                  | 0 (0)                | 0 (0)                      |
| Disnea <sup>15</sup>                                        | 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)                      |
| <i>Trastornos de la piel y tejido subcutáneo</i>            |                            |                              |                        |                      |                            |                                                                                   |                        |                      |                            |
| Erupción <sup>16</sup>                                      | Muy Frecuente              | 38 (14,2)                    | 2 (0,7)                | 0 (0)                | 0 (0)                      | 22 (20,2)                                                                         | 0 (0)                  | 0 (0)                | 0 (0)                      |
| <i>Trastornos vasculares</i>                                |                            |                              |                        |                      |                            |                                                                                   |                        |                      |                            |
| Hipotensión <sup>17</sup>                                   | Muy Frecuente              | 33 (12,4)                    | 3 (1,1)                | 0 (0)                | 0 (0)                      | 13 (11,9)                                                                         | 3 (2,8)                | 0 (0)                | 2 (1,8)                    |
| Hipertensión <sup>18</sup>                                  | Frecuente                  | 18 (6,7)                     | 5 (1,9)                | 0 (0)                | 0 (0)                      | 9 (8,3)                                                                           | 2 (1,8)                | 0 (0)                | 0 (0)                      |

| Reacción Adversa | Blincyto<br>(N = 267)      |                              |                        |                      |                            | Quimioterapia de Cuidado Estándar<br>(SOC, por sus siglas en inglés)<br>(N = 109) |                        |                      |                            |
|------------------|----------------------------|------------------------------|------------------------|----------------------|----------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------|------------------------|----------------------|----------------------------|
|                  | Frecuencia<br><i>CIOMS</i> | Cualquier<br>Grado*<br>n (%) | Grado<br>3-4*<br>n (%) | Grado<br>5* n<br>(%) | Eventos<br>Serios<br>n (%) | Cualquier<br>Grado*<br>n (%)                                                      | Grado<br>3-4*<br>n (%) | Grado<br>5*<br>n (%) | Eventos<br>Serios<br>n (%) |
| Ruborización     | Frecuente                  | 6 (2,2)                      | 0 (0)                  | 0 (0)                | 0 (0)                      | 1 (0,9)                                                                           | 0 (0)                  | 0 (0)                | 0 (0)                      |

| Reacción Adversa                                               | Blincyto<br>(N = 70)    |                           |
|----------------------------------------------------------------|-------------------------|---------------------------|
|                                                                | Frecuencia <i>CIOMS</i> | Cualquier Grado*<br>n (%) |
| Trastornos sanguíneos y del sistema linfático                  |                         |                           |
| Anemia <sup>1</sup>                                            | Muy Frecuente           | 29 (41,4)                 |
| Trombocitopenia <sup>2</sup>                                   | Muy Frecuente           | 24 (34,3)                 |
| Leucopenia <sup>3</sup>                                        | Muy Frecuente           | 17 (24,3)                 |
| Trastornos generales y condiciones del sitio de administración |                         |                           |
| Pirexia <sup>4</sup>                                           | Muy Frecuente           | 56 (80)                   |
| Lesiones, sobredosis y complicaciones procedimentales          |                         |                           |
| Reacciones asociadas a la infusión <sup>5</sup>                | Muy Frecuente           | 34 (48,6)                 |
| Investigaciones                                                |                         |                           |
| Incremento del peso                                            | Muy Frecuente           | 12 (17,1)                 |
| Desórdenes vasculares                                          |                         |                           |
| Hipertensión <sup>6</sup>                                      | Muy Frecuente           | 18 (25,7)                 |

\* Calificación basada en Criterios de Terminología Común para Eventos Adversos (CTCAE) del NCI versión 4.0.

<sup>1</sup> Anemia incluye anemia y disminución de hemoglobina.

<sup>2</sup> Trombocitopenia incluye conteo plaquetario reducido y trombocitopenia.

<sup>3</sup> Leucopenia incluye leucopenia y conteo reducido de glóbulos blancos.

<sup>4</sup> Pirexia incluye temperatura corporal aumentada y pirexia.

<sup>5</sup> 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.

<sup>6</sup> Hipertensión incluye presión sanguínea aumentada e hipertensión.

**Experiencia Posterior a la Comercialización**  
La frecuencia se expresa en categoría *CIOMS* [p. 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                                     |
|----------------------------------------|--------------|-------------------------------------------------------------------|
| <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 (4.4.9).  
\*\* 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.  
  
Adicionalmente, la Sala considera que el interesado debe ajustar el inserto y la información para prescribir a la indicación del presente concepto.

3.4.2.8      TRULICITY® 1,5 mg / 0,5mL

Acta No. 16 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

### TRULICITY® 0,75mg / 0.5mL

Expediente : 20079057 / 20091274  
Radicado : 20191152555 / 20191152572  
Fecha : 09/08/2019  
Interesado : Eli Lilly Interamerica INC

#### Composición:

Cada 0,5mL contiene 1,5mg de Dulaglutida

Cada 0,5mL contiene 0,75mg de Dulaglutida

Forma farmacéutica: Solución inyectable

#### Indicaciones:

Indicado en pacientes adultos con diabetes mellitus tipo 2, para mejorar el control de la glicemia así:

##### Monoterapia:

Cuando la dieta y el ejercicio no proveen control glicémico adecuado, en pacientes para los cuales el uso de metformina es considerado inapropiado debido a intolerancia o a contraindicaciones.

##### En combinación:

En combinación con otros medicamentos que disminuyen la glicemia, incluyendo insulina, cuando estos, junto con la dieta y el ejercicio no proveen adecuado control glicémico.

#### Contraindicaciones:

En pacientes con historia personal o familiar de cáncer medular tiroideo o en pacientes con síndrome de neoplasia endocrina múltiple tipo 2.

En pacientes con hipersensibilidad conocida a dulaglutida o a alguno de los componentes del producto.

#### Precauciones y advertencias:

##### Riesgo de tumores de células c de la tiroides:

Dulaglutida causó un aumento de la incidencia de tumores de las células c tiroideas (adenomas / carcinomas), dependientes de la dosis y la duración del tratamiento, en ambos sexos de ratas, a = 7 veces la dosis máxima recomendada en humanos (mrhd) con base al área bajo la curva concentración-tiempo (auc). Hubo incrementos numéricos en carcinomas de las células c en ratas, a 58 veces la dosis máxima humana recomendada, basada en el auc y se consideraron relacionadas con el tratamiento a pesar de la ausencia de significación estadística. Dulaglutida no produjo tumores de células c tiroideas en un modelo de ratón transgénico rash2 de carcinogenicidad. Otros péptidos agonistas de los receptores similares al glucagón (glp 1) han inducido adenomas y carcinomas de células c en ratas y ratones machos y hembras a exposiciones clínicamente relevantes. Se desconoce si trulicity causará tumores de células c de la tiroides, incluyendo cáncer medular tiroideo, en los seres humanos, debido a que no se pudo determinar por estudios clínicos o no clínicos la relevancia humana de tumores de células c tiroideos de roedores inducidos por dulaglutida. Un caso de cáncer medular tiroideo se informó en un paciente tratado con trulicity.

Este paciente tenía niveles pretratamiento de calcitonina de aproximadamente 8 veces el límite superior de lo normal, lo que sugiere enfermedad preexistente. Este paciente posteriormente dio positivo para una conocida mutación proto-oncogén ret (reorganizado durante la transfección). La calcitonina sérica es un marcador biológico del cáncer medular tiroideo. Los pacientes con cáncer medular tiroideo generalmente tienen valores de

Acta No. 16 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](http://www.invima.gov.co)





calcitonina > 50 ng/l. Los pacientes con nódulos tiroideos observados en el examen físico o en una imagen del cuello deben ser referidos a un endocrinólogo para una evaluación adicional.

El monitoreo rutinario de la calcitonina sérica o el uso de la ecografía de la tiroides es de valor incierto para la detección temprana del cáncer medular tiroideo en pacientes tratados con trulicity. Tal monitoreo puede aumentar el riesgo de procedimientos innecesarios, debido a la baja especificidad de la prueba de calcitonina sérica de mtc y a una alta incidencia de antecedentes de enfermedad tiroidea. Si la calcitonina sérica se midió y se encontró aumentada, el paciente debe ser derivado a un endocrinólogo para una evaluación adicional.

Pancreatitis:

Trulicity no ha sido evaluada en pacientes con una historia previa de pancreatitis y debe usarse con precaución en estos pacientes. En estudios clínicos fase 2 y fase 3 con dulaglutida, hubo 5 casos de pancreatitis en los 4.006 pacientes tratados con dulaglutida y 4 casos en los 2.120 pacientes tratados con el comparador. Dos de los 5 casos con dulaglutida fueron reportados como pancreatitis aguda, y 2 casos de los 5 casos con dulaglutida fueron reportados como pancreatitis crónica. Uno de los 5 casos con dulaglutida fue clasificado como tipo desconocido de pancreatitis. Algunos pacientes tratados con dulaglutida, tenían factores de riesgo de pancreatitis, incluyendo colelitiasis. No existen datos concluyentes que establecen un riesgo de pancreatitis con el tratamiento trulicity. Después de la iniciación de trulicity, se debe observar a los pacientes cuidadosamente para detectar signos y síntomas de pancreatitis, incluyendo dolor abdominal intenso persistente. Si se sospecha de pancreatitis, trulicity y otros medicamentos sospechosos deben interrumpirse inmediatamente, se deben realizar pruebas de confirmación, y se debe iniciar el manejo apropiado. Trulicity no debe reiniciarse si se confirma pancreatitis. Elevaciones de las enzimas pancreáticas por sí solas, en ausencia de otros signos y síntomas de pancreatitis aguda, no son predictivos de pancreatitis aguda.

Uso con medicamentos conocidos por causar hipoglucemia:

Los pacientes que reciben trulicity en combinación con un secretagogo de insulina (por ejemplo, una sulfonilurea) o insulina, pueden tener un mayor riesgo de hipoglucemia. El riesgo de hipoglucemia puede ser disminuido con una reducción en la dosis del secretagogo o de la insulina.

Enfermedad gastrointestinal grave:

El uso de agonistas de los receptores del glp 1 puede estar asociado con reacciones adversas gastrointestinales. Trulicity no se ha estudiado en pacientes con enfermedad gastrointestinal grave, incluyendo gastroparesia severa, y por lo tanto no se recomienda en estos pacientes.

Resultados macrovasculares:

No se han realizado estudios clínicos que establezcan pruebas concluyentes de la reducción del riesgo macrovascular con trulicity o cualquier otro medicamento antidiabético.

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
- Modificación de reacciones adversas
- Inserto versión CDS26MAR19 Proposed TC v 3.0 (29Jul19)

Acta No. 16 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- Manuales de usuario versión CDL30MAR2019 Proposed TC v 1.0 (13Jul19) y CDL30MAR2019 Proposed TC v1.0 (13Jul19).

Nuevas indicaciones:

#### Diabetes Mellitus Tipo 2

Trulicity® está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con diabetes mellitus tipo 2 insuficientemente controlada como adyuvante a la dieta y ejercicio:

- Como monoterapia cuando el uso de metformina no se considera apropiado debido a intolerancia o contraindicaciones
- En combinación con otros medicamentos para el tratamiento de la diabetes.

Trulicity® está indicado para la reducción del riesgo de eventos adversos cardiovasculares mayores (muerte cardiovascular, infarto de miocardio no mortal o accidente cerebrovascular no mortal)

- en adultos con diabetes mellitus tipo 2 que tengan múltiples factores de riesgo cardiovasculares sin enfermedad cardiovascular establecida
- en adultos con diabetes mellitus tipo 2 con enfermedad cardiovascular establecida

Nueva dosificación / grupo etario

Posología Y Modo De Administración

Posología

Monoterapia

La dosis recomendada es 0,75 mg una vez a la semana.

En combinación

La dosis recomendada es 1,5 mg una vez a la semana.

Para poblaciones potencialmente vulnerables se puede considerar 0,75 mg una vez a la semana como dosis inicial.

Cuando Trulicity® se añade a un tratamiento previo con metformina y/o pioglitazona, se puede mantener la dosis actual de metformina y/o pioglitazona. Cuando Trulicity® se añade a un tratamiento previo con metformina y/o un inhibidor del cotransportador sodio-glucosa tipo 2 (SGLT2), se puede mantener la dosis actual de metformina y/o SGLT2. Cuando se añade a un tratamiento previo con sulfonilurea o insulina, se puede considerar dar una dosis más baja de sulfonilurea o insulina para reducir el riesgo de hipoglucemia.

El uso de Trulicity® no requiere un autocontrol de los niveles de glucosa en sangre. Es necesario realizar autocontroles de la glucemia para ajustar la dosis de sulfonilurea o insulina, en particular cuando se inicia el tratamiento con Trulicity® y se reduce la insulina. Se recomienda una reducción gradual de la dosis de insulina.

Pacientes de edad avanzada

No es necesario un ajuste de dosis en función de la edad.

Insuficiencia renal

No es necesario un ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal leve, moderada o grave [tasa de filtrado glomerular estimada (TFGe)  $< 90$  a  $\geq 15$  mL/min/1,73 m<sup>2</sup>].

La experiencia en pacientes con insuficiencia renal en fase terminal ( $< 15$  mL/min/1,73 m<sup>2</sup>) es muy limitada, por ello Trulicity® no puede ser recomendado en esta población.

Acta No. 16 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



#### Insuficiencia hepática

No es necesario un ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia hepática.

#### Población pediátrica

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

#### Nuevas precauciones y advertencias

##### Advertencias Y Precauciones Especiales De Uso

No se debe utilizar dulaglutida en pacientes con diabetes mellitus tipo 1 o para el tratamiento de la cetoacidosis diabética. La dulaglutida no sustituye a la insulina. Se ha notificado cetoacidosis diabética en pacientes insulino dependientes después de una interrupción rápida o reducción de la dosis de insulina.

##### Riesgo de tumores de células C tiroideas

La dulaglutida ocasiona en ratas macho y hembra un incremento en la incidencia de tumores de células C tiroideas (combinación de adenomas y carcinomas) relacionado con la dosis y dependiente de la duración del tratamiento después de la exposición a lo largo de la vida.

Agonistas del receptor del péptido similar al glucagón (GLP-1) han inducido adenomas y carcinomas de células C tiroideas en ratones y ratas con exposiciones clínicamente relevantes. Se desconoce si Trulicity® causará tumores de células C tiroideas, incluyendo cáncer medular tiroideo (CMT), en humanos, puesto que la relevancia humana de tumores de células C tiroideas inducidos por dulaglutida en roedores no ha sido determinada.

Fue reportado un caso de CMT en un paciente tratado con Trulicity®. Este paciente tenía niveles de calcitonina pretratamiento de aproximadamente 8 veces el límite superior normal (LSN). Han sido reportados casos de CMT en pacientes tratados con liraglutida, otro agonista del receptor GLP-1, en el periodo post-comercialización; los datos de estos reportes son insuficientes para establecer o excluir una relación causal entre el CMT y el uso de agonistas del receptor GLP-1 en humanos.

Trulicity® está contraindicado en pacientes con historia personal o familiar de CMT o en pacientes con neoplasia endocrina múltiple tipo 2 (NEM 2).

Aconsejar a los pacientes sobre el riesgo potencial para el CMT con el uso de Trulicity® e informarles de los síntomas de los tumores tiroideos (por ejemplo, una masa en el cuello, disfagia, disnea, ronquera persistente).

El valor del monitoreo de rutina de la calcitonina sérica y el ultrasonido de tiroides es incierto para la detección temprana de CMT en pacientes tratados con Trulicity®. Este monitoreo puede incrementar el riesgo de procedimientos innecesarios, debido a la baja especificidad de la prueba de calcitonina sérica y una alta incidencia de antecedentes de enfermedad tiroidea. Valores de calcitonina sérica significativamente elevados pueden indicar CMT y los pacientes con CMT generalmente tienen valores de calcitonina >50 ng/L. Si la calcitonina sérica es medida y se encuentra elevada, el paciente debe ser evaluado más a fondo.

Los pacientes con nódulos tiroideos observados en el examen físico o imágenes del cuello también deben ser evaluados más a fondo.

#### Deshidratación

En pacientes tratados con dulaglutida se han dado casos de deshidratación, especialmente al inicio del tratamiento, desencadenando a veces en insuficiencia renal aguda o empeoramiento de la insuficiencia renal. Muchas de las reacciones adversas renales comunicadas ocurrieron en pacientes que habían experimentado náuseas, vómitos, diarrea o deshidratación. Se debe informar a los pacientes tratados con dulaglutida sobre el riesgo potencial de deshidratación,

Acta No. 16 de 2019 SEMNINMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



particularmente relacionada con las reacciones adversas gastrointestinales, y tomar precauciones para evitar la eliminación de líquidos.

Dulaglutida no se ha estudiado en pacientes con enfermedad gastrointestinal grave, incluyendo gastroparesia grave y por tanto no se recomienda en estos pacientes.

#### Pancreatitis aguda

El uso de agonistas del receptor de GLP-1, se ha asociado con riesgo de desarrollar pancreatitis aguda. En ensayos clínicos, se ha notificado pancreatitis aguda en asociación con dulaglutida.

Se debe informar a los pacientes de los síntomas característicos de la pancreatitis aguda. Ante la sospecha de pancreatitis, se debe interrumpir el tratamiento con dulaglutida. Si se confirma pancreatitis, no se debe reanudar el tratamiento con dulaglutida.

En ausencia de otros signos y síntomas de pancreatitis aguda, las elevaciones de enzimas pancreáticas por sí solas no son predictivas de pancreatitis aguda.

#### Hipoglucemia

Los pacientes a los que se les administra dulaglutida en combinación con sulfonilurea o insulina pueden presentar un riesgo mayor de hipoglucemia. El riesgo de hipoglucemia puede ser menor reduciendo la dosis de sulfonilurea o insulina.

#### Poblaciones no estudiadas

La experiencia en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva es limitada.

#### Contenido en sodio

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por cada dosis de 1,5 mg, por lo que se considera esencialmente "exento de sodio".

#### Nuevas reacciones adversas

##### Resumen del perfil de seguridad

En los ensayos de registro inicial de fase II y III completados, 4.006 pacientes estuvieron expuestos a dulaglutida sola o en combinación con otros medicamentos hipoglucemiantes. Las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia durante los ensayos clínicos fueron trastornos gastrointestinales, incluyendo náuseas, vómitos y diarrea. En general, estas reacciones fueron de intensidad leve o moderada y de naturaleza transitoria. Los resultados del estudio de desenlace cardiovascular a largo plazo con 4.949 pacientes aleatorizados a dulaglutida y seguidos durante una media de 5,4 años fueron consistentes con estos hallazgos.

#### Tabla de reacciones adversas

Las siguientes reacciones adversas han sido identificadas basándose en la evaluación durante la duración completa de los ensayos clínicos en fase II y fase III, del estudio de desenlace cardiovascular a largo plazo y en notificaciones poscomercialización y se listan en la Tabla 10 según los términos MedDRA seleccionados según el sistema de clasificación de órganos y en orden de incidencia decreciente (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 frecuencia no conocida: no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Dentro de cada grupo de incidencia, las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de frecuencia. Se ha calculado la frecuencia de las reacciones adversas en función de su incidencia en los registros de los estudios de fase II y fase III.

Tabla 10: Frecuencia de reacciones adversas con dulaglutida

| Sistema de Clasificación de Órganos                               | Muy frecuentes                                                                                                    | Frecuentes                                                                                                                            | Poco frecuentes                        | Raras                  | No conocida                        |
|-------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------|------------------------|------------------------------------|
| Trastornos del sistema inmunológico                               |                                                                                                                   |                                                                                                                                       | Hipersensibilidad                      | Reacción anafiláctica* |                                    |
| Trastornos del metabolismo y de la nutrición                      | Hipoglucemia* (cuando se usa en combinación con insulina, glimepirida, metformina † o metformina más glimepirida) | Hipoglucemia* (cuando se usa en monoterapia o en combinación con metformina más pioglitazona)                                         | Deshidratación                         |                        |                                    |
| Trastornos gastrointestinales                                     | Náuseas, diarrea, vómitos †, dolor abdominal †                                                                    | Disminución del apetito, dispepsia, estreñimiento, flatulencia, distensión abdominal, enfermedad por reflujo gastroesofágico, eructos |                                        | Pancreatitis aguda     | Obstrucción intestinal no mecánica |
| Trastornos hepatobiliares                                         |                                                                                                                   |                                                                                                                                       | Colelitiasis, colecistitis             |                        |                                    |
| Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo                     |                                                                                                                   |                                                                                                                                       |                                        | Angioedema*            |                                    |
| Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración |                                                                                                                   | Fatiga                                                                                                                                | Reacciones en el lugar de la inyección |                        |                                    |
| Exploraciones complementarias                                     |                                                                                                                   | Taquicardia sinusal, bloqueo auriculoventricular de primer grado (BAV)                                                                |                                        |                        |                                    |

# Procedentes de notificaciones poscomercialización.  
\* Hipoglucemia sintomática documentada con niveles de glucosa en sangre ≤ a 3,9 mmol/L  
† Solo con dulaglutida 1,5 mg. Con dulaglutida 0,75 mg, las reacciones adversas que se presentan son las que cumplen con la frecuencia del siguiente grupo de menor incidencia.

Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

Hipoglucemia

Cuando se utilizó dulaglutida 0,75 mg y 1,5 mg en monoterapia o en combinación con metformina sola o metformina y pioglitazona, la incidencia de hipoglucemia sintomática

Acta No. 16 de 2019 SEMNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



documentada fue de 5,9% a 10,9% y la tasa fue de 0,14 a 0,62 casos/paciente/año y no se notificaron episodios de hipoglucemia grave.

Las incidencias de hipoglucemia sintomática documentada con el uso de dulaglutida 0,75 mg y 1,5 mg en combinación con una sulfonilurea y metformina fueron 39,0% y 40,3% respectivamente, y las tasas fueron 1,67 y 1,67 casos/paciente/año. Las incidencias de casos de hipoglucemia grave fueron 0% y 0,7% y las tasas fueron 0,00 y 0,01 casos/paciente/año para cada dosis respectivamente. La incidencia de hipoglucemia sintomática documentada cuando se utilizó dulaglutida 1,5 mg con sulfonilurea sola fue 11,3% y la tasa fue 0,90 casos/paciente/año, y no hubo episodios de hipoglucemia grave.

La incidencia de hipoglucemia sintomática documentada con el uso de dulaglutida 1,5 mg en combinación con insulina glargina fue 35,3% y la tasa fue de 3,38 casos/paciente/año. La incidencia de casos de hipoglucemia grave fue 0,7% y la tasa fue de 0,01 casos/paciente/año. Dulaglutida 0,75 mg y 1,5 mg utilizadas en combinación con insulina prandial, mostraron una incidencia de 85,3% y 80,0% respectivamente y unas tasas de 35,66 y 31,06 casos/paciente/año. Las incidencias de casos graves de hipoglucemia fueron 2,4% y 3,4% con tasas de 0,05 y 0,06 casos/paciente/año.

#### Reacciones adversas gastrointestinales

Un informe acumulativo de casos gastrointestinales de hasta 104 semanas de duración con dulaglutida 0,75 mg y 1,5 mg incluyó náuseas (12,9% y 21,2% respectivamente), diarrea (10,7% y 13,7%) y vómitos (6,9% y 11,5%). Estos casos fueron en general leves o moderados en intensidad y se comunicó una mayor frecuencia de los mismos durante las 2 primeras semanas de tratamiento descendiendo a lo largo de las siguientes 4 semanas tras las cuales, la tasa permaneció relativamente constante.

En los estudios de farmacología clínica de hasta 6 semanas llevados a cabo en pacientes con diabetes mellitus tipo 2, la mayoría de los trastornos gastrointestinales fueron notificados durante los primeros 2-3 días tras la dosis inicial y descendieron con las siguientes dosis.

#### Pancreatitis aguda

La incidencia de pancreatitis aguda en ensayos clínicos fase II y III fue de 0,07% para dulaglutida comparada con 0,14% para placebo y 0,19% para comparadores con o sin tratamiento antidiabético de base añadido.

#### Enzimas pancreáticas

Dulaglutida se asocia con incrementos medios desde valores iniciales en enzimas pancreáticas (lipasa y/o amilasa pancreática) de 11% a 21%. En ausencia de otros signos y síntomas de pancreatitis aguda, las elevaciones de enzimas pancreáticas por sí solas no son predictivas de pancreatitis aguda.

#### Aumento de la frecuencia cardíaca

Se observaron pequeños aumentos medios en la frecuencia cardíaca con dulaglutida 0,75 mg y 1,5 mg de 2 a 4 latidos por minuto (lpm) y una incidencia de taquicardia sinusal de 1,3% y 1,4% respectivamente con un aumento concomitante de  $\geq 15$  lpm desde valores basales.

#### Bloqueo AV de grado uno/prolongación del intervalo PR

Se observaron con dulaglutida 0,75 mg y 1,5 mg pequeños aumentos medios de 2 a 3 ms en el intervalo PR desde valores basales y una incidencia en bloqueo AV de grado uno de 1,5% y 2,4% respectivamente.

#### Inmunogenicidad

En ensayos clínicos, el tratamiento con dulaglutida se asoció con una incidencia del 1,6% de anticuerpos antidulaglutida emergentes, indicando que las modificaciones estructurales en las partes del GLP-1 y de la IGg4 modificada de la molécula de dulaglutida, junto con una alta homología con el GLP-1 e IGg4 nativos, minimizan el riesgo de respuesta inmune contra

Acta No. 16 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



dulaglutida. Los pacientes con anticuerpos antidulaglutida generalmente presentaron títulos bajos, y aunque el número de pacientes que desarrolló anticuerpos antidulaglutida fue bajo, el análisis de los datos de fase III no mostró un claro impacto de anticuerpos antidulaglutida sobre cambios en HbA1c. Ninguno de los pacientes con hipersensibilidad sistémica desarrolló anticuerpos antidulaglutida.

#### Hipersensibilidad

En los ensayos clínicos fase II y III, se notificaron casos de hipersensibilidad sistémica (p.ej. urticaria, edema) en el 0,5% de los pacientes que recibieron dulaglutida. Se han notificado de forma rara casos de reacción anafiláctica con el uso pos comercialización de dulaglutida.

#### Reacciones en el lugar de la inyección

Se notificaron reacciones adversas en el lugar de la inyección en el 1,9% de los pacientes que recibieron dulaglutida. En el 0,7% de los pacientes, se notificaron reacciones adversas en el lugar de la inyección potencialmente mediadas por mecanismos inmunitarios (p.ej. erupción cutánea, eritema) las cuales normalmente fueron leves.

#### Interrupción del tratamiento por reacciones adversas

En estudios de 26 semanas de duración, la incidencia de interrupción del tratamiento debido a reacciones adversas con dulaglutida fue del 2,6% (0,75 mg) y del 6,1% (1,5 mg), frente al 3,7% con placebo. A lo largo de un estudio de hasta 104 semanas de duración, la incidencia de interrupciones de tratamiento debida a reacciones adversas con dulaglutida fue del 5,1% (0,75 mg) y 8,4% (1,5 mg). Las reacciones adversas más frecuentes que dieron lugar a una interrupción de dulaglutida 0,75 mg y 1,5 mg fueron náuseas (1,0%, 1,9% respectivamente), diarrea (0,5%, 0,6%) y vómitos (0,4%, 0,6%) y en general se notificaron en las primeras 4-6 semanas.

#### Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas según los procedimientos locales vigentes.

**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 la indicación debe mantenerse conforme a lo actualmente aprobado dado que la modificación solicitada hace referencia a un efecto clínico terapéutico y no a la precisión de las características de los pacientes en quienes está indicado el medicamento. La Sala considera que la información obtenida sobre el efecto terapéutico y la magnitud del mismo debe estar incluida en un apartado referido en los estudios clínicos.

La presentación parcial de los resultados de los estudios clínicos en la indicación se presta a interpretaciones equívocas que no contribuyen al uso seguro del medicamento.

#### 3.4.2.9 KIDROLASE®

Expediente : 61142  
Radicado : 20191011800 / 20191144557  
Fecha : 29/07/2019  
Interesado : Tecnofarma Colombia S.A.S.

#### Composición:

Cada frasco vial contiene 10000IU de L-Asparaginasa.

Acta No. 16 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Forma farmacéutica: Polvo liofilizado para reconstituir a solución inyectable

Indicaciones:

Leucemia Aguda Linfoblástica Y Mieloblastica, Meningitis Leucémicas Linfoma No Hodgkin

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad a la asparaginasa o a uno de sus ingredientes, insuficiencia hepática y pancreática, mujeres en embarazo o en periodo de lactancia, fenitoina en caso de tratamiento de profilaxis, vacuna contra la fiebre amarilla, diabéticos insulino dependientes, edema de quincke, depresión de la medula osea

Precauciones y advertencias:

Diabetes insulina-dependiente, este tratamiento puede exacerbar la diabetes.

O debe instituirse profilaxis con corticoides 24 a 48 horas antes de iniciar el tratamiento de reinducción para prevenir la aparición de reacciones alérgicas.

O los parámetros de coagulación (por lo menos aptt, tiempo de coagulación rptt, y niveles de fibrinógeno y antitrombina 111) deben evaluarse antes de iniciar el tratamiento y antes de cada inyección de kidrolase®. Se debe indicar terapia de reemplazo si los niveles de fibrinógeno caen por debajo de 1g/l o si la at 111 es inferior al 60%.

Si los niveles de fibrinógeno y at 111 no pudieran recuperarse, interrumpir temporalmente el tratamiento y sólo reinstituirlo una vez que los datos de laboratorio hayan retornado a los valores normales.

O la función hepática y el recuento sanguíneo deben controlarse regularmente durante todo el tratamiento.

O los niveles de glucosa y amilasa deben evaluarse a lo largo del tratamiento. Si hubiera aumento del nivel sérico de amilasa, suspender el tratamiento.

O la citolisis causa hiperuricemia, que debe ser controlada y -si fuera posible- prevenida

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2019005789 emitido mediante Acta No. 05 de 2019, numeral 3.4.1.7, con el fin de continuar con el proceso de aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia.

- Inserto versión 2 allegado mediante radicado 20191144557

**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 3.4.1.7, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar el inserto versión 2 allegado mediante radicado 20191144557.

#### 3.4.2.10 NPLATE® 250 mcg

Expediente : 20027769  
Radicado : 20181258336 / 20181163080  
Fecha : 23/08/2019  
Interesado : Amgen Biotecnológica S.A.S

Composición:

Cada vial contiene 250mcg de Romiplostim

Acta No. 16 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Forma farmacéutica: Polvo liofilizado para reconstituir a solución inyectable

**Indicaciones:**

Nplate está indicado para el tratamiento de trombocitopenia en pacientes adultos con púrpura trombocitopénica inmune (idiopática) (pti) crónica:

- que no fueron sometidos a una esplenectomía o tuvieron una respuesta inadecuada o son intolerantes a los corticoides y las inmunoglobulinas;
- que fueron sometidos a una esplenectomía y tuvieron una respuesta inadecuada a la esplenectomía.

**Contraindicaciones:**

Hipersensibilidad al principio activo o a cualquiera de los excipientes o a las proteínas derivadas de e.coli.

**Precauciones y advertencias:**

Se han observado las siguientes advertencias y precauciones especiales o efectos de clase de estimuladores del receptor de trombopoyetina (tpo).

**Reaparición de trombocitopenia y hemorragia tras la finalización del tratamiento**

Tras la discontinuación de nplate, es probable que la trombocitopenia reaparezca; algunos pacientes podrían desarrollar trombocitopenia de mayor severidad que la que estaba presente antes de recibir nplate. Existe un riesgo aumentado de sangrado si romiplostim se discontinúa en la presencia de agentes anticoagulantes o antiplaquetarios. Los pacientes deberían seguirse de cerca a fin de detectar una disminución en el recuento de plaquetas y ser controlados por el médico para evitar sangrado al suspender nplate. Luego de la discontinuación de nplate, obtener semanalmente hemogramas, incluyendo recuentos plaquetarios, al menos durante 2 semanas y considerar tratamientos alternativos para el empeoramiento de la trombocitopenia, de acuerdo con pautas actuales de tratamiento. Si se discontinúa el tratamiento con nplate, se recomienda reiniciar la terapia para la púrpura trombocitopénica inmune (idiopática) (pti), de acuerdo con las pautas de tratamiento actuales. El manejo médico adicional puede incluir el cese de la terapia con anticoagulantes y/o tratamiento antiplaquetario, la reversión de la anticoagulación o el soporte plaquetario.

**Aumento de la reticulina en la médula ósea**

Se ha observado reticulina en la médula ósea de algunos pacientes con pti antes del tratamiento con nplate y pareció aumentar en algunos pacientes tratados con nplate. Se cree que la reticulina incrementada en médula ósea se debe al aumento del número de megacariocitos en la médula ósea, que posteriormente podrían liberar citocinas. En estudios clínicos con nplate, la reticulina no se asoció con efectos clínicos adversos, casos de mielofibrosis idiopática crónica (mic) o mielofibrosis secundaria y puede mejorar tras la discontinuación de nplate. El aumento en la reticulina puede detectarse mediante una biopsia de la médula ósea y puede indicarse por cambios morfológicos en las células sanguíneas periféricas.

Antes del y durante el tratamiento con nplate, analice los frotis de sangre periférica y el conteo sanguíneo completo a fin de identificar nuevas anomalías morfológicas o anomalías morfológicas agravadas (por ejemplo, glóbulos rojos con forma de lágrima y nucleados, leucocitos inmaduros) o citopenia(s).

Si un paciente desarrolla nuevas anomalías morfológicas o anomalías morfológicas agravadas o citopenia(s), interrumpir el tratamiento con nplate y considerar efectuar una biopsia de médula ósea, con tinción adecuada para detectar fibrosis. También debería tenerse en cuenta el análisis citogenético de la muestra de médula ósea a fin de identificar una anomalía clonal.

Acta No. 16 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



#### Complicaciones trombóticas/tromboembólicas

Los recuentos de plaquetas por encima del rango normal presentan un riesgo teórico de complicaciones trombóticas/tromboembólicas. Las incidencias de eventos trombóticos/tromboembólicos observadas en los grupos de control son comparables con nplate en los estudios clínicos. No se notó una asociación entre estos eventos y los recuentos elevados de plaquetas. Se debe cumplir con las normativas respecto de los ajustes de dosis. En el contexto de poscomercialización, se han observado eventos trombóticos/tromboembólicos.

#### Progresión de síndrome mielodisplásico (smd) existente

Los estimuladores del receptor de la tpo son factores de crecimiento hematopoyético que llevan a la expansión de la célula madre trombopoyética, a la diferenciación y la producción de plaquetas. El receptor de la tpo se expresa predominantemente sobre la superficie de las células de la línea mieloide. No hay expresión confirmada del receptor de la tpo sobre tumores sólidos. En cuanto a los estimuladores del receptor de la tpo, hay una preocupación teórica de que éstos pueden estimular la progresión de smd existente.

En estudios clínicos del tratamiento con nplate en pacientes con smd, hubo casos reportados de progresión a leucemia mieloide aguda (lma), un potencial resultado clínico de smd. Además, hubo casos de aumentos transitorios de blastocitos, que no progresaron a lma.

No se estableció el perfil de riesgo-beneficio para nplate en smd u otras poblaciones de pacientes sin púrpura trombocitopénica idiopática (pti).

#### Pérdida de respuesta a nplate

Una pérdida de respuesta o el hecho de no mantener una respuesta plaquetaria con nplate debería impulsar la búsqueda de factores causales, incluso anticuerpos neutralizantes contra nplate y un aumento de reticulina de la médula ósea.

#### Errores de medicación

Se han reportado errores de medicación, incluida la sobredosis y la administración insuficiente de dosis, en pacientes que reciben nplate. La sobredosis podría generar un aumento excesivo en los recuentos plaquetarios asociado con complicaciones trombóticas/tromboembólicas. Si los recuentos plaquetarios aumentan excesivamente, suspender el tratamiento con nplate y monitorear los recuentos plaquetarios. Reiniciar el tratamiento con nplate de acuerdo con las recomendaciones de dosis y administración. Una administración insuficiente de dosis podría causar recuentos de plaquetas más bajos de lo esperado y posible sangrado. Los recuentos plaquetarios deben ser monitoreados en pacientes que reciben nplate.

#### Efectos de romiplostim sobre los glóbulos rojos y blancos

Se han observado alteraciones en parámetros relacionados con los glóbulos rojos (disminución) y blancos (aumento) en estudios toxicológicos no-clínicos (ratas y monos) y en pacientes con pti. Aunque se ha observado con mayor frecuencia en pacientes que han sido sometidos a esplenectomía, los pacientes pueden presentar anemia y leucocitosis (en un período de 4 semanas) independientemente de su estado (esplenectomizados o no). Debería considerarse el control de estos parámetros en los pacientes tratados con romiplostim.

#### Precauciones

Acta No. 16 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



#### Pacientes con insuficiencia hepática o renal

La experiencia es limitada en pacientes con insuficiencia hepática o renal severa. En estas poblaciones, nplate debería usarse con precaución.

#### Efectos sobre la fertilidad

Romiplostim no tuvo un efecto observado sobre la fertilidad de ratas macho y hembra en dosis subcutáneas de hasta 100 mcg/kg administradas 3 veces por semana (hasta 9 veces el abc en humanos en la dosis clínica máxima recomendada). No obstante, el valor predictivo de este estudio efectuado en animales es limitado debido al desarrollo frecuente de anticuerpos neutralizantes contra el medicamento.

#### Uso en el embarazo

La seguridad y eficacia de romiplostim no se ha establecido en mujeres embarazadas.

En estudios de toxicidad del desarrollo en ratas y conejos, no se observó evidencia de daño fetal a dosis de romiplostim hasta 11 veces (ratas) y hasta 82 veces (conejos) más altas que la dosis máxima indicada en humanos de 10 mcg/kg. En ratones expuestos a dosis 5 veces más altas que la dosis máxima indicada en humanos, se presentaron reducciones en el peso corporal de la madre y se evidenció aumento de pérdidas post implantación.

Estudios sobre el desarrollo prenatal y postnatal realizados en ratas, a exposiciones 11 veces más altas que la dosis máxima indicada en humanos, mostraron un ligero aumento en la incidencia de la tasa de mortalidad peri-natal de las crías.

Es conocido que romiplostim atraviesa la barrera placentaria en ratas cuando se administra en dosis clínicamente relevantes o más altas. Romiplostim debe ser utilizado durante el embarazo solo si el posible beneficio justifica el posible riesgo para el feto.

#### Uso durante el período de lactancia

Se desconoce si romiplostim está presente en la leche humana. Muchos medicamentos están presentes en la leche materna y dados los potenciales efectos adversos de romiplostim en lactantes, se debe tomar la decisión de suspender la lactancia o suspender el medicamento, teniendo en cuenta el posible beneficio del medicamento para la madre o el posible beneficio de la lactancia para el infante.

#### Uso en pacientes pediátricos

No se determinaron la seguridad y la eficacia de nplate en pacientes pediátricos (< 18 años). En un estudio de búsqueda de dosis de fase 1/2 de 22 (17 romiplostim, 5 placebo) pacientes pediátricos, se demostró que el perfil de seguridad y eficacia de nplate es comparable con el de los estudios en adultos.

#### Uso en pacientes de edad avanzada

De los 271 pacientes que recibieron nplate en estudios clínicos sobre púrpura trombocitopénica inmune (idiopática) (pti), 55 (20%) eran ≥ 65 años y 27 (10%) eran ≥ 75. No se observaron diferencias globales de seguridad o eficacia entre los pacientes de edad avanzada y los pacientes más jóvenes en los estudios controlados con placebo.

#### Carcinogénesis

No se ha investigado el potencial carcinogénico de romiplostim. Hay una preocupación teórica de que romiplostim puede estimular la proliferación de células cancerosas existentes que expresan el receptor de la tpo.

#### Genotoxicidad

No se ha investigado el potencial genotóxico de romiplostim.

Acta No. 16 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. 2019005927 emitido mediante Acta No. 02 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 dosificación
- Inserto versión 6, de mayo de 2019
- Información para prescribir versión 6, de mayo de 2019

Nueva dosificación:  
Dosis Y Administración

El tratamiento debería ser supervisado por un profesional de la salud experimentado.

Nplate se administra vía subcutánea. La dosis inicial recomendada de Nplate es 1 mcg/kg, basada en el peso corporal real, administrada una vez por semana como inyección subcutánea. La dosis debe ajustarse de modo que los pacientes alcancen y mantengan sus recuentos de plaquetas dentro del rango de plaquetas recomendado de 50 x 10<sup>9</sup>/L a 200 x 10<sup>9</sup>/L.

Adultos:

En los estudios controlados con placebo, la dosis semanal utilizada con mayor frecuencia para los pacientes sometidos a esplenectomía estuvo entre 2 mcg/kg a 7 mcg/kg (percentil 25 y percentil 75 respectivamente; mediana de 3 mcg/kg) y para los pacientes no sometidos a esplenectomía estuvo entre 1 mcg/kg a 3 mcg/kg (percentil 25 y percentil 75 respectivamente; mediana de 2 mcg/kg). No se deberá exceder la dosis máxima de 10 mcg/kg.

Pacientes pediátricos:

En un estudio controlado con placebo, la dosis semanal utilizada con mayor frecuencia fue de 3 mcg/kg a 10 mcg/kg (percentil 25 y percentil 75 respectivamente; mediana de 5,5 mcg/kg). No se deberá exceder la dosis máxima de 10 mcg/kg.

Los ajustes de dosis deben basarse en los recuentos de plaquetas controlados semanalmente hasta que se encuentren estables dentro del rango recomendado. De ahí en adelante, los recuentos de plaquetas deben medirse al menos mensualmente y los ajustes de dosis apropiados deben realizarse de acuerdo con la tabla ajuste de dosis para pacientes adultos (Tabla 1) o la tabla ajuste de dosis para pacientes pediátricos (Tabla 2) con el fin de mantener el recuento de plaquetas dentro del rango recomendado. Ver la Tabla 1 y la Tabla 2 que se encuentran a continuación para el ajuste y monitoreo de la dosis.

Nplate está previsto para uso crónico.

Cálculo de Dosis

El volumen a administrar se calcula basado en el peso corporal, la dosis requerida y la concentración del producto.

Tabla 1. Guía para ajuste de dosis en adultos basado en el recuento de plaquetas

| Recuento de plaquetas<br>(x 10 <sup>9</sup> /L)                          | Acción                            | Frecuencia de ajuste |
|--------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------|----------------------|
| La dosis inicial es de 1 mcg/kg, basada en el peso corporal del paciente |                                   |                      |
| < 50                                                                     | Incrementar la dosis en 1 mcg/kg. | Cada semana          |

Acta No. 16 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

| Recuento de plaquetas<br>(x 10 <sup>9</sup> /L)                                                                                  | Acción                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | Frecuencia de ajuste |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------|
| 50 a 400                                                                                                                         | Ajustar la dosis en 1 mcg/kg (aumento o disminución) según el criterio del médico para alcanzar el <b>recuento de plaquetas recomendado entre 50 y 200 x 10<sup>9</sup>/L.</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | Cada 2 semanas       |
| > 400                                                                                                                            | <p>No administrar, suspender la dosis programada.</p> <p>Reiniciar la terapia cuando el recuento de plaquetas sea &lt; 200 x 10<sup>9</sup>/L.</p> <ul style="list-style-type: none"><li>Considerar disminuir la dosis 1 mcg/kg el próximo día de administración programado.</li><li>Considerar mantener la dosis de romiplostim si el aumento en el recuento de plaquetas se debió al inicio o aumento de dosis de un medicamento para la PTI administrado simultáneamente.</li></ul> | Cada semana          |
| Si se interrumpe el tratamiento y cae el recuento de plaquetas, reiniciar la terapia a la dosis previamente utilizada de Nplate. |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |                      |

Tabla 2. Guía para ajuste de dosis en pacientes pediátricos basado en el recuento de plaquetas

| Recuento de plaquetas<br>(x 10 <sup>9</sup> /L)                          | Acción                                                                                                                                             | Frecuencia de ajuste |
|--------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------|
| La dosis inicial es de 1 mcg/kg, basada en el peso corporal del paciente |                                                                                                                                                    |                      |
| < 50                                                                     | Incrementar la dosis en 1 mcg/kg.                                                                                                                  | Cada semana          |
| 50 a 200                                                                 | Mantener la dosis constante.                                                                                                                       | Cada semana          |
| > 200 a < 400 durante 2 semanas consecutivas                             | Disminuir la dosis en 1 mcg/kg.                                                                                                                    | Cada semana          |
| ≥ 400                                                                    | <p>No administrar, suspender la dosis programada.</p> <p>Reiniciar la terapia cuando el recuento de plaquetas sea &lt; 200 x 10<sup>9</sup>/L.</p> | Cada semana          |

Acta No. 16 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

| Recuento de plaquetas<br>(x 10 <sup>9</sup> /L)                                                                                  | Acción                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | Frecuencia de ajuste |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------|
| La dosis inicial es de 1 mcg/kg, basada en el peso corporal del paciente                                                         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |                      |
|                                                                                                                                  | <ul style="list-style-type: none"><li>Considerar disminuir la dosis 1 mcg/kg el próximo día de administración programado.</li><li>Considerar mantener la dosis de Nplate si el aumento en el recuento de plaquetas se debió al inicio o aumento de la dosis de un medicamento para la PTI administrado simultáneamente.</li></ul> |                      |
| Si se interrumpe el tratamiento y cae el recuento de plaquetas, reiniciar la terapia a la dosis previamente utilizada de Nplate. |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |                      |

Tabla 3. Guía para calcular la dosis del paciente y el volumen a administrar de Nplate

|                                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
|--------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Dosis del paciente                   | <p>Dosis del paciente (mcg) = Peso (kg) x Dosis en mcg/kg</p> <p>Cuando se calcule la dosis inicial, siempre se deberá utilizar el peso corporal real al inicio del tratamiento.</p> <ul style="list-style-type: none"><li>En adultos, los ajustes de dosis futuros se basarán únicamente en los cambios de los recuentos de plaquetas.</li><li>En pacientes pediátricos, los ajustes de dosis futuros se basarán en los cambios de los recuentos de plaquetas y en los <b>cambios en el peso corporal</b>. Se recomienda medir el peso corporal cada 12 semanas.</li></ul> |
| Si la dosis del paciente es ≥ 23 mcg | <p>Reconstituya el producto liofilizado como se describe en la sección <b>DOSIS Y ADMINISTRACIÓN: Reconstitución</b>. La concentración resultante es de 500 mcg/mL.</p> <p>Volumen a administrar (mL) = Dosis del paciente (mcg)/500 mcg/mL (redondear el volumen a la centésima de mL más cercana).</p>                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| Si la dosis del paciente es < 23 mcg | <p>La dilución es necesaria para garantizar la dosis exacta. Reconstituya el producto liofilizado como se describe en la sección <b>DOSIS Y ADMINISTRACIÓN: Reconstitución</b> y posteriormente diluya el producto como se describe en la sección <b>DOSIS Y ADMINISTRACIÓN: Dilución</b>. La concentración resultante es de 125 mcg/mL.</p> <p>Volumen a administrar (mL) = Dosis del paciente (mcg)/125 mcg/mL (redondear el volumen a la centésima de mL más cercana).</p>                                                                                               |
| Ejemplo                              | <p>Un paciente de 10 kg inicia a una dosis de 1 mcg/kg de romiplostim.</p> <p>Dosis individual para el paciente (mcg) = 10 kg x 1 mcg/kg = 10 mcg</p> <p>Debido a que la dosis es &lt; 23 mcg, la dilución es necesaria para asegurar la dosis exacta. Reconstituya el producto liofilizado como se describe en la sección <b>DOSIS Y ADMINISTRACIÓN: Reconstitución</b> y posteriormente diluya el producto como se describe en la sección <b>DOSIS Y ADMINISTRACIÓN: Dilución</b>. La concentración resultante es de 125 mcg/mL.</p>                                      |

|  |                                                          |
|--|----------------------------------------------------------|
|  | Volumen a administrar (mL) = 10 mcg/125 mcg/mL = 0,08 mL |
|--|----------------------------------------------------------|

Discontinuación del tratamiento

Después de la discontinuación del tratamiento se espera recurrencia de la trombocitopenia. Los pacientes deberían ser evaluados clínicamente periódicamente, y el médico tratante debería decidir la continuación del tratamiento teniendo en cuenta a cada paciente en particular.

Suspenda Nplate si el recuento de plaquetas no se incrementa a un nivel suficiente para evitar un sangrado clínicamente importante, después de 4 semanas de administración semanal de la dosis más alta de 10 mcg/kg.

Uso de Nplate con terapias farmacológicas concomitantes para la púrpura trombocitopénica inmune (idiopática) (PTI)

Las terapias farmacológicas para la PTI utilizadas en combinación con Nplate en estudios clínicos incluyeron corticoides, danazol, azatioprina, IVIG e inmunoglobulina anti-D. Los corticosteroides, danazol y azatioprina se redujeron o suspendieron cuando se administraron en combinación con Nplate.

Incompatibilidades

Nplate debe reconstituirse únicamente con Agua Estéril para Inyección. No mezclar con soluciones de otros medicamentos. No utilizar solución salina o agua bacteriostática.

Nplate no debe mezclarse con otros medicamentos ni administrarse como infusión. Ningún otro medicamento debe agregarse a las soluciones que contengan romiplostim.

Cuando se requiera dilución, se debe utilizar únicamente cloruro de sodio al 0,9% estéril sin conservantes. No utilizar dextrosa (5%) en agua o Agua Estéril para Inyección. No se han evaluado otros diluyentes.

Reconstitución

El vial monodosis de 250 mcg se reconstituye con 0,72 mL de Agua Estéril para Inyección, lo que produce una concentración de 500 mcg/mL (la dosis total extraíble por vial es de 250 mcg en 0,50 mL). Un sobrellenado adicional es incluido en cada vial para garantizar la administración de 250 mcg de romiplostim (Tabla 4).

Como el volumen de inyección puede ser muy pequeño, se debe utilizar una jeringa con graduaciones de 0,01 mL. Para la reconstitución del medicamento se debe utilizar únicamente Agua Estéril para Inyección. No se deben utilizar soluciones de cloruro de sodio o agua bacteriostática en la reconstitución del medicamento.

Durante la reconstitución, el contenido del vial puede rotarse suavemente e invertirse. Evitar agitar en exceso o vigorosamente: NO SACUDIR. Generalmente, la disolución de Nplate tarda menos de 2 minutos. La solución reconstituida debe ser clara e incolora. Inspeccionar visualmente la solución reconstituida en busca de partículas y/o alteración de la coloración. No administrar Nplate si se observan partículas y/o alteración de la coloración. El producto reconstituido debe administrarse dentro de las 24 horas, ya que no contiene conservantes. El producto reconstituido puede permanecer a temperatura ambiente de 25°C o refrigerarse

entre 2°C y 8°C hasta 24 horas antes de la administración. El producto reconstituido debe protegerse de la luz.

El producto reconstituido puede mantenerse en una jeringa por un periodo máximo de 4 horas, aunque se recomienda utilizarlo inmediatamente después de la reconstitución. La esterilidad del producto posreconstitución, dependerá de la técnica aséptica y del ambiente en el que se preparó la dosis. Durante el tiempo que se conserve romiplostim reconstituido en la jeringa, la temperatura no debe exceder 25°C y debe estar protegido de la luz.

Deseche las partes no utilizadas. No mezcle partes no utilizadas de los viales. No administre más de una dosis de un vial.

Tabla 4. Contenido del vial y reconstitución de los viales monodosis de Nplate

| Vial monodosis de Nplate | Contenido total de romiplostim por vial | Volumen de agua estéril para inyección | Producto administrable y volumen | Concentración final |
|--------------------------|-----------------------------------------|----------------------------------------|----------------------------------|---------------------|
| 250 mcg                  | 375 mcg                                 | agregar 0,72 mL =                      | 250 mcg en 0,50 mL               | 500 mcg/mL          |

Dilución (necesaria cuando la dosis calculada para el paciente es menor a 23 mcg)

La reconstitución inicial de romiplostim con volúmenes establecidos de Agua Estéril para Inyección resulta en una concentración de 500 mcg/mL. Si la dosis calculada para el paciente es menor a 23 mcg, se requiere un paso adicional de dilución a 125 mcg/mL con cloruro de sodio al 0,9% (USP o equivalente) estéril y sin conservantes; para garantizar el volumen exacto (ver la siguiente tabla).

Tabla 5. Guía de dilución

| Vial monodosis de Nplate | Agregar este volumen de solución para inyección de cloruro de sodio 9 mg/mL (0,9%) estéril y sin conservantes, al vial reconstituido | Concentración después de la dilución |
|--------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------|
| 250 mcg                  | 2,25 mL                                                                                                                              | 125 mcg/mL                           |

Para la dilución se debe utilizar únicamente cloruro de sodio al 0,9% estéril sin conservantes. Para la dilución no se debe utilizar Dextrosa (5%) en agua o Agua Estéril para Inyección. No se han realizado pruebas con otros diluyentes.

Después de la dilución:

Se demostró estabilidad física y química en uso por 4 horas a 25°C cuando el producto diluido se mantuvo en una jeringa desechable, o 4 horas en un refrigerador (2°C a 8°C) cuando el producto diluido se mantuvo en el vial original.

Desde el punto de vista microbiológico, el producto diluido debe utilizarse inmediatamente. Si no se utiliza inmediatamente, los tiempos de almacenamiento en uso y las condiciones previas a la utilización son responsabilidad del usuario y normalmente no deben ser



superiores a 4 horas a 25°C en jeringas desechables, o 4 horas en un refrigerador (2°C a 8°C) en los viales originales, protegidos de la luz.

#### Precauciones durante la administración

Se deberá tener precaución durante la preparación de Nplate en el cálculo de la dosis y la reconstitución con el volumen correcto de Agua Estéril para Inyección. Se debe tener especial cuidado para asegurar que el volumen apropiado de Nplate es retirado del vial para la administración subcutánea.

**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.

#### 3.4.2.11 SOLIRIS® 300 mg SOLUCION PARA INFUSIÓN INTRAVENOSA

Expediente : 20028870  
Radicado : 20181051548 / 20181189980 / 20191178739  
Fecha : 12/09/2019  
Interesado : Alexion Pharma Colombia S.A.S.

Composición: Cada vial contiene 300mg de Eculizumab

Forma farmacéutica: Solución concentrada para infusión

#### Indicaciones:

Soliris (eculizumab) está indicado para el tratamiento de los pacientes con: hemoglobinuria paroxística nocturna (hpn). Síndrome hemolítico urémico atípico (shua).

#### Contraindicaciones:

Hipersensibilidad a eculizumab, a las proteínas murinas o a cualquiera de los excipientes del producto

No inicie el tratamiento con soliris:

En pacientes con hpn:

- Con una infección por neisseria meningitidis no resuelta. Que no estén vacunados contra neisseria meningitidis. En pacientes con shua:
- Con una infección por neisseria meningitidis no resuelta.
- Que no estén vacunados contra neisseria meningitidis o que no reciban tratamiento profiláctico con antibióticos adecuados hasta 2 semanas después de la vacunación.

#### Precauciones y advertencias:

No se espera que soliris afecte el componente aplásico de la anemia en los pacientes con hpn.

#### Infección meningocócica:

Debido a su mecanismo de acción, soliris aumenta la susceptibilidad del paciente a la infección meningocócica (por neisseria meningitidis). Estos pacientes pueden estar en riesgo de sufrir una enfermedad por serogrupos poco comunes (en particular y, w135 y x), aunque puede aparecer enfermedad meningocócica debida a cualquier serogrupo. Para reducir el riesgo de infección, todos los pacientes deben ser vacunados al menos 2 semanas antes de recibir soliris. Los pacientes menores de 2 años y los que sean tratados con soliris antes de transcurridas 2 semanas después de haber recibido una vacuna antimeningocócica deben ser tratados con antibióticos profilácticos adecuados hasta 2 semanas después de la vacunación. Los pacientes deben ser revacunados de acuerdo con las directrices médicas vigentes para el

Acta No. 16 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



uso de la vacuna. Se recomienda firmemente el uso de vacunas tetravalentes contra los serotipos a, c, y y w135, de preferencia las conjugadas. La vacunación puede no ser suficiente para prevenir la infección meningocócica. Se deben tener en cuenta las recomendaciones oficiales sobre el uso adecuado de los agentes antibacterianos. Se han notificado casos de infecciones graves o mortales por meningococo en pacientes tratados con soliris. Todos los pacientes deben ser observados para detectar los signos precoces de infección meningocócica, evaluados inmediatamente si se sospecha la infección y tratados con los antibióticos apropiados en caso necesario. Se debe informar a los pacientes de estos signos y síntomas, y sobre las acciones necesarias para obtener atención médica inmediata.

Otras infecciones sistémicas:

Debido a su mecanismo de acción, el tratamiento con soliris debe ser administrado con precaución en pacientes con infecciones sistémicas activas. En los estudios clínicos, la gravedad y la frecuencia globales de las infecciones en los pacientes tratados con soliris fueron similares a las observadas en los pacientes tratados con placebo, aunque no se puede excluir un aumento en el número y la gravedad de las infecciones, particularmente las provocadas por bacterias encapsuladas. A los pacientes se les debe informar adecuadamente para que tengan mayor conocimiento de las infecciones potencialmente graves y de sus signos y síntomas.

Reacciones a la infusión:

Como ocurre con todas las proteínas terapéuticas, la administración de soliris puede producir reacciones a la infusión o inmunogenicidad, que pueden provocar reacciones alérgicas o de hipersensibilidad (anafilaxia incluida), aunque los trastornos del sistema inmunológico observados dentro de las 48 horas posteriores a la administración de soliris no difirieron de los observados tras la administración de placebo en la hpn, el shua y en otros estudios llevados a cabo con soliris. En los ensayos clínicos ningún paciente con hpn o shua presentó una reacción a la infusión que precisara interrumpir la administración de soliris. En todos los pacientes que presenten reacciones graves a la infusión se debe interrumpir la administración de soliris y administrar el tratamiento médico apropiado.

Inmunogenicidad:

Se han detectado respuestas poco frecuentes de títulos bajos de anticuerpos en los pacientes tratados con soliris en todos los estudios. En los estudios controlados con placebo se han notificado respuestas de títulos bajos con una frecuencia (3,4%) similar a la observada con el placebo (4,8%). En pacientes con shua tratados con soliris, se han detectado anticuerpos a soliris en 3/100 (3%) mediante un ensayo de puente por electroquimioluminiscencia (ecl). 1/100 (1%) pacientes con shua han tenido niveles bajos positivos para anticuerpos neutralizantes. Por tanto no se ha observado ninguna correlación entre el desarrollo de anticuerpos y la respuesta clínica o los efectos adversos.

Inmunización:

Antes de iniciar el tratamiento con soliris se recomienda que los pacientes con hpn y shua sean vacunados de acuerdo con las directrices de vacunación vigentes. Además, todos los pacientes deben ser vacunados contra el meningococo al menos 2 semanas antes de recibir soliris. Los pacientes menores de 2 años de edad y aquellos que sean tratados con soliris antes de que hayan transcurrido 2 semanas después de recibir una vacuna antimeningocócica deben ser tratados con antibióticos profilácticos adecuados hasta que hayan transcurrido 2 semanas a partir de la vacunación. De estar disponibles, se recomiendan las vacunas tetravalentes conjugadas.

Acta No. 16 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Los pacientes menores de 18 años de edad deben ser vacunados contra las infecciones por haemophilus influenzae y por neumococo, y deben adherirse estrictamente a las recomendaciones nacionales de vacunación para cada grupo de edad.

Tratamiento anticoagulante:

El efecto de suspensión de la terapia anticoagulante durante el tratamiento con soliris no se ha establecido. El tratamiento con soliris no debe alterar el manejo del tratamiento anticoagulante.

Monitorización analítica:

Monitorización analítica en la hpn: los pacientes con hpn deben ser monitorizados en busca de signos y síntomas de hemólisis intravascular, incluidos los niveles séricos de lactato deshidrogenasa (ldh). Los pacientes con hpn que reciban tratamiento con soliris deben ser monitorizados de forma similar para detectar la hemólisis intravascular mediante la determinación de los niveles de ldh, y pueden requerir un ajuste de la dosis dentro de la pauta de dosificación recomendada de  $14 \pm 2$  días durante la fase de mantenimiento (hasta cada 12 días).

Monitorización analítica en el shua: los pacientes con shua que reciban tratamiento con soliris deben ser monitorizados para detectar microangiopatía trombótica mediante determinaciones del recuento de plaquetas y de los niveles séricos de ldh y de creatinina, y pueden requerir un ajuste de la dosis dentro de la pauta de dosificación recomendada de  $14 \pm 2$  días durante la fase de mantenimiento (hasta cada 12 días).

Interrupción del tratamiento en la hpn:

Si los pacientes interrumpen el tratamiento con soliris, deben ser monitorizados de forma estricta para detectar signos y síntomas de hemólisis intravascular. La hemólisis grave se identifica por unos niveles séricos de ldh superiores a los observados antes del tratamiento, junto con uno de los siguientes signos: una reducción absoluta de más del 25% en el tamaño del clon de la hpn en un período inferior o igual a una semana (en ausencia de dilución por una transfusión), un nivel de hemoglobina  $< 5$  g/dl o una reducción de más de 4 g/dl en el nivel de hemoglobina en un período igual o menor a una semana, angina, un cambio en el estado mental, una elevación del 50% en el nivel de creatinina en suero o una trombosis. Monitorice a todo paciente que interrumpa el tratamiento con soliris durante 8 semanas por lo menos con el fin de detectar hemólisis grave y otras reacciones.

Si aparece una hemólisis grave tras la interrupción del tratamiento con soliris, plantéese los siguientes procedimientos/tratamientos: transfusión sanguínea (concentrados de hematíes), o transfusión de recambio si los hematíes de la hpn suponen más del 50% del total de los hematíes mediante análisis por citometría de flujo, anticoagulación, corticosteroides, o reinicio del tratamiento con soliris. En los estudios clínicos con soliris, 16 pacientes interrumpieron el tratamiento con soliris. No se observó ningún caso de hemólisis grave.

Interrupción del tratamiento en el shua:

Se han observado en algunos pacientes complicaciones de microangiopatía trombótica (mat) a las 4 semanas y hasta la semana 127 tras la interrupción del tratamiento con soliris. La interrupción del tratamiento solo se debe considerarse si está justificada médicamente.

En estudios clínicos de shua, 61 pacientes (21 pacientes pediátricos) interrumpieron el tratamiento con soliris con una mediana de periodo de seguimiento de 24 semanas. Se observaron quince microangiopatías trombóticas (mat) graves en 12 pacientes tras la interrupción del tratamiento y ocurrieron 2 mat graves en 2 pacientes adicionales que recibieron una dosis reducida de soliris fuera del régimen de dosificación autorizado. Las complicaciones por mat graves ocurrieron en pacientes independientemente de si tenían una mutación genética identificada, polimorfismo de alto riesgo o auto-anticuerpos. En estos



pacientes ocurrieron complicaciones graves adicionales que incluyeron grave empeoramiento de la función renal, hospitalización relacionada con la enfermedad y progresión a insuficiencia renal terminal requiriendo diálisis. A pesar del reinicio con soliris tras la interrupción, un paciente progresó a insuficiencia renal terminal.

Si los pacientes con shua interrumpen el tratamiento con soliris deben ser monitorizados de forma muy estricta para detectar los signos y síntomas de las complicaciones graves de microangiopatía trombótica. Tras la interrupción de soliris, la monitorización puede resultar insuficiente para predecir o prevenir complicaciones graves por microangiopatía trombótica en pacientes con shua.

Tras la interrupción del tratamiento, las complicaciones graves de microangiopatía trombótica se pueden identificar mediante (i) la alteración de dos de los siguientes parámetros, o la alteración en determinaciones repetidas de cualquiera de ellos: una reducción del recuento de plaquetas igual o superior al 25% respecto al valor basal o al valor máximo del recuento plaquetario durante el tratamiento con soliris; un incremento igual o superior al 25% en la creatinina sérica en comparación con el nivel basal o el nadir observado durante el tratamiento con soliris; o un incremento igual o superior al 25% en los niveles de ldh en comparación con el nivel basal o el nadir observado durante el tratamiento con soliris; o (ii) cualquiera de los siguientes: un cambio en el estado mental o convulsiones; angina o disnea; o trombosis.

Si aparecen complicaciones graves de la microangiopatía trombótica tras la interrupción del tratamiento con soliris, plantéese la posibilidad de reiniciar el tratamiento con soliris, el tratamiento de soporte con pf/ip, o medidas específicas para los órganos que incluyen tratamiento de soporte renal con diálisis, soporte respiratorio mediante ventilación mecánica o anticoagulación.

#### Orientación formativa:

Todos los médicos que tengan intención de prescribir soliris deben estar seguros de conocer adecuadamente la guía de prescripción del médico. Los médicos deben discutir con los pacientes los riesgos y los beneficios del tratamiento con soliris, y proporcionarles un folleto de información al paciente y una tarjeta de seguridad del paciente.

Se debe indicar a los pacientes que si tienen fiebre, dolor de cabeza acompañado de fiebre y/o rigidez de cuello o sensibilidad a la luz deben buscar inmediatamente atención médica, ya que estos signos pueden indicar una infección meningocócica.

#### Excipientes:

Este medicamento contiene 5,00 mmol de sodio por dosis (1 vial). Esto debe ser tenido en cuenta por los pacientes que siguen una dieta con bajo contenido en sodio.

**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. 2019011139 con el fin de:

- Se revoque la Resolución No. 2019011139 de 28 marzo de 2019 y en su lugar se conceda la aprobación de la ampliación de indicaciones para el producto SOLIRIS® 300 mg SOLUCIÓN PARA INFUSIÓN INTRAVENOSA, para el tratamiento de Miastenia Gravis generalizada (MGg) refractaria en pacientes adultos positivos para anticuerpos contra el receptor de la acetilcolina (AChR).

Se precisa a su Despacho, que la indicación para el tratamiento de pacientes con Hemoglobinuria Paroxística Nocturna (HPN) fue aprobada previamente mediante la Resolución No. 2010034403 de 22 de octubre de 2010 y por la cual se concedió la aprobación de la Evaluación Farmacológica del producto. Adicionalmente, la indicación para el

Acta No. 16 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



tratamiento de pacientes con Síndrome Hemolítico Urémico atípico (SHUa), fue aprobada mediante la Resolución No. 2013016839 de 17 de junio de 2013.

Por lo anterior, no es procedente que en la Resolución No. 2019011139 de 28 marzo de 2019 se indique la aprobación de nuevas indicaciones (Hemoglobinuria Paroxística Nocturna (HPN) y Síndrome Hemolítico Urémico atípico (SHUa)), por cuanto éstas ya se encontraban previamente aprobadas.

- Se revoque la Resolución No. 2019011139 de 28 marzo de 2019 en el sentido de aprobar toda la información farmacológica del inserto e IPP versión 8.0, en la que se incluye la información de seguridad y posología actualizada y relacionada con la nueva indicación.

**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.

#### 3.4.2.12 CIMZIA®

Expediente : 20014965  
Radicado : 20191019249 / 20191179511  
Fecha : 13/09/2019  
Interesado : Laboratorios Biopas S.A.

Composición: Cada vial con 1mL de solución contiene 200mg de Certolizumab Pegol

Forma farmacéutica: Solución Inyectable

Indicaciones:

Nuevas indicaciones:

- artritis reumatoide: Cimzia está indicado para el tratamiento coadyuvante de adultos con artritis reumatoide moderada a severamente activa.
- espondilo-artritis axial: Cimzia está indicado para el tratamiento coadyuvante de pacientes adultos con espondilo-artritis axial activa, incluyendo aquellos pacientes con espondilitis anquilosante y pacientes con espondilo-artritis axial no-radiográfica.
- artritis psoriásica: Cimzia está indicado en combinacion con metotrexate para el tratamiento de pacientes adultos con artritis psoriásica activa cuando el tratamiento con fames (fármacos activos modificadores de enfermedad) ha sido inadecuado. Puede administrarse en monoterapia cuando no resulte apropiado el tratamiento con metotrexato.
- enfermedad de Crohn: Cimzia está indicado para reducir los signos y síntomas de la enfermedad de crohn y mantener la respuesta clínica en pacientes adultos con enfermedad activa de moderada a severa y que han tenido una respuesta inadecuada a la terapia convencional.

Contraindicaciones:

Contraindicaciones:

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

Acta No. 16 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Tuberculosis activa u otras infecciones severas tales como sepsis, abscesos e infecciones por oportunistas.

Insuficiencia cardiaca moderada a severa (clases III/IV según la clasificación de la nhya).

Farmacocinetica y farmacodinamia

Grupo farmacoterapéutico:

Inhibidor del factor de necrosis tumoral alfa (TNF- $\alpha$  Por sus siglas en inglés), código ATC: L04AB05

Farmacocinética:

Absorción

Después de la administración subcutánea, las concentraciones plasmáticas máximas de certolizumab pegol se obtuvieron entre 54 y 171 horas después de la inyección. El certolizumab pegol tiene una biodisponibilidad (f) de aproximadamente 80% (rango 76% a 88%) después de la administración subcutánea comparado con la administración intravenosa.

Distribución

El volumen de distribución en estado estable (VSS) se estimó de 6 a 8 l en el análisis farmacocinético poblacional, realizado a pacientes con enfermedad de crohn y pacientes con artritis reumatoide.

Biotransformación y eliminación

La pegilación, es decir, la fijación covalente de los polímeros peg a los péptidos, retrasa la eliminación de dichas entidades desde la circulación por diferentes mecanismos, incluyendo la disminución del aclaramiento renal, disminución de la proteólisis y la disminución de la inmunogenicidad. Por consiguiente, el certolizumab pegol es un fragmento fab' de un anticuerpo conjugado con peg para prolongar la vida media de eliminación plasmática terminal del fab' a un valor comparable con el producto de anticuerpo completo. La vida media ( $t_{1/2}$ ) de la fase de eliminación terminal fue aproximadamente de 14 días para todas las dosis probadas. El aclaramiento después de la administración intravenosa a sujetos sanos, varió de 9.21 ml/h a 14.38 ml/h. El aclaramiento después de la dosificación subcutánea se estimó en 17 ml/h en el análisis de farmacocinética de la población con enfermedad de crohn, con una variabilidad inter-sujetos del 38% (cv) y una variabilidad inter-ocasión del 16%. De manera similar, el aclaramiento después de la dosificación subcutánea se estimó en 21.0 ml/h en el análisis de farmacocinética de la población con artritis reumatoide, con una variabilidad inter-sujetos del 30.8% (cv) y una variabilidad inter-ocasión del 22.0%. Comparado con una persona de 70 kg, el aclaramiento es 29% menor y 38% mayor, respectivamente, en individuos que pesan 40 kg y 120 kg.

El fragmento fab' está formado por compuestos proteicos y se espera que se degrade a péptidos y aminoácidos por proteólisis. El componente peg desconjugado es eliminado rápidamente del plasma y es excretado por vía renal en cantidad desconocida.

Linealidad del perfil de la farmacocinética

Las concentraciones plasmáticas de certolizumab pegol fueron ampliamente proporcionales a la dosis.

Características en los pacientes

La farmacocinética observada en pacientes con enfermedad de crohn y artritis reumatoide fue consistente con aquella observada en sujetos sanos.

Insuficiencia renal

Acta No. 16 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 clínicos específicos para evaluar el efecto de la insuficiencia renal en la farmacocinética del certolizumab pegol. Se espera que la farmacocinética de la fracción peg del certolizumab pegol sea dependiente de la función renal pero no se ha evaluado en pacientes con insuficiencia renal.

#### Insuficiencia hepática

No se han realizado estudios clínicos específicos para valorar el efecto de la insuficiencia hepática en la farmacocinética del certolizumab pegol.

#### Pacientes en edad avanzada ( $\geq 65$ años)

No se han realizado estudios clínicos específicos en sujetos de edad avanzada. Sin embargo, no se ha observado efecto de la edad en un análisis de farmacocinética de la población en pacientes con artritis reumatoide, en el que 78 sujetos (13.2% de la población) tenían 65 años o más y el sujeto de mayor edad tenía 83 años. De manera similar, un análisis farmacocinético en la población de pacientes incluidos en los estudios clínicos de cimzia con enfermedad de crohn, concluyó que no hay una diferencia aparente en la concentración del fármaco a pesar de la edad.

#### Pacientes pediátricos

No se ha establecido la seguridad y efectividad en pacientes pediátricos.

#### Género

No hubo efecto de género en la farmacocinética de certolizumab pegol. Debido a que la depuración disminuye con la reducción del peso corporal, el sexo femenino generalmente puede obtener una exposición sistémica un tanto mayor de certolizumab pegol.

#### Farmacodinamia:

##### Mecanismo de acción

Certolizumab pegol tiene una alta afinidad por el TNF- $\alpha$  Humano y se une con un kD de 90pm. El TNF- $\alpha$  Es una citosina proinflamatoria clave con un papel central en los procesos inflamatorios. Certolizumab pegol neutraliza de forma selectiva al tnf? (ic90 de 4 ng/ml para la inhibición del TNF- $\alpha$  Humano en el ensayo de citotoxicidad in vitro del fibrosarcoma murino I929) pero no neutraliza a la linfotoxina  $\alpha$  (TNF $\alpha$ ). El certolizumab pegol reacciona deficientemente de forma cruzada con el tnf de roedores y conejos, por lo tanto, la eficacia in vivo se evaluó utilizando modelos animales en los que el TNF- $\alpha$  Humano fue la molécula fisiológicamente activa.

Se ha demostrado que certolizumab pegol neutraliza al TNF $\alpha$ Humano tanto en su forma soluble como el asociado a la membrana de una manera dependiente de la dosis. La incubación de monocitos con certolizumab pegol, produjo una inhibición del TNF $\alpha$ Inducida por lipopolisacáridos (lps) y de la producción de IL-1? En monocitos humanos.

Certolizumab pegol no contiene una región fc (fragmento cristalizable), que normalmente está presente en un anticuerpo completo, y por lo tanto no fija el complemento ni provoca citotoxicidad celular dependiente de anticuerpo in vitro mediada por las células. Tampoco produce apoptosis en monocitos o linfocitos derivados de sangre periférica humana ni degranulación de neutrófilos in vitro.

#### Efectos farmacodinámicos

Acta No. 16 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Las actividades biológicas atribuidas al  $\text{tnf-}\alpha$  Incluyen la regulación hacia arriba de las moléculas de adhesión celular y quimocinas, regulación de las moléculas clase I y clase II del complejo principal de histocompatibilidad (MHC por sus siglas en inglés) y la activación directa de leucocitos. El  $\text{TNF}\alpha$  Estimula la producción de los mediadores inflamatorios anterógrados, incluyendo la interleucina-1, prostaglandinas, factor de activación plaquetaria y óxido nítrico.

Niveles elevados del  $\text{TNF}\alpha$  Han sido implicados en la patología de la enfermedad de Crohn. El  $\text{TNF}\alpha$  Se manifiesta con intensidad en la pared del intestino en áreas afectadas por la enfermedad de Crohn y las concentraciones fecales del  $\text{TNF}\alpha$  En pacientes con enfermedad de Crohn han demostrado ser el reflejo de la severidad clínica de la enfermedad. Después del tratamiento con certolizumab pegol, los pacientes con enfermedad de Crohn demostraron una disminución en los niveles del marcador de fase aguda de inflamación y la proteína C reactiva (PCR). Los niveles elevados del  $\text{TNF}\alpha$  Han sido implicados en la patología de la artritis reumatoide, espondiloartritis axial y artritis psoriásica. Cimzia se une al  $\text{TNF}\alpha$  Inhibiendo su papel como mediador clave de la inflamación, del avance de la enfermedad y la destrucción articular asociada con estas enfermedades.

#### Relación farmacocinética/farmacodinámica

Un análisis de la información farmacocinética/ farmacodinámica en la población de los estudios clínicos fase II y fase III, en sujetos con enfermedad de Crohn, mostró una relación exposición-respuesta entre el nivel de concentración plasmática mínima de certolizumab pegol y la eficacia, utilizando un modelo de efecto máximo ( $\text{Emax}$ ) para la reducción del puntaje de la escala CDAI. La concentración mínima típica de  $\text{EC}_{50}$  (concentración de certolizumab pegol que produce 50% del efecto máximo) fue de 7.36  $\mu\text{g/ml}$  (IC al 90%: 5-10  $\mu\text{g/ml}$ ). De manera similar un análisis de los datos farmacocinéticos/farmacodinámicos de la población de los estudios clínicos de fase 2 y fase 3, en sujetos con artritis reumatoide, mostró una relación exposición-respuesta entre la concentración plasmática de Cimzia y la eficacia, utilizando un modelo de efecto máximo ( $\text{Emax}$ ) para la respuesta en el ACR20. La concentración plasmática promedio típica durante el intervalo de dosis ( $\text{C}_{\text{prom}}$ ) que produce la mitad de la probabilidad máxima de la respuesta ACR20 ( $\text{EC}_{50}$ ) fue de 17  $\mu\text{g/ml}$  (IC al 95%: 10-23  $\mu\text{g/ml}$ ).

#### Actualización de precauciones generales.

##### Infecciones serias

Con el uso de bloqueadores del  $\text{tnf}$  se han reportado infecciones oportunistas debidas a patógenos bacterianos, micobacterianos, fúngicos invasivos, virales, parásitos u otros patógenos oportunistas, los cuales incluyen aspergiliosis, blastomycosis, candidiasis, coccidioidomycosis, histoplasmosis, legionelosis, listeriosis, neumocistosis y tuberculosis. Con frecuencia, los pacientes han presentado la enfermedad diseminada en lugar de enfermedad localizada.

Los pacientes tratados con bloqueadores de  $\text{TNF}$  están en mayor riesgo de desarrollar infecciones graves que pueden afectar múltiples órganos produciendo así una hospitalización o incluso la muerte.

No inicie el tratamiento con Cimzia en los pacientes con infecciones activas, incluyendo infecciones crónicas o localizadas. Se debe monitorear al paciente observando si existen signos y síntomas de infección durante o después del tratamiento con Cimzia. Los pacientes que desarrollan una nueva infección durante o después del tratamiento con Cimzia, deben ser monitoreados estrechamente. Suspender la administración de Cimzia si un paciente desarrolla una infección grave. Tenga precaución cuando considere el uso de Cimzia en pacientes con Antecedentes de infecciones recurrentes o de infecciones oportunistas, terapia concomitante de inmunosupresores o condiciones subyacentes que puedan predisponerlos a infecciones, o en pacientes que hayan vivido y/o viajado a regiones donde son endémicas la tuberculosis y

Acta No. 16 de 2019 SEMNINMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



las micosis (histoplasmosis entre otras). Los beneficios y riesgos del tratamiento con cimzia deben considerarse cuidadosamente antes de iniciar la terapia con cimzia. Pacientes mayores de 65 años de edad y los pacientes que toman inmunosupresores concomitantes pueden estar en mayor riesgo de infección.

La terapia empírica anti fúngica debe ser considerada en pacientes con riesgo de infecciones fúngicas invasivas que desarrollan una enfermedad sistémica grave.

Los pacientes con artritis reumatoide podrían no manifestar los síntomas típicos relacionados con la infección. Por lo tanto, la detección temprana de cualquier infección, incluyendo el reconocimiento de presentaciones atípicas de infecciones serias, es crítica para minimizar los retrasos en el diagnóstico e inicio del tratamiento.

#### Tuberculosis

Como se ha observado con otros antagonistas del tnfr, se han reportado casos de reactivación o nuevas infecciones de tuberculosis (incluyendo las formas pulmonar, extra pulmonar y diseminada), en pacientes que recibieron cimzia, incluyendo muertes.

Antes de iniciar la terapia con cimzia, y periódicamente durante el tratamiento todos los pacientes deben ser evaluados para la tuberculosis activa y prueba de la infección latente. Si se diagnostica tuberculosis activa, no debe iniciarse la terapia con cimzia.

Si se diagnostica una infección latente, iniciar el tratamiento apropiado de acuerdo con las recomendaciones locales.

Inicie el tratamiento de infecciones latentes de tuberculosis antes de iniciar la terapia con cimzia. Cuando se realice la prueba cutánea de la tuberculina para la evaluación de infección de tuberculosis latente, debe considerarse positiva una induración de 5 mm o mayor, aún si hubo una vacuna Bcg (Bacilo de Calmette y Guérin) previa.

Considerar la posibilidad de una tuberculosis latente no detectada, especialmente en pacientes que han inmigrado o han viajado a países con una alta prevalencia de tuberculosis o tuvieron contacto cercano con personas con tuberculosis activa. A todos los pacientes tratados con cimzia se les debe realizar una historia clínica minuciosa antes de iniciar la terapia.

Antes de iniciar el tratamiento con cimzia considerar la profilaxis antituberculosis en pacientes con antecedentes de tuberculosis latente o activa, en quienes no puede confirmarse que hayan recibido un curso de tratamiento adecuado. También debe considerarse la profilaxis antituberculosis antes de iniciar el tratamiento con cimzia en pacientes que tienen varios factores de riesgo o factores altamente significativos para la infección de tuberculosis, y tienen una prueba negativa para tuberculosis latente. La decisión de iniciar la profilaxis antituberculosis en estos pacientes, sólo debe tomarse después de tener en cuenta tanto el riesgo de una infección de tuberculosis latente como los riesgos de profilaxis antituberculosis. Si es necesario, consultar a un médico con experiencia en el tratamiento de la tuberculosis.

A pesar del tratamiento profiláctico previo o concomitante para la tuberculosis, han ocurrido casos de tuberculosis activa en pacientes tratados con antagonistas del tnfr, incluyendo Cimzia. Algunos pacientes que han recibido un tratamiento exitoso para tuberculosis activa han vuelto a desarrollar la tuberculosis mientras que están siendo tratados con antagonistas del tnfr, incluyendo Cimzia.

Se debe monitorear a los pacientes que reciben Cimzia si existen signos y síntomas de tuberculosis activa, particularmente debido a que las pruebas para infección de tuberculosis latente pueden dar resultados falsos negativos. Indicar a los pacientes que consulten al

Acta No. 16 de 2019 SEMNNMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



médico si los signos/síntomas (tos persistente, debilidad, pérdida de peso, fiebre baja) sugestivos de una infección de tuberculosis. Si se diagnostica tuberculosis activa, se debe detener la terapia con Cimzia e iniciar la terapia antituberculosis adecuada, de acuerdo con las recomendaciones locales.

#### Reactivación del virus de la hepatitis b (VHB)

Ha ocurrido reactivación de la hepatitis b en pacientes que reciben un antagonista del tnf, incluyendo Cimzia, y son portadores crónicos de este virus (esto es, positivo al antígeno de superficie). En algunos casos, la reactivación del VHB que ocurre en forma conjunta con la terapia antagonista del tnf, ha sido fatal. La mayoría de los reportes han ocurrido en pacientes que reciben concomitantemente otros medicamentos que suprimen el sistema inmunológico, que también puede contribuir a la reactivación del VHB.

Se deben realizar pruebas de infección por hbv antes de iniciar el tratamiento con Cimzia. Para los pacientes con un resultado positivo de la prueba para la infección por VHB, se recomienda la consulta con un médico con experiencia en el tratamiento de la hepatitis b. No se dispone de información adecuada sobre la seguridad y eficacia del tratamiento en pacientes que son portadores del VHB que reciben terapia antiviral en forma conjunta con la terapia antagonista del tnf, para prevenir la reactivación del VHB. Los pacientes que son portadores del VHB y requieren de tratamiento con Cimzia, deben ser monitoreados estrechamente observando signos clínicos y de laboratorio de infección activa por vhb, a lo largo de la terapia y después de varios meses de terminar la misma.

En los pacientes que desarrollen una reactivación del VHB, se debe suspender la terapia con Cimzia e iniciar la terapia antiviral efectiva con el tratamiento de soporte apropiado. La seguridad de reiniciar la terapia antagonista del tnf después de controlar la reactivación del vhb, es desconocida. Por lo tanto, se debe tener precaución cuando se considere reiniciar la terapia con Cimzia en estos casos y se debe monitorear estrechamente al paciente.

#### Neoplasias

No se conoce el papel potencial de los antagonistas del tnf en el desarrollo de neoplasias. En los estudios clínicos con Cimzia y otros antagonistas del tnf, se han reportado más casos de linfoma y otras neoplasias entre pacientes que recibieron antagonistas del tnf, en comparación a los pacientes del grupo control que recibieron placebo. El tamaño del grupo de control y la duración limitada de las fases controladas de los estudios, impiden obtener conclusiones determinantes.

No se han realizado estudios que incluyan a pacientes con antecedentes de neoplasias o que se continúe el tratamiento en pacientes que desarrollan neoplasia mientras reciben Cimzia. Por tal motivo se debe tener particular precaución al considerar el tratamiento con Cimzia en estos pacientes.

Los pacientes con artritis reumatoide, en particular aquellos con enfermedad altamente activa, tienen un riesgo mayor de desarrollar linfoma. De manera similar, los pacientes con enfermedad de crohn u otras enfermedades que requieran de la exposición crónica a terapias inmunosupresoras, pueden tener un riesgo mayor que la población general de desarrollar linfoma, aún en ausencia de la terapia con antagonistas del TNF.

Se han reportado casos de leucemia aguda y crónica en asociación con el uso de un antagonista tnf en artritis reumatoide y otras indicaciones. Aún en ausencia de terapia antagonista de tnf, los pacientes con artritis reumatoide pueden estar en mayor riesgo (aproximadamente 2 veces) en comparación a la población general para el desarrollo de leucemia.

Acta No. 16 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Con los conocimientos actuales, no puede excluirse un posible riesgo de desarrollar linfoma u otras neoplasias en pacientes tratados con antagonistas del TNF.

Se han reportado neoplasias, algunas fatales, entre los niños, adolescentes y adultos jóvenes quienes recibieron el tratamiento con antagonistas del tnf (iniciación de la terapia < 18 años de edad), de los cuales Cimzia es un miembro. Aproximadamente la mitad de los casos fueron linfomas, incluyendo el linfoma de hodgkin y el linfoma no hodgkin. Los otros casos representaron una gran variedad de diferentes neoplasias e incluyeron neoplasias raras generalmente asociadas con inmunosupresión y neoplasias que generalmente no se observan en niños y adolescentes. Las neoplasias se presentaron después de un promedio de 30 meses de terapia (rango de 1 a 84 meses). La mayoría de los pacientes estaban recibiendo concomitantemente agentes inmunosupresores. Estos casos fueron reportados en el periodo de post-comercialización y se derivan de una gran variedad de fuentes, incluyendo registros y reportes espontáneos post-marketing. Cimzia no está indicado para utilizarse en pacientes pediátricos.

En pacientes tratados con antagonistas del tnf se han reportado casos post-comercialización de linfoma hepatoesplénico de las células T (HSTCL, por sus siglas en inglés), un tipo raro de linfoma de las células t que tiene un curso de la enfermedad muy agresivo y usualmente es fatal.

La mayoría de los casos de antagonistas del tnf reportados ocurrieron en adolescentes y adultos masculinos jóvenes con enfermedad de crohn o colitis ulcerosa. Casi la totalidad de dichos pacientes habían recibido tratamiento con los inmunosupresores azatioprina y/o 6-mercaptopurina de forma concomitante con un antagonista del tnf en el momento o previo al diagnóstico.

#### Cánceres de piel

Se ha reportado melanoma y carcinoma de las células de merckell en pacientes tratados con antagonistas del tnf, incluyendo Cimzia. Se recomiendan exámenes periódicos en piel para todos los pacientes, en particular para aquellos con factores de riesgo a cáncer en piel.

En un estudio clínico exploratorio que evaluó el uso de otro antagonista del tnf en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) de moderada a grave, se reportaron más neoplasias, principalmente en pulmones o cabeza y cuello, en los pacientes con tratamiento activo en comparación con los pacientes del grupo control. Todos los pacientes tuvieron un historial de tabaquismo. Por lo tanto, se debe tener precaución cuando se utilice cualquier antagonista del tnf en pacientes con EPOC, así como en pacientes con incremento en el riesgo de neoplasias debido a tabaquismo en exceso.

#### Insuficiencia cardiaca congestiva

Se han reportado casos de empeoramiento de la insuficiencia cardiaca congestiva (ICC) así como el inicio de nuevos casos de icc con los antagonistas del tnf, incluyendo Cimzia. Cimzia no ha sido estudiado formalmente en pacientes con icc; sin embargo, en los estudios clínicos realizados en pacientes con icc tratados con otros antagonistas del tnf, se observó empeoramiento de la icc e incremento en la mortalidad debido a icc. Se debe tener precaución cuando se utilice Cimzia en pacientes que tienen insuficiencia cardiaca y vigilarlos cuidadosamente.

#### Reacciones de hipersensibilidad

En raras ocasiones se han reportado los siguientes síntomas que pudieron ser compatibles con reacciones de hipersensibilidad, después de la administración de Cimzia a los pacientes: angioedema, disnea, hipotensión, exantema, enfermedad del suero y urticaria. Algunas de



estas reacciones ocurren después de la primera administración de Cimzia. Si se presentan estas reacciones, se debe suspender la administración de Cimzia e iniciar la terapia apropiada. No existe información sobre los riesgos del uso de Cimzia en pacientes que han experimentado una severa reacción de hipersensibilidad a la terapia con otros antagonistas del tnf; en estos pacientes se debe tener precaución.

#### Reacciones neurológicas

El uso de antagonistas del tnf se ha asociado en raras ocasiones con el inicio o exacerbación de síntomas clínicos y/o evidencia radiográfica de enfermedad desmielinizante, incluyendo esclerosis múltiple. Se debe tener precaución al considerar el uso de Cimzia en pacientes con trastornos desmielinizantes preexistentes o afecciones de reciente inicio del sistema nervioso central. Se han reportado casos extraños de trastornos neurológicos, incluyendo trastornos convulsivos, neuritis de los nervios craneales, neuropatía periférica y mielitis transversa en pacientes tratados con Cimzia; la relación causal con Cimzia permanece poco clara.

#### Reacciones hematológicas

En raras ocasiones se han reportado casos de pancitopenia, incluyendo anemia aplásica, con los antagonistas del tnf. De forma poco frecuente, se han reportado reacciones adversas del sistema hematológico, incluyendo citopenia clínicamente significativa (leucopenia, pancitopenia, trombocitopenia) con Cimzia. La relación causal de estos eventos con Cimzia permanece poco clara.

Aunque no se ha identificado un grupo con alto riesgo, se debe tener precaución en los pacientes que son tratados con Cimzia y que padecen o tienen antecedentes de anomalías hematológicas significativas. Se debe aconsejar a los pacientes que busquen inmediatamente atención médica si desarrollan signos y síntomas que sugieran discrasias sanguíneas o infección (por ej. Fiebre persistente, hematomas, hemorragias, palidez) durante el tratamiento con Cimzia. En pacientes que presenten anomalías hematológicas confirmadas significativas, se debe considerar la suspensión del tratamiento con Cimzia.

#### Uso con fármacos biológicos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (farms biológicos)

En estudios clínicos se observaron infecciones severas con el uso concomitante de anakinra (un antagonista de interleucina-1) y otro antagonista del tnf, etanercept, sin un beneficio adicional en comparación con el etanercept sólo. También se observó un riesgo mayor de infección con el uso combinado de los antagonistas del tnf, abatacept y rituximab. Debido a la naturaleza de los eventos adversos observados con esta terapia de combinación, se pueden producir toxicidades similares con el uso de Cimzia en estas combinaciones. Por lo tanto, no se recomienda el uso de Cimzia en combinación con otros farms biológicos.

#### Autoinmunidad

El tratamiento con Cimzia puede resultar en la formación de auto anticuerpos y en forma poco común, el desarrollo de un síndrome tipo lupus. También se han reportado casos raros de sarcoidosis. Si un paciente desarrolla síntomas sugerentes al síndrome tipo lupus o sarcoidosis después de iniciar el tratamiento con Cimzia, se debe suspender el tratamiento.

#### Inmunizaciones

Los pacientes en tratamiento con Cimzia pueden recibir vacunas, con excepción de vacunas vivas o vivas atenuadas. No existe información disponible sobre la respuesta a las vacunas o la transmisión secundaria de infección por medio de vacunas vivas en pacientes que reciben Cimzia. No administre vacunas vivas o vacunas atenuadas concomitantemente con Cimzia.

En un estudio clínico controlado con placebo en pacientes con artritis reumatoide, no se detectó diferencia en la respuesta de anticuerpos entre los grupos de tratamiento con Cimzia y con placebo al aplicar la vacuna neumococcica polisacárida y la vacuna de la influenza de



forma simultánea con Cimzia. Proporciones similares de pacientes desarrollaron niveles protectores de anticuerpos entre los grupos en tratamiento con Cimzia y con el placebo; sin embargo, los pacientes que recibieron Cimzia y metotrexato concomitante, tuvieron una respuesta humoral menor en comparación con los pacientes que recibieron Cimzia sólo. Se desconoce la significancia clínica de esto. Cimzia no suprime la respuesta inmune humoral a la vacuna de polisacáridos de neumococo o a la vacuna de la influenza.

#### Inmunosupresión

Debido a que el factor de necrosis tumoral  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) Interviene en el proceso de inflamación y modula las respuestas celulares inmunes, existe la posibilidad de que los antagonistas del tnf, incluyendo Cimzia, puedan afectar las defensas del huésped en contra de infecciones y neoplasias. El impacto del tratamiento con Cimzia en el desarrollo y curso de las neoplasias, así como de infecciones activas y/o crónicas, no está claramente entendido.

Efectos para conducir vehículos y utilizar máquinas

Se pueden producir mareos (incluyendo vértigo, alteraciones de la visión y fatiga) tras la administración de Cimzia.

#### Embarazo y lactancia

Mujeres en edad fértil y embarazo

Se llevó a cabo un análisis en más de 470 embarazos reportados de forma prospectiva, la mayoría provenientes de vigilancia post-comercialización, la mayor parte se expusieron a Cimzia durante el primer trimestre. Aunque estos datos se deben interpretar con precaución debido a limitaciones tales como información incompleta y notificación insuficiente, estos no indican un riesgo aumentado de defectos mayores en el nacimiento u otros resultados adversos del embarazo.

Los estudios farmacocinéticos clínicos en mujeres expuestas durante el tercer trimestre no han mostrado la transferencia placentaria mínima de certolizumab pegol de la madre al niño.

El uso de Cimzia se puede considerar en la planeación y durante el embarazo, si es necesario algún tratamiento anti-tnf.

#### Datos clínicos

En un estudio clínico multicéntrico, se prescribió Cimzia a 16 mujeres a una dosis de mantenimiento de 200 mg cada 2 semanas o 400 mg cada 4 semanas durante el embarazo. La última dosis de Cimzia se administró en promedio 11 días antes del parto (rango de 1 - 27 días).

Se midió la concentración de certolizumab pegol en plasma en muestras de las madres y de los infantes utilizando un ensayo específico y sensible con un límite de cuantificación menor (lcm) de 0.032  $\mu$ g/ml. Las concentraciones plasmáticas del certolizumab pegol medidas en las madres en el parto (rango: 4.96 - 49.4  $\mu$ g/ml) fueron consistentes con las concentraciones plasmáticas observadas en las mujeres no embarazadas en el estudio ra-1. Las concentraciones plasmáticas de certolizumab pegol medidas en 14 infantes en el nacimiento estuvieron por debajo del límite de cuantificación (dlc) en 13 muestras; una fue de 0.042  $\mu$ g/ml con una proporción plasmática infante/madre en el nacimiento de 0.09%. En la semana 4 y semana 8, todas las concentraciones de los infantes fueron dlc. La concentración plasmática del peg total en los cordones umbilicales en el nacimiento fue dlc para 14 de las 15 muestras.

En un estudio clínico independiente en 10 pacientes con la enfermedad de crohn tratados con Cimzia, utilizando un ensayo menos específico y sensible, las concentraciones de certolizumab pegol se midieron en la sangre materna, así como en el cordón y en la sangre del infante (n = 12) el día del nacimiento. Las concentraciones de certolizumab pegol fueron muy bajas en la sangre del cordón (< 0.41 [dlc] - 1.66  $\mu$ g/ml) y en la sangre del infante (< 0.41 - 1.58  $\mu$ g/ml) en comparación a los niveles sanguíneos maternos (1.87 - 59.57  $\mu$ g/ml). Las

Acta No. 16 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



concentraciones del peg estuvieron por debajo del lcm en todas las muestras sanguíneas del cordón y del infante.

#### Resultados prospectivos de embarazo

Al mes de septiembre de 2016, se habían reportado 474 embarazos prospectivos con un resultado conocido en las mujeres expuestas a Cimzia provenientes de los estudios clínicos y la vigilancia post-comercialización. Se expusieron trescientas noventa y un mujeres embarazadas a Cimzia durante el primer trimestre. De estos 474 embarazos prospectivos, 405 (85%) tuvieron como resultado nacimientos vivos, 40 (8%) fueron abortos espontáneos y 25 (5%) se reportaron como abortos inducidos; cuatro embarazos resultaron en mortinatos. Se reportaron ocho (2%) defectos mayores en el nacimiento de forma prospectiva entre los 405 nacimientos vivos sin un patrón discernible en las malformaciones reportadas. Una anomalía fetal observada vía ultrasonido resultó en un aborto inducido. En la población en general en la ue, los antecedentes de riesgos estimados de defectos mayores en el nacimiento y aborto espontáneo en los embarazos clínicamente reconocidos son del 2-3%, y 10-25%, respectivamente.

#### Consideraciones clínicas

##### Riesgo materno y/o embrio/fetal asociado a la enfermedad

Los datos publicados sugieren que el riesgo de resultados adversos del embarazo en mujeres con artritis reumatoide, espondilitis anquilosante y enfermedad de crohn se correlaciona con la actividad de la enfermedad materna y que la enfermedad activa aumenta el riesgo de resultados adversos del embarazo, incluyendo pérdida fetal, parto pre-término (antes de las 37 semanas de gestación), bajo peso natal (< 2500 g) y tamaño pequeño para la edad gestacional en el nacimiento.

#### Reacciones adversas fetales / neonatales

Los antagonistas tnf administrados durante el embarazo pueden afectar las respuestas inmunes normales en el recién nacido. Se desconoce la importancia clínica de los niveles dlc o bajo para los infantes expuestos en el útero. El riesgo teórico de la administración de vacunas vivas o vivas-atenuadas a los infantes expuestos a Cimzia en el útero se debe ponderar contra los beneficios de aplicar las vacunas.

#### Datos no clínicos

Los estudios en animales no revelaron evidencia de alteración en la fertilidad o daño al feto, sin embargo, estos son insuficientes con respecto a la toxicidad reproductiva en humanos.

La transferencia placentaria activa de las iggs está mediada por la parte fc de un anticuerpo que se une al receptor fc neonatal (fcrn). El certolizumab pegol está constituido únicamente de la parte fab de un anticuerpo y no contiene una parte Fc. En estudios de reproducción en ratas, el ctn3?1 (un anticuerpo completo sustituto del certolizumab incluyendo una parte fc) se transfirió al feto durante la gestación. Sin embargo, no hubo una transferencia medible, o bien fue mínima, del ctn3 pf (el fragmento fab' sustituto del certolizumab sin un fc) hacia el feto cuando se le comparaba con las concentraciones plasmáticas maternas, demostrando la importancia de la transferencia placentaria del fc.

También se han recolectado datos de soporte en un modelo de transferencia placentaria de circuito cerrado in vitro, en donde se encontró que las concentraciones del certolizumab pegol estaban por debajo o cercanas al nivel más bajo de cuantificación (lloq, por sus siglas en inglés) en el circuito fetal.

**Solicitud:** El interesado presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2019010623 emitido mediante Acta No. 08 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.

Acta No. 16 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- Modificación de indicaciones
- Modificación de dosificación/ grupo etario
- Modificación de reacciones adversas
- Inserto Ene 2019 / CCDS Certolizumab pegol c2018-024 PsO allegado mediante radicado No. 20191019249
- Información para prescribir Versión enero 2019 / CCDS Certolizumab pegol c2018-024 PsO allegado mediante radicado No. 20191019249

Nuevas indicaciones:

Indicaciones Terapeuticas

Artritis reumatoide

Cimzia está indicado para el tratamiento coadyuvante de adultos con artritis reumatoide moderada a severamente activa.

Espondilo-artritis axial

Cimzia está indicado para el tratamiento coadyuvante de pacientes adultos con espondilo-artritis axial activa, incluyendo aquellos pacientes con espondilitis anquilosante y pacientes con espondilo-artritis axial no-radiográfica

Artritis Psoriásica

Cimzia está indicado en combinacion con metotrexate para el tratamiento de pacientes adultos con artritis psoriásica activa cuando el tratamiento con FAMES (fármacos activos modificadores de enfermedad) ha sido inadecuado. Puede administrarse en monoterapia cuando no resulte apropiado el tratamiento con metotrexato.

Enfermedad de Crohn

Cimzia está indicado para reducir los signos y síntomas de la enfermedad de Crohn y mantener la respuesta clínica en pacientes adultos con enfermedad activa de moderada a severa y que han tenido una respuesta inadecuada a la terapia convencional.

Psoriasis en placas

Cimzia está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con psoriasis en placas de moderada a severa y que son candidatos para la terapia sistémica o fototerapia

Nueva dosificación / grupo etario:

Dosis Y Via De Administracion

Vía de administración: Subcutánea

Posología

Enfermedad de Crohn, artritis reumatoide, artritis psoriásica, espondiloartritis axial

- Dosis de carga

La dosis de carga recomendada de Cimzia para pacientes adultos es 400 mg (administrada en 2 inyecciones de 200 mg cada una por vía sub-cutánea) inicialmente (semana 0) y en las semanas 2 y 4.

- Dosis de mantenimiento

Artritis reumatoide

Acta No. 16 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Después de la dosis de carga, la dosis de mantenimiento recomendada de Cimzia para adultos con artritis reumatoide es 200 mg cada dos semanas. De forma alterna, se puede considerar una aplicación de Cimzia 400 mg cada 4 semanas.

#### Espondiloartritis axial

Después de la dosis de carga, la dosis de mantenimiento recomendada de Cimzia para pacientes adultos con espondiloartritis axial es de 200 mg cada dos semanas o 400 mg cada 4 semanas.

#### Artritis Psoriásica

Después de la dosis de carga, la dosis de mantenimiento recomendada de Cimzia para adultos con artritis psoriásica es 200 mg cada dos semanas. De forma alterna, se puede considerar una aplicación de Cimzia 400 mg cada 4 semanas.

#### Enfermedad de Crohn

Después de la dosis de carga, la dosis de mantenimiento recomendada de Cimzia para pacientes adultos con Enfermedad de Crohn es de 400 mg cada 4 semanas.

#### Psoriasis en placas

La dosis recomendada de Cimzia para los pacientes adultos con psoriasis en placas es de 400 mg cada 2 semanas. Se puede considerar una dosis inicial de 400 mg (Semana 0) y en las Semanas 2 y 4, seguidas de 200 mg cada 2 semanas.

#### Medicamentos concomitantes

Cimzia puede ser utilizado como monoterapia o concomitantemente con medicamentos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FARMES) no biológicos. En el registro de los estudios clínicos de artritis reumatoide, los pacientes bajo terapia con Cimzia también tomaron metotrexato (MTX) concomitantemente con la dosis recomendada de Cimzia de 200 mg cada dos semanas. En los estudios clínicos de la artritis psoriásica y de la espondiloartritis axial, se permitieron los corticoesteroides orales, los DMARDs (metotrexato, leflunomida, sulfasalazina, hidroxiclороquina) (estudio clínico de la espondiloartritis axial exclusivamente)) y AINEs como terapia concomitante.

#### Pacientes en Edad Avanzada ( $\geq 65$ años)

No se requiere ajuste de dosis. Los análisis farmacocinéticos de la población han demostrado que no existe efecto debido a la edad. Se debe tener precaución cuando se trate a los adultos mayores ya que en general existe una mayor incidencia de infecciones en la población de adultos mayores.

#### Insuficiencias renal y hepática

Cimzia no ha sido estudiado en dichas poblaciones de pacientes. Existen datos insuficientes para proporcionar una recomendación de la dosificación.

#### Población pediátrica (<18 años)

No se ha establecido la seguridad y la efectividad en pacientes pediátricos.

#### Método de administración

Cimzia se administra por medio de una inyección subcutánea. El sitio de inyección debe rotarse y las inyecciones no deben ponerse en áreas donde la piel es sensible, está lastimada, enrojecida o dura. Cuando se requiere de una dosis de 400 mg (administrada en dos inyecciones subcutáneas de 200 mg cada una), las inyecciones deben ponerse en distintas zonas en el muslo o abdomen.

Acta No. 16 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



El paciente puede autoinyectarse Cimzia si un médico lo considera apropiado, con seguimiento médico según sea necesario y después de un entrenamiento adecuado en la técnica de inyección subcutánea. El contenido total (1 mL) de la jeringa prellenada debe administrarse como inyección subcutánea. Cada dosis de 200 mg requiere de 1 inyección subcutánea de 1 mL; cada dosis de 400 mg requiere de 2 inyecciones subcutáneas de 1 mL.

#### Incompatibilidades

En ausencia de estudios de incompatibilidad, este producto medicinal no debe mezclarse con otros medicamentos

#### Instrucciones para el uso y manejo

Los medicamentos parenterales deben ser inspeccionados de manera visual en busca de partículas y decoloración antes de su administración, cuando la solución y el contenedor lo permitan. Cimzia con partículas obvias o decoloración con partículas obvias o decoloración deberá desecharse.

En el caso de que el paciente o el cuidador estén administrando la inyección de Cimzia, deben ser instruidos por un profesional de la salud calificado, con la técnica apropiada de inyección y se debe confirmar su habilidad para administrar la inyección subcutánea de Cimzia, para asegurar la correcta administración.

Los sitios adecuados de aplicación incluyen muslo o abdomen. Cuando se necesita una dosis de 400 mg (aplicar 2 inyecciones subcutáneas de 200 mg cada una), las inyecciones deben aplicarse en sitios separados en muslo o abdomen. No inyecte en un área donde la piel esté sensible, lastimada, enrojecida, endurecida.

Cimzia debe ser aplicado cuando el líquido esté a temperatura ambiente. Retire Cimzia del refrigerador y permita que la jeringa prellenada repose a temperatura ambiente durante 30 minutos. No caliente la jeringa de ninguna otra manera.

No retire la tapa hasta que esté listo para inyectarse.

Lave y seque sus manos perfectamente.

Verifique el medicamento en el cuerpo de la jeringa. No use si la solución esta descolorida, turbia o si puede ver partículas en ella. Es posible que vea una burbuja de aire. Esto es normal. No es necesario eliminar las burbujas de aire antes de la inyección. Aplicar la solución por vía sub-cutánea con burbujas de aire es inocuo.

#### Inyección

Limpie el sitio de inyección con la almohadilla con alcohol adjunta, utilizando un movimiento circular de adentro hacia fuera.

Retire la tapa de la aguja, estirando el anillo de plástico en línea recta, con cuidado de no tocar la aguja o de dejarla en contacto con cualquier superficie. No doble la aguja.

Inyecte en los 5 minutos siguientes después de retirar la tapa de la aguja.

Tome suavemente el área limpia de la piel con una mano y sujete firmemente. Con la otra mano, sostenga la jeringa en un ángulo de 45 grados con la piel. Con un movimiento corto y rápido introduzca toda la aguja en la piel.

Empuje el embolo para inyectar la solución. Cuando la jeringa esté vacía, remueva cuidadosamente la aguja de la piel en el mismo ángulo en el cual fue insertado. Libere la piel con la primera mano. Utilizando una gasa, aplique presión sobre el sitio de inyección durante unos segundos. No frote el sitio de inyección.

Acta No. 16 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Para evitar lesiones por pinchazo, los pacientes y los profesionales de la salud no deben intentar recolocar el capuchón de la aguja en la jeringa o tapar la aguja de otra manera. Asegúrese de desechar de manera adecuada las agujas y jeringas de acuerdo con las regulaciones locales

#### Nuevas reacciones adversas:

La mayoría de las reacciones adversas serias observadas en los estudios clínicos con Cimzia fueron infecciones serias, patologías malignas e insuficiencia cardíaca.

En los estudios controlados pre-comercialización de todas las poblaciones de pacientes combinadas, las reacciones adversas más comunes (> 8%) fueron infecciones de las vías respiratorias superiores (18%), rash cutáneo (9%) e infecciones de las vías urinarias (8%).

#### Enfermedad de Crohn

En los estudios controlados y no controlados de la enfermedad de Crohn, 1,564 pacientes recibieron Cimzia en algún nivel de dosis, de los cuales 1,350 sujetos recibieron 400 mg de Cimzia.

Durante los estudios clínicos controlados, la proporción de pacientes con eventos adversos serios fue 10.8% con Cimzia y 8.6% con placebo.

Las reacciones adversas más frecuentes (ocurrieron en  $\geq 5\%$  de los pacientes tratados con Cimzia y con mayor incidencia comparados con placebo) en los estudios clínicos controlados con Cimzia, fueron nasofaringitis (11.1% Cimzia, 6.7% placebo), náusea (8.0% Cimzia, 6.7% placebo), infección de vías urinarias (5.1% Cimzia, 4.4% placebo), dolor abdominal (9.3% Cimzia, 8.8% placebo), artralgias (6.7% Cimzia, 3.9% placebo) y cefalea (14.8% Cimzia, 13.8% placebo).

La proporción de pacientes que suspendieron el tratamiento debido a reacciones adversas en los estudios clínicos controlados fue 11.3% con Cimzia y 12.6% con placebo. En los estudios clínicos controlados, las reacciones adversas más frecuentes que llevaron a la suspensión del tratamiento con Cimzia (en por lo menos 2 pacientes y con incidencia mayor que el placebo) fueron diarrea (0.5% Cimzia, 0.2% placebo), dolor abdominal (0.9% Cimzia, 0.4% placebo) y náusea (0.4% Cimzia, 0.2% placebo).

#### Artritis reumatoide

Cimzia se estudió en 4,049 pacientes con artritis reumatoide en estudios controlados y de diseño abierto durante 92 meses. Los datos de la tabla 1 están basados principalmente en ensayos controlados con placebo que abarcan 2.965 pacientes tratados con Cimzia y 1,137 pacientes tratados con placebo durante el periodo controlado.

En los estudios controlados con placebo, los pacientes que recibieron Cimzia tuvieron una exposición con una duración aproximadamente 4 veces mayor en comparación con el grupo placebo. Esta diferencia en la exposición probablemente se debe a que los pacientes que recibieron placebo se retiraron más tempranamente. Además, los estudios RA-I y RA-II tuvieron un retiro forzoso de los pacientes que no respondieron al tratamiento en la Semana 16, de los cuales la mayoría recibía placebo.

Durante los ensayos clínicos controlados, la proporción de pacientes con eventos adversos serios fue de 8.8 % con Cimzia y de 5.4 % con placebo.

Las reacciones adversas más comunes reportadas en los estudios clínicos controlados, consistieron en Infecciones e Infestaciones de acuerdo a la clasificación de órganos y sistemas, reportadas en el 14.4% de los pacientes en tratamiento con Cimzia y en 8.0 % de los pacientes tratados con placebo, los Trastornos Generales y las afecciones en

el Sitio de Administración reportados en el 8.8 % de los pacientes que recibieron Cimzia y el 7.4 % de los pacientes tratados con placebo, y Trastornos de la Piel y tejido subcutáneo, reportados en el 7.0% de los pacientes con Cimzia y 2.4% de los pacientes con placebo.

La proporción de pacientes que suspendieron el tratamiento debido a reacciones adversas en los estudios clínicos controlados fue del 2.8 % de los pacientes tratados con Cimzia y el 1.0 % de los pacientes tratados con placebo. Las reacciones adversas más comunes que llevaron a la suspensión de Cimzia fueron tuberculosis (0.3 %), pirexia, urticaria y neumonía (0.2 %).

Espondiloartritis axial

Se estudió Cimzia en 325 pacientes con espondiloartritis axial (incluyendo espondilitis anquilosante y espondiloartritis axial no-radiográfica) en el estudio clínico AS001 durante 4 años, el cual incluye una fase de 24 semanas controlada con placebo, seguida de un periodo de 24 semanas a dosis ciega y un periodo de 156 semanas de tratamiento abierto. También se estudió Cimzia en 317 pacientes con espondiloartritis axial no-radiográfica en un estudio controlado con placebo durante 52 semanas (AS0006). En ambos estudios, el perfil de seguridad para estos pacientes fue consistente con el perfil de seguridad en la artritis reumatoide y con la experiencia previa con Cimzia.

Artritis psoriásica

Se estudió Cimzia en 409 pacientes con artritis psoriásica en el estudio clínico PsA001 durante 4 años, el cual incluye una fase de 24 semanas controlada con placebo, seguida de un periodo de 24 semanas a dosis ciega y un periodo de 168 semanas de tratamiento abierto. El perfil de seguridad para los pacientes de artritis psoriásica tratados con Cimzia fue consistente con el perfil de seguridad en la artritis reumatoide y con la experiencia previa con Cimzia.

Psoriasis en placas

Cimzia se estudió en 1112 pacientes con psoriasis en estudios controlados y de etiqueta abierta con durante 18 meses. Los perfiles de seguridad de Cimzia 400 mg cada 2 semanas y de Cimzia 200 mg cada 2 semanas fueron por lo general similares.

Durante los estudios clínicos controlados, la proporción de pacientes que presentaron acontecimientos adversos serios hasta la semana 16 fue del 3.5 % para Cimzia y del 3.7 % para el placebo.

Las reacciones adversas más frecuentes notificadas hasta la semana 16 pertenecían, según la clasificación por órganos y sistemas, a las clases Infecciones e infestaciones, notificadas en el 6.1 % de los pacientes tratados con Cimzia y en el 7 % de los tratados con placebo, Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración, notificados en el 4.1 % de los pacientes tratados con Cimzia y en el 2.3 % de los tratados con placebo, y Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo, notificados en el 3.5 % de los pacientes tratados con Cimzia y en el 2.8 % de los tratados con placebo. La proporción de pacientes que interrumpieron el tratamiento debido a las reacciones adversas fue del 0.9 % para los pacientes tratados con Cimzia y del 0.9 % para los pacientes tratados con placebo.

Listado de las Reacciones Adversas Reportadas (RAs)

La tabla 1 enlista las Reacciones Adversas basada en la experiencia de los estudios clínicos y en la experiencia post-comercialización.

Dentro de la clasificación de órganos y sistemas, las reacciones adversas en las que al menos una causalidad “posible” relacionada con certolizumab pegol, se listan de

Acta No. 16 de 2019 SEMNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

acuerdo a la frecuencia (número de pacientes que se espera experimenten la reacción), utilizando las siguientes categorías: (muy común  $\geq 1/10$ ; común  $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ; poco común  $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ; raro  $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ ; muy raro  $< 1/10.000$ ), no conocido (no puede estimarse con los datos disponibles). Dentro de cada grupo de frecuencia, los efectos indeseables están presentados en orden decreciente de gravedad.

Tabla 1: Reacciones Adversas en los Estudios Clínicos y de experiencia post-comercialización

| Clasificación de Órganos y Sistemas                                             | Frecuencia  | Reacciones Adversas                                                                                                                                                                                                                                                                       |
|---------------------------------------------------------------------------------|-------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Infecciones e infestaciones                                                     | Común       | infecciones bacterianas (incluyendo abscesos), infecciones virales (incluyendo herpes zoster, virus del papiloma, influenza)                                                                                                                                                              |
|                                                                                 | Poco Común  | sepsis (incluyendo alteración de múltiples órganos, shock séptico), tuberculosis (pulmonar, extrapulmonar y diseminada) infecciones fúngicas (incluye oportunistas)                                                                                                                       |
| Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incluyendo quistes y pólipos) | Poco Común  | neoplasias del sistema sanguíneo y linfático (incluyendo linfoma y leucemia), tumor gastrointestinal, tumor de órgano sólido, cáncer de piel no melanoma, lesiones precancerosas (incluyendo leucoplaquia oral, nevus melanocítico) tumor benigno y quistes (incluyendo papiloma cutáneo) |
|                                                                                 | Raro        | melanoma                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
|                                                                                 | No conocida | Carcinoma de células de Merkel*                                                                                                                                                                                                                                                           |
| Trastornos de la sangre y del sistema linfático                                 | Común       | trastornos eosinofílicos, leucopenia (incluyendo neutropenia, linfopenia)                                                                                                                                                                                                                 |
|                                                                                 | Poco Común  | anemia, linfadenopatía, trombocitopenia, leucocitosis, trombocitosis)                                                                                                                                                                                                                     |
|                                                                                 | Raro        | pancitopenia, esplenomegalia, eritrocitosis, morfología anormal de glóbulos blancos                                                                                                                                                                                                       |
| Trastornos del sistema inmunológico                                             | Poco Común  | vasculitis, lupus eritematoso, hipersensibilidad al fármaco (incluyendo shock anafiláctico), trastornos alérgicos, autoanticuerpos positivos                                                                                                                                              |
|                                                                                 | Raro        | edema angioneurótico, sarcoidosis, enfermedad del suero, paniculitis (incluyendo eritema nodoso)                                                                                                                                                                                          |
| Trastornos endocrinos                                                           | Raro        | trastornos tiroideos                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| Trastornos del metabolismo y nutrición                                          | Poco Común  | desequilibrio electrolítico, dislipidemia, trastornos del apetito, cambio de peso                                                                                                                                                                                                         |

| Clasificación de Órganos y Sistemas                  | Frecuencia  | Reacciones Adversas                                                                                                                                                                                                                   |
|------------------------------------------------------|-------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                      | Raro        | cambios de glucosa en sangre, hipoalbuminemia, hypoproteinemia, hemosiderosis                                                                                                                                                         |
| Trastornos psiquiátricos                             | Poco Común  | ansiedad y cambios de humor (incluyendo síntomas asociados)                                                                                                                                                                           |
|                                                      | Raro        | intento de suicidio, delirio, trastorno mental, agresión                                                                                                                                                                              |
| Trastornos del sistema nervioso                      | Común       | cefalea (incluyendo migraña), alteraciones sensitivas                                                                                                                                                                                 |
|                                                      | Poco Común  | neuropatías periféricas, mareo, temblor                                                                                                                                                                                               |
|                                                      | Raro        | convulsión, trastorno de desmielinización (incluye neuritis de los nervios craneales), trastorno extrapiramidal, neuralgia trigémina, afectación de la coordinación o equilibrio, disfonía, facies enmascaradas, trastornos del sueño |
|                                                      | Desconocido | esclerosis múltiple*, Síndrome de Guillain-Barré*                                                                                                                                                                                     |
| Trastornos oculares                                  | Poco Común  | trastorno visual (incluyendo disminución de la visión), inflamación del ojo y del párpado, trastorno del lagrimal                                                                                                                     |
| Trastornos del oído y laberinto                      | Poco Común  | tinnitus, vértigo                                                                                                                                                                                                                     |
|                                                      | Rara        | pérdida de la audición                                                                                                                                                                                                                |
| Trastornos cardiacos                                 | Poco Común  | cardiomiopatías (incluyendo insuficiencia cardiaca), enfermedad cardiaca isquémica (incluyendo infarto al miocardio), arritmias (incluyendo fibrilación auricular), palpitaciones                                                     |
|                                                      | Raro        | pericarditis, bloqueo de la conducción                                                                                                                                                                                                |
| Trastornos vasculares                                | Común       | hipertensión                                                                                                                                                                                                                          |
|                                                      | Poco Común  | hemorragia o sangrado (cualquier zona), hipercoagulación (incluyendo tromboflebitis, embolia pulmonar,), síncope, hipotensión, edema (incluyendo periférico, facial), equimosis (incluyendo hematoma, petequias)                      |
|                                                      | Raro        | shock, accidente cerebrovascular, arteriosclerosis, fenómeno de Raynaud, livedo reticularis, telangiectasia                                                                                                                           |
| Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino | Poco Común  | asma y síntomas relacionados, derrame pleural (y síntomas relacionados), disnea, congestión de vías respiratorias e inflamación                                                                                                       |

Acta No. 16 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

| Clasificación de Órganos y Sistemas                         | Frecuencia | Reacciones Adversas                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
|-------------------------------------------------------------|------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                             |            | y tos                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
|                                                             | Raro       | enfermedad pulmonar intersticial, neumonitis, úlcera nasal                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| Trastornos gastrointestinales                               | Común      | nausea y vómito                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
|                                                             | Poco Común | ascitis, signos y síntomas de EC (incluye estenosis), úlcera gastrointestinal y perforación, inflamación del tracto gastrointestinal (en cualquier sitio), estomatitis, dispepsia, distensión abdominal, resequedad oro-faríngea                                                                                                         |
|                                                             | Raro       | obstrucción intestinal, odinofagia, fisura anal, hipermovilidad                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| Trastornos hepatobiliares                                   | Común      | hepatitis (incluyendo el incremento de enzimas hepáticas)                                                                                                                                                                                                                                                                                |
|                                                             | Poco Común | hepatopatía (incluyendo cirrosis), colestasis, incremento de la bilirrubina sanguínea                                                                                                                                                                                                                                                    |
|                                                             | Raro       | colecistitis                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo               | Común      | exantema                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
|                                                             | Poco Común | alopecia, nueva aparición o empeoramiento de la psoriasis (incluyendo psoriasis pustulosa palmoplantar) y enfermedades relacionadas dermatitis y eccema, trastornos de la glándula sudorípara, úlceras de la piel, foto sensibilidad, acné, decoloración de la piel, resequedad en la piel trastornos de las uñas y los lechos ungueales |
|                                                             | Raro       | dermatosis neutrofílica febril aguda, exfoliación y descamación de la piel, afectaciones con ampollas, rosácea, pitiriasis rosea, estrías, trastorno en la textura del pelo, síndrome de Stevens- Johnson**, eritema multiforme**, reacciones de tipo liquenoide                                                                         |
| Trastornos musculoesqueléticos, del tejido conectivo y óseo | Poco Común | artritis, trastorno muscular, incremento en la creatinina fosfocinasa sanguínea                                                                                                                                                                                                                                                          |
|                                                             | Raro       | Tendinitis                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| Trastornos renales y urinarios                              | Poco Común | insuficiencia renal, hematuria, nefrolitiasis, síntomas en la vejiga y uretra, análisis de orina anormal                                                                                                                                                                                                                                 |
|                                                             | Raro       | nefropatía (incluyendo nefritis)                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| Embarazo, puerperio y condiciones perinatales               | Rara       | aborto espontáneo                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |

Acta No. 16 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

| Clasificación de Órganos y Sistemas                             | Frecuencia | Reacciones Adversas                                                                                                                              |
|-----------------------------------------------------------------|------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Trastornos del aparato reproductor y de mama                    | Poco Común | trastorno hemorrágico uterino y del ciclo menstrual y (incluyendo amenorrea),trastornos de la mama                                               |
|                                                                 | Raro       | azoospermia, balanitis, secreción vaginal, disfunción sexual                                                                                     |
| Trastornos generales y afectaciones del lugar de administración | Común      | pirexia, dolor (cualquier lugar), astenia, prurito (cualquier lugar), reacción en el lugar de la inyección                                       |
|                                                                 | Poco Común | Fistula (cualquier sitio), escalofríos, enfermedad tipo influenza, alteración en la percepción de la temperatura, sudoración nocturna, bochornos |
| Exploraciones complementarias                                   | Poco Común | incremento de la fosfatasa alcalina sanguínea, prolongación del tiempo de coagulación                                                            |
|                                                                 | Raro       | incremento del ácido úrico sanguíneo                                                                                                             |
| Lesión, intoxicación y complicaciones en el procedimiento       | Poco Común | lesiones cutáneas, problemas de cicatrización                                                                                                    |

\* Estos eventos se han relacionado con la clase de los antagonistas del TNF, pero la incidencia con certolizumab pegol no es conocida.  
\*\*Estos eventos se han relacionado con la clase de antagonistas de TNF.

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Infecciones

La incidencia de las infecciones en los estudios clínicos controlados en la enfermedad de Crohn fue de 38.6% en pacientes tratados con Cimzia y de 30.6% en pacientes tratados con placebo. Las infecciones consistieron principalmente de infecciones de vías respiratorias superiores (18.9% Cimzia, 12.4% placebo). La incidencia de infecciones serias durante los estudios clínicos controlados fue del 2.6% en pacientes tratados con Cimzia y del 1.3% en pacientes tratados con placebo. Las infecciones serias observadas incluyeron infecciones bacterianas y virales, neumonía y pielonefritis.

La tasa de incidencia de nuevos casos de infecciones en los ensayos clínicos controlados en la artritis reumatoide fue del 1.03 por paciente-año en todos los pacientes tratados con Cimzia y del 0.92 por paciente año en los pacientes tratados con placebo. Las infecciones consistieron principalmente en infecciones de vías respiratorias superiores, infecciones de vías urinarias, infecciones en las vías respiratorias inferiores e infecciones por herpes. En los estudios clínicos controlados en artritis reumatoide, se presentaron más casos nuevos de infecciones serias en el grupo de tratamiento con Cimzia (0.07 por paciente-año, todas las dosis), en comparación al grupo placebo (0.02 por paciente-año). Las infecciones graves más frecuentes incluyeron neumonía y tuberculosis. No existe evidencia de un incremento en el riesgo de infecciones con la exposición continua a lo largo del tiempo.

La tasa de incidencia de nuevos casos de infecciones en los estudios clínicos de psoriasis controlados con placebo fue de 1.37 paciente-año para todos los pacientes tratados con Cimzia y de 1.59 paciente-año para los pacientes tratados con placebo. Las infecciones



consistieron principalmente en infecciones de las vías respiratorias superiores e infecciones virales (incluidas infecciones por herpes). La incidencia de infecciones graves fue de 0.02 paciente-año entre los pacientes tratados con Cimzia. No se han notificado infecciones serias en los pacientes tratados con placebo. No existe evidencia de un aumento en el riesgo de infecciones con la exposición continua a lo largo del tiempo.

En los estudios clínicos terminados y en curso, en todas las indicaciones que incluyeron a 5.118 pacientes tratados con Cimzia, la tasa global de tuberculosis fue de aproximadamente 0.61 por 100 paciente-año para todas las indicaciones. La mayoría de los casos se presentaron en países con altas tasas endémicas de tuberculosis. Los reportes incluyen casos de tuberculosis pulmonar, extrapulmonar y diseminada. En estos estudios clínicos también se han reportado casos de infecciones producidas por microorganismos oportunistas. Algunos casos de tuberculosis e infecciones oportunistas han sido mortales.

#### Neoplasias y trastornos linfoproliferativos

En las etapas controladas de los estudios clínicos de algunos antagonistas del TNF, se han observado más casos de patologías malignas entre los pacientes que reciben antagonistas del TNF en comparación con los pacientes de control.

Durante las etapas controladas y de diseño abierto de Cimzia en Enfermedad de Crohn y otras enfermedades, las neoplasias (excluyendo el cáncer de piel no melanoma) se observaron en una tasa (intervalo de confianza de 95%) de 0.5 (0.4, 0.7) por 100 pacientes-año entre 4,650 pacientes tratados con Cimzia contra una tasa de 0.6 (0.1, 1.7) por 100 pacientes-año entre 1,319 pacientes tratados con placebo. El tamaño del grupo control y la duración limitada de las etapas controladas de los estudios, impidieron obtener conclusiones determinantes.

En las porciones controladas y de etiqueta abierta de los estudios clínicos de psoriasis de fase III, se observaron neoplasias (excluyendo cáncer de piel no-melanoma) con una tasa de incidencia (intervalo de confianza al 95%) del 0.5 (0.2, 1.0) por cada 100 pacientes - años entre 995 pacientes tratados con Cimzia.

En las etapas controladas de los estudios clínicos de todos los antagonistas del TNF, se han observado más casos de linfoma entre los pacientes que reciben los antagonistas del TNF en comparación con los pacientes de control. En los estudios controlados de Cimzia en la enfermedad de Crohn y otras indicaciones en investigación, hubo un caso de linfoma entre los 2,657 pacientes tratados con Cimzia y un caso de linfoma entre 1,319 pacientes tratados con placebo.

En los estudios clínicos de Cimzia en Artritis reumatoide (controlados con placebo y de diseño abierto) se observó un total de cinco casos de linfoma entre 4,049 pacientes. Los pacientes con AR, particularmente aquellos con enfermedad muy activa, se encuentran en un riesgo mayor de desarrollar linfoma.

Las tasas en los estudios clínicos para Cimzia no pueden ser comparadas con las tasas de los ensayos clínicos de otros bloqueadores del TNF y pueden no predecir las tasas observadas cuando se utilice Cimzia en una población de pacientes más amplia. Los pacientes con enfermedad de Crohn que requieren exposición crónica a las terapias con inmunosupresores, pueden estar en mayor riesgo que la población general para el desarrollo de linfoma, aún en ausencia de la terapia de antagonistas del TNF. Fue observado también un caso de linfoma en el Estudio clínico de artritis psoriásica Fase III.

#### Insuficiencia cardíaca

En los estudios clínicos controlados con placebo y de diseño abierto, se han reportado nuevos casos de insuficiencia cardíaca o el empeoramiento de la misma, en los pacientes tratados



con Cimzia. La mayoría de estos casos fueron leves a moderados y se presentaron durante el primer año de exposición.

#### Inmunogenicidad

##### Enfermedad de Crohn

El porcentaje general de pacientes con resultado positivo para anticuerpos fue del 8% en los pacientes con exposición continua a Cimzia, aproximadamente el 6% fueron neutralizantes in vitro. No se observó una correlación aparente del desarrollo de anticuerpos con la eficacia, cuando se administró Cimzia de acuerdo al régimen recomendado de dosificación. Los pacientes tratados concomitantemente con inmunosupresores tuvieron una tasa menor de desarrollo de anticuerpos en comparación a los pacientes que no tomaron inmunosupresores en el registro basal (3% y 11%, respectivamente).

##### Artritis Reumatoide

El porcentaje general de pacientes con anticuerpos para Cimzia detectables en al menos una ocasión fue del 9.6 % en los estudios clínicos de AR controlados con placebo. Aproximadamente un tercio de los pacientes con resultados positivos para anticuerpos, tuvieron anticuerpos con actividad neutralizadora in vitro. Los pacientes tratados concomitantemente con inmunosupresores (MTX), tuvieron una tasa más baja de desarrollo de anticuerpos que los pacientes que no tomaron inmunosupresores en el control basal. La formación de anticuerpos fue asociada con una disminución de la concentración plasmática del fármaco y en algunos pacientes, con una reducción en la eficacia.

##### Espondiloartritis axial

El porcentaje en general de pacientes con anticuerpos contra Cimzia detectables en al menos una ocasión hasta la Semana 24 fue del 4.4% en el estudio AS001 controlado por placebo de Fase III en pacientes con espondiloartritis axial (en las sub-poblaciones de espondilitis anquilosante y espondiloartritis axial no-radiográfica). La formación de anticuerpos se asoció con una concentración plasmática disminuida del fármaco. El número de pacientes con anticuerpos contra Cimzia en dicho estudio fue demasiado pequeño para hacer una evaluación válida del impacto de la formación de anticuerpos sobre la eficacia.

##### Artritis psoriásica

El porcentaje en general de los pacientes con anticuerpos contra Cimzia detectables al menos en una ocasión hasta la Semana 24 fue del 11.7% en el estudio controlado por placebo de Fase III en pacientes con artritis psoriásica. La formación de anticuerpos se asoció con una concentración plasmática disminuida del fármaco. El número de pacientes con anticuerpos contra Cimzia en dicho estudio fue demasiado pequeño para hacer una evaluación válida del impacto de la formación de anticuerpos sobre la eficacia.

##### Psoriasis en placas

En los estudios controlados con placebo y activo de Fase 3, los porcentajes de pacientes que resultaron positivos para los anticuerpos anti-certolizumab pegol durante el tratamiento en al menos una ocasión hasta la Semana 48 fueron del 8.3% (22/265) y del 19.2% (54/281) para Cimzia 400 mg cada 2 semanas y Cimzia 200 mg cada 2 semanas respectivamente. En CIMPASI-1 y CIMPASI-2, presentaron anticuerpos sesenta pacientes, 27 de los cuales fueron anticuerpos neutralizantes y dieron una prueba positiva. La presencia anticuerpos anti-certolizumab se acompañó de una disminución de la concentración plasmática del fármaco y en algunos pacientes de una reducción de la eficacia.

Los datos anteriores reflejan el porcentaje de pacientes cuyos resultados de la prueba fueron considerados positivos para anticuerpos para certolizumab pegol en un ELISA, y son altamente dependientes de la sensibilidad y especificidad de la prueba. La incidencia observada de la positividad de anticuerpos (incluyendo anticuerpos neutralizantes) en un ensayo es altamente dependiente de varios factores, que incluyen la sensibilidad y especificidad del ensayo, la metodología del ensayo, el manejo de las muestras, el tiempo de

Acta No. 16 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

la toma de muestras, medicamentos concomitantes y enfermedad subyacentes. Por estas razones, la comparación de la incidencia de anticuerpos contra certolizumab pegol con la incidencia de anticuerpos contra otros productos puede ser confusa.

AxSpA No-radiográfica

Se utilizó un ensayo más sensible y tolerante al fármaco por primera vez en el estudio AS0006, dando como resultado una proporción más grande de muestras que tenían cantidades medibles de anticuerpos al certolizumab pegol, y de esta forma, una incidencia mayor de pacientes que se clasificaron como anticuerpos positivos. En el estudio controlado con placebo en pacientes con espondiloartritis axial no-radiográfica, después de hasta 52 semanas de tratamiento, la incidencia general de pacientes que resultaron con anticuerpos positivos al certolizumab pegol fue del 97% (248/255 pacientes). De dichos pacientes positivos a los anticuerpos, sólo los títulos más elevados se asociaron con niveles plasmáticos reducidos del certolizumab pegol. Sin embargo, no se observó impacto alguno sobre la eficacia con los títulos elevados de anticuerpos. De los pacientes que resultaron positivos a los anticuerpos anti-certolizumab pegol en cualquier momento, cerca del 22% (54/248), tenían anticuerpos que se clasificaron como neutralizantes.

Autoanticuerpos

En los estudios clínicos en la enfermedad de Crohn, el 4% de los pacientes tratados con Cimzia y el 2% de los pacientes tratados con placebo que tuvieron valores cuantitativos basales negativos de autoanticuerpos, desarrollaron valores cuantitativos positivos durante los estudios.

En los estudios clínicos de antagonistas del TNF, incluyendo a Cimzia, en pacientes con AR, algunos pacientes desarrollaron autoanticuerpos. En los estudios clínicos de seguimiento con control con placebo y de diseño abierto en la artritis reumatoide y la enfermedad de Crohn, fueron poco comunes los casos reportados de síndrome tipo lupus. Se desconoce el impacto del tratamiento a largo plazo con Cimzia en el desarrollo de enfermedades autoinmunes.

Reacciones de Hipersensibilidad

Se han reportado los siguientes síntomas que pudieron ser compatibles con reacciones de hipersensibilidad a Cimzia después de la administración a pacientes: angioedema, dermatitis alérgica, urticaria, disnea, bochornos, eritema, hipotensión, reacciones en el lugar de la inyección, malestar general, pirexia, exantema, enfermedad del suero y síncope (vasovagal).

Población Especial

No disponible

**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.

3.5. MODIFICACIÓN DE DOSIFICACIÓN DE MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS

3.5.1. DUPIXENT 300 mg

Expediente : 20152069  
Radicado : 20191108424 / 20191136710  
Fecha : 18/07/2019  
Interesado : Sanofi-Aventis de Colombia S.A.

Composición:

Acta No. 16 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Cada jeringa prellenada por 2mL contiene 300mg de Dupilumab

Forma farmacéutica: Solución inyectable

**Indicaciones:**

Dupixent® (dupilumab) está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con dermatitis atópica moderada a severa, cuya enfermedad no se controla adecuadamente con tratamientos tópicos (corticoides, inmunomoduladores) o sistémicos (corticoides, antihistamínicos) prescritos, o cuando se presente intolerancia o esten contraindicados. Dupixent® puede ser utilizado solo o en combinación con la terapia tópica

**Contraindicaciones:**

Dupixent® está contraindicado en pacientes que tienen hipersensibilidad a dupilumab conocida o a alguno de sus excipientes.

**Precauciones y advertencias:**

**Reacciones de hipersensibilidad**

Si ocurre una reacción de hipersensibilidad sistémica, se debe suspender inmediatamente la administración de dupixent y se debe iniciar la terapia adecuada. Se ha informado un caso de reacción similar a la enfermedad del suero y un caso de reacción de enfermedad del suero, ambas consideradas graves, en estudios clínicos luego de la administración de dupixent.

Se informó un caso de anafilaxia en el programa de desarrollo de asma después de la administración de dupixent®.

**Conjuntivitis**

La conjuntivitis ocurrió con mayor frecuencia en pacientes con dermatitis atópica que recibieron dupixent®. La mayoría de los pacientes con conjuntivitis se recuperaron o estuvieron en recuperación durante el período de tratamiento. En los pacientes con asma, la frecuencia de conjuntivitis fue baja y similar entre dupixent® y el placebo. Los pacientes deben informar una nueva aparición o empeoramiento de los síntomas oculares a su proveedor de atención médica.

**Condiciones eosinofílicas**

Los pacientes que reciben tratamiento para asma pueden presentar eosinofilia sistémica grave que a veces presenta características clínicas de neumonía eosinofílica o vasculitis consistente con granulomatosis eosinofílica con poliangeítis, condiciones que a menudo se tratan con terapia sistémica con corticosteroides. Estos eventos generalmente, pero no siempre, pueden estar asociados con la reducción de la terapia con corticosteroides orales.

Los médicos deben estar atentos al rash vasculítico, empeoramiento de los síntomas pulmonares, complicaciones cardíacas y / o presentación de neuropatía en sus pacientes con eosinofilia. Se han notificado dos casos de neumonía eosinofílica y dos casos de vasculitis compatibles con granulomatosis eosinofílica con poliangeítis con dupixent® en pacientes adultos que participaron en el programa de desarrollo de asma. No se ha establecido una asociación causal entre dupixent® y estas condiciones.

**Síntomas agudos de asma o enfermedad deteriorante**

Dupixent® no debe usarse para tratar los síntomas agudos de asma o las exacerbaciones agudas. No use dupixent® para tratar el broncoespasmo agudo o el estado asmático.

**Reducción de la dosis de corticosteroides:**

No interrumpa bruscamente los corticosteroides sistémicos, tópicos o inhalados al inicio de la terapia con dupixent®. Las reducciones en la dosis de corticosteroides, si corresponde, deben

Acta No. 16 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

ser graduales y realizarse bajo la supervisión directa de un médico. La reducción en la dosis de corticosteroides puede estar asociada con síntomas de abstinencia sistémica y / o desenmascarar afecciones previamente suprimidas por la terapia sistémica con corticosteroides.

Infección por helmintos

Se excluyó la participación de pacientes con infecciones por helmintos conocidas en estudios clínicos. Se desconoce si dupixent influirá en la respuesta inmunitaria contra las infecciones por helmintos. Proporcione tratamiento a los pacientes con infecciones por helmintos preexistentes antes de iniciar la administración de dupixent. Si los pacientes se infectan mientras reciben tratamiento con dupixent y no responden al tratamiento antihelmíntico, suspenda el tratamiento con dupixent hasta que se resuelva la infección.

Afecciones atópicas concomitantes

No se ha establecido la seguridad ni la eficacia en afecciones alérgicas o atópicas, salvo la dermatitis atópica. Se debe aconsejar a los pacientes con afecciones atópicas comórbidas (como asma) que no ajusten su tratamiento sin consultar con sus médicos. Cuando se suspenda dupixent, considere los efectos potenciales en otras condiciones atópicas.

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 / grupo etario
- Modificación de precauciones y advertencias
- Modificación de reacciones adversas
- Modificación de interacciones
- Inserto Versión Monografía Dupixent inyectable 300mg/2mL CCDS V.6.0 LRC 27-Aug-2019. Fecha de revisión: Abril 2019
- Información para prescribir Versión Monografía Dupixent inyectable 300mg/2mL CCDS V.6.0 LRC 27-Aug-2019. Fecha de revisión: Abril 2019

Nueva dosificación / grupo etario:

Posología Y Administración

General

Dupixent® se administra mediante inyección subcutánea

Dermatitis atópica

Adultos

La dosis recomendada de Dupixent® para pacientes adultos es una dosis inicial de 600 mg (dos inyecciones de 300 mg), seguida por 300 mg administrados cada dos semanas.

Según la respuesta terapéutica individual, la dosis puede aumentar a 300 mg por semana.

Adolescentes

La dosis recomendada de Dupixent® en pacientes adolescentes de 12 a 17 años de edad se especifica en la tabla 1:

Tabla 1: Dosis de Dupixent® para administración subcutánea en pacientes adolescentes de 12 a 17 años de edad con dermatitis atópica

| Peso corporal del paciente | Dosis inicial                    | Dosis subsiguientes (cada 2 semanas) |
|----------------------------|----------------------------------|--------------------------------------|
| Menos de 60 Kg             | 400 mg (2 inyecciones de 200 mg) | 200 mg                               |
| 60 kg o más                | 600 mg (2 inyecciones de 300 mg) | 300 mg                               |

Dupixent® puede ser utilizado con o sin tratamiento tópico

Asma

La dosis recomendada de Dupixent® para adultos y adolescentes (de 12 años de edad y mayores) es:

- Una dosis inicial de 400 mg (dos inyecciones de 200 mg) seguidos de 200 mg administrado cada dos semanas. La dosis se puede incrementar hasta 300 mg cada dos semanas basándose en la evaluación del médico.
- Una dosis inicial de 600 mg (dos inyecciones de 300 mg) seguidos de 300 mg administrados cada dos semanas para pacientes con asma comórbida dependientes de corticosteroides orales o con dermatitis atópica moderada a grave para la cual Dupixent® está indicado.

Dosis omitida:  
Si se omite una dosis, administre la dosis tan pronto como sea posible. A partir de entonces, reanude la administración de la dosis en el horario programado habitual.

Poblaciones Especiales

Pacientes pediátricos

Dermatitis atópica  
No se han establecido la seguridad ni la eficacia en pacientes pediátricos menores de 12 años con dermatitis atópica

Asma  
Todavía no se ha establecido la seguridad y la eficacia en pacientes pediátricos menores de 12 años con asma.

Pacientes adultos mayores  
No se recomienda ajustar la dosis para pacientes adultos mayores.

Insuficiencia hepática  
No hay datos disponibles sobre pacientes con insuficiencia hepática.

Insuficiencia renal  
No es necesario ajustar la dosis para pacientes con insuficiencia renal de leve a moderada. No hay datos disponibles sobre pacientes con insuficiencia renal grave (consulte la sección 13.5).

Peso



No se recomienda ajustar la dosis según el peso corporal en pacientes de 12 años y mayores con asma ni en adultos con dermatitis atópica.

En pacientes entre los 12 y 17 años con dermatitis atópica, la dosis recomendada es de 200 mg cada dos semanas (si el peso es menor a 60 kg) o de 300 mg (si el peso es mayor o igual a 60 kg.)

#### Administración

Para la dosis inicial de 600 mg, administre dos inyecciones de 300 mg de Dupixent® consecutivas en lugares de inyección diferentes.

Para la dosis inicial de 400 mg, administre dos inyecciones de 200 mg de Dupixent® consecutivas en lugares de inyección diferentes.

Dupixent® está previsto para el uso según las instrucciones de un proveedor de atención médica. Un paciente puede autoinyectarse Dupixent®, o bien su cuidador puede hacerlo. Proporcione la capacitación adecuada a los pacientes o cuidadores acerca de la preparación y la administración de Dupixent® antes del uso, de acuerdo con las Instrucciones de uso (IFU).

Dupixent® se autoadministra mediante inyección subcutánea en el muslo o el abdomen, salvo las 2 pulgadas (5 cm) alrededor del ombligo, con una jeringa prellenada de un solo uso. Si otra persona administra la inyección, también puede usarse la parte superior del brazo.

Se recomienda cambiar el lugar de inyección en cada aplicación.

Dupixent® no debe inyectarse sobre la piel sensible, dañada, o si tiene moretones o cicatrices.

#### Nuevas precauciones y advertencias:

##### Advertencias

##### Hipersensibilidad

Si se produce una reacción de hipersensibilidad sistémica, se debe interrumpir la administración de Dupixent® inmediatamente y se debe iniciar el tratamiento correspondiente. Se ha informado un caso de reacción similar a la enfermedad del suero y un caso de reacción de la enfermedad del suero, ambos considerados graves, en el programa de desarrollo de la dermatitis atópica después de la administración de Dupixent®.

Se informó un caso de anafilaxia después de la administración de Dupixent® en el programa clínico de desarrollo para el asma.

##### Conjuntivitis

Se produjo conjuntivitis con más frecuencia en pacientes con dermatitis atópica que recibieron Dupixent®. La mayoría de los pacientes con conjuntivitis se recuperó o estaban en recuperación durante el periodo de tratamiento. Entre los pacientes con asma, la frecuencia de conjuntivitis fue baja y similar entre Dupixent® y placebo. Los pacientes deben comunicar la nueva aparición o el empeoramiento de los síntomas oculares a su proveedor de atención médica.

##### Condiciones Eosinofílicas

Los pacientes que reciben tratamiento para el asma grave pueden presentar en ocasiones, junto con la eosinofilia sistémica, características clínicas de vasculitis o neumonía eosinofílica congruentes con granulomatosis eosinofílica con poliangitis, afecciones que a menudo se tratan con una terapia con corticosteroides sistémicos. Estos eventos generalmente, pero no siempre, se asocian con la reducción de la terapia con corticosteroides orales. Los médicos deben estar atentos a la aparición de una erupción vasculítica, síntomas de empeoramiento pulmonar, complicaciones cardíacas o neuropatía en sus pacientes con eosinofilia. Se han

Acta No. 16 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



informado casos de neumonía eosinofílica y casos de vasculitis coincidentes con granulomatosis eosinofílica con poliangitis con Dupixent® en pacientes adultos que participaron en el programa de desarrollo en el asma. No se ha establecido una asociación causal entre Dupixent® y estas afecciones.

#### Síntomas Agudos De Asma O Deterioro De La Enfermedad

Dupixent® no debe usarse para tratar síntomas agudos de asma o exacerbaciones agudas. Dupixent® no debe usarse para tratar los broncoespasmos agudos o el estado asmático.

#### Reducción de la Dosis de Corticosteroides

Los corticosteroides sistémicos, tópicos o inhalados no deben interrumpirse de forma abrupta al inicio de la terapia con Dupixent®. Se deben realizar reducciones graduales en la dosis de corticosteroides, si corresponde, bajo la supervisión directa de un médico. La reducción en la dosis de corticosteroides puede estar asociada con síntomas de abstinencia o revelar condiciones previamente suprimidas por la terapia con corticosteroides sistémicos.

#### Infección por Helmintos

Se excluyó la participación de pacientes con infecciones por helmintos conocidas, en los estudios clínicos. Se desconoce si Dupixent® influirá en la respuesta inmunitaria contra las infecciones por helmintos. Proporcione tratamiento a los pacientes con infecciones por helmintos preexistentes antes de iniciar la administración de Dupixent®. Si los pacientes se infectan mientras reciben tratamiento con Dupixent® y no responden al tratamiento antihelmíntico, suspenda el tratamiento con Dupixent® hasta que se resuelva la infección.

#### Afecciones Atópicas Concomitantes

Se debe aconsejar a los pacientes con dermatitis atópica y asma comórbida que no ajusten su tratamiento sin consultar antes con los médicos. Cuando interrumpa la administración de Dupixent®, considere los posibles efectos en otras enfermedades atópicas.

#### Nuevas reacciones adversas:

##### Dermatitis Atópica

##### Adultos

En la muestra agrupada de exposición general, se trataron con Dupixent® 2526 pacientes con dermatitis atópica en total en estudios clínicos controlados y sin controlar. De estos, 739 pacientes fueron expuestos durante 1 año por lo menos.

Se evaluó la seguridad de la monoterapia con Dupixent® durante la semana 16 según datos de tres estudios multicéntricos, aleatorizados, a doble ciego, controlados con placebo (SOLO 1, SOLO 2 y un estudio de fase 2 para determinar el rango de la dosis), que incluían 1564 pacientes adultos con dermatitis atópica (AD) de moderada a grave. La población del estudio tenía una media de edad de 38,2 años, el 41,1 % era de sexo femenino, el 67,9 % era de raza blanca, el 21,9 % era de raza asiática, el 7,1 % era de raza negra, y se informaron afecciones atópicas comórbidas, como asma (39,6 %), rinitis alérgica (49,0 %), alergia a alimentos (37,3 %) y conjuntivitis alérgica (23,1 %).

Se evaluó la seguridad de Dupixent® con corticosteroides tópicos (topical corticosteroids, TCS) concomitantes según datos de un estudio multicéntrico, aleatorizado, a doble ciego, controlado con placebo (CHRONOS). Se trató a un total de 740 pacientes durante un máximo de 52 semanas. La población del estudio tenía una media de edad de 37,1 años, el 39,7 % era de sexo femenino, el 66,2 % era de raza blanca, el 27,2 % era de raza asiática, el 4,6 % era de raza negra, y se informaron afecciones atópicas comórbidas como asma (39,3 %), rinitis alérgica (42,8 %), alergia a alimentos (33,4 %) y conjuntivitis alérgica (23,2 %).

En los estudios con monoterapia, la proporción de pacientes que suspendieron el tratamiento debido a eventos adversos fue del 1,9 % del grupo de placebo, del 1,9 % del grupo de 300 mg

Acta No. 16 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

de Dupixent® Q2W (cada 2 semanas) y del 1,5 % del grupo de 300 mg de Dupixent® QW (una vez por semana). Un paciente que recibía Dupixent® suspendió el tratamiento debido a una reacción adversa: conjuntivitis alérgica.

En el estudio con TCS concomitante, la proporción de pacientes que suspendieron el tratamiento debido a eventos adversos fue del 7,6 % del grupo de placebo + TCS, del 1,8 % del grupo de 300 mg de Dupixent® Q2W + TCS y del 2,9 % del grupo de 300 mg de Dupixent® QW + TCS. Tres pacientes que recibían Dupixent® suspendieron el tratamiento debido a una reacción adversa: una reacción en el lugar de la inyección (2 pacientes) y prurito ocular (1 paciente).

La Tabla 2 resume las reacciones adversas que ocurrieron en ≥1 % de los pacientes tratados con Dupixent® durante las primeras 16 semanas del tratamiento en estudios controlados con placebo.

Tabla 2: Reacciones adversas con Dupixent® que ocurrieron en ≥1 % de los pacientes con dermatitis atópica tratados hasta la semana 16 en estudios controlados con placebo

| Reacción adversa                   | Dupixent® Monoterapia <sup>a</sup> |                                                |                                               | Dupixent® + TCS <sup>b</sup>         |                                                         |                                                     |
|------------------------------------|------------------------------------|------------------------------------------------|-----------------------------------------------|--------------------------------------|---------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|
|                                    | Placebo<br>N = 517<br>n (%)        | Dupixent®<br>300 mg<br>Q2W<br>N = 529<br>n (%) | Dupixent®<br>300 mg<br>QW<br>N = 518<br>n (%) | Placebo<br>+ TCS<br>N = 315<br>n (%) | Dupixent®<br>300 mg<br>Q2W<br>+ TCS<br>N = 110<br>n (%) | Dupixent®<br>300 mg<br>QW + TCS<br>N = 315<br>n (%) |
| Reacciones en la zona de inyección | 28 (5,4 %)                         | 51 (9,6 %)                                     | 72 (13,9 %)                                   | 18 (5,7 %)                           | 11 (10,0 %)                                             | 50 (15,9 %)                                         |
| Conjuntivitis alérgica             | 5 (1,0 %)                          | 16 (3,0 %)                                     | 12 (2,3 %)                                    | 10 (3,2 %)                           | 7 (6,4 %)                                               | 22 (7,0 %)                                          |
| Blefaritis                         | 1 (0,2 %)                          | 2 (0,4 %)                                      | 6 (1,2 %)                                     | 2 (0,6 %)                            | 5 (4,5 %)                                               | 8 (2,5 %)                                           |
| Conjuntivitis                      | 3 (0,6 %)                          | 21 (4,0 %)                                     | 20 (3,9 %)                                    | 1 (0,3 %)                            | 0                                                       | 1 (0,3 %)                                           |
| Herpes bucal                       | 8 (1,5 %)                          | 20 (3,8 %)                                     | 13 (2,5 %)                                    | 5 (1,6 %)                            | 3 (2,7 %)                                               | 8 (2,5 %)                                           |
| Prurito ocular                     | 1 (0,2 %)                          | 3 (0,6 %)                                      | 2 (0,4 %)                                     | 2 (0,6 %)                            | 2 (1,8 %)                                               | 9 (2,9 %)                                           |
| Conjuntivitis bacteriana           | 2 (0,4 %)                          | 7 (1,3 %)                                      | 8 (1,5 %)                                     | 2 (0,6 %)                            | 1 (0,9 %)                                               | 6 (1,9 %)                                           |
| Ojo seco                           | 0                                  | 1 (0,2 %)                                      | 6 (1,2 %)                                     | 1 (0,3 %)                            | 2 (1,8 %)                                               | 3 (1,0 %)                                           |
| Herpes simple <sup>c</sup>         | 4 (0,8 %)                          | 9 (1,7 %)                                      | 4 (0,8 %)                                     | 1 (0,3 %)                            | 1 (0,9 %)                                               | 4 (1,3 %)                                           |
| Eosinofilia                        | 2 (0,4 %)                          | 9 (1,7 %)                                      | 1 (0,2 %)                                     | 0                                    | 1 (0,9 %)                                               | 1 (0,3 %)                                           |

<sup>a</sup> Datos de seguridad de un estudio de fase 2 para determinar el rango de la dosis, y de los estudios SOLO 1 y SOLO 2.

<sup>b</sup> Datos de seguridad del estudio CHRONOS. Los pacientes recibían terapia de base con TCS.

<sup>c</sup> En estudios clínicos, los casos de herpes simple eran mucocutáneos, por lo general de gravedad entre leve y moderada, y no incluyeron eccema herpético. Se informaron casos de eccema herpético por separado, y la incidencia fue más baja en pacientes tratados con Dupixent® en comparación con placebo.

El perfil de seguridad de Dupixent® + TCS hasta la semana 52 coincide con el perfil de seguridad observado en la semana 16.

Adolescentes

La seguridad de Dupixent® se evaluó en un estudio de 250 pacientes de 12 a 17 años de edad con dermatitis atópica de moderada a severa (AD-1526). El perfil de seguridad de Dupixent® en estos pacientes en seguimiento hasta la semana 16 fue similar al perfil de seguridad de los estudios realizados en adultos con dermatitis atópica.

La seguridad a largo plazo de Dupixent® fue evaluada en un estudio de extensión abierto en pacientes entre 12 y 17 años de edad con dermatitis atópica de moderada a severa (AD-1434.) El perfil de seguridad de Dupixent® en pacientes en seguimiento hasta la semana 52 fue similar al perfil de seguridad observado en la semana 16 en el estudio AD-1526. El perfil de seguridad a largo plazo de Dupixent® observado en adolescentes fue consistente con el observado en adultos con dermatitis atópica.

Asma

Se evaluó un total de 2888 pacientes adolescentes y adultos con asma de moderada a grave en 3 estudios aleatorizados, controlados con placebo, multicéntricos de 24 a 52 semanas de duración (DRI12544, QUEST y VENTURE). De estos, 2678 tenían antecedentes de 1 o más exacerbaciones graves el año previo a la inscripción, a pesar del uso habitual de corticosteroides inhalados de medio a alto más un controlador adicional de (DRI12544 y QUEST). Se inscribió un total de 210 pacientes con asma dependiente de corticosteroides orales que recibían una dosis alta de corticosteroides inhalados más hasta dos controladores adicionales (VENTURE). La población de seguridad (DRI12544 y QUEST) tenía una media de edad de 48,1 años, el 63,4 % era de sexo femenino, el 81,9 % era de raza blanca, el 12,5 % eran asiáticos, el 4,4 % era de raza negra, el 76,9 % informó infecciones atópicas comórbidas tales como, rinitis alérgica (67,5 %), conjuntivitis alérgica (14,5 %), rinosinusitis crónica (17,3 %), poliposis nasal (12,3 %), dermatitis atópica (9,7 %) y alergia a los alimentos (8,5 %). Dupixent® 200 mg o de 300 mg se administró por vía subcutánea cada dos semanas, tras una dosis inicial de 400 mg o 600 mg, respectivamente.

En los estudios DRI12544 y QUEST, la proporción de pacientes que suspendieron el tratamiento debido a eventos adversos fue del 4,3 % del grupo de placebo, del 3,2 % del grupo de 200 mg de Dupixent® Q2W y del 6,1 % del grupo de 300 mg de Dupixent® Q2W.

La tabla 3 resume las reacciones adversas que se produjeron con una frecuencia de al menos el 3 % de los pacientes tratados con Dupixent® y a mayor velocidad que en sus respectivos grupos de comparador en los estudios DRI12544 y QUEST.

La frecuencia de las reacciones adversas se describe en la siguiente convención: Muy frecuente ≥10 %; frecuente ≥1 y ≤10 %; poco frecuente ≥0,1 y <1 %, rara ≥0,01 y <0,1 %; muy rara <0,01 %; se desconoce \*(no puede estimarse según los datos disponibles).

Tabla 3. Reacciones adversas que se produjeron en ≥3 % de los grupos de Dupixent® en DRI12544 y QUEST

| Reacción adversa                                                       | Frecuencia     | DRI12544 y QUEST                         |                                          |                           |
|------------------------------------------------------------------------|----------------|------------------------------------------|------------------------------------------|---------------------------|
| <i>Trastornos generales y afecciones en el lugar de administración</i> |                | Dupixent<br>200 mg Q2W<br>N=779<br>n (%) | Dupixent<br>300 mg Q2W<br>N=788<br>n (%) | Placebo<br>N=792<br>n (%) |
| Eritema en el lugar de la inyección                                    | Muy frecuentes | 97 (12,5 %)                              | 132 (16,8 %)                             | 47 (5,9 %)                |
| Edema en el lugar de la inyección                                      | Frecuentes     | 27 (3,5 %)                               | 48 (6,1 %)                               | 8 (1,0 %)                 |
| Prurito en el lugar de la inyección                                    | Frecuentes     | 31 (4,0 %)                               | 43 (5,5 %)                               | 9 (1.1%)                  |

Descripción de las reacciones adversas seleccionadas:

Hipersensibilidad

Se informó un caso de reacción de la enfermedad del suero y un caso de reacción similar de la enfermedad del suero, ambos considerados graves, en el programa de desarrollo de la dermatitis atópica después de la administración de Dupixent®. Se informó un caso de anafilaxia después de la administración de Dupixent en el programa de desarrollo del asma.

Eosinófilos

Los pacientes tratados con Dupixent® presentaron un mayor aumento inicial medio con respecto al basal en el recuento de eosinófilos en comparación con los pacientes tratados con placebo. Los recuentos de eosinófilos disminuyeron a los niveles casi basales durante el tratamiento del estudio, La incidencia de eosinofilia emergente al tratamiento (≥500 células/mcL) fue similar en los grupos de Dupixent® y de placebo. Se informó eosinofilia emergentes al tratamiento (≥5.000 céñulas/mcL) en <2 % de los pacientes tratados con Dupixent® y <0,5 % en pacientes tratados con placebo.

Infecciones generales

No se observó un aumento en la incidencia general de infecciones o infecciones graves con Dupixent® en comparación con placebo en estudios clínicos de dermatitis atópica. Se informaron infecciones graves en el 1,0 % de los pacientes tratados con placebo y en el 0,5 % de los pacientes tratados con Dupixent® en estudios clínicos con monoterapia de 16 semanas. Se informaron infecciones graves en el 0,6 % de los pacientes tratados con placebo y en el 0,2 % de los pacientes tratados con Dupixent® en el estudio CHRONOS de 52 semanas.

Inmunogenicidad

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

Aproximadamente 6 % de los pacientes con dermatitis atópica o asma que recibieron Dupixent® 300 mg C2S durante 52 semanas desarrolló anticuerpos contra el fármaco (anti-



drug antibody, ADA) a dupilumab; aproximadamente 2 % mostró respuestas de ADA persistentes y de aproximadamente el 2 % tuvieron anticuerpos neutralizantes.

Aproximadamente el 9 % de los pacientes con asma que recibieron Dupixent® 200 mg Q2W durante 52 semanas presentaron anticuerpos contra dupilumab; aproximadamente el 4 % mostró respuestas de ADA persistentes y aproximadamente el 4 % tuvo anticuerpos neutralizantes.

Aproximadamente el 5 % de los pacientes con dermatitis atópica o asma en los grupos de placebo en los estudios de 52 semanas fueron positivos para anticuerpos contra Dupixent®; aproximadamente el 2 % mostró respuestas de ADA persistentes y aproximadamente el 1 % tuvo anticuerpos neutralizantes.

En general, las respuestas no estuvieron asociadas con impacto en la exposición, la seguridad, o la eficacia de Dupixent®. Menos del 0,4 % de los pacientes que recibieron Dupixent® 300 mg Q2W y menos del 1% de los pacientes que recibieron Dupixent® 200 mg Q2W presentó respuestas de ADA de títulos más altos asociadas con disminución de la exposición y la eficacia. Además, hubo un paciente con enfermedad del suero y uno con reacción similar a la enfermedad del suero (< 0,1 %) asociado con altos niveles de ADA.

La incidencia observada de respuestas de ADA y actividad neutralizante persistentes en el ensayo depende en mayor medida de la sensibilidad y especificidad del ensayo usado. Además, la incidencia observada de la positividad de anticuerpos en un ensayo puede ser influenciada por varios factores, entre ellos, la metodología del ensayo, el manejo de la muestra, el tiempo de recolección de la muestra, los medicamentos concomitantes y el estado de la enfermedad subyacente del paciente en particular. Por estos motivos, la comparación de la incidencia de los anticuerpos contra Dupixent® y la incidencia de los anticuerpos contra otros productos puede ser engañosa.

Nuevas interacciones:

Vacunas Vivas

Dupixent® no se ha estudiado con vacunas de virus vivos.

No se deben administrar vacunas de virus vivos junto con Dupixent®.

Vacunas Inactivadas

Se evaluaron las respuestas inmunitarias a la vacunación en un estudio donde se trataron pacientes con dermatitis atópica una vez por semana durante 16 semanas con 300 mg de dupilumab. Después de 12 semanas de administración de dupilumab, se vacunó a los pacientes con una vacuna Tdap (dependiente de los linfocitos T, Adacel®) y con una vacuna antimeningocócica de polisacáridos (independiente de los linfocitos T, Menomune®), y se evaluaron las respuestas inmunitarias 4 semanas después. Las respuestas de los anticuerpos a la vacuna antitetánica y a la vacuna antimeningocócica de polisacáridos fueron similares en pacientes tratados con dupilumab y con placebo. No se observaron interacciones adversas entre cualquiera de las vacunas inactivadas y dupilumab en el estudio.

Interacciones con Sustratos para CYP450

En un estudio clínico de pacientes con DA (Dermatitis Atópica), se evaluaron los efectos de dupilumab en la PK de los sustratos de CYP. Los datos recopilados a partir de este estudio no indicaron ningún efecto clínicamente relevante de dupilumab sobre la actividad de CYP1A2, CYP3A, CYP2C19, CYP2D6 o CYP2C9.

Uso con otros Medicamentos para el Tratamiento del Asma

Acta No. 16 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



No se espera un efecto de dupilumab sobre la PK de los medicamentos coadministrados. Basándose en el análisis de la población, los medicamentos coadministrados con frecuencia no tuvieron ningún efecto en la farmacocinética de dupilumab en pacientes con asma de moderada a grave.

**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

### 3.5.2. DYSPORT®

Expediente : 19913029  
Radicado : 20191136924  
Fecha : 19/07/2019  
Interesado : Laboratorios Biopas S.A.

Composición:

Cada vial contiene 500U de Complejo de Toxina Tipo A de Clostridium Botulinum - Hemaglutinina

Forma farmacéutica: Polvo liofilizado para reconstituir a solución inyectable

Indicaciones:

Dysport está indicado para el tratamiento sintomático de la espasticidad focal de:

- O extremidades superiores en adultos
- O extremidades inferiores en adultos que afectan la articulación del tobillo debido a accidente cerebrovascular o lesión cerebral traumática (tbi)
- O deformidad dinámica del pie de equino, en pacientes pediátricos ambulatorios, con parálisis cerebral, de dos años de edad o mayores.

Dysport está indicado en adultos para el tratamiento sintomático de:

- O tortícolis espasmódica
- O blefaroespasma
- O espasmo hemifacial
- O hiperhidrosis axilar
- O hiperhidrosis palmar

Dysport está indicado para la mejoría temporal en la apariencia de moderada a severa:

- O líneas glabellares (líneas verticales entre las cejas) vistas en el máximo fruncimiento del ceño y/o

- O líneas cantales laterales (líneas de patas de gallo) vistas a la máxima sonrisa

En pacientes adultos menores de 65 años, cuando la gravedad de estas líneas tiene un importante impacto psicológico en el paciente

El uso para mejorar la apariencia de líneas glabellares moderadas a severas no está relacionado con la recuperación o mantenimiento de la capacidad funcional o vital de las personas.

Contraindicaciones:

Dysport está contraindicado en individuos con hipersensibilidad a cualquiera de los componentes de dysport. Precauciones y advertencias:

Se han reportado efectos adversos como resultado de la distribución de la toxina en sitios alejados del sitio de administración, los cuales, en algunos casos están asociados con disfagia, neumonía y/o debilidad importante, muy rara vez, con la muerte. Los pacientes

Acta No. 16 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



tratados con dosis terapéuticas pueden presentar debilidad muscular excesiva. El riesgo de ocurrencia de dichas reacciones adversas se puede reducir utilizando la dosis mínima efectiva y no excediendo la dosis recomendada.

Dysport solamente debe ser usado con precaución y bajo estricta supervisión médica cercana en pacientes con evidencia clínica o sub-clínica de una marcada transmisión neuromuscular deficiente (por ejemplo, miastenia gravis). Estos pacientes pueden presentar un aumento en la sensibilidad a agentes como dysport, lo cual puede provocar una debilidad muscular excesiva con las dosis terapéuticas. Los pacientes con trastornos neurológicos subyacentes están en mayor riesgo de este efecto secundario.

Debe tenerse precaución al tratar pacientes adultos especialmente a los ancianos, con espasticidad focal que afecta a las extremidades inferiores, que pueden estar en mayor riesgo de caídas.

En los estudios clínicos controlados con placebo, en los que los pacientes recibieron tratamiento para la espasticidad de las extremidades inferiores, el 6.3% y el 3.7% de los pacientes experimentaron una disminución en los grupos de dysport y placebo, respectivamente.

Se han notificado casos muy raros de muerte, ocasionalmente en el contexto de disfagia, neumopatía (incluyendo pero no limitado a disnea, insuficiencia respiratoria, paro respiratorio) y/o en pacientes con astenia significativa después del tratamiento con toxina botulínica a o b. Los pacientes con trastornos resultantes de una transmisión neuromuscular defectuosa, dificultad para tragar o para respirar, están en más riesgo de experimentar estos efectos. En estos pacientes, el tratamiento debe ser administrado bajo el control de un especialista y sólo si el beneficio del tratamiento supera el riesgo.

Dysport debe administrarse con precaución a pacientes con problemas pre-existentes para deglutir o respirar, puesto que pueden empeorar después de la distribución del efecto de la toxina en los músculos relevantes. Se ha presentado aspiración en raras ocasiones y representa un riesgo durante el tratamiento de pacientes con afección respiratoria crónica.

No se debe exceder la posología y frecuencia recomendada para la administración de dysport.

Los pacientes y sus cuidadores deben ser advertidos sobre la necesidad de tratamiento médico inmediato en caso de dificultades para deglutir, hablar o respirar.

Para el tratamiento de la espasticidad asociada con parálisis cerebral en niños, dysport sólo se debe utilizar en niños de 2 años de edad o mayores.

Dysport no debe utilizarse para tratar la espasticidad en pacientes que han desarrollado una contractura fija.

Al igual que con cualquier inyección intramuscular, dysport sólo debe utilizarse cuando sea estrictamente necesario en pacientes con tiempos de sangrado prolongado, infección o inflamación en el sitio de la inyección.

Dysport sólo debe usarse para tratar un único paciente, durante una única sesión. Las precauciones específicas deben ser tenidas en cuenta durante la preparación y administración del producto y para la inactivación y eliminación de cualquier resto de solución reconstituida.

Se ha observado raramente la formación de anticuerpos a la toxina botulínica en pacientes que reciben dysport. Clínicamente, los anticuerpos neutralizantes han sido detectados mediante deterioro sustancial en la respuesta a la terapia y/o la necesidad de uso constante de dosis mayores.

Cuando se tratan líneas glabellares, es esencial estudiar la anatomía facial del paciente antes de la administración. La asimetría facial, ptosis, dermatocalsia excesiva, cicatrices y cualquier alteración a esta anatomía, como resultado de intervenciones quirúrgicas previas, deben ser tenidas en consideración. Se debe tener precaución cuando el músculo objetivo muestra excesiva debilidad o atrofia.

Se debe tener especial consideración antes de la inyección de pacientes quienes hayan experimentado una reacción alérgica previa a productos que contienen toxina botulínica tipo a. El mayor riesgo de una reacción alérgica debe considerarse en relación al beneficio del tratamiento.

El efecto de administrar diferentes neurotoxinas botulinum durante el curso del tratamiento con dysport es desconocido y debe ser evitado.

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 / grupo etario
- Modificación de precauciones y advertencias
- Modificación de reacciones adversas
- Inserto Versión CCSlv14/Feb2019
- Información para prescribir Versión CCSlv14/Feb2019

Nueva dosificación / grupo etario:  
Las unidades de Dysport son específicas para la preparación y no son intercambiables con otras preparaciones de toxina botulínica.

Capacitación: Dysport solamente debe ser administrado por médicos capacitados adecuadamente.

Para instrucciones sobre la reconstitución del polvo para solución inyectable, manipulación y disposición de viales por favor refiérase a la sección 6.6.

Espasticidad focal en adultos

Extremidades superiores

Posología

La dosificación en sesiones de tratamiento iniciales y secuenciales se debe adaptar para cada individuo, con base en el tamaño, el número y el sitio de los músculos involucrados, la gravedad de la espasticidad, la presencia de debilidad muscular local, la respuesta del paciente a tratamientos anteriores, y/o la historia de eventos adversos con Dysport. En los ensayos clínicos, las dosis de 500 Unidades y 1000 Unidades se dividieron entre los músculos seleccionados en una sesión de tratamiento dada como se muestra a continuación.

Generalmente, no más que 1 mL debe ser administrado en el sitio como inyección única. La dosis total no debe exceder las 1000 unidades en una sesión de tratamiento determinada.

| Músculos inyectados | Dosis recomendada |
|---------------------|-------------------|
|---------------------|-------------------|

Acta No. 16 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

|                                      | de Dysport (U) |
|--------------------------------------|----------------|
| Flexor carpi radialis (FCR)          | 100 - 200 U    |
| Flexor carpi ulnaris (FCU)           | 100 - 200 U    |
| Flexor digitorum profundus (FDP)     | 100 - 200 U    |
| Flexor digitorum superficialis (FDS) | 100 - 200 U    |
| Flexor Pollicis Longus               | 100 - 200 U    |
| Adductor Pollicis                    | 25 - 50 U      |
| Brachialis                           | 200 - 400 U    |
| Brachioradialis                      | 100 - 200 U    |
| Biceps Brachii (BB)                  | 200 - 400 U    |
| Pronator Teres                       | 100 - 200 U    |
| Triceps Brachii (cabeza larga)       | 150 - 300 U    |
| Pectoralis Major                     | 150 - 300 U    |
| Subscapularis                        | 150 - 300 U    |
| Latissimus Dorsi                     | 150 - 300 U    |

Aunque la localización real de los sitios de inyección se puede determinar por palpación, se recomienda el uso de una técnica guía para los sitios de inyección, por ejemplo la electromiografía, la estimulación eléctrica o el ultrasonido.

La mejoría clínica se puede esperar una semana después de la inyección y puede durar hasta 20 semanas. Las inyecciones pueden repetirse cada 12-16 semanas o según sea necesario para mantener la respuesta, pero no más frecuentemente que cada 12 semanas. El grado y el patrón de la espasticidad muscular en el momento de re-inyección pueden requerir modificación en la dosis de toxina Dysport y los músculos a inyectar.

Espasticidad de las extremidades inferiores que afecta la articulación del tobillo:

Posología

En ensayos clínicos, las dosis de 1000U y 1500U se dividieron entre los músculos seleccionados. La dosis exacta en las sesiones de tratamiento inicial y secuencial debe adaptarse al individuo en función del tamaño y el número de músculos implicados, la gravedad de la espasticidad, también teniendo en cuenta la debilidad muscular local y la respuesta del paciente al tratamiento previo. Sin embargo, la dosis total no debe exceder de 1500U.

No se debe administrar más de 1 ml en cualquier sitio de inyección.

| Músculo                   | Dosis recomendada de Dysport (U) | Número de sitios de inyección por musculo |
|---------------------------|----------------------------------|-------------------------------------------|
| Musculo objetivo primario |                                  |                                           |
| Músculo sóleo             | 300 - 550 U                      | 2 - 4                                     |

|                          |             |       |
|--------------------------|-------------|-------|
| Gastrocnemio             |             |       |
| Cabeza medial            | 100 – 450 U | 1 - 3 |
| Cabeza lateral           | 100 – 450 U | 1 - 3 |
| <b>Músculos distales</b> |             |       |
| Tibial posterior         | 100 – 250 U | 1 – 3 |
| Flexor digitorum largo   | 50 – 200 U  | 1 – 2 |
| Flexor digitorum brevis  | 50 – 200 U  | 1 – 2 |
| Flexor hallucis largo    | 50 – 200 U  | 1 – 2 |
| Flexor hallucis brevis   | 50 – 100 U  | 1 - 2 |

El grado y el patrón de espasticidad muscular en el momento de la reinyección pueden requerir alteraciones en la dosis de Dysport y en los músculos a inyectar.

Aunque la localización real de los sitios de inyección puede determinarse por palpación, el uso de una técnica guía para los sitios de inyección, por ejemplo Electromiografía, estimulación eléctrica o ultrasonido se recomiendan para ayudar a dirigir con precisión los sitios de la inyección.

El tratamiento repetido de Dysport se debe administrar cada 12 a 16 semanas, o más largo según sea necesario, basado en el retorno de los síntomas clínicos pero no antes de 12 semanas después de la inyección anterior.

Extremidades superiores e inferiores:

Si se requiere tratamiento en las extremidades superiores e inferiores durante la misma sesión de tratamiento, la dosis de Dysport a inyectar en cada extremidad debe adaptarse a la necesidad del individuo de acuerdo con la posología pertinente y sin exceder una dosis total de 1500U.

Niños: No se han demostrado ni la seguridad ni la efectividad de Dysport en el tratamiento de la espasticidad focal que afecta las extremidades superiores en niños.

Pacientes mayores (≥ 65 años): La experiencia clínica no ha identificado diferencias en la respuesta entre los pacientes mayores y los adultos más jóvenes. En general, los pacientes mayores se deben observar para evaluar su tolerabilidad a Dysport, debido a la mayor frecuencia de enfermedades concomitantes y de otras terapias con medicamentos.

Forma de administración

Cuando se trata la espasticidad focal que afecta las extremidades superiores e inferiores en adultos, Dysport se reconstituye con inyección de cloruro de sodio B.P. (0.9 % p/v), para lograr una solución que contenga 100 unidades/ml, 200 unidades/ml o 500 unidades/ml de Dysport

Dysport debe ser administrada por inyección intramuscular en los músculos como se describe anteriormente.

Deformidad dinámica del pie equino, en pacientes pediátricos ambulatorios con parálisis cerebral, de dos años de edad o mayores.

Posología

La dosis en las sesiones de tratamiento inicial y secuencial deben adaptarse a la persona en función del tamaño, el número y la ubicación de los músculos involucrados, la gravedad de la espasticidad, la presencia de debilidad muscular local, la respuesta del paciente al tratamiento previo y/o historial de eventos adversos con toxinas botulínicas. Para iniciar el tratamiento, debe considerarse comenzar con una dosis más baja.

La dosis total máxima de Dysport administrada por sesión de tratamiento no debe exceder 15 unidades/kg para inyecciones unilaterales de miembros inferiores o 30 unidades/kg para inyecciones bilaterales. Además, la dosis total de Dysport por sesión de tratamiento no debe exceder de 1000 unidades o 30 unidades/kg, lo que sea menor. La dosis total administrada debe dividirse entre los músculos espásticos afectados de la(s) extremidad(s) inferior(s). Cuando sea posible, la dosis debe distribuirse en más de 1 sitio de inyección en cualquier músculo.

No debe administrarse más de 0.5 ml de Dysport en cualquier sitio de inyección.

Consulte la tabla siguiente para la dosificación recomendada:

| Músculo          | Rango de Dosis recomendada por musculo por pierna (U/Kg Peso corporal) | Número de sitios de inyección por musculo |
|------------------|------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------|
| Gastrocnemio     | 5 a 15 U/Kg                                                            | Hasta 4                                   |
| Sóleo            | 4 a 6 U/Kg                                                             | Hasta 2                                   |
| Tibial posterior | 3 a 5 U/Kg                                                             | Hasta 2                                   |
| Dosis total      | Hasta 15 U/Kg/pierna                                                   |                                           |

Aunque la localización real de los sitios de inyección puede determinarse por palpación, se recomienda el uso de una técnica guía para los sitios de inyección, por ejemplo Electromiografía, estimulación eléctrica o ultrasonido para dirigirse a los sitios de inyección.

Debe administrarse el tratamiento repetido con Dysport cuando el efecto de una inyección previa haya disminuido, pero no antes de las 12 semanas posteriores a la inyección anterior. La mayoría de los pacientes en los estudios clínicos se re trataron entre las semanas 16 - 22; Sin embargo, algunos pacientes tuvieron una duración de respuesta más larga, es decir, 28 semanas. El grado y el patrón de espasticidad muscular en el momento de la reinyección pueden requerir alteraciones en la dosis de Dysport y los músculos a inyectar.

Se puede esperar una mejoría clínica dentro de las dos semanas posteriores a la inyección.

Forma de administración

Cuando se trata la espasticidad asociada con parálisis cerebral pediátrica, reconstituir un vial de Dysport con cloruro de sodio inyectable B.P. (0.9% p/v) y es administrado mediante inyección intramuscular como se detalló anteriormente.

Tortícolis espasmódica

Posología

Las dosis recomendadas para tortícolis se aplican a los adultos de todas las edades, siempre y cuando se trate de personas de peso normal, sin evidencia de reducción de la masa muscular del cuello. Una dosis reducida puede ser apropiada en pacientes notablemente bajos de peso o en pacientes mayores, cuya masa muscular puede estar reducida.



La dosis inicial recomendada para el tratamiento de tortícolis espasmódica es de 500 unidades por paciente, administrada como una dosis dividida en los dos o tres músculos más activos del cuello.

- En el caso de tortícolis rotativa, distribuir las 500 unidades administrando 350 unidades en el músculo esplenio capitis, ipsilateral a la dirección de la rotación mentón/cabeza, y 150 unidades en el músculo esternocleidomastoideo, contralateral a la rotación.
- Para laterocolis, distribuir las 500 unidades administrando 350 unidades en el músculo esplenio capitis ipsilateral y 150 unidades en el músculo esternocleidomastoideo ipsilateral. En los casos asociados con elevación del hombro, el músculo trapecio ipsilateral o el elevador de la escapula, pueden también requerir tratamiento de acuerdo a la hipertrofia visible del músculo o a la lectura electromiográfica (EMG). Cuando sea necesario inyectar tres músculos, distribuir las 500 unidades de la siguiente manera: 300 unidades en el esplenio capitis, 100 unidades en el esternocleidomastoideo y 100 unidades en el tercer músculo.
- Para retrocolis, distribuir las 500 unidades administrando 250 unidades en cada uno de los músculos esplenio capitis. Las inyecciones bilaterales en los esplenios pueden incrementar el riesgo de debilidad muscular en el cuello.
- Todas las otras formas de tortícolis dependen en gran medida del conocimiento del especialista y de la EMG para identificar y tratar los músculos más activos. La EMG debe emplearse para el diagnóstico de todas las formas complejas de tortícolis, para una reevaluación después de inyecciones infructuosas en casos no complejos, y para guiar inyecciones en músculos profundos o en el caso de pacientes con sobrepeso cuyos músculos del cuello son difícilmente palpables.

En administraciones posteriores, las dosis se pueden ajustar de acuerdo a la respuesta clínica y a los efectos secundarios observados. Se recomiendan intervalos de dosis de entre 250 y 1000 unidades; sin embargo, las dosis más altas pueden estar acompañadas por un incremento en los efectos secundarios, particularmente disfagia. La máxima dosis administrada no debe exceder de 1000 unidades.

El alivio de los síntomas de tortícolis debe esperarse dentro de la primera semana después de la inyección.

Las inyecciones pueden repetirse aproximadamente cada 16 semanas o según se requiera para mantener la respuesta, pero no con una frecuencia menor a 12 semanas.

Niños: No se ha demostrado la seguridad ni la eficacia de Dysport en el tratamiento de tortícolis espasmódica en niños.

#### Forma de administración

En el tratamiento de tortícolis espasmódica, reconstituir Dysport con cloruro de sodio inyectable B.P. (0.9% p/v) para obtener una solución conteniendo 500 unidades por mL de Dysport.

Dysport se administra mediante inyección intramuscular como se indicó anteriormente.

Blefaroespasma y espasmo hemifacial:

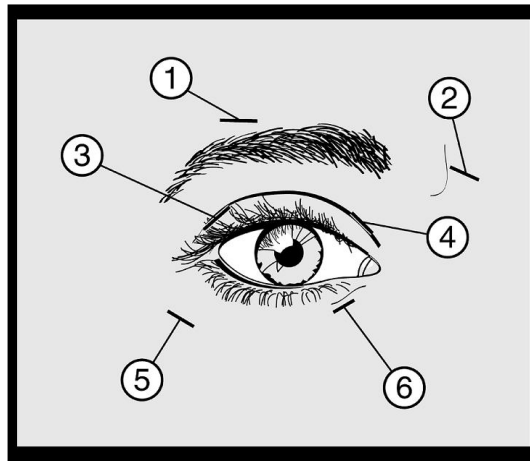
#### Posología

En un ensayo clínico sobre el uso de Dysport para el tratamiento del blefaroespasma esencial benigno, una dosis de 40 unidades por ojo fue significativamente eficaz. Dosis de 80 unidades y 120 unidades por ojo resultaron en una mayor duración del efecto. Sin embargo, la incidencia de eventos adversos locales, específicamente ptosis, fue relacionada con la dosis. En el tratamiento del blefaroespasma y el espasmo hemifacial, la dosis máxima utilizada no debe exceder una dosis total de 120 unidades por ojo.

Acta No. 16 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Se debe hacer una inyección de 10 unidades (0.05 ml) medialmente y 10 unidades (0.05 ml) lateralmente en la unión entre las partes preseptal y orbital de los músculos orbicular superior (3 y 4) y orbicular inferior (5 y 6) de cada ojo. Con el fin de reducir el riesgo de ptosis, se deben evitar las inyecciones cerca del elevador del párpado superior.



Para las inyecciones en el párpado superior, la aguja debe dirigirse lejos de su centro para evitar el músculo elevador. Se adjunta un esquema para facilitar la ejecución de dichas inyecciones. El alivio de síntomas puede esperarse al cabo de dos a cuatro días con un efecto máximo al cabo de dos semanas.

Las inyecciones deben repetirse aproximadamente cada doce semanas o según se requiera para prevenir la recurrencia de los síntomas, pero no con una frecuencia menor a 12 semanas.

En las administraciones posteriores, si la respuesta del tratamiento inicial se considera insuficiente, puede ser necesario aumentar la dosis por ojo a:

- 60 unidades: 10 unidades (0.05 mL) medialmente y 20 unidades (0.1 mL) lateralmente;
- 80 unidades: 20 unidades (0.1 mL) medialmente y 20 unidades (0.1 mL) lateralmente;
- hasta 120 unidades: 20 unidades (0.1 mL) medialmente y 40 unidades (0.2 mL) lateralmente, por encima y por debajo de cada ojo en la forma descrita anteriormente. Sitios adicionales en el músculo frontal, por encima de las cejas (1 y 2) también se pueden inyectar si los espasmos interfieren con la visión.

En los casos de blefaroespasma unilateral, las inyecciones deben limitarse al ojo afectado. Los pacientes con espasmo hemifacial deben ser tratados de la misma manera que para blefaroespasma unilateral. Las dosis recomendadas son aplicables a adultos de todas las edades, incluyendo ancianos.

Niños: No se ha demostrado la seguridad ni la eficacia de Dysport en el tratamiento de blefaroespasma y espasmo hemifacial en niños.

#### Forma de administración

Durante el tratamiento de blefaroespasma y espasmo hemifacial, reconstituir el vial de Dysport con cloruro de sodio inyectable BP (0.9% p/v) para obtener una solución conteniendo 200 unidades por mL de Dysport.

Dysport se administra mediante una inyección subcutánea medial y lateralmente en la unión de las partes preseptal y orbital de los músculos orbicular superior e inferior de cada ojo.

#### Hiperhidrosis Axilar

Acta No. 16 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



#### Posología

La dosis inicial recomendada es de 100 unidades por axila. Si no se alcanza el efecto deseado, es posible administrar hasta 200 unidades por axila para inyecciones subsiguientes. La dosis máxima administrada no debe exceder las 200 unidades por axila.

Debe determinarse previamente el área a inyectar utilizando la prueba de Yodo-almidón. Ambas axilas deben ser lavadas y desinfectadas. A continuación se administran inyecciones intradérmicas en diez sitios, cada sitio recibe 10 unidades, es decir, para administrar 100 unidades por axila. El efecto máximo debe verse en la segunda semana después de la inyección. En muchos casos, la dosis recomendada proporcionará una supresión adecuada de la secreción de sudor durante aproximadamente 48 semanas. El punto de tiempo para aplicaciones adicionales debe determinarse de manera individual según la necesidad clínica. Las inyecciones no deben repetirse con más frecuencia que cada 12 semanas. Existe alguna evidencia de un efecto acumulativo de dosis repetidas por lo que el tiempo de cada tratamiento para un paciente dado debe evaluarse individualmente.

Niños: No se ha demostrado la seguridad ni la eficacia de Dysport en el tratamiento de hiperhidrosis axilar en niños.

#### Forma de administración

Cuando se trata hiperhidrosis axilar, Dysport se reconstituye con solución de cloruro de sodio B.P. (0.9% p/v) para obtener una solución que contiene 200 unidades por mL de Dysport. Dysport se administra mediante una inyección intradérmica como se describió anteriormente.

#### Hiperhidrosis palmar

##### Posología

Adultos y ancianos: Para hiperhidrosis palmar, la dosis total utilizada es de 120 unidades por palma, distribuida en 6 a 25 puntos de inyección subcutánea distintos, 10 unidades por punto.

##### Forma de administración

Durante el tratamiento de hiperhidrosis palmar, el producto debe administrarse por medio de una inyección subdérmica, usualmente con una aguja de calibre 26, en las áreas hiperidróicas previamente determinadas. Algunos estudios no utilizan anestésicos, otros utilizan la congelación local de la palma o bloqueos de los nervios medial y ulnar para minimizar el dolor.

#### Líneas glabellares moderadas a severas y/o líneas cantales laterales

##### Posología

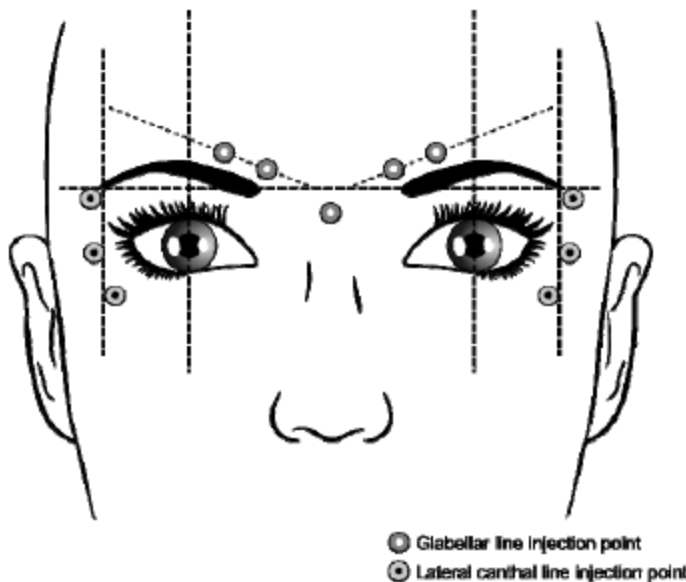
El intervalo de tratamiento depende de la respuesta del paciente después de la evaluación.

El intervalo de tratamiento con Dysport no debe ser más frecuente que cada tres meses.

Eliminar cualquier maquillaje y desinfectar la piel con un antiséptico local.

Las inyecciones intramusculares deben realizarse usando una aguja estéril de calibre 29 - 30.

Los puntos de inyección recomendados para líneas glabellares y líneas cantales laterales son descritos abajo:



#### Líneas Glabellares:

La dosis recomendada es de 50 unidades (0.25 ml de solución reconstituida) de Dysport para dividirse en 5 puntos de inyección, 10 unidades (0.05 ml de solución reconstituida) se administran por vía intramuscular, perpendicular a la piel, en cada uno de los 5 sitios: 2 inyecciones en cada músculo corrugador y una en el músculo proceras cerca del ángulo nasofrontal como se muestra arriba.

Los puntos de referencia anatómicos pueden ser identificados más fácilmente si son observados y palpados con el ceño fruncido al máximo. Antes de la inyección, coloque el pulgar o el dedo índice firmemente debajo del borde orbital para evitar la extravasación debajo del borde orbital.

La aguja debe estar apuntada hacia arriba y medialmente durante la inyección. Con el fin de reducir el riesgo de ptosis, evitar las inyecciones cerca del músculo levator palpebrae superioris, en particular en pacientes con complejos más grandes del depresor de la frente (depresor supercilii). Las inyecciones en el músculo ondulator deben hacerse en la parte central de ese músculo, al menos 1 cm por encima del borde orbital.

En estudios clínicos se demostró un efecto óptimo, en líneas glabellares, hasta 4 meses después de la inyección. Algunos pacientes seguían respondiendo a los 5 meses.

#### Líneas cantales laterales:

La dosis recomendada por lado es de 30 unidades (60 unidades para ambos lados, 0.30 ml de solución reconstituida) de Dysport, que se dividirá en 3 sitios de inyección; se deben administrar 10 unidades (0.05 ml de solución reconstituida) por vía intramuscular en cada punto de inyección.

La inyección debe ser lateral (20 - 30° de ángulo) a la piel y muy superficial. Todos los puntos de inyección deben estar en la parte externa del músculo orbicular del ojo y lo suficientemente lejos del borde orbital (aproximadamente 1 - 2 cm) como se muestra arriba.

Los puntos de referencia anatómicos pueden identificarse más fácilmente si se observan y se palpan en la sonrisa máxima. Se debe tener cuidado para evitar inyectar los músculos zigomáticos mayor / menor para evitar la caída lateral de la boca y la sonrisa asimétrica.

#### Información General

Acta No. 16 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



En caso de que el tratamiento falle o el efecto disminuya tras inyecciones repetidas, métodos alternativos de tratamiento deben ser empleados. En caso de que el tratamiento falle después de la primera sesión de tratamiento, las siguientes estrategias pueden ser consideradas:

- Análisis de las causas de la falla, por ejemplo músculo inyectado incorrecto, técnica de inyección inapropiada, y formación de anticuerpos neutralizantes de la toxina.
- Reevaluación de la relevancia del tratamiento con Dysport.

Se ha evaluado la eficacia y seguridad de las inyecciones repetidas de Dysport en líneas glabellares hasta 24 meses y hasta 8 ciclos repetidos de tratamiento y para líneas cantales laterales hasta 12 meses y hasta 5 ciclos de tratamiento repetidos.

Niños: La seguridad y eficacia de Dysport en el tratamiento de líneas glabellares moderadas a severas y líneas cantales laterales, en individuos menores de 18 años, no ha sido demostrada.

#### Forma de administración

Para líneas glabellares moderadas a severas o líneas cantales laterales, Dysport se reconstituye con solución de cloruro de sodio inyectable B.P. (0.9% p/v) para obtener una solución conteniendo 200 unidades por mL de Dysport.

Dysport se administra mediante inyección intramuscular como se indicó anteriormente

#### Modificación de precauciones y advertencias

Se han reportado efectos adversos como resultado de la distribución de la toxina en sitios alejados del sitio de administración, los cuales, en algunos casos están asociados con disfagia, neumonía y/o debilidad importante, muy rara vez, con la muerte. Los pacientes tratados con dosis terapéuticas pueden presentar debilidad muscular excesiva. El riesgo de ocurrencia de dichas reacciones adversas se puede reducir utilizando la dosis mínima efectiva y no excediendo la dosis recomendada.

Dysport solamente debe ser usado con precaución y bajo estricta supervisión médica cercana en pacientes con evidencia clínica o sub-clínica de una marcada transmisión neuromuscular deficiente (por ejemplo, miastenia gravis). Estos pacientes pueden presentar un aumento en la sensibilidad a agentes como Dysport, lo cual puede provocar una debilidad muscular excesiva con las dosis terapéuticas. Los pacientes con trastornos neurológicos subyacentes están en mayor riesgo de este efecto secundario.

Debe tenerse precaución al tratar pacientes adultos especialmente a los ancianos, con espasticidad focal que afecta a las extremidades inferiores, que pueden estar en mayor riesgo de caídas.

En los estudios clínicos controlados con placebo, en los que los pacientes recibieron tratamiento para la espasticidad de las extremidades inferiores, el 6.3% y el 3.7% de los pacientes experimentaron una disminución en los grupos de Dysport y placebo, respectivamente.

Se han notificado casos muy raros de muerte, ocasionalmente en el contexto de disfagia, neumopatía (incluyendo pero no limitado a disnea, insuficiencia respiratoria, paro respiratorio) y/o en pacientes con astenia significativa después del tratamiento con toxina botulínica A o B. Los pacientes con trastornos resultantes de una transmisión neuromuscular defectuosa, dificultad para tragar o para respirar, están en más riesgo de experimentar estos efectos. En estos pacientes, el tratamiento debe ser administrado bajo el control de un especialista y sólo si el beneficio del tratamiento supera el riesgo.



Dysport debe administrarse con precaución a pacientes con problemas pre-existentes para deglutir o respirar, puesto que pueden empeorar después de la distribución del efecto de la toxina en los músculos relevantes. Se ha presentado aspiración en raras ocasiones y representa un riesgo durante el tratamiento de pacientes con afección respiratoria crónica.

No se debe exceder la posología y frecuencia recomendada para la administración de Dysport.

Los pacientes y sus cuidadores deben ser advertidos sobre la necesidad de tratamiento médico inmediato en caso de dificultades para deglutir, hablar o respirar.

Dysport no debe utilizarse para tratar la espasticidad en pacientes que han desarrollado una contractura fija.

Al igual que con cualquier inyección intramuscular, Dysport sólo debe utilizarse cuando sea estrictamente necesario en pacientes con tiempos de sangrado prolongado, infección o inflamación en el sitio de la inyección.

Dysport sólo debe usarse para tratar un único paciente, durante una única sesión. Las precauciones específicas deben ser tenidas en cuenta durante la preparación y administración del producto y para la inactivación y eliminación de cualquier resto de solución reconstituida.

Se ha observado raramente la formación de anticuerpos a la toxina botulínica en pacientes que reciben Dysport. Clínicamente, los anticuerpos neutralizantes han sido detectados mediante deterioro sustancial en la respuesta a la terapia y/o la necesidad de uso constante de dosis mayores.

Cuando se tratan líneas glabellares, es esencial estudiar la anatomía facial del paciente antes de la administración. La asimetría facial, ptosis, dermatocalsia excesiva, cicatrices y cualquier alteración a esta anatomía, como resultado de intervenciones quirúrgicas previas, deben ser tenidas en consideración. Se debe tener precaución cuando el músculo objetivo muestra excesiva debilidad o atrofia.

Se debe tener especial consideración antes de la inyección de pacientes quienes hayan experimentado una reacción alérgica previa a productos que contienen toxina botulínica tipo A. El mayor riesgo de una reacción alérgica debe considerarse en relación al beneficio del tratamiento.

El efecto de administrar diferentes neurotoxinas botulinum durante el curso del tratamiento con Dysport es desconocido y debe ser evitado.

#### Uso pediátrico

Para el tratamiento de la espasticidad asociada con parálisis cerebral en niños, Dysport solo debe usarse en niños de 2 años de edad o mayores. Los informes posteriores a la comercialización de una posible diseminación a distancia de la toxina se han notificado muy raramente en pacientes pediátricos con comorbilidades, predominantemente con parálisis cerebral. En general, la dosis utilizada en estos casos fue superior a la recomendada.

Ha habido raros informes espontáneos de muerte a veces asociados con neumonía por aspiración en niños con parálisis cerebral grave después del tratamiento con toxina botulínica, incluso después de un uso no indicado en la etiqueta (por ejemplo, en el área del cuello). Se debe tener sumo cuidado al tratar a pacientes pediátricos que tienen debilidad neurológica significativa, disfagia o antecedentes recientes de neumonía por aspiración o enfermedad pulmonar. El tratamiento en pacientes con mal estado de salud subyacente debe administrarse solo si se considera que el beneficio potencial para el paciente individual supera los riesgos.

#### Nuevas reacciones adversas

Acta No. 16 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

General

Se han reportado los efectos secundarios relacionados con la distribución de la toxina lejos del sitio de administración, tales como sequedad bucal, debilidad muscular exagerada, disfagia, aspiración/neumonía por aspiración, con desenlace fatal en algunos casos muy raros. También se han reportado casos de hipersensibilidad después de su comercialización.

La frecuencia de las reacciones adversas reportadas en los ensayos controlados con placebo después de una sola administración se define como sigue:

Muy frecuentes > 1/10; Frecuentes > 1/100, <1/10; Poco frecuentes > 1/1000, <1/100; Raras > 1/10 000, <1/1000

Las siguientes reacciones adversas se observaron en pacientes tratados para una variedad de indicaciones que incluyen blefaroespasmio, espasmo hemifacial, tortícolis y espasticidad asociada con parálisis cerebral o accidente cerebrovascular/TBI e hiperhidrosis axilar:

| Clasificación órganos del sistema                                 | Frecuencia     | Reacción adversa al medicamento                                                                                                                              |
|-------------------------------------------------------------------|----------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Trastornos del sistema nervioso                                   | Rara           | Amiotrofia neurálgica                                                                                                                                        |
| Trastornos de la piel y tejido subcutáneo                         | Poco frecuente | Picazón                                                                                                                                                      |
|                                                                   | Rara           | Sarpullido en la piel                                                                                                                                        |
| Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración | Frecuente      | Astenia, fatiga, síndrome gripal, enfermedad similar a la influenza y reacciones en el lugar de la inyección (por ejemplo, dolor, moretones, prurito, edema) |

Frecuencia de las reacciones adversas específicas por indicación

Adicionalmente, se reportaron las siguientes reacciones adversas específicas a las indicaciones individuales:

Espasticidad focal que afecta a las extremidades superiores

| Clasificación órganos del sistema                     | Frecuencia     | Reacción adversa al medicamento                                      |
|-------------------------------------------------------|----------------|----------------------------------------------------------------------|
| Trastornos gastrointestinales                         | Poco frecuente | Disfagia*                                                            |
| Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo | Frecuente      | Debilidad muscular, dolor musculoesquelético, dolor en la extremidad |

\* La frecuencia de disfagia se obtuvo a partir de datos agrupados de estudios abiertos. La disfagia no se observó en los estudios doble ciego en la indicación de miembro superior adulto (AUL).

Espasticidad focal que afecta extremidades inferiores

| Clasificación órganos del sistema                              | Frecuencia | Reacción adversa al medicamento                                                                                     |
|----------------------------------------------------------------|------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Trastornos gastrointestinales                                  | Frecuente  | Disfagia                                                                                                            |
| Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo          | Frecuente  | Debilidad muscular, mialgia                                                                                         |
| Trastornos generales y condiciones del sitio de administración | Frecuente  | Astenia, fatiga, síndrome gripal, reacciones en el sitio de inyección (dolor, moretones, erupción cutánea, prurito) |
| Lesiones, envenenamiento y complicaciones de procedimiento     | Frecuente  | Caídas                                                                                                              |

Deformidad dinámica del pie equino, en pacientes pediátricos ambulatorios con parálisis cerebral, de dos años de edad o mayores.

| Clasificación órganos del sistema                              | Frecuencia     | Reacción adversa al medicamento                                                                                              |
|----------------------------------------------------------------|----------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo          | Frecuente      | Mialgia, debilidad muscular                                                                                                  |
| Trastornos renales y urinarios                                 | Frecuente      | Incontinencia urinaria                                                                                                       |
| Trastornos generales y condiciones del sitio de administración | Frecuente      | Síndrome gripal, reacciones en el sitio de inyección (e.j. dolor, eritema, moretones, etc), alteración de la marcha, fatiga. |
|                                                                | Poco frecuente | Astenia                                                                                                                      |
| Lesiones, envenenamiento y complicaciones de procedimiento     | Frecuente      | Caídas                                                                                                                       |

Tortícolis espasmódica

| Clasificación órganos del sistema                    | Frecuencia     | Reacción adversa al medicamento         |
|------------------------------------------------------|----------------|-----------------------------------------|
| Trastornos del sistema nervioso                      | Frecuente      | Dolor de cabeza, mareo, paresia facial  |
| Trastornos oculares                                  | Frecuente      | Visión borrosa, agudeza visual reducida |
|                                                      | Poco frecuente | Diplopía, ptosis                        |
| Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino | Frecuente      | Disfonía, disnea                        |
|                                                      | Raro           | Aspiración                              |
| Trastornos gastrointestinales                        | Muy frecuente  | Disfagia, boca seca                     |
|                                                      | Poco frecuente | Nausea                                  |

|                                                       |                |                                                                                                           |
|-------------------------------------------------------|----------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo | Muy frecuente  | Debilidad muscular                                                                                        |
|                                                       | Frecuente      | Dolor de cuello, dolor musculoesquelético, mialgia, dolor en las extremidades, rigidez musculoesquelética |
|                                                       | Poco frecuente | Atrofia muscular, trastornos en la mandíbula                                                              |

La disfagia aparentemente está relacionada con la dosis y ocurre con mayor frecuencia luego de la inyección en el músculo esternocleidomastoideo. Se requerirá dieta blanda hasta que los síntomas desaparezcan.

Se espera que estos efectos secundarios desaparezcan en dos a cuatro semanas.

Blefaroespasmo y espasmo hemifacial

| Clasificación órganos del sistema         | Frecuencia     | Reacción adversa al medicamento             |
|-------------------------------------------|----------------|---------------------------------------------|
| Trastornos del sistema nervioso           | Frecuente      | Paresis facial                              |
|                                           | Poco frecuente | Parálisis del nervio VII                    |
| Trastornos oculares                       | Muy frecuente  | Ptosis                                      |
|                                           | Frecuente      | Diplopía, ojos secos, lagrimeo incrementado |
|                                           | Raro           | Oftalmoplejía                               |
| Trastornos de la piel y tejido subcutáneo | Frecuente      | Edema de párpados                           |
|                                           | Raro           | Entropión                                   |

Los efectos secundarios pueden ocurrir debido a inyecciones profundas o mal aplicadas de Dysport paralizando temporalmente otros grupos de músculos cercanos.

Hiperhidrosis axilar

| Clasificación órganos del sistema         | Frecuencia | Reacción adversa al medicamento |
|-------------------------------------------|------------|---------------------------------|
| Trastornos de la piel y tejido subcutáneo | Frecuente  | Sudoración compensatoria        |

Hiperhidrosis Palmar

Puede presentarse debilidad de los músculos adyacentes y dolor en el sitio de inyección.

Líneas glabellares moderadas a severas

| Clasificación órganos del sistema | Frecuencia    | Reacción adversa al medicamento                                       |
|-----------------------------------|---------------|-----------------------------------------------------------------------|
| Trastornos del sistema nervioso   | Muy frecuente | Dolor de cabeza                                                       |
|                                   | Frecuente     | Paresis facial temporal (debido a la paresia temporal de los músculos |

|                                                                |                |                                                                                                                                                |
|----------------------------------------------------------------|----------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                |                | faciales proximales a los sitios de inyección, describe predominantemente la paresia de la frente)                                             |
|                                                                | Poco frecuente | Mareo                                                                                                                                          |
| Trastornos oculares                                            | Frecuente      | Astenopía, ptosis, edema parpebral, aumento de lagrimeo, ojos secos, contracciones musculares (espasmos en los músculos alrededor de los ojos) |
|                                                                | Poco frecuente | Trastornos visuales, visión borrosa, diplopía,                                                                                                 |
|                                                                | Raros          | Trastornos del movimiento de los ojos                                                                                                          |
| Trastornos de la piel y tejido subcutáneo                      | Poco frecuente | Prurito, rash                                                                                                                                  |
|                                                                | Raros          | Urticaria                                                                                                                                      |
| Trastornos generales y condiciones del sitio de administración | Muy frecuente  | Reacciones en el sitio de inyección (ej. Eritema, edema, irritación, rash, prurito, parestesia, dolor, molestias, escozor y contusión)         |
| Trastornos del sistema inmunológico                            | Poco frecuente | Hipersensibilidad                                                                                                                              |

Líneas ciliares laterales moderadas a severas

| Clasificación órganos del sistema                              | Frecuencia     | Reacción adversa al medicamento                                                                                     |
|----------------------------------------------------------------|----------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Trastornos del sistema nervioso                                | Frecuente      | Dolor de cabeza, Paresia facial temporal (paresia temporal de los músculos faciales próximos al sitio de inyección) |
| Trastornos oculares                                            | Frecuente      | Edema parpebral, ptosis parpebral.                                                                                  |
|                                                                | Poco frecuente | Ojo seco                                                                                                            |
| Trastornos generales y condiciones del sitio de administración | Frecuente      | Reacciones en el sitio de inyección (ej. Hematoma, prurito y edema)                                                 |

Reporte de sospecha de reacciones adversas

Informar sospechas de reacciones adversas después de la autorización del medicamento es importante. Permite la supervisión continua del balance beneficio/riesgo del medicamento. Si presenta cualquier tipo de evento adverso con el uso de este producto, consulte a su médico tratante y repórtelo a [farmacovigilancia@biopasgroup.com](mailto:farmacovigilancia@biopasgroup.com) o al teléfono +18003491490 o en la página web <http://www.biopasgroup.com/farmacovigilancia/>

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

Acta No. 16 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:

- Modificación de dosificación / grupo etario
- Modificación de precauciones y advertencias
- Modificación de reacciones adversas
- Inserto Versión CCSlv14/Feb2019
- Información para prescribir Versión CCSlv14/Feb2019

**Nueva dosificación / grupo etario:**  
Las unidades de Dysport son específicas para la preparación y no son intercambiables con otras preparaciones de toxina botulínica.

**Capacitación:** Dysport solamente debe ser administrado por médicos capacitados adecuadamente.

Para instrucciones sobre la reconstitución del polvo para solución inyectable, manipulación y disposición de viales por favor refiérase a la sección 6.6.

**Espasticidad focal en adultos**

**Extremidades superiores**

**Posología**

La dosificación en sesiones de tratamiento iniciales y secuenciales se debe adaptar para cada individuo, con base en el tamaño, el número y el sitio de los músculos involucrados, la gravedad de la espasticidad, la presencia de debilidad muscular local, la respuesta del paciente a tratamientos anteriores, y/o la historia de eventos adversos con Dysport. En los ensayos clínicos, las dosis de 500 Unidades y 1000 Unidades se dividieron entre los músculos seleccionados en una sesión de tratamiento dada como se muestra a continuación.

Generalmente, no más que 1 mL debe ser administrado en el sitio como inyección única. La dosis total no debe exceder las 1000 unidades en una sesión de tratamiento determinada.

| Músculos inyectados                  | Dosis recomendada de Dysport (U) |
|--------------------------------------|----------------------------------|
| Flexor carpi radialis (FCR)          | 100 - 200 U                      |
| Flexor carpi ulnaris (FCU)           | 100 - 200 U                      |
| Flexor digitorum profundus (FDP)     | 100 - 200 U                      |
| Flexor digitorum superficialis (FDS) | 100 - 200 U                      |
| Flexor Pollicis Longus               | 100 - 200 U                      |
| Adductor Pollicis                    | 25 - 50 U                        |
| Brachialis                           | 200 - 400 U                      |
| Brachioradialis                      | 100 - 200 U                      |
| Biceps Brachii (BB)                  | 200 - 400 U                      |

Acta No. 16 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

|                                |             |
|--------------------------------|-------------|
| Pronator Teres                 | 100 - 200 U |
| Triceps Brachii (cabeza larga) | 150 - 300 U |
| Pectoralis Major               | 150 - 300 U |
| Subscapularis                  | 150 - 300 U |
| Latissimus Dorsi               | 150 - 300 U |

Aunque la localización real de los sitios de inyección se puede determinar por palpación, se recomienda el uso de una técnica guía para los sitios de inyección, por ejemplo la electromiografía, la estimulación eléctrica o el ultrasonido.

La mejoría clínica se puede esperar una semana después de la inyección y puede durar hasta 20 semanas. Las inyecciones pueden repetirse cada 12-16 semanas o según sea necesario para mantener la respuesta, pero no más frecuentemente que cada 12 semanas. El grado y el patrón de la espasticidad muscular en el momento de re-inyección pueden requerir modificación en la dosis de toxina Dysport y los músculos a inyectar.

Espasticidad de las extremidades inferiores que afecta la articulación del tobillo:

Posología

En ensayos clínicos, las dosis de 1000U y 1500U se dividieron entre los músculos seleccionados. La dosis exacta en las sesiones de tratamiento inicial y secuencial debe adaptarse al individuo en función del tamaño y el número de músculos implicados, la gravedad de la espasticidad, también teniendo en cuenta la debilidad muscular local y la respuesta del paciente al tratamiento previo. Sin embargo, la dosis total no debe exceder de 1500U.

No se debe administrar más de 1 ml en cualquier sitio de inyección.

| Músculo                   | Dosis recomendada de Dysport (U) | Número de sitios de inyección por musculo |
|---------------------------|----------------------------------|-------------------------------------------|
| Musculo objetivo primario |                                  |                                           |
| Músculo sóleo             | 300 - 550 U                      | 2 - 4                                     |
| Gastrocnemio              |                                  |                                           |
| Cabeza medial             | 100 – 450 U                      | 1 - 3                                     |
| Cabeza lateral            | 100 – 450 U                      | 1 - 3                                     |
| Músculos distales         |                                  |                                           |
| Tibial posterior          | 100 – 250 U                      | 1 – 3                                     |
| Flexor digitorum largo    | 50 – 200 U                       | 1 – 2                                     |
| Flexor digitorum brevis   | 50 – 200 U                       | 1 – 2                                     |

Acta No. 16 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

|                        |            |       |
|------------------------|------------|-------|
| Flexor hallucis largo  | 50 – 200 U | 1 – 2 |
| Flexor hallucis brevis | 50 – 100 U | 1 - 2 |

El grado y el patrón de espasticidad muscular en el momento de la reinyección pueden requerir alteraciones en la dosis de Dysport y en los músculos a inyectar.

Aunque la localización real de los sitios de inyección puede determinarse por palpación, el uso de una técnica guía para los sitios de inyección, por ejemplo Electromiografía, estimulación eléctrica o ultrasonido se recomiendan para ayudar a dirigir con precisión los sitios de la inyección.

El tratamiento repetido de Dysport se debe administrar cada 12 a 16 semanas, o más largo según sea necesario, basado en el retorno de los síntomas clínicos pero no antes de 12 semanas después de la inyección anterior.

**Extremidades superiores e inferiores:**

Si se requiere tratamiento en las extremidades superiores e inferiores durante la misma sesión de tratamiento, la dosis de Dysport a inyectar en cada extremidad debe adaptarse a la necesidad del individuo de acuerdo con la posología pertinente y sin exceder una dosis total de 1500U.

Niños: No se han demostrado ni la seguridad ni la efectividad de Dysport en el tratamiento de la espasticidad focal que afecta las extremidades superiores en niños.

Pacientes mayores (≥ 65 años): La experiencia clínica no ha identificado diferencias en la respuesta entre los pacientes mayores y los adultos más jóvenes. En general, los pacientes mayores se deben observar para evaluar su tolerabilidad a Dysport, debido a la mayor frecuencia de enfermedades concomitantes y de otras terapias con medicamentos.

**Forma de administración**

Cuando se trata la espasticidad focal que afecta las extremidades superiores e inferiores en adultos, Dysport se reconstituye con inyección de cloruro de sodio B.P. (0.9 % p/v), para lograr una solución que contenga 100 unidades/ml, 200 unidades/ml o 500 unidades/ml de Dysport

Dysport debe ser administrada por inyección intramuscular en los músculos como se describe anteriormente.

Deformidad dinámica del pie equino, en pacientes pediátricos ambulatorios con parálisis cerebral, de dos años de edad o mayores.

**Posología**

La dosis en las sesiones de tratamiento inicial y secuencial deben adaptarse a la persona en función del tamaño, el número y la ubicación de los músculos involucrados, la gravedad de la espasticidad, la presencia de debilidad muscular local, la respuesta del paciente al tratamiento previo y/o historial de eventos adversos con toxinas botulínicas. Para iniciar el tratamiento, debe considerarse comenzar con una dosis más baja.

La dosis total máxima de Dysport administrada por sesión de tratamiento no debe exceder 15 unidades/kg para inyecciones unilaterales de miembros inferiores o 30 unidades/kg para inyecciones bilaterales. Además, la dosis total de Dysport por sesión de tratamiento no debe exceder de 1000 unidades o 30 unidades/kg, lo que sea menor. La dosis total administrada debe dividirse entre los músculos espásticos afectados de

la(s) extremidad(s) inferior(s). Cuando sea posible, la dosis debe distribuirse en más de 1 sitio de inyección en cualquier músculo.

No debe administrarse más de 0.5 ml de Dysport en cualquier sitio de inyección.

Consulte la tabla siguiente para la dosificación recomendada:

| Músculo          | Rango de Dosis recomendada por musculo por pierna (U/Kg Peso corporal) | Número de sitios de inyección por musculo |
|------------------|------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------|
| Gastrocnemio     | 5 a 15 U/Kg                                                            | Hasta 4                                   |
| Sóleo            | 4 a 6 U/Kg                                                             | Hasta 2                                   |
| Tibial posterior | 3 a 5 U/Kg                                                             | Hasta 2                                   |
| Dosis total      | Hasta 15 U/Kg/pierna                                                   |                                           |

Aunque la localización real de los sitios de inyección puede determinarse por palpación, se recomienda el uso de una técnica guía para los sitios de inyección, por ejemplo Electromiografía, estimulación eléctrica o ultrasonido para dirigirse a los sitios de inyección.

Debe administrarse el tratamiento repetido con Dysport cuando el efecto de una inyección previa haya disminuido, pero no antes de las 12 semanas posteriores a la inyección anterior. La mayoría de los pacientes en los estudios clínicos se re trataron entre las semanas 16 - 22; Sin embargo, algunos pacientes tuvieron una duración de respuesta más larga, es decir, 28 semanas. El grado y el patrón de espasticidad muscular en el momento de la reinyección pueden requerir alteraciones en la dosis de Dysport y los músculos a inyectar.

Se puede esperar una mejoría clínica dentro de las dos semanas posteriores a la inyección.

Forma de administración

Cuando se trata la espasticidad asociada con parálisis cerebral pediátrica, reconstituir un vial de Dysport con cloruro de sodio inyectable B.P. (0.9% p/v) y es administrado mediante inyección intramuscular como se detalló anteriormente.

Tortícolis espasmódica

Posología

Las dosis recomendadas para tortícolis se aplican a los adultos de todas las edades, siempre y cuando se trate de personas de peso normal, sin evidencia de reducción de la masa muscular del cuello. Una dosis reducida puede ser apropiada en pacientes notablemente bajos de peso o en pacientes mayores, cuya masa muscular puede estar reducida.

La dosis inicial recomendada para el tratamiento de tortícolis espasmódica es de 500 unidades por paciente, administrada como una dosis dividida en los dos o tres músculos más activos del cuello.

- En el caso de tortícolis rotativa, distribuir las 500 unidades administrando 350 unidades en el músculo esplenio capitis, ipsilateral a la dirección de la rotación mentón/cabeza, y 150 unidades en el musculo esternocleidomastoideo, contralateral a la rotación.

Acta No. 16 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- Para laterocolis, distribuir las 500 unidades administrando 350 unidades en el músculo esplenio capitis ipsilateral y 150 unidades en el músculo esternocleidomastoideo ipsilateral. En los casos asociados con elevación del hombro, el músculo trapecio ipsilateral o el elevador de la escapula, pueden también requerir tratamiento de acuerdo a la hipertrofia visible del músculo o a la lectura electromiográfica (EMG). Cuando sea necesario inyectar tres músculos, distribuir las 500 unidades de la siguiente manera: 300 unidades en el esplenio capitis, 100 unidades en el esternocleidomastoideo y 100 unidades en el tercer músculo.
- Para retrocolis, distribuir las 500 unidades administrando 250 unidades en cada uno de los músculos esplenio capitis. Las inyecciones bilaterales en los esplenios pueden incrementar el riesgo de debilidad muscular en el cuello.
- Todas las otras formas de tortícolis dependen en gran medida del conocimiento del especialista y de la EMG para identificar y tratar los músculos más activos. La EMG debe emplearse para el diagnóstico de todas las formas complejas de tortícolis, para una reevaluación después de inyecciones infructuosas en casos no complejos, y para guiar inyecciones en músculos profundos o en el caso de pacientes con sobrepeso cuyos músculos del cuello son difícilmente palpables.

En administraciones posteriores, las dosis se pueden ajustar de acuerdo a la respuesta clínica y a los efectos secundarios observados. Se recomiendan intervalos de dosis de entre 250 y 1000 unidades; sin embargo, las dosis más altas pueden estar acompañadas por un incremento en los efectos secundarios, particularmente disfagia. La máxima dosis administrada no debe exceder de 1000 unidades.

El alivio de los síntomas de tortícolis debe esperarse dentro de la primera semana después de la inyección.

Las inyecciones pueden repetirse aproximadamente cada 16 semanas o según se requiera para mantener la respuesta, pero no con una frecuencia menor a 12 semanas.

Niños: No se ha demostrado la seguridad ni la eficacia de Dysport en el tratamiento de tortícolis espasmódica en niños.

#### Forma de administración

En el tratamiento de tortícolis espasmódica, reconstituir Dysport con cloruro de sodio inyectable B.P. (0.9% p/v) para obtener una solución conteniendo 500 unidades por mL de Dysport.

Dysport se administra mediante inyección intramuscular como se indicó anteriormente.

**Blefaroespasmó y espasmo hemifacial:**

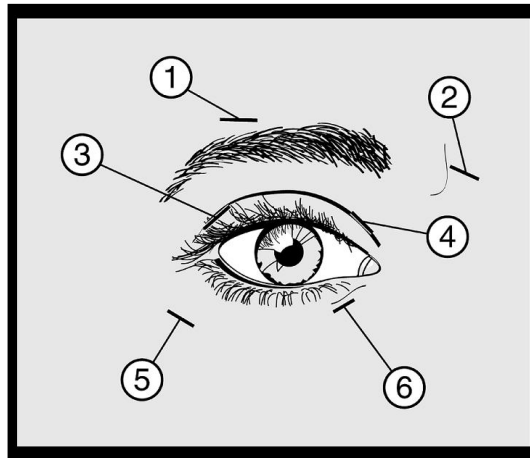
#### Posología

En un ensayo clínico sobre el uso de Dysport para el tratamiento del blefaroespasmó esencial benigno, una dosis de 40 unidades por ojo fue significativamente eficaz. Dosis de 80 unidades y 120 unidades por ojo resultaron en una mayor duración del efecto. Sin embargo, la incidencia de eventos adversos locales, específicamente ptosis, fue relacionada con la dosis. En el tratamiento del blefaroespasmó y el espasmo hemifacial, la dosis máxima utilizada no debe exceder una dosis total de 120 unidades por ojo.

Se debe hacer una inyección de 10 unidades (0.05 ml) medialmente y 10 unidades (0.05 ml) lateralmente en la unión entre las partes preseptal y orbital de los músculos orbicular superior (3 y 4) y orbicular inferior (5 y 6) de cada ojo. Con el fin de reducir el



riesgo de ptosis, se deben evitar las inyecciones cerca del elevador del párpado superior.



Para las inyecciones en el párpado superior, la aguja debe dirigirse lejos de su centro para evitar el músculo elevador. Se adjunta un esquema para facilitar la ejecución de dichas inyecciones. El alivio de síntomas puede esperarse al cabo de dos a cuatro días con un efecto máximo al cabo de dos semanas.

Las inyecciones deben repetirse aproximadamente cada doce semanas o según se requiera para prevenir la recurrencia de los síntomas, pero no con una frecuencia menor a 12 semanas.

En las administraciones posteriores, si la respuesta del tratamiento inicial se considera insuficiente, puede ser necesario aumentar la dosis por ojo a:

- 60 unidades: 10 unidades (0.05 mL) medialmente y 20 unidades (0.1 mL) lateralmente;
- 80 unidades: 20 unidades (0.1 mL) medialmente y 20 unidades (0.1 mL) lateralmente; o
- hasta 120 unidades: 20 unidades (0.1 mL) medialmente y 40 unidades (0.2 mL) lateralmente, por encima y por debajo de cada ojo en la forma descrita anteriormente. Sitios adicionales en el músculo frontal, por encima de las cejas (1 y 2) también se pueden inyectar si los espasmos interfieren con la visión.

En los casos de blefaroespasma unilateral, las inyecciones deben limitarse al ojo afectado. Los pacientes con espasmo hemifacial deben ser tratados de la misma manera que para blefaroespasma unilateral. Las dosis recomendadas son aplicables a adultos de todas las edades, incluyendo ancianos.

Niños: No se ha demostrado la seguridad ni la eficacia de Dysport en el tratamiento de blefaroespasma y espasmo hemifacial en niños.

#### Forma de administración

Durante el tratamiento de blefaroespasma y espasmo hemifacial, reconstituir el vial de Dysport con cloruro de sodio inyectable BP (0.9% p/v) para obtener una solución conteniendo 200 unidades por mL de Dysport.

Dysport se administra mediante una inyección subcutánea medial y lateralmente en la unión de las partes preseptal y orbital de los músculos orbicular superior e inferior de cada ojo.

#### Hiperhidrosis Axilar

Acta No. 16 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



### **Posología**

La dosis inicial recomendada es de 100 unidades por axila. Si no se alcanza el efecto deseado, es posible administrar hasta 200 unidades por axila para inyecciones subsiguientes. La dosis máxima administrada no debe exceder las 200 unidades por axila.

Debe determinarse previamente el área a inyectar utilizando la prueba de Yodo-almidón. Ambas axilas deben ser lavadas y desinfectadas. A continuación se administran inyecciones intradérmicas en diez sitios, cada sitio recibe 10 unidades, es decir, para administrar 100 unidades por axila. El efecto máximo debe verse en la segunda semana después de la inyección. En muchos casos, la dosis recomendada proporcionará una supresión adecuada de la secreción de sudor durante aproximadamente 48 semanas. El punto de tiempo para aplicaciones adicionales debe determinarse de manera individual según la necesidad clínica. Las inyecciones no deben repetirse con más frecuencia que cada 12 semanas. Existe alguna evidencia de un efecto acumulativo de dosis repetidas por lo que el tiempo de cada tratamiento para un paciente dado debe evaluarse individualmente.

**Niños:** No se ha demostrado la seguridad ni la eficacia de Dysport en el tratamiento de hiperhidrosis axilar en niños.

### **Forma de administración**

Cuando se trata hiperhidrosis axilar, Dysport se reconstituye con solución de cloruro de sodio B.P. (0.9% p/v) para obtener una solución que contiene 200 unidades por mL de Dysport.

Dysport se administra mediante una inyección intradérmica como se describió anteriormente.

### **Hiperhidrosis palmar**

#### **Posología**

**Adultos y ancianos:** Para hiperhidrosis palmar, la dosis total utilizada es de 120 unidades por palma, distribuida en 6 a 25 puntos de inyección subcutánea distintos, 10 unidades por punto.

#### **Forma de administración**

Durante el tratamiento de hiperhidrosis palmar, el producto debe administrarse por medio de una inyección subdérmica, usualmente con una aguja de calibre 26, en las áreas hiperidroticas previamente determinadas. Algunos estudios no utilizan anestésicos, otros utilizan la congelación local de la palma o bloqueos de los nervios medial y ulnar para minimizar el dolor.

### **Líneas glabellares moderadas a severas y/o líneas ciliares laterales**

#### **Posología**

El intervalo de tratamiento depende de la respuesta del paciente después de la evaluación.

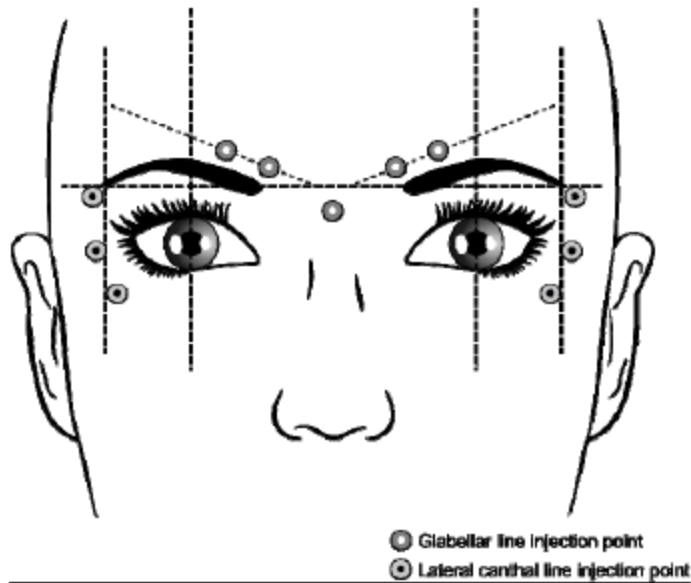
El intervalo de tratamiento con Dysport no debe ser más frecuente que cada tres meses.

Eliminar cualquier maquillaje y desinfectar la piel con un antiséptico local.

Las inyecciones intramusculares deben realizarse usando una aguja estéril de calibre 29 - 30.

Los puntos de inyección recomendados para líneas glabellares y líneas ciliares laterales son descritos abajo:

Acta No. 16 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



#### Líneas Glabellares:

La dosis recomendada es de 50 unidades (0.25 ml de solución reconstituida) de Dysport para dividirse en 5 puntos de inyección, 10 unidades (0.05 ml de solución reconstituida) se administran por vía intramuscular, perpendicular a la piel, en cada uno de los 5 sitios: 2 inyecciones en cada músculo corrugador y una en el músculo proceras cerca del ángulo nasofrontal como se muestra arriba.

Los puntos de referencia anatómicos pueden ser identificados más fácilmente si son observados y palpados con el ceño fruncido al máximo. Antes de la inyección, coloque el pulgar o el dedo índice firmemente debajo del borde orbital para evitar la extravasación debajo del borde orbital.

La aguja debe estar apuntada hacia arriba y medialmente durante la inyección. Con el fin de reducir el riesgo de ptosis, evitar las inyecciones cerca del músculo levator palpebrae superioris, en particular en pacientes con complejos más grandes del depresor de la frente (depresor supercilii). Las inyecciones en el músculo ondulator deben hacerse en la parte central de ese músculo, al menos 1 cm por encima del borde orbital.

En estudios clínicos se demostró un efecto óptimo, en líneas glabellares, hasta 4 meses después de la inyección. Algunos pacientes seguían respondiendo a los 5 meses.

#### Líneas cantales laterales:

La dosis recomendada por lado es de 30 unidades (60 unidades para ambos lados, 0.30 ml de solución reconstituida) de Dysport, que se dividirá en 3 sitios de inyección; se deben administrar 10 unidades (0.05 ml de solución reconstituida) por vía intramuscular en cada punto de inyección.

La inyección debe ser lateral (20 - 30° de ángulo) a la piel y muy superficial. Todos los puntos de inyección deben estar en la parte externa del músculo orbicular del ojo y lo suficientemente lejos del borde orbital (aproximadamente 1 - 2 cm) como se muestra arriba.

Los puntos de referencia anatómicos pueden identificarse más fácilmente si se observan y se palpan en la sonrisa máxima. Se debe tener cuidado para evitar inyectar los músculos zigomáticos mayor / menor para evitar la caída lateral de la boca y la sonrisa asimétrica.



## Información General

En caso de que el tratamiento falle o el efecto disminuya tras inyecciones repetidas, métodos alternativos de tratamiento deben ser empleados. En caso de que el tratamiento falle después de la primera sesión de tratamiento, las siguientes estrategias pueden ser consideradas:

- Análisis de las causas de la falla, por ejemplo músculo inyectado incorrecto, técnica de inyección inapropiada, y formación de anticuerpos neutralizantes de la toxina.
- Reevaluación de la relevancia del tratamiento con Dysport.

Se ha evaluado la eficacia y seguridad de las inyecciones repetidas de Dysport en líneas glabellares hasta 24 meses y hasta 8 ciclos repetidos de tratamiento y para líneas cantales laterales hasta 12 meses y hasta 5 ciclos de tratamiento repetidos.

Niños: La seguridad y eficacia de Dysport en el tratamiento de líneas glabellares moderadas a severas y líneas cantales laterales, en individuos menores de 18 años, no ha sido demostrada.

## Forma de administración

Para líneas glabellares moderadas a severas o líneas cantales laterales, Dysport se reconstituye con solución de cloruro de sodio inyectable B.P. (0.9% p/v) para obtener una solución conteniendo 200 unidades por mL de Dysport.

Dysport se administra mediante inyección intramuscular como se indicó anteriormente

## Modificación de precauciones y advertencias

Se han reportado efectos adversos como resultado de la distribución de la toxina en sitios alejados del sitio de administración, los cuales, en algunos casos están asociados con disfagia, neumonía y/o debilidad importante, muy rara vez, con la muerte. Los pacientes tratados con dosis terapéuticas pueden presentar debilidad muscular excesiva. El riesgo de ocurrencia de dichas reacciones adversas se puede reducir utilizando la dosis mínima efectiva y no excediendo la dosis recomendada.

Dysport solamente debe ser usado con precaución y bajo estricta supervisión médica cercana en pacientes con evidencia clínica o sub-clínica de una marcada transmisión neuromuscular deficiente (por ejemplo, miastenia gravis). Estos pacientes pueden presentar un aumento en la sensibilidad a agentes como Dysport, lo cual puede provocar una debilidad muscular excesiva con las dosis terapéuticas. Los pacientes con trastornos neurológicos subyacentes están en mayor riesgo de este efecto secundario.

Debe tenerse precaución al tratar pacientes adultos especialmente a los ancianos, con espasticidad focal que afecta a las extremidades inferiores, que pueden estar en mayor riesgo de caídas.

En los estudios clínicos controlados con placebo, en los que los pacientes recibieron tratamiento para la espasticidad de las extremidades inferiores, el 6.3% y el 3.7% de los pacientes experimentaron una disminución en los grupos de Dysport y placebo, respectivamente.

Se han notificado casos muy raros de muerte, ocasionalmente en el contexto de disfagia, neumopatía (incluyendo pero no limitado a disnea, insuficiencia respiratoria, paro respiratorio) y/o en pacientes con astenia significativa después del tratamiento con toxina botulínica A o B. Los pacientes con trastornos resultantes de una transmisión neuromuscular defectuosa, dificultad para tragar o para respirar, están en

Acta No. 16 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



más riesgo de experimentar estos efectos. En estos pacientes, el tratamiento debe ser administrado bajo el control de un especialista y sólo si el beneficio del tratamiento supera el riesgo.

Dysport debe administrarse con precaución a pacientes con problemas pre-existentes para deglutir o respirar, puesto que pueden empeorar después de la distribución del efecto de la toxina en los músculos relevantes. Se ha presentado aspiración en raras ocasiones y representa un riesgo durante el tratamiento de pacientes con afección respiratoria crónica.

No se debe exceder la posología y frecuencia recomendada para la administración de Dysport.

Los pacientes y sus cuidadores deben ser advertidos sobre la necesidad de tratamiento médico inmediato en caso dificultades para deglutir, hablar o respirar.

Dysport no debe utilizarse para tratar la espasticidad en pacientes que han desarrollado una contractura fija.

Al igual que con cualquier inyección intramuscular, Dysport sólo debe utilizarse cuando sea estrictamente necesario en pacientes con tiempos de sangrado prolongado, infección o inflamación en el sitio de la inyección.

Dysport sólo debe usarse para tratar un único paciente, durante una única sesión. Las precauciones específicas deben ser tenidas en cuenta durante la preparación y administración del producto y para la inactivación y eliminación de cualquier resto de solución reconstituida.

Se ha observado raramente la formación de anticuerpos a la toxina botulínica en pacientes que reciben Dysport. Clínicamente, los anticuerpos neutralizantes han sido detectados mediante deterioro sustancial en la respuesta a la terapia y/o la necesidad de uso constante de dosis mayores.

Cuando se tratan líneas glabellares, es esencial estudiar la anatomía facial del paciente antes de la administración. La asimetría facial, ptosis, dermatocalsia excesiva, cicatrices y cualquier alteración a esta anatomía, como resultado de intervenciones quirúrgicas previas, deben ser tenidas en consideración. Se debe tener precaución cuando el músculo objetivo muestra excesiva debilidad o atrofia.

Se debe tener especial consideración antes de la inyección de pacientes quienes hayan experimentado una reacción alérgica previa a productos que contienen toxina botulínica tipo A. El mayor riesgo de una reacción alérgica debe considerarse en relación al beneficio del tratamiento.

El efecto de administrar diferentes neurotoxinas botulinum durante el curso del tratamiento con Dysport es desconocido y debe ser evitado.

#### Uso pediátrico

Para el tratamiento de la espasticidad asociada con parálisis cerebral en niños, Dysport solo debe usarse en niños de 2 años de edad o mayores. Los informes posteriores a la comercialización de una posible diseminación a distancia de la toxina se han notificado muy raramente en pacientes pediátricos con comorbilidades, predominantemente con parálisis cerebral. En general, la dosis utilizada en estos casos fue superior a la recomendada.

Ha habido raros informes espontáneos de muerte a veces asociados con neumonía por aspiración en niños con parálisis cerebral grave después del tratamiento con toxina botulínica, incluso después de un uso no indicado en la etiqueta (por ejemplo, en el área del cuello). Se debe tener sumo cuidado al tratar a pacientes pediátricos que

Acta No. 16 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

tienen debilidad neurológica significativa, disfagia o antecedentes recientes de neumonía por aspiración o enfermedad pulmonar. El tratamiento en pacientes con mal estado de salud subyacente debe administrarse solo si se considera que el beneficio potencial para el paciente individual supera los riesgos

Nuevas reacciones adversas  
General

Se han reportado los efectos secundarios relacionados con la distribución de la toxina lejos del sitio de administración, tales como sequedad bucal, debilidad muscular exagerada, disfagia, aspiración/neumonía por aspiración, con desenlace fatal en algunos casos muy raros. También se han reportado casos de hipersensibilidad después de su comercialización.

La frecuencia de las reacciones adversas reportadas en los ensayos controlados con placebo después de una sola administración se define como sigue:

Muy frecuentes > 1/10; Frecuentes > 1/100, <1/10; Poco frecuentes > 1/1000, <1/100; Raras > 1/10 000, <1/1000

Las siguientes reacciones adversas se observaron en pacientes tratados para una variedad de indicaciones que incluyen blefaroespasmo, espasmo hemifacial, tortícolis y espasticidad asociada con parálisis cerebral o accidente cerebrovascular/TBI e hiperhidrosis axilar:

| Clasificación órganos del sistema                                 | Frecuencia     | Reacción adversa al medicamento                                                                                                                              |
|-------------------------------------------------------------------|----------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Trastornos del sistema nervioso                                   | Rara           | Amiotrofia neurálgica                                                                                                                                        |
| Trastornos de la piel y tejido subcutáneo                         | Poco frecuente | Picazón                                                                                                                                                      |
|                                                                   | Rara           | Sarpullido en la piel                                                                                                                                        |
| Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración | Frecuente      | Astenia, fatiga, síndrome gripal, enfermedad similar a la influenza y reacciones en el lugar de la inyección (por ejemplo, dolor, moretones, prurito, edema) |

Frecuencia de las reacciones adversas específicas por indicación

Adicionalmente, se reportaron las siguientes reacciones adversas específicas a las indicaciones individuales:

Espasticidad focal que afecta a las extremidades superiores

| Clasificación órganos del sistema | Frecuencia     | Reacción adversa al medicamento |
|-----------------------------------|----------------|---------------------------------|
| Trastornos gastrointestinales     | Poco frecuente | Disfagia*                       |

Acta No. 16 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 conectivo | Frecuente | Debilidad muscular, dolor musculoesquelético, dolor en la extremidad |
|-------------------------------------------------------|-----------|----------------------------------------------------------------------|

\* La frecuencia de disfagia se obtuvo a partir de datos agrupados de estudios abiertos. La disfagia no se observó en los estudios doble ciego en la indicación de miembro superior adulto (AUL).

Espasticidad focal que afecta extremidades inferiores

|                                                                |            |                                                                                                                     |
|----------------------------------------------------------------|------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Clasificación órganos del sistema                              | Frecuencia | Reacción adversa al medicamento                                                                                     |
| Trastornos gastrointestinales                                  | Frecuente  | Disfagia                                                                                                            |
| Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo          | Frecuente  | Debilidad muscular, mialgia                                                                                         |
| Trastornos generales y condiciones del sitio de administración | Frecuente  | Astenia, fatiga, síndrome gripal, reacciones en el sitio de inyección (dolor, moretones, erupción cutánea, prurito) |
| Lesiones, envenenamiento y complicaciones de procedimiento     | Frecuente  | Caídas                                                                                                              |

Deformidad dinámica del pie equino, en pacientes pediátricos ambulatorios con parálisis cerebral, de dos años de edad o mayores.

|                                                                |                |                                                                                                                              |
|----------------------------------------------------------------|----------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Clasificación órganos del sistema                              | Frecuencia     | Reacción adversa al medicamento                                                                                              |
| Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo          | Frecuente      | Mialgia, debilidad muscular                                                                                                  |
| Trastornos renales y urinarios                                 | Frecuente      | Incontinencia urinaria                                                                                                       |
| Trastornos generales y condiciones del sitio de administración | Frecuente      | Síndrome gripal, reacciones en el sitio de inyección (e.j. dolor, eritema, moretones, etc), alteración de la marcha, fatiga. |
|                                                                | Poco frecuente | Astenia                                                                                                                      |
| Lesiones, envenenamiento y complicaciones de procedimiento     | Frecuente      | Caídas                                                                                                                       |

Tortícolis espasmódica

|                                                      |                |                                         |
|------------------------------------------------------|----------------|-----------------------------------------|
| Clasificación órganos del sistema                    | Frecuencia     | Reacción adversa al medicamento         |
| Trastornos del sistema nervioso                      | Frecuente      | Dolor de cabeza, mareo, paresia facial  |
| Trastornos oculares                                  | Frecuente      | Visión borrosa, agudeza visual reducida |
|                                                      | Poco frecuente | Diplopía, ptosis                        |
| Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino | Frecuente      | Disfonía, disnea                        |
|                                                      | Raro           | Aspiración                              |

|                                                       |                |                                                                                                           |
|-------------------------------------------------------|----------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Trastornos gastrointestinales                         | Muy frecuente  | Disfagia, boca seca                                                                                       |
|                                                       | Poco frecuente | Nausea                                                                                                    |
| Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo | Muy frecuente  | Debilidad muscular                                                                                        |
|                                                       | Frecuente      | Dolor de cuello, dolor musculoesquelético, mialgia, dolor en las extremidades, rigidez musculoesquelética |
|                                                       | Poco frecuente | Atrofia muscular, trastornos en la mandíbula                                                              |

La disfagia aparentemente está relacionada con la dosis y ocurre con mayor frecuencia luego de la inyección en el músculo esternocleidomastoideo. Se requerirá dieta blanda hasta que los síntomas desaparezcan.

Se espera que estos efectos secundarios desaparezcan en dos a cuatro semanas.

Blefaroespasma y espasmo hemifacial

| Clasificación órganos del sistema         | Frecuencia     | Reacción adversa al medicamento             |
|-------------------------------------------|----------------|---------------------------------------------|
| Trastornos del sistema nervioso           | Frecuente      | Paresis facial                              |
|                                           | Poco frecuente | Parálisis del nervio VII                    |
| Trastornos oculares                       | Muy frecuente  | Ptosis                                      |
|                                           | Frecuente      | Diplopía, ojos secos, lagrimeo incrementado |
|                                           | Raro           | Oftalmoplejía                               |
| Trastornos de la piel y tejido subcutáneo | Frecuente      | Edema de párpados                           |
|                                           | Raro           | Entropión                                   |

Los efectos secundarios pueden ocurrir debido a inyecciones profundas o mal aplicadas de Dysport paralizando temporalmente otros grupos de músculos cercanos.

Hiperhidrosis axilar

| Clasificación órganos del sistema         | Frecuencia | Reacción adversa al medicamento |
|-------------------------------------------|------------|---------------------------------|
| Trastornos de la piel y tejido subcutáneo | Frecuente  | Sudoración compensatoria        |

Hiperhidrosis Palmar

Puede presentarse debilidad de los músculos adyacentes y dolor en el sitio de inyección.

Líneas glabellares moderadas a severas

| Clasificación órganos del | Frecuencia | Reacción adversa al medicamento |
|---------------------------|------------|---------------------------------|
|---------------------------|------------|---------------------------------|

|                                                                |                |                                                                                                                                                                          |
|----------------------------------------------------------------|----------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| sistema                                                        |                |                                                                                                                                                                          |
| Trastornos del sistema nervioso                                | Muy frecuente  | Dolor de cabeza                                                                                                                                                          |
|                                                                | Frecuente      | Paresis facial temporal (debido a la paresia temporal de los músculos faciales proximales a los sitios de inyección, describe predominantemente la paresia de la frente) |
|                                                                | Poco frecuente | Mareo                                                                                                                                                                    |
| Trastornos oculares                                            | Frecuente      | Astenopía, ptosis, edema parpebral, aumento de lagrimeo, ojos secos, contracciones musculares (espasmos en los músculos alrededor de los ojos)                           |
|                                                                | Poco frecuente | Trastornos visuales, visión borrosa, diplopía,                                                                                                                           |
|                                                                | Raros          | Trastornos del movimiento de los ojos                                                                                                                                    |
| Trastornos de la piel y tejido subcutáneo                      | Poco frecuente | Prurito, rash                                                                                                                                                            |
|                                                                | Raros          | Urticaria                                                                                                                                                                |
| Trastornos generales y condiciones del sitio de administración | Muy frecuente  | Reacciones en el sitio de inyección (ej. Eritema, edema, irritación, rash, prurito, parestesia, dolor, molestias, escozor y contusión)                                   |
| Trastornos del sistema inmunológico                            | Poco frecuente | Hipersensibilidad                                                                                                                                                        |

Líneas cantales laterales moderadas a severas

| Clasificación órganos del sistema                              | Frecuencia     | Reacción adversa al medicamento                                                                                     |
|----------------------------------------------------------------|----------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Trastornos del sistema nervioso                                | Frecuente      | Dolor de cabeza, Paresia facial temporal (paresia temporal de los músculos faciales próximos al sitio de inyección) |
| Trastornos oculares                                            | Frecuente      | Edema parpebral, ptosis parpebral.                                                                                  |
|                                                                | Poco frecuente | Ojo seco                                                                                                            |
| Trastornos generales y condiciones del sitio de administración | Frecuente      | Reacciones en el sitio de inyección (ej. Hematoma, prurito y edema)                                                 |

**Reporte de sospecha de reacciones adversas**  
Informar sospechas de reacciones adversas después de la autorización del medicamento es importante. Permite la supervisión continua del balance

Acta No. 16 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



**beneficio/riesgo del medicamento. Si presenta cualquier tipo de evento adverso con el uso de este producto, consulte a su médico tratante y repórtelo a [farmacovigilancia@biopasgroup.com](mailto:farmacovigilancia@biopasgroup.com) o al teléfono +18003491490 o en la página web <http://www.biopasgroup.com/farmacovigilancia/>**

**Adicionalmente, la Sala aprueba el inserto Versión CCSlv14/Feb2019 y la información para prescribir Versión CCSlv14/Feb2019**

### **3.5.3. HUMALOG ® 100 UI/mL**

Expediente : 224030  
Radicado : 20191145659  
Fecha : 30/07/2019  
Interesado : Eli Lilly Interamerica INC

#### **Composición:**

Cada mL contiene 100U de Insulina Lispro (origen ADN recombinante producido por E. Coli)

Forma farmacéutica: Solución inyectable

#### **Indicaciones:**

Insulina lispro está indicada para el tratamiento de los pacientes con diabetes mellitus que requieren insulina para el mantenimiento de la homeostasia normal de la glucosa, también está indicado en la estabilización inicial de la diabetes mellitus, insulina de acción corta y puede ser utilizada en combinación con una insulina humana de acción prolongada. Está indicado para su administración antes de las comidas.

#### **Contraindicaciones:**

Episodios de hipoglucemia, pacientes con hipersensibilidad a la insulina lispro o cualquiera de los excipientes que se encuentran en la formulación.

#### **Advertencias y precauciones:**

##### **Advertencias y precauciones especiales de empleo**

La decisión de modificar el tipo o marca de insulina administrada a un paciente, debe tomarse bajo estricta supervisión médica. Los cambios en la concentración, nombre comercial (fabricante), tipo (regular, nph, lenta, etc.), especie (animal, humana, análogo de insulina humana) y/o método de fabricación (técnicas de dna recombinante frente a insulina de origen animal) pueden dar lugar a la necesidad de un cambio en la dosis. Para insulinas de acción rápida, cualquier paciente que también esté en tratamiento con una insulina basal, debe ajustar la dosis de ambas insulinas para obtener un control glucémico adecuado a lo largo del día, especialmente de la glucemia nocturna y en ayunas.

El preparado de acción más corta de humalog, debe introducirse primero dentro de la jeringa para evitar la contaminación del vial por la insulina de acción retardada. La mezcla por adelantado de las insulinas o inmediatamente antes de la inyección dependerá de las indicaciones del médico. Sin embargo, se debe seguir una rutina consecuente.

Entre las circunstancias que pueden hacer que los síntomas tempranos de alarma de hipoglucemia sean diferentes o menos pronunciados se pueden citar la diabetes de larga duración, el tratamiento intensivo con insulina, las enfermedades nerviosas asociadas a la diabetes o los medicamentos, como p. Ej. Los betabloqueantes.

Algunos pacientes que han experimentado reacciones hipoglucémicas tras el cambio de insulina animal a insulina humana han comunicado que los síntomas tempranos de alarma de hipoglucemia fueron menos pronunciados o diferentes de los que experimentaban con su

Acta No. 16 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



insulina previa. La falta de corrección de las reacciones hipoglucémicas o hiperglucémicas puede ser causa de pérdida del conocimiento, coma o muerte.

El uso de dosis que no sean adecuadas o la interrupción del tratamiento, especialmente en diabéticos insulino-dependientes, puede producir hiperglucemia y cetoacidosis diabética; estas situaciones pueden ser potencialmente letales. Los requerimientos de insulina pueden disminuir en presencia de deterioro renal.

Los requerimientos de insulina pueden disminuir en pacientes con deterioro hepático producido tanto por reducción de la capacidad de gluconeogénesis como por reducción de la degradación de insulina. Sin embargo, en pacientes con deterioro hepático crónico, un aumento de la resistencia insulínica puede dar lugar a un incremento de los requerimientos insulínicos.

Los requerimientos de insulina pueden aumentar durante una enfermedad o por alteraciones emocionales.

También puede ser necesario un ajuste de la dosis de insulina si los pacientes aumentan su actividad física o modifican su dieta habitual. El ejercicio físico realizado inmediatamente después de las comidas puede aumentar el riesgo de hipoglucemia. Una de las consecuencias de la farmacodinámica de los análogos de insulina de acción rápida es que la hipoglucemia, si se produce, puede ocurrir de forma más temprana después de la inyección que con insulina humana soluble.

Úsese con precaución en pacientes pediátricos y adolescentes. Humalog sólo se debe utilizar en niños en lugar de insulina soluble, cuando se considere que la acción rápida de la insulina pueda resultar beneficiosa; por ejemplo, los tiempos de inyección en relación con las comidas. Combinación de humalog con pioglitazona: cuando pioglitazona fue utilizada en combinación con insulina se notificaron casos de insuficiencia cardíaca, especialmente en pacientes con factores de riesgo de desarrollar insuficiencia cardíaca. Esto deberá tenerse en cuenta, si se considera el tratamiento combinado de pioglitazona y humalog. Si se utiliza la combinación, se deberá vigilar en los pacientes la aparición de signos y síntomas de insuficiencia cardíaca, ganancia de peso y edema. Se deberá retirar el tratamiento con pioglitazona si tiene lugar cualquier deterioro de los síntomas cardíacos.

**Fertilidad, embarazo y lactancia**

Los datos sobre la exposición en un gran número de embarazos no indican ningún efecto adverso de insulina lispro durante el embarazo ni sobre la salud del feto/recién nacido.

Es esencial mantener un buen control de las pacientes tratadas con insulina (diabetes insulino-dependiente o diabetes gestacional), a lo largo de todo el embarazo. Los requerimientos de insulina habitualmente disminuyen durante el primer trimestre y se incrementan durante el segundo y tercer trimestres. Debe aconsejarse a las pacientes con diabetes que informen a sus médicos si están embarazadas o piensan quedarse embarazadas. Una cuidadosa monitorización del control glucémico, así como de la salud general, son esenciales en las pacientes embarazadas con diabetes.

Las pacientes diabéticas, durante el período de lactancia, pueden requerir un ajuste de la dosis de insulina, de la dieta o de ambas.

**Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas**

La capacidad de concentración y de reacción de los pacientes diabéticos puede verse afectada por una hipoglucemia. Esto puede ser causa de riesgo en situaciones en las que estas habilidades sean de especial importancia (como el conducir automóviles o manejar maquinaria).

Debe advertirse a los pacientes que extremen las precauciones para evitar una hipoglucemia mientras conducen, esto es particularmente importante en aquellos pacientes con una capacidad reducida o nula para percibir los síntomas de una hipoglucemia, o que padecen episodios de hipoglucemia recurrentes. Se considerará la conveniencia de conducir en estas circunstancias.

**Dosificación y grupo etario:**

La dosis debe ser determinada por el médico, según los requerimientos del paciente.

Acta No. 16 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Humalog puede ser administrado poco antes de las comidas. Cuando sea necesario humalog puede ser administrado poco después de las comidas. Los preparados de humalog deben ser administrados por inyección subcutánea o por bomba de perfusión subcutánea continua.

La administración subcutánea debe realizarse en la zona superior de los brazos, muslos, nalgas o abdomen. La utilización de estas zonas de inyección debe alternarse, de tal forma que un mismo lugar de inyección no sea utilizado aproximadamente más de una vez al mes.

Hay que tomar precauciones cuando se inyecte humalog por vía subcutánea para tener la seguridad de no haber penetrado un vaso sanguíneo. Después de la inyección, no debe realizarse masaje de la zona de inyección. Se debe enseñar a los pacientes las técnicas de inyección adecuadas.

Humalog actúa con rapidez y tiene una duración de actividad más corta (2 a 5 horas) administrado por vía subcutánea cuando se compara con insulina regular. Este rápido comienzo de actividad permite administrar la inyección de humalog (o, en caso de administrar por perfusión subcutánea continua, un bolo de humalog) muy próxima a las comidas. El perfil de acción de cualquier insulina puede variar considerablemente entre diferentes personas o en diferentes momentos dentro de una misma persona.

Independientemente del lugar de inyección, se mantiene el rápido comienzo de acción en comparación con la insulina humana soluble. Como sucede con todos los preparados de insulina, la duración de los efectos de humalog depende de la dosis, lugar de inyección, perfusión sanguínea, temperatura y del ejercicio físico.

Se puede utilizar humalog en combinación con una insulina de acción retardada o sulfonilureas orales, según criterio facultativo.

Uso de humalog en una bomba de perfusión de insulina: para la perfusión de insulina lispro se pueden utilizar únicamente ciertas bombas de perfusión de insulina con marcado ce. Antes de la perfusión de insulina lispro, deberían estudiarse las instrucciones de los fabricantes para cerciorarse de la idoneidad de la bomba en particular. Lea y siga las instrucciones que acompañan a la bomba de perfusión. Utilice el depósito y catéter adecuados a la bomba. El equipo de perfusión (catéter y aguja) se debe cambiar de acuerdo con las instrucciones suministradas en la información de producto que acompaña al equipo de perfusión. En el caso de que se produzca un episodio de hipoglucemia, debe interrumpirse la perfusión hasta que dicho episodio se solucione. Si se produjeran bajos niveles de glucosa en sangre graves o repetidos, avise al personal sanitario y valore la necesidad de reducir o interrumpir la perfusión de insulina. El mal funcionamiento de la bomba o la obstrucción del equipo de perfusión puede provocar una subida rápida de los niveles de glucosa. Si sospecha que el flujo de insulina pudiera haberse interrumpido, siga las instrucciones del prospecto del dispositivo y, si fuese necesario, póngase en contacto con un profesional sanitario. Humalog no se debe mezclar con ninguna otra insulina cuando se utilice con una bomba de perfusión de insulina.

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

- Modificación de dosificación / grupo etario
- Modificación de contraindicaciones
- Modificación de precauciones y advertencias
- Modificación de reacciones adversas
- Inserto Versión CDS11MAY2017 PTCv3.0 (19JUL19)
- Información para prescribir Versión CDS11MAY2017 PTCv3.0 (19JUL19)
- Manual de usuario Versión CDS11MAY2017 PTCv3.0 (19JUL19)

Nueva dosificación / grupo etario:  
Posología Y Forma De Administración

Posología

Acta No. 16 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La dosis debe ser determinada por el médico, según los requerimientos del paciente.

Humalog puede ser administrado poco antes de las comidas. Cuando sea necesario Humalog puede ser administrado poco después de las comidas.

Humalog actúa con rapidez y tiene una duración de actividad más corta (2 a 5 horas) administrado por vía subcutánea cuando se compara con insulina soluble. Este rápido comienzo de actividad permite administrar la inyección de Humalog (o, en caso de administrar por perfusión subcutánea continua, un bolo de Humalog) muy próxima a las comidas. El perfil de acción de cualquier insulina puede variar considerablemente entre diferentes personas o en diferentes momentos dentro de una misma persona. Independientemente del lugar de inyección, se mantiene el rápido comienzo de acción en comparación con la insulina humana soluble. Como sucede con todos los preparados de insulina, la duración de los efectos de Humalog depende de la dosis, lugar de inyección, perfusión sanguínea, temperatura y del ejercicio físico.

Se puede utilizar Humalog en combinación con una insulina de acción retardada o sulfonilureas orales, según criterio facultativo.

#### Dispositivos Humalog Kwikpen

Humalog KwikPen administra de 1 a 60 unidades en incrementos de 1 unidad en una única inyección. El número de unidades de insulina se muestra en la ventana de dosificación del dispositivo independientemente de la concentración y no se debe hacer una conversión de la dosis cuando se cambia al paciente a una nueva concentración o a un nuevo dispositivo con incrementos de dosis diferentes.

#### Poblaciones especiales

##### Insuficiencia renal

En presencia de insuficiencia renal, las necesidades de insulina se pueden reducir.

##### Insuficiencia hepática

Las necesidades de insulina se pueden reducir en pacientes con insuficiencia hepática debido a la reducción de la gluconeogénesis y a la reducción de la degradación de la insulina; sin embargo, en pacientes con insuficiencia hepática crónica, un aumento en la resistencia a la insulina puede conducir a un aumento de las necesidades de insulina.

##### Población pediátrica

Humalog se puede utilizar en adolescentes y niños. Humalog no ha sido estudiado en pacientes menores de 3 años de edad.

#### Forma de administración

Los preparados de Humalog deben ser administrados por inyección subcutánea.

La administración subcutánea se debe realizar en la zona superior de los brazos, muslos, nalgas o abdomen. La utilización de estas zonas de inyección se debe alternar, de tal forma que un mismo lugar de inyección no sea utilizado aproximadamente más de una vez al mes.

Hay que tomar precauciones cuando se inyecte Humalog por vía subcutánea para tener la seguridad de no haber penetrado un vaso sanguíneo. Después de la inyección, no se debe realizar masaje de la zona de inyección. Se debe enseñar a los pacientes las técnicas de inyección adecuadas.

Uso de Humalog en una bomba de perfusión de insulina:



Para la inyección subcutánea de Humalog utilizando una bomba de perfusión continua, puede llenar el depósito de la bomba con un vial de Humalog 100 unidades/mL. Algunas bombas son compatibles con cartuchos que pueden insertarse intactos dentro de la bomba.

Para la perfusión de insulina lispro se pueden utilizar únicamente ciertas bombas de perfusión de insulina con marcado CE. Antes de la perfusión de insulina lispro, deben estudiarse las instrucciones de los fabricantes de las bombas para cerciorarse de la idoneidad de la bomba en particular. Utilice el depósito y catéter adecuados a la bomba. Cuando llene el depósito de la bomba evite dañarlo utilizando la longitud de la aguja adecuada para el sistema de llenado. El equipo de perfusión (catéter y aguja) se debe cambiar de acuerdo con las instrucciones suministradas en la información de producto que acompaña al equipo de perfusión. En el caso de que se produzca un episodio de hipoglucemia, debe interrumpirse la perfusión hasta que dicho episodio se solucione. Si se produjeran bajos niveles de glucosa en sangre graves o repetidos, valore la necesidad de reducir o interrumpir la perfusión de insulina. El mal funcionamiento de la bomba o la obstrucción del equipo de perfusión pueden provocar una subida rápida de los niveles de glucosa. Si sospecha que el flujo de insulina pudiera haberse interrumpido, siga las instrucciones del prospecto de la bomba. Humalog no se debe mezclar con ninguna otra insulina cuando se utilice con una bomba de perfusión de insulina.

Administración intravenosa de insulina:

Si fuera necesario, Humalog también se puede administrar por vía intravenosa, por ejemplo: para el control de los niveles de glucosa en sangre durante una cetoacidosis, enfermedades agudas o durante periodos intra y posoperatorios.

Humalog 100 unidades/mL está disponible en viales si fuera necesaria la administración de una inyección intravenosa.

La inyección intravenosa de insulina lispro debe realizarse siguiendo la práctica clínica normal para inyecciones intravenosas, por ejemplo a través de un bolo intravenoso o mediante un sistema de perfusión. Se requiere la monitorización frecuente de los niveles de glucosa en sangre.

Los sistemas de perfusión a concentraciones a partir de 0,1 unidades/mL hasta 1,0 unidades/mL de insulina lispro en cloruro de sodio 0,9% o dextrosa 5% son estables a temperatura ambiente durante 48 horas. Se recomienda que el sistema se purgue antes de comenzar la perfusión al paciente.

Nuevas contraindicaciones:

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección Formula cuali-cuantitativa.

Hipoglucemia.

Nuevas precauciones y advertencias

Advertencias Y Precauciones Especiales Para Su Uso

Cambiar un paciente a otro tipo o marca de insulina

La decisión de cambiar el tipo o marca de insulina administrada a un paciente, se debe tomar bajo estricta supervisión médica. Los cambios en la concentración, nombre comercial (fabricante), tipo (regular/soluble, NPH/isófana, etc.), especie (animal, humana, análogo de insulina humana) y/o método de fabricación (técnicas de DNA recombinante frente a insulina de origen animal) pueden dar lugar a la necesidad de un cambio en la dosis. Para insulinas de acción rápida, cualquier paciente que también esté en tratamiento con una insulina basal, debe ajustar la dosis de ambas insulinas para obtener un control glucémico adecuado a lo largo del día, especialmente de la glucemia nocturna y en ayunas.

Vial

Acta No. 16 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Cuando se mezcla Humalog con una insulina de acción retardada, el preparado de acción más corta Humalog, debe introducirse primero dentro de la jeringa para evitar la contaminación del vial por la insulina de acción retardada. La mezcla por adelantado de las insulinas o inmediatamente antes de la inyección dependerá de las indicaciones del médico. Sin embargo, se debe seguir una rutina consecuente.

#### Hipoglucemia e hiperglucemia

Entre las circunstancias que pueden hacer que los síntomas tempranos de alarma de hipoglucemia sean diferentes o menos pronunciados se pueden citar la diabetes de larga duración, el tratamiento intensivo con insulina, las enfermedades nerviosas asociadas a la diabetes o medicamentos, como p. ej. los betabloqueadores.

Algunos pacientes que han experimentado reacciones hipoglucémicas tras el cambio de insulina animal a insulina humana han comunicado que los síntomas tempranos de alarma de hipoglucemia fueron menos pronunciados o diferentes de los que experimentaban con su insulina previa. La falta de corrección de las reacciones hipoglucémicas o hiperglucémicas puede ser causa de pérdida del conocimiento, coma o muerte.

El uso de dosis que no sean adecuadas o la interrupción del tratamiento, especialmente en diabéticos insulino-dependientes, puede producir hiperglucemia y cetoacidosis diabética; estas situaciones pueden ser potencialmente mortales.

#### Requerimientos de insulina y ajuste de la dosis

Los requerimientos de insulina pueden aumentar durante una enfermedad o por alteraciones emocionales.

También puede ser necesario un ajuste de la dosis de insulina si los pacientes aumentan su actividad física o modifican su dieta habitual. El ejercicio físico realizado inmediatamente después de las comidas puede aumentar el riesgo de hipoglucemia. Una de las consecuencias de la farmacodinámica de los análogos de insulina de acción rápida es que la hipoglucemia, si se produce, puede ocurrir de forma más temprana después de la inyección que con insulina humana soluble.

#### Combinación de Humalog con pioglitazona

Cuando pioglitazona fue utilizada en combinación con insulina se notificaron casos de insuficiencia cardíaca, especialmente en pacientes con factores de riesgo de desarrollar insuficiencia cardíaca. Esto deberá tenerse en cuenta si se considera el tratamiento combinado de pioglitazona y Humalog. Si se utiliza la combinación, se deberá vigilar en los pacientes la aparición de signos y síntomas de insuficiencia cardíaca, ganancia de peso y edema. Se deberá retirar el tratamiento con pioglitazona si tiene lugar cualquier deterioro de los síntomas cardíacos.

#### Prevención de errores de medicación

Se debe indicar a los pacientes que revisen siempre la etiqueta de la insulina antes de cada inyección para evitar confusiones accidentales entre inyectoras (dispositivos) de Humalog Kwikpen así como con otras insulinas.

Los pacientes deben verificar visualmente las unidades seleccionadas en la ventana de dosificación. Por tanto, es necesario que los pacientes que se auto inyecten puedan leer la ventana de dosificación del dispositivo. Se debe indicar a los pacientes invidentes o con visión escasa que pidan siempre ayuda/asistencia a otra persona con buena visión y que esté entrenada en la utilización del inyector (dispositivo) de insulina.

#### Excipientes

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por dosis; esto es, esencialmente "exento de sodio".

Acta No. 16 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

Los datos sobre la exposición en un amplio número de embarazos no indican ningún efecto adverso de insulina lispro durante el embarazo ni sobre la salud del feto/recién nacido.

Es esencial mantener un buen control de las pacientes tratada con insulina (diabetes insulín dependiente o diabetes gestacional), a lo largo de todo el embarazo. Los requerimientos de insulina habitualmente disminuyen durante el primer trimestre y se incrementan durante el segundo y tercer trimestres. Debe aconsejarse a las pacientes con diabetes que informen a sus médicos si están embarazadas o piensan quedar embarazadas. Una cuidadosa monitorización del control glucémico, así como de la salud general, son esenciales en las pacientes embarazadas con diabetes.

Lactancia

Las pacientes diabéticas, durante el período de lactancia, pueden requerir un ajuste de la dosis de insulina, de la dieta o de ambas.

Fertilidad

Insulina lispro no produjo anomalías en la fertilidad en estudios con animales

Efectos sobre la capacidad para manejar y utilizar máquinas

La capacidad de concentración y de reacción de los pacientes diabéticos puede verse afectada por una hipoglucemia. Esto puede ser causa de riesgo en situaciones en las que estas habilidades sean de especial importancia (por ejemplo conducir un vehículo u operar maquinaria).

Se debe advertir a los pacientes que extremen las precauciones para evitar una hipoglucemia mientras conducen, esto es particularmente importante en aquellos pacientes con una capacidad reducida o nula para percibir los síntomas de una hipoglucemia, o que padecen episodios de hipoglucemia recurrentes. Se considerará la conveniencia de conducir en estas circunstancias

Nuevas reacciones adversas  
Resumen del perfil de seguridad

La hipoglucemia es la reacción adversa que con más frecuencia puede sufrir un paciente diabético durante la terapia con insulina. Una hipoglucemia grave puede producir pérdida del conocimiento y, en casos extremos, muerte. No se dispone de datos específicos sobre frecuencia de hipoglucemia, dado que la hipoglucemia es el resultado tanto de la dosis de insulina como de otros factores como por ejemplo la dieta y ejercicio del paciente.

Tabla de reacciones adversas

Las siguientes reacciones adversas relacionadas procedentes de ensayos clínicos se enumeran a continuación según el término MedDRA preferente, de acuerdo al sistema de clasificación de órganos y en orden decreciente de incidencia (muy frecuentes:  $\geq 1/10$ ; frecuentes:  $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ; poco frecuentes:  $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ; raras:  $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ ; muy raras:  $< 1/10.000$ ).

Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

| Clasificación de<br>órganos del sistema<br>MedDRA | Muy<br>frecuentes | Frecuentes | Poco<br>frecuentes | Raras | Muy<br>raras |
|---------------------------------------------------|-------------------|------------|--------------------|-------|--------------|
|---------------------------------------------------|-------------------|------------|--------------------|-------|--------------|

|                                               |  |   |   |   |  |
|-----------------------------------------------|--|---|---|---|--|
| Trastornos del sistema inmunológico           |  |   |   |   |  |
| Alergia localizada                            |  | X |   |   |  |
| Alergia sistémica                             |  |   |   | X |  |
| Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo |  |   |   |   |  |
| Lipodistrofia                                 |  |   | X |   |  |

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Alergia localizada

Es frecuente la aparición de alergia localizada en los pacientes. Puede aparecer enrojecimiento, hinchazón y picor en el lugar de inyección de la insulina. En general, esta situación remite al cabo de unos días o semanas. A veces, esta reacción puede ser debida a factores distintos a la insulina, tales como irritantes en el agente limpiador de la piel o a una mala técnica de inyección.

Alergia sistémica

La alergia sistémica, que es rara pero potencialmente más grave, es una alergia generalizada a la insulina. Puede producir una erupción en todo el cuerpo, dificultad respiratoria, respiración jadeante, disminución de la presión arterial, aceleración del pulso o sudoración. Los casos graves de alergia generalizada pueden ser potencialmente mortales.

Lipodistrofia

La lipodistrofia en el lugar de inyección es poco frecuente.

Edema

Se han comunicado casos de edema durante la terapia con insulina, especialmente si el paciente ha tenido un pobre control glucémico previo que ha mejorado con un tratamiento intensivo con insulina.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas según los procedimientos locales vigentes.

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

- **Modificación de dosificación / grupo etario**
- **Modificación de contraindicaciones**
- **Modificación de precauciones y advertencias**
- **Modificación de reacciones adversas**
- **Inserto Versión CDS11MAY2017 PTCv3.0 (19JUL19)**
- **Información para prescribir Versión CDS11MAY2017 PTCv3.0 (19JUL19)**
- **Manual de usuario Versión CDS11MAY2017 PTCv3.0 (19JUL19)**

Acta No. 16 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



**Nueva dosificación / grupo etario:  
Posología y forma de administración**

**Posología**

La dosis debe ser determinada por el médico, según los requerimientos del paciente.

Humalog puede ser administrado poco antes de las comidas. Cuando sea necesario Humalog puede ser administrado poco después de las comidas.

Humalog actúa con rapidez y tiene una duración de actividad más corta (2 a 5 horas) administrado por vía subcutánea cuando se compara con insulina soluble. Este rápido comienzo de actividad permite administrar la inyección de Humalog (o, en caso de administrar por perfusión subcutánea continua, un bolo de Humalog) muy próxima a las comidas. El perfil de acción de cualquier insulina puede variar considerablemente entre diferentes personas o en diferentes momentos dentro de una misma persona. Independientemente del lugar de inyección, se mantiene el rápido comienzo de acción en comparación con la insulina humana soluble. Como sucede con todos los preparados de insulina, la duración de los efectos de Humalog depende de la dosis, lugar de inyección, perfusión sanguínea, temperatura y del ejercicio físico.

Se puede utilizar Humalog en combinación con una insulina de acción retardada o sulfonilureas orales, según criterio facultativo.

**Dispositivos Humalog Kwikpen**

Humalog KwikPen administra de 1 a 60 unidades en incrementos de 1 unidad en una única inyección. El número de unidades de insulina se muestra en la ventana de dosificación del dispositivo independientemente de la concentración y no se debe hacer una conversión de la dosis cuando se cambia al paciente a una nueva concentración o a un nuevo dispositivo con incrementos de dosis diferentes.

**Poblaciones especiales**

**Insuficiencia renal**

En presencia de insuficiencia renal, las necesidades de insulina se pueden reducir.

**Insuficiencia hepática**

Las necesidades de insulina se pueden reducir en pacientes con insuficiencia hepática debido a la reducción de la gluconeogénesis y a la reducción de la degradación de la insulina; sin embargo, en pacientes con insuficiencia hepática crónica, un aumento en la resistencia a la insulina puede conducir a un aumento de las necesidades de insulina.

**Población pediátrica**

Humalog se puede utilizar en adolescentes y niños. Humalog no ha sido estudiado en pacientes menores de 3 años de edad.

**Forma de administración**

Los preparados de Humalog deben ser administrados por inyección subcutánea.

La administración subcutánea se debe realizar en la zona superior de los brazos, muslos, nalgas o abdomen. La utilización de estas zonas de inyección se debe alternar, de tal forma que un mismo lugar de inyección no sea utilizado aproximadamente más de una vez al mes.

Hay que tomar precauciones cuando se inyecte Humalog por vía subcutánea para tener la seguridad de no haber penetrado un vaso sanguíneo. Después de la inyección, no se

Acta No. 16 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



debe realizar masaje de la zona de inyección. Se debe enseñar a los pacientes las técnicas de inyección adecuadas.

#### Uso de Humalog en una bomba de perfusión de insulina:

Para la inyección subcutánea de Humalog utilizando una bomba de perfusión continua, puede llenar el depósito de la bomba con un vial de Humalog 100 unidades/mL. Algunas bombas son compatibles con cartuchos que pueden insertarse intactos dentro de la bomba.

Para la perfusión de insulina lispro se pueden utilizar únicamente ciertas bombas de perfusión de insulina con marcado CE. Antes de la perfusión de insulina lispro, deben estudiarse las instrucciones de los fabricantes de las bombas para cerciorarse de la idoneidad de la bomba en particular. Utilice el depósito y catéter adecuados a la bomba. Cuando llene el depósito de la bomba evite dañarlo utilizando la longitud de la aguja adecuada para el sistema de llenado. El equipo de perfusión (catéter y aguja) se debe cambiar de acuerdo con las instrucciones suministradas en la información de producto que acompaña al equipo de perfusión. En el caso de que se produzca un episodio de hipoglucemia, debe interrumpirse la perfusión hasta que dicho episodio se solucione. Si se produjeran bajos niveles de glucosa en sangre graves o repetidos, valore la necesidad de reducir o interrumpir la perfusión de insulina. El mal funcionamiento de la bomba o la obstrucción del equipo de perfusión pueden provocar una subida rápida de los niveles de glucosa. Si sospecha que el flujo de insulina pudiera haberse interrumpido, siga las instrucciones del prospecto de la bomba. Humalog no se debe mezclar con ninguna otra insulina cuando se utilice con una bomba de perfusión de insulina.

#### Administración intravenosa de insulina:

Si fuera necesario, Humalog también se puede administrar por vía intravenosa, por ejemplo: para el control de los niveles de glucosa en sangre durante una cetoacidosis, enfermedades agudas o durante periodos intra y posoperatorios.

Humalog 100 unidades/mL está disponible en viales si fuera necesaria la administración de una inyección intravenosa.

La inyección intravenosa de insulina lispro debe realizarse siguiendo la práctica clínica normal para inyecciones intravenosas, por ejemplo a través de un bolo intravenoso o mediante un sistema de perfusión. Se requiere la monitorización frecuente de los niveles de glucosa en sangre.

Los sistemas de perfusión a concentraciones a partir de 0,1 unidades/mL hasta 1,0 unidades/mL de insulina lispro en cloruro de sodio 0,9% o dextrosa 5% son estables a temperatura ambiente durante 48 horas. Se recomienda que el sistema se purgue antes de comenzar la perfusión al paciente.

#### Nuevas contraindicaciones:

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección Fórmula cuali-cuantitativa.

Hipoglucemia.

#### Nuevas precauciones y advertencias

#### Advertencias y precauciones especiales para su uso

#### Cambiar un paciente a otro tipo o marca de insulina

Acta No. 16 de 2019 SEMNINMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La decisión de cambiar el tipo o marca de insulina administrada a un paciente, se debe tomar bajo estricta supervisión médica. Los cambios en la concentración, nombre comercial (fabricante), tipo (regular/soluble, NPH/isófana, etc.), especie (animal, humana, análogo de insulina humana) y/o método de fabricación (técnicas de DNA recombinante frente a insulina de origen animal) pueden dar lugar a la necesidad de un cambio en la dosis. Para insulinas de acción rápida, cualquier paciente que también esté en tratamiento con una insulina basal, debe ajustar la dosis de ambas insulinas para obtener un control glucémico adecuado a lo largo del día, especialmente de la glucemia nocturna y en ayunas.

#### Vial

Cuando se mezcla Humalog con una insulina de acción retardada, el preparado de acción más corta Humalog, debe introducirse primero dentro de la jeringa para evitar la contaminación del vial por la insulina de acción retardada. La mezcla por adelantado de las insulinas o inmediatamente antes de la inyección dependerá de las indicaciones del médico. Sin embargo, se debe seguir una rutina consecuente.

#### Hipoglucemia e hiperglucemia

Entre las circunstancias que pueden hacer que los síntomas tempranos de alarma de hipoglucemia sean diferentes o menos pronunciados se pueden citar la diabetes de larga duración, el tratamiento intensivo con insulina, las enfermedades nerviosas asociadas a la diabetes o medicamentos, como p. ej. los betabloqueadores.

Algunos pacientes que han experimentado reacciones hipoglucémicas tras el cambio de insulina animal a insulina humana han comunicado que los síntomas tempranos de alarma de hipoglucemia fueron menos pronunciados o diferentes de los que experimentaban con su insulina previa. La falta de corrección de las reacciones hipoglucémicas o hiperglucémicas puede ser causa de pérdida del conocimiento, coma o muerte.

El uso de dosis que no sean adecuadas o la interrupción del tratamiento, especialmente en diabéticos insulino-dependientes, puede producir hiperglucemia y cetoacidosis diabética; estas situaciones pueden ser potencialmente mortales.

#### Requerimientos de insulina y ajuste de la dosis

Los requerimientos de insulina pueden aumentar durante una enfermedad o por alteraciones emocionales.

También puede ser necesario un ajuste de la dosis de insulina si los pacientes aumentan su actividad física o modifican su dieta habitual. El ejercicio físico realizado inmediatamente después de las comidas puede aumentar el riesgo de hipoglucemia. Una de las consecuencias de la farmacodinámica de los análogos de insulina de acción rápida es que la hipoglucemia, si se produce, puede ocurrir de forma más temprana después de la inyección que con insulina humana soluble.

#### Combinación de Humalog con pioglitazona

Cuando pioglitazona fue utilizada en combinación con insulina se notificaron casos de insuficiencia cardíaca, especialmente en pacientes con factores de riesgo de desarrollar insuficiencia cardíaca. Esto deberá tenerse en cuenta si se considera el tratamiento combinado de pioglitazona y Humalog. Si se utiliza la combinación, se deberá vigilar en los pacientes la aparición de signos y síntomas de insuficiencia cardíaca, ganancia de peso y edema. Se deberá retirar el tratamiento con pioglitazona si tiene lugar cualquier deterioro de los síntomas cardíacos.

#### Prevención de errores de medicación

Acta No. 16 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Se debe indicar a los pacientes que revisen siempre la etiqueta de la insulina antes de cada inyección para evitar confusiones accidentales entre inyector (dispositivos) de Humalog Kwikpen así como con otras insulinas.

Los pacientes deben verificar visualmente las unidades seleccionadas en la ventana de dosificación. Por tanto, es necesario que los pacientes que se auto inyecten puedan leer la ventana de dosificación del dispositivo. Se debe indicar a los pacientes invidentes o con visión escasa que pidan siempre ayuda/asistencia a otra persona con buena visión y que esté entrenada en la utilización del inyector (dispositivo) de insulina.

#### Excipientes

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por dosis; esto es, esencialmente “exento de sodio”.

#### Fertilidad, embarazo y lactancia

##### Embarazo

Los datos sobre la exposición en un amplio número de embarazos no indican ningún efecto adverso de insulina lispro durante el embarazo ni sobre la salud del feto/recién nacido.

Es esencial mantener un buen control de las pacientes tratada con insulina (diabetes insulín dependiente o diabetes gestacional), a lo largo de todo el embarazo. Los requerimientos de insulina habitualmente disminuyen durante el primer trimestre y se incrementan durante el segundo y tercer trimestres. Debe aconsejarse a las pacientes con diabetes que informen a sus médicos si están embarazadas o piensan quedar embarazadas. Una cuidadosa monitorización del control glucémico, así como de la salud general, son esenciales en las pacientes embarazadas con diabetes.

##### Lactancia

Las pacientes diabéticas, durante el período de lactancia, pueden requerir un ajuste de la dosis de insulina, de la dieta o de ambas.

##### Fertilidad

Insulina lispro no produjo anomalías en la fertilidad en estudios con animales

#### Efectos sobre la capacidad para manejar y utilizar máquinas

La capacidad de concentración y de reacción de los pacientes diabéticos puede verse afectada por una hipoglucemia. Esto puede ser causa de riesgo en situaciones en las que estas habilidades sean de especial importancia (por ejemplo conducir un vehículo u operar maquinaria).

Se debe advertir a los pacientes que extremen las precauciones para evitar una hipoglucemia mientras conducen, esto es particularmente importante en aquellos pacientes con una capacidad reducida o nula para percibir los síntomas de una hipoglucemia, o que padecen episodios de hipoglucemia recurrentes. Se considerará la conveniencia de conducir en estas circunstancias

#### Nuevas reacciones adversas

#### Resumen del perfil de seguridad

La hipoglucemia es la reacción adversa que con más frecuencia puede sufrir un paciente diabético durante la terapia con insulina. Una hipoglucemia grave puede producir pérdida del conocimiento y, en casos extremos, muerte. No se dispone de datos específicos sobre frecuencia de hipoglucemia, dado que la hipoglucemia es el

Acta No. 16 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

resultado tanto de la dosis de insulina como de otros factores como por ejemplo la dieta y ejercicio del paciente.

Tabla de reacciones adversas

Las siguientes reacciones adversas relacionadas procedentes de ensayos clínicos se enumeran a continuación según el término MedDRA preferente, de acuerdo al sistema de clasificación de órganos y en orden decreciente de incidencia (muy frecuentes:  $\geq 1/10$ ; frecuentes:  $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ; poco frecuentes:  $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ; raras:  $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ ; muy raras:  $< 1/10.000$ ).

Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

| Clasificación de órganos del sistema MedDRA   | Muy frecuentes | Frecuentes | Poco frecuentes | Raras | Muy raras |
|-----------------------------------------------|----------------|------------|-----------------|-------|-----------|
| Trastornos del sistema inmunológico           |                |            |                 |       |           |
| Alergia localizada                            |                | X          |                 |       |           |
| Alergia sistémica                             |                |            |                 | X     |           |
| Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo |                |            |                 |       |           |
| Lipodistrofia                                 |                |            | X               |       |           |

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Alergia localizada

Es frecuente la aparición de alergia localizada en los pacientes. Puede aparecer enrojecimiento, hinchazón y picor en el lugar de inyección de la insulina. En general, esta situación remite al cabo de unos días o semanas. A veces, esta reacción puede ser debida a factores distintos a la insulina, tales como irritantes en el agente limpiador de la piel o a una mala técnica de inyección.

Alergia sistémica

La alergia sistémica, que es rara pero potencialmente más grave, es una alergia generalizada a la insulina. Puede producir una erupción en todo el cuerpo, dificultad respiratoria, respiración jadeante, disminución de la presión arterial, aceleración del pulso o sudoración. Los casos graves de alergia generalizada pueden ser potencialmente mortales.

Lipodistrofia

La lipodistrofia en el lugar de inyección es poco frecuente.

Edema

Se han comunicado casos de edema durante la terapia con insulina, especialmente si el paciente ha tenido un pobre control glucémico previo que ha mejorado con un tratamiento intensivo con insulina.

Notificación de sospechas de reacciones adversas



**Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas según los procedimientos locales vigentes.**

**Adicionalmente, la Sala aprueba el inserto Versión CDS11MAY2017 PTCv3.0 (19JUL19), la información para prescribir Versión CDS11MAY2017 PTCv3.0 (19JUL19) y el manual de usuario Versión CDS11MAY2017 PTCv3.0 (19JUL19).**

### **3.6. RENOVACIONES DE MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS**

#### **3.6.1 GENFILGRAS: PEGFILGRASTIM (6mg/0.6ml)**

Expediente : 20066850  
Radicado : 20191133346  
Fecha : 15/07/2019  
Interesado : Laboratorios Franco Colombiano Lafrancol S.A.S.

Composición:

Cada jeringa prellenada contiene 6mg de pegfilgrastim en 0.6 mL de solución inyectable

Forma farmacéutica: Solución Inyectable

Indicaciones:

Reducción de la duración de la neutropenia y de la incidencia de neutropenia febril en pacientes con tumores malignos tratados con quimioterapia citotóxica (con excepción de leucemia mieloide crónica y síndromes mielodisplásicos).

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad a pegfilgrastim, filgrastim, proteínas producidas en E. coli o a los excipientes.

Precauciones y advertencias:

La aparición de síntomas respiratorios, tales como tos, fiebre y disnea, en asociación con signos radiológicos de infiltrados pulmonares y deterioro de la función pulmonar, junto con un aumento del recuento de granulocitos neutrófilos, pueden ser los síntomas preliminares del síndrome de distrés respiratorio del adulto (SDRA). En estas circunstancias, deberá suspenderse la administración de Pegfilgrastim, de acuerdo con el criterio del médico, quien indicará el tratamiento adecuado.

El aumento del tamaño del bazo se ha presentado con frecuencia, pero generalmente ha sido asintomático. Los casos de ruptura del bazo han sido extraordinarios entre los donantes sanos y los pacientes, después de la administración de factores estimulantes de colonias de granulocitos. En algunos casos la ruptura del bazo ha tenido un desenlace fatal. Por consiguiente, el tamaño del bazo deberá ser controlado clínicamente (mediante ultrasonido). Se debe considerar la posibilidad de diagnóstico de ruptura esplénica en los donantes o pacientes que refieran dolor en la parte superior izquierda del abdomen o dolor de hombro.

El tratamiento con Neulastim solo no evita la trombocitopenia ni la anemia, debidas al mantenimiento de las dosis completas de quimioterapia mielosupresora en el esquema prescripto. Se recomienda el control regular del recuento de plaquetas y del hematócrito

El Pegfilgrastim no se debe usar para aumentar la dosis de quimioterapia citotóxica más allá del esquema posológico recomendado.

Acta No. 16 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



En la literatura se ha informado que los recuentos elevados de leucocitos son un factor pronóstico desfavorable en los pacientes con anemia de células falciformes. Por lo tanto, los médicos deberán tomar precauciones cuando indiquen Pegfilgrastim a pacientes con anemia de células falciformes, deberán controlar los parámetros clínicos apropiados y el resultado de los análisis de laboratorio, además deberán estar atentos a la posible asociación de Pegfilgrastim con el aumento del tamaño del bazo y las crisis vaso-oclusivas. En menos del 1% de los pacientes tratados con Pegfilgrastim se han observado recuento de glóbulos blancos iguales o superiores a  $100 \times 10^9/L$ . No se ha presentado ningún informe sobre la aparición de acontecimientos adversos atribuibles directamente a este grado de leucocitosis. Esta elevación de glóbulos blancos es transitoria, normalmente ocurre entre las 24 y 48 horas posteriores a su administración y es compatible con los efectos farmacodinámicos de Pegfilgrastim.

#### Reacciones adversas:

Al igual que todos los medicamentos, Pegfilgrastim puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Efectos adversos muy frecuentes (observados en más de 1 de cada 10 pacientes):

- Dolor de huesos, dolor general y dolor en las articulaciones y músculos. Su médico le informará sobre qué puede tomar para calmar
- Náuseas y dolor de cabeza.

Efectos adversos frecuentes (observados en menos de 1 de cada 10 pacientes):

- Dolor y enrojecimiento en el lugar de la inyección.
- Poco frecuentes (observados en menos de 1 de cada 100 pero en más de 1 de cada 1.000 pacientes):
- Reacciones de tipo alérgico, que incluyen enrojecimiento y rubor/sofocos, aparición de sarpullidos, e inflamación cutánea con picor.
- Reacciones alérgicas graves, que incluyen anafilaxia (debilidad, caída de la tensión arterial, dificultad para respirar, hinchazón facial).
- Aumento del tamaño del bazo.
- Ruptura del bazo. Algunos casos de ruptura del bazo fueron mortales. Es importante que contacte con su médico inmediatamente si nota dolor en la parte superior izquierda del abdomen o en el hombro izquierdo ya que podrían tener relación con un problema en su bazo.
- Problemas respiratorios. Si usted tiene tos, fiebre y dificultad para respirar, consulte con su médico.
- Pueden tener lugar algunos cambios en su sangre, que serán detectables mediante análisis sanguíneos rutinarios. Puede aumentar el número de glóbulos blancos durante un corto período de tiempo. Puede disminuir el número de plaquetas lo que puede provocar la aparición de moratones.
- Se han producido casos de síndrome de Sweet (lesiones dolorosas, inflamadas, de coloración violácea en las extremidades y en algunas ocasiones en la cara y cuello, acompañadas de fiebre), pero podrían estar relacionados otros factores.
- Vasculitis cutánea (inflamación de los vasos sanguíneos cutáneos).

#### Interacciones:

Debido a la posible sensibilidad de las células mieloides -que se dividen rápidamente- a la quimioterapia antineoplásica, Pegfilgrastim debe administrarse 24 horas después de la quimioterapia, aproximadamente. Este medicamento no debe mezclarse con otros medicamentos, especialmente con soluciones de cloruro sódico.

Medicamentos como el litio puede potenciar la liberación de los neutrófilos, los pacientes que reciben litio y pegfilgrastim deben tener un seguimiento más frecuente en el recuento de neutrófilos.

Acta No. 16 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

El aumento de la actividad hematopoyética de la médula ósea en respuesta al tratamiento con factor de crecimiento se ha asociado a modificaciones positivas transitorias de las imágenes diagnósticas óseas, lo cual debe tenerse en cuenta al interpretar dichas Imágenes.

Vía de administración: Subcutánea

Dosificación y Grupo etario:

Adultos (18 años): Se recomienda una dosis de 6 mg (una jeringa precargada) de Genfilgras por cada ciclo de quimioterapia, administrada en inyección subcutánea aproximadamente 24 horas después de la quimioterapia antineoplásica.

Médicos con experiencia en oncología y/o hematología deben iniciar y supervisar el tratamiento con Genfilgras

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. 20191133346
- Información para prescribir allegado mediante radicado No. 20191133346

Composición:

Cada jeringa prellenada contiene 6mg de pegfilgrastim en 0.6 mL de solución inyectable

Forma farmacéutica: Solución Inyectable

Indicaciones:

Reducción de la duración de la neutropenia y de la incidencia de neutropenia febril en pacientes con tumores malignos tratados con quimioterapia citotóxica (con excepción de leucemia mieloide crónica y síndromes mielodisplásicos).

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad a pegfilgrastim, filgrastim, proteínas producidas en E. coli o a los excipientes.

Precauciones y advertencias:

La aparición de síntomas respiratorios, tales como tos, fiebre y disnea, en asociación con signos radiológicos de infiltrados pulmonares y deterioro de la función pulmonar, junto con un aumento del recuento de granulocitos neutrófilos, pueden ser los síntomas preliminares del síndrome de distrés respiratorio del adulto (SDRA). En estas circunstancias, deberá suspenderse la administración de Pegfilgrastim, de acuerdo con el criterio del médico, quien indicará el tratamiento adecuado.

El aumento del tamaño del bazo se ha presentado con frecuencia, pero generalmente ha sido asintomático. Los casos de ruptura del bazo han sido extraordinarios entre los donantes sanos y los pacientes, después de la administración de factores estimulantes de colonias de granulocitos. En algunos casos la ruptura del bazo ha tenido un desenlace fatal. Por consiguiente, el tamaño del bazo deberá ser controlado clínicamente (mediante ultrasonido). Se debe considerar la posibilidad de diagnóstico de ruptura esplénica en los donantes o pacientes que refieran dolor en la parte superior izquierda del abdomen o dolor de hombro.

Acta No. 16 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](http://www.invima.gov.co)





El tratamiento con Neulastim solo no evita la trombocitopenia ni la anemia, debidas al mantenimiento de las dosis completas de quimioterapia mielosupresora en el esquema prescrito. Se recomienda el control regular del recuento de plaquetas y del hematócrito

El Pegfilgrastim no se debe usar para aumentar la dosis de quimioterapia citotóxica más allá del esquema posológico recomendado.

En la literatura se ha informado que los recuentos elevados de leucocitos son un factor pronóstico desfavorable en los pacientes con anemia de células falciformes. Por lo tanto, los médicos deberán tomar precauciones cuando indiquen Pegfilgrastim a pacientes con anemia de células falciformes, deberán controlar los parámetros clínicos apropiados y el resultado de los análisis de laboratorio, además deberán estar atentos a la posible asociación de Pegfilgrastim con el aumento del tamaño del bazo y las crisis vaso-oclusivas. En menos del 1% de los pacientes tratados con Pegfilgrastim se han observado recuento de glóbulos blancos iguales o superiores a  $100 \times 10^9/L$ . No se ha presentado ningún informe sobre la aparición de acontecimientos adversos atribuibles directamente a este grado de leucocitosis. Esta elevación de glóbulos blancos es transitoria, normalmente ocurre entre las 24 y 48 horas posteriores a su administración y es compatible con los efectos farmacodinámicos de Pegfilgrastim.

#### Reacciones adversas:

Al igual que todos los medicamentos, Pegfilgrastim puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Efectos adversos muy frecuentes (observados en más de 1 de cada 10 pacientes):

Dolor de huesos, dolor general y dolor en las articulaciones y músculos. Su médico le informará sobre qué puede tomar para calmar  
Náuseas y dolor de cabeza.

Efectos adversos frecuentes (observados en menos de 1 de cada 10 pacientes):

- Dolor y enrojecimiento en el lugar de la inyección.
- Poco frecuentes (observados en menos de 1 de cada 100 pero en más de 1 de cada 1.000 pacientes):
- Reacciones de tipo alérgico, que incluyen enrojecimiento y rubor/sofocos, aparición de sarpullidos, e inflamación cutánea con picor.
- Reacciones alérgicas graves, que incluyen anafilaxia (debilidad, caída de la tensión arterial, dificultad para respirar, hinchazón facial).
- Aumento del tamaño del bazo.
- Ruptura del bazo. Algunos casos de ruptura del bazo fueron mortales. Es importante que contacte con su médico inmediatamente si nota dolor en la parte superior izquierda del abdomen o en el hombro izquierdo ya que podrían tener relación con un problema en su bazo.
- Problemas respiratorios. Si usted tiene tos, fiebre y dificultad para respirar, consulte con su médico.
- Pueden tener lugar algunos cambios en su sangre, que serán detectables mediante análisis sanguíneos rutinarios. Puede aumentar el número de glóbulos blancos durante un corto período de tiempo. Puede disminuir el número de plaquetas lo que puede provocar la aparición de moratones.
- Se han producido casos de síndrome de Sweet (lesiones dolorosas, inflamadas, de coloración violácea en las extremidades y en algunas ocasiones en la cara y cuello, acompañadas de fiebre), pero podrían estar relacionados otros factores.
- Vasculitis cutánea (inflamación de los vasos sanguíneos cutáneos).

#### Interacciones:

Debido a la posible sensibilidad de las células mieloides -que se dividen rápidamente- a la quimioterapia antineoplásica, Pegfilgrastim debe administrarse 24 horas después de la



quimioterapia, aproximadamente. Este medicamento no debe mezclarse con otros medicamentos, especialmente con soluciones de cloruro sódico.

Medicamentos como el litio puede potenciar la liberación de los neutrófilos, los pacientes que reciben litio y pegfilgrastim deben tener un seguimiento más frecuente en el recuento de neutrófilos.

El aumento de la actividad hematopoyética de la médula ósea en respuesta al tratamiento con factor de crecimiento se ha asociado a modificaciones positivas transitorias de las imágenes diagnósticas óseas, lo cual debe tenerse en cuenta al interpretar dichas Imágenes.

Vía de administración: Subcutánea

Dosificación y Grupo etario:

Adultos (18 años): Se recomienda una dosis de 6 mg (una jeringa precargada) de Genfilgras por cada ciclo de quimioterapia, administrada en inyección subcutánea aproximadamente 24 horas después de la quimioterapia antineoplásica.

Médicos con experiencia en oncología y/o hematología deben iniciar y supervisar el tratamiento con Genfilgras

Condición de venta: Venta con fórmula médica.

**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 al plan de gestión de riesgos (PGR) se requiere:

- Revisada la versión 0,1 del PGR, teniendo en cuenta que el producto no cuenta con estudios propios de farmacocinética ni farmacodinamia, se considera que el titular de registro sanitario debe proponer un estudio post comercialización apoyado en un sitio centinela.
- Teniendo en cuenta la relevancia de los siguientes riesgos: síndrome de fuga capilar, síndrome de liberación de citoquinas y errores de medicación incluyendo sobredosis, se considera que el interesado debe aplicar para los mismos, formatos específicos de seguimiento a eventos adversos de interés.
- Se considera que el documento denominado "información para prescribir e inserto", no se ajusta a los lineamientos y necesidades como medida de minimización de riesgos, se aclara que estos documentos tienen una población objeto diferente por lo que deben tener distintas características en cuanto al contenido y redacción. De acuerdo a lo anterior el documento propuesto debe ser modificado y se deben generar documentos independientes diferenciados en su contenido y redacción.
- Se deben revisar las actividades propuestas en el plan de gestión de riesgos con el fin de distribuir correctamente las que corresponden a actividades en farmacovigilancia y las que corresponden a medidas de minimización de riesgo.
- Se solicita especificar las características sobre el programa de capacitación propuesto para profesionales de la salud y para pacientes, considerando la diferencia entre brindar información y capacitar.

Acta No. 16 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- Tenga en cuenta que el contenido de todo material adicional propuesto (educativo) debe coincidir con la información de seguridad autorizada por el Invima, de lo contrario debe ser sometido ante el Invima para evaluación.

Así mismo, la Sala considera que el interesado debe dar cumplimiento a los requerimientos de calidad los cuales serán especificados en el acto administrativo.

### 3.6.2 MAGNION 50 UI

Expediente : 20057354  
Radicado : 20191138221  
Fecha : 22/07/2019  
Interesado : Laboratorios Synthesis S.A.S.

Composición:

Cada vial contiene 50 UI de Toxina de Clostridium botulinum tipo A

Forma farmacéutica: Polvo Liofilizado

Indicaciones:

Tratamiento de la hiperactividad muscular en las siguientes patologías por su acción como agente inhibidor de la liberación de acetil colina presináptica:

Oftalmología: blefaroespasma esencial benigno o asociado a distonía, estrabismo y distonía focal.

Neurología: coadyuvante o alternativo en parálisis cerebral, tremor esencial que no ha respondido a otros tratamientos orales, espasticidad, distonías, mioclonías que cursen con fenómenos distónicos, espasmo hemifacial, cefalea tensional, tortícolis espasmódico.

Urología: hiperactividad del músculo detrusor de la vejiga.

Otorrinolaringología: temblor palatal esencial, disfonía espasmódica.

Dermatología: hiperhidrosis refractaria a tratamientos convencionales.

Traumatología/ortopedia: coadyuvante en padecimientos espásticos, de cuello y espina dorsal asociados a contracturas patológicas que no han respondido a ninguna otra medida terapéutica. Bruxismo temporo - maxilar.

Proctología: fisura anal.

Gastroenterología: acalasia en casos de que no pueda hacerse dilatación neumática o cirugía.

Otros: tratamiento de líneas faciales hiperfuncionales. Alternativo en la profilaxis del dolor de cabeza en migraña crónica

Contraindicaciones:

Pacientes con hipersensibilidad conocida a alguno de los ingredientes de la formulación de Magnion®.

- Pacientes con trastornos neuromusculares o de la unión neuromuscular (por ejemplo, Miastenia Gravis, Lambert-Eaton, Síndrome de Down, Esclerosis lateral amiotrófica). Estas enfermedades pueden ser exacerbadas por la actividad relajante muscular del fármaco.

- Pacientes con desordenes respiratorios severos.

- Embarazo y lactancia.

Acta No. 16 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- Pacientes con infecciones en el sitio de la inyección.

**Precauciones y advertencias:**

Magnion® debe ser administrado por un profesional médico con la debida calificación y experiencia para su uso, siguiendo las dosis y frecuencia de administración recomendadas.

**Embarazo:** No se dispone de datos suficientes sobre el uso de la toxina botulínica en mujeres embarazadas. Los estudios de reproducción en animales con toxina botulínica han mostrado que existe toxicidad. Se desconoce el riesgo potencial en humanos, por lo tanto, no se recomienda el uso de Magnion® durante el embarazo.

**Lactancia:** Se desconoce si la toxina botulínica tipo A se excreta en la leche materna, por lo que no se recomienda el uso de Magnion® durante la lactancia.

**Pediatría:** Magnion® ha sido utilizado con éxito durante el tratamiento de la espasticidad asociada a parálisis cerebral en niños desde los 2 a los 10 años de edad. La dosis total administrada y la periodicidad del tratamiento dependen de la evolución del cuadro clínico y del criterio médico. No se ha demostrado la eficacia y seguridad de la toxina botulínica tipo A en el tratamiento de blefaroespasma y líneas glabellares en menores de 18 años, por lo que no se recomienda el uso de Magnion® en la población adolescente y pediátrica, con este tipo de objetivo terapéutico.

**Geriatría:** Los estudios de Magnion® han sido en poblaciones adultas hasta los 75 años, en donde todos los pacientes independientemente de la edad han recibido la misma dosificación, sin embargo, se recomienda en este grupo de personas la menor dosis efectiva.

**Oftalmología:** En los tejidos blandos del párpado se puede producir equimosis fácilmente. Este efecto se reduce aplicando presión inmediata en el sitio de inyección. Debido a la actividad anticolinérgica de la toxina botulínica tipo A, se deberá tener especial precaución cuando se decida tratar con Magnion® a pacientes con riesgo de Glaucoma de ángulo cerrado. El parpadeo reducido debido a la inyección de toxina botulínica tipo A en el músculo orbicular, puede conducir a lesión corneal. Se debe comprobar cuidadosamente la sensibilidad de la córnea en aquellos ojos que hayan sido operados previamente, para no inyectar en la región del párpado inferior y evitar el ectropión. Se debe verificar y tratar cualquier defecto epitelial en la zona. En presencia de alguno de estos casos, puede ser necesario el uso de gotas protectoras, pomadas, lentes de contacto blandos o el cierre del ojo mediante parches u otros medios.

La toxina botulínica tipo A puede producir posibles efectos de debilidad muscular remota al sitio de inyección. Los síntomas pueden incluir debilidad muscular, disfagia, neumonía por aspiración, trastornos del habla y depresión respiratoria. Estas reacciones pueden ser potencialmente fatales. Los pacientes que presenten alguno de estos síntomas después de la administración de Magnion® deben acudir de inmediato a un centro asistencial y consultar con un médico.

Pacientes con historia de trastornos neurológicos subyacentes, disfagia o aspiración, si requieren ser tratados con Magnion® debe ser bajo extrema precaución por un médico especialista y solo si los beneficios superan los riesgos.

Se han notificado raramente reacciones de hipersensibilidad graves y/o inmediatas que incluyen anafilaxia, enfermedad del suero, urticaria, edema de tejidos blandos y disnea con el uso de toxina botulínica tipo A. Algunas de estas reacciones se han descrito con el uso de toxina botulínica tipo A sola o junto con otros productos asociados a otras reacciones similares. Si se producen tales reacciones tras la aplicación de Magnion® se debe interrumpir el tratamiento e instituir una terapia médica apropiada.

Algunos pacientes tratados con dosis terapéuticas de toxina botulínica tipo A pueden experimentar debilidad muscular exagerada. Los pacientes con trastornos neurológicos subyacentes presentan un riesgo mayor de sufrir este tipo de reacciones adversas.

Acta No. 16 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Se debe tener extrema precaución en la administración de Magnion® en pacientes con neuropatías motoras periféricas (esclerosis lateral amiotrófica) o en pacientes con trastornos de la transmisión neuromuscular (Miastenia Gravis, Eaton-Labert), ya que este tipo de personas pueden tener una sensibilidad aumentada a la toxina botulínica tipo A, lo que puede dar lugar a debilidad muscular excesiva y por consiguiente presentan un riesgo aumentado de efectos sistémicos clínicamente significativos como disfagia o insuficiencia respiratoria grave, aun cuando se usen dosis terapéuticas usuales, por lo cual no se recomienda el uso de Magnion® en este tipo de pacientes.

Se debe tener precaución al administrar Magnion® cuando exista inflamación en el sitio de la inyección propuesto o cuando exista excesiva debilidad o atrofia en el músculo diana.

Las fluctuaciones del efecto clínico durante el uso repetido de la toxina botulínica tipo A pueden ser debidas a los distintos procedimientos de reconstitución del contenido del vial, intervalos de inyección, músculos inyectados y las variaciones propias de los valores de potencia derivados del método biológico empleado.

La formación de anticuerpos neutralizantes a la toxina botulínica tipo A, puede reducir la eficacia del tratamiento, ya que inactiva la actividad biológica de este principio activo. Los resultados de algunos estudios sugieren que las inyecciones de toxina botulínica tipo A a intervalos más frecuentes o en dosificaciones más altas, pueden tener un incremento en la incidencia de formación de anticuerpos.

Magnion® contiene albumina sérica humana. Cuando se administran medicamentos preparados a partir de suero o plasma, no se puede descartar completamente la posibilidad de enfermedades infecciosas causadas por la transmisión de agentes infecciosos. Para reducir el riesgo de transmisión de este tipo de entidades, se aplican controles estrictos en la selección de los donantes de sangre y de sus donaciones, tomando las precauciones necesarias y adecuadas, incluyendo procesos de inactivación de virus en los procesos de producción.

Como con cualquier otro tipo de inyección, se pueden producir lesiones asociadas al procedimiento de inoculación, como infección, dolor, inflamación, parestesia, hipoestesia, hinchazón, edema, eritema y/o hemorragia o hematoma localizados. El dolor asociado al pinchazo con la aguja y la ansiedad puede dar lugar a respuestas vaso-vagales (síncope o hipotensión).

Se debe tener cuidado al realizar inyecciones de Magnion® cerca de estructuras anatómicas vulnerables.

No se puede predecir a priori el efecto de la toxina botulínica tipo A, sobre la capacidad de conducir o utilizar maquinaria. Sus efectos solo se pueden evaluar después del tratamiento.

Reacciones adversas:

- **Generales:** Se han reportado en muy raras ocasiones muertes atribuibles al uso de toxina botulínica, la gran mayoría de ellas asociadas a disfagia y/o broncoaspiración. En otras ocasiones se han presentado arritmias o infartos agudos del miocardio, sin que se haya podido establecer una verdadera relación de causalidad.  
Los eventos adversos que principalmente se presentan son rash cutáneo, prurito o reacciones alérgicas, los cuales se hacen manifiestos durante la primera semana después de la aplicación de la toxina botulínica, y su duración es variable. La debilidad muscular local, puede estar asociada a la difusión del efecto farmacológico del producto.
- **Estrabismo:** Algunos músculos extraoculares adyacentes al sitio de la inyección, pueden verse afectados, causando ptosis o desviación vertical. La incidencia de este tipo de eventos que se ha reportado es de 15.7% y 16.9% respectivamente. Eventualmente la parálisis inducida por el tratamiento puede asociarse a la presencia de visión borrosa o desorientación espacial, la cual requiere de la oclusión temporal del ojo afectado.

Acta No. 16 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- **Blefaroespasma:** Hasta en un 38% de los pacientes tratados con toxina botulínica por esta condición presentan un evento adverso. Los más frecuentes son ptosis, lagooftalmos u ojo seco, siendo leves en la mayoría de los casos.
- **Líneas glabellares:** En los estudios de Magnion® para el tratamiento de las líneas glabellares, se hallaron 28.4% de pacientes con eventos adversos asociados al tratamiento. Todos ellos fueron leves o moderados y no se halló ningún evento adverso serio. Los más frecuentes fueron infecciones en el sitio de la aplicación (7.5%) y desórdenes generales (4.5%).

Interacciones: No aplica

Vía de administración: Intramuscular

Dosificación y Grupo etario:

Las unidades de toxina botulínica no son intercambiables de un producto a otro.

- **Pacientes de edad avanzada:** No se requiere un ajuste específico de dosis para los pacientes de edad avanzada. La dosificación inicial debería comenzar por la menor dosis recomendada para cada indicación. Para inyecciones repetidas, se recomienda la menor dosis efectiva con el mayor intervalo entre inyecciones indicado clínicamente. Se debe tratar con precaución a pacientes de edad avanzada con antecedentes médicos significativos y medicación concomitante.
- **Población pediátrica:** No se ha demostrado la seguridad y eficacia de MAGNION en el tratamiento de cada indicación individual en niños y adolescentes menores de la edad que aparece a continuación: (No hay datos disponibles).
  - Blefaroespasma/espasmo hemifacial 12 años
  - Distonía cervical 12 años
  - Espasticidad focal asociada con parálisis cerebral pediátrica 2 años
  - Espasticidad de miembro superior e inferior secundaria a un ictus 18 años
  - Migraña crónica 18 años
  - Vejiga hiperactiva e Hiperactividad Neurogénica del Detrusor 18 años
  - Hiperhidrosis primaria de la axila 12 años (experiencia limitada en adolescentes entre 12 y 17 años de edad)

En general no se han establecido los niveles de dosis óptimos válidos ni el número de puntos de inyección por músculo en todas las indicaciones. En estos casos, el médico preparará los regímenes individuales de tratamiento. Los niveles óptimos de dosis deben determinarse mediante titulación.

Espasticidad focal asociada con parálisis cerebral infantil

Aguja recomendada: Aguja estéril de 23-26 gauge / 0,60-0,45 mm

Guía de administración: Se administra la dosis dividida en dos inyecciones, una en la cabeza medial y otra en la lateral del músculo gastrocnemio (gemelos de la pantorrilla) afectado.

Dosis recomendada:

Hemiplejía: la dosis inicial recomendada es de 4 Unidades/kg de peso corporal en el miembro afectado.

Diplejía: la dosis inicial recomendada es de 6 Unidades/kg de peso corporal dividida entre los miembros afectados.

Dosis total máxima: 200 Unidades

Espasticidad de miembro superior secundaria a un ictus



**Aguja recomendada:** Aguja estéril de calibre 25, 27 ó 30. La longitud de la aguja se determinará en función de la profundidad y localización del músculo.

**Guía de administración:** Puede ser útil localizar la musculatura afectada mediante electromiografía o técnicas de neuroestimulación. La inyección del producto en múltiples puntos permitirá un contacto más uniforme entre MAGNION y las áreas musculares inervadas, lo cual es especialmente útil en los músculos de mayor tamaño.

**Dosis recomendada:** La dosis exacta y el número de puntos de inyección se ajustarán en cada caso de forma individual, según el tamaño, número y localización de los músculos afectados, de la gravedad de la espasticidad, de la presencia de debilidad muscular local y de la respuesta del paciente al tratamiento previo.

**Dosis total máxima:** En ensayos clínicos controlados y en abiertos no controlados, se administraron en cada sesión de tratamiento, dosis de entre 200 y 240 Unidades distribuidas entre los músculos seleccionados. No se debe reinyectar antes de que hayan transcurrido 12 semanas desde la última inyección.

#### Espasticidad de miembro inferior secundaria a un ictus

**Aguja recomendada:** Aguja estéril de calibre 25, 27 ó 30. La longitud de la aguja se determinará en función de la profundidad y localización del músculo.

**Guía de administración:** Puede ser útil localizar la musculatura afectada mediante electromiografía o técnicas de neuroestimulación. La inyección del producto en múltiples puntos permitirá un contacto más uniforme entre MAGNION y las áreas musculares inervadas, lo cual es especialmente útil en los músculos de mayor tamaño.

**Dosis recomendada:** La dosis recomendada para el tratamiento de la espasticidad de miembro inferior en adultos que afecta al tobillo es de 300 Unidades divididas entre 3 músculos.

#### Blefaroespasma/ Espasmo hemifacial

**Aguja recomendada:** Aguja estéril, de calibre 27-30/ 0,40-0,30 mm

**Guía de administración:** No se requiere guía electromiográfica.

**Dosis recomendada:** La dosis inicial recomendada es de 1,25-2,5 Unidades inyectada en – los músculos orbiculares del ojo medial y lateral del párpado superior y en el músculo orbicular del ojo lateral del párpado inferior. Si los espasmos interfieren con la visión también se pueden administrar inyecciones adicionales en la región de las cejas, en el músculo orbicular lateral y en la región facial superior.

**Dosis total máxima:** La dosis inicial no debe exceder las 25 Unidades por ojo. En el tratamiento del blefaroespasma la dosis total nunca debe exceder las 100 Unidades cada 12 semanas

#### Distonía cervical

**Aguja recomendada:** Aguja del tamaño apropiado (generalmente de calibre 25-30 / 0,50 – 0,30 mm).

**Guía de administración:** En ensayos clínicos, el tratamiento de la distonía cervical generalmente implica la inyección de MAGNION en el músculo(s) esternocleidomastoideo, en el elevador de la escápula, escaleno, esplenio de la cabeza, semiespinal, largo del cuello y/o trapecio. Esta lista no es exhaustiva ya que cualquiera de los músculos responsables de controlar la posición de la cabeza puede estar implicado y por tanto requerir tratamiento. Para seleccionar la dosis adecuada, se debe tener en cuenta la masa muscular y el grado de hipertrofia o atrofia muscular. Los patrones de activación muscular pueden cambiar de forma espontánea en la distonía cervical sin que exista un cambio en la manifestación clínica de la

Acta No. 16 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



distonía. En caso de existir alguna dificultad para aislar músculos individuales, las inyecciones se deben realizar con ayuda electromiográfica.

Dosis recomendada: No se deben inyectar más de 200 Unidades totales en la primera sesión de terapia, ajustando la dosis en las sesiones siguientes en función de la respuesta inicial. Al igual que con cualquier tratamiento farmacológico, se debe iniciar el mismo con la dosis eficaz más baja en pacientes que no lo hayan recibido previamente. No se deben inyectar más de 50 Unidades en un solo punto. Tampoco se deben administrar más de 100 Unidades en el músculo esternocleidomastoideo. Para reducir al mínimo la incidencia de disfagia, no se debería inyectar el esternocleidomastoideo bilateralmente.

Dosis total máxima: No se debe exceder una dosis total de 300 Unidades en ninguna sesión. El número óptimo de puntos de inyección depende del tamaño del músculo. No se recomienda repetir el tratamiento en intervalos inferiores a 10 semanas.

### Cefalea Tensional

Aguja recomendada: Aguja de calibre 30 gauge y 1,25 cm de largo

Guía de administración: La cefalea tensional debe diagnosticarse y MAGNION debe administrarse exclusivamente bajo la supervisión de los médicos expertos en el tratamiento de la cefalea tensional. Las inyecciones deben dividirse en siete zonas musculares específicas de la cabeza y el cuello, tal como se especifica en la siguiente tabla. Puede ser necesaria una aguja de 2,5 cm en la región del cuello para los pacientes con músculos del cuello sumamente gruesos. Con la excepción del músculo prócer, que debe inyectarse en un punto (línea media), se debe inyectar todos los músculos en ambos lados, administrándose la mitad del número de inyecciones en el lado izquierdo de la cabeza y el cuello, y la otra mitad, en el derecho. Si existe una o varias localizaciones predominantes del dolor, pueden administrarse más inyecciones en uno o ambos lados, hasta en tres grupos específicos de músculos (occipital, temporal y trapecio).

Dosis recomendada: De 155 a 195 Unidades, administradas por vía intramuscular (IM), en inyecciones de 0,1 ml (5 Unidades), en 31 y hasta 39 puntos.

### Vejiga hiperactiva

Aguja recomendada: Se puede utilizar un cistoscopio rígido o flexible. La aguja de la inyección debe rellenarse con aproximadamente 1 ml de MAGNION reconstituido antes del inicio de las inyecciones (dependiendo de la longitud de la aguja) para eliminar el aire.

Guía de administración: Antes de la inyección, puede utilizarse una instilación intravesical de anestésico local diluido (con o sin sedación) según la práctica del centro. Si se realiza una instilación con anestésico local, la vejiga debe vaciarse y enjuagarse con solución salina estéril antes de continuar con los siguientes pasos del procedimiento.

Se inyecta MAGNION reconstituido (100 Unidades/10 ml) en el músculo detrusor con ayuda de un cistoscopio rígido o flexible, evitando el trigono y la base. La vejiga debe instilarse con suficiente solución salina con el fin de alcanzar una visualización adecuada para las inyecciones, pero debe evitarse la sobre distensión.

Debe introducirse la aguja aproximadamente 2 mm en el detrusor y las 20 inyecciones, de 0,5 ml cada una (volumen total de 10 ml), deben administrarse con una distancia de en torno a 1 cm (ver el diagrama). En la inyección final, debe inyectarse aproximadamente 1 ml de solución salina estéril, de modo que se administre la dosis completa. Tras administrar las inyecciones, la solución salina empleada para la visualización de la pared de la vejiga no debe vaciarse para que los pacientes puedan probar su capacidad de vaciado antes de abandonar

Acta No. 16 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



la clínica. Debe mantenerse al paciente en observación durante al menos 30 minutos después de las inyecciones y hasta que se haya producido un vaciado espontáneo.

Dosis recomendada: La dosis recomendada es de 100 Unidades de MAGNION en inyecciones de 0,5 ml (5 Unidades) administradas en 20 puntos del detrusor.

Incontinencia urinaria debida a hiperactividad neurogénica del detrusor

Aguja recomendada: Se puede utilizar un cistoscopio rígido o flexible. La aguja de la inyección debe rellenarse con aproximadamente 1 ml de MAGNION reconstituido antes del inicio de las inyecciones (dependiendo de la longitud de la aguja) para eliminar el aire.

Guía de administración: Antes de la inyección, puede utilizarse una instilación intravesical de anestésico diluido (con o sin sedación) o bien anestesia general. Si se realiza una instilación con anestésico local, la vejiga debe vaciarse y enjuagarse con solución salina estéril antes de continuar con los siguientes pasos del procedimiento de inyección.

Se inyecta MAGNION reconstituido (200 Unidades/30 ml) en el músculo detrusor con ayuda de un cistoscopio rígido o flexible, evitando el trigono y la base. La vejiga debe instilarse con suficiente solución salina para alcanzar una visualización adecuada para las inyecciones, pero debe evitarse la sobre distensión.

Debe introducirse la aguja aproximadamente 2 mm en el detrusor y las 30 inyecciones, de 1 ml cada una (volumen total de 30 ml), deben administrarse con una distancia de en torno a 1 cm (ver la figura más arriba). En la inyección final, debe inyectarse aproximadamente 1 ml de solución salina estéril, de modo que se administre la dosis completa. Tras administrar las inyecciones, debe vaciarse la solución salina empleada para la visualización de la pared de la vejiga. Debe mantenerse al paciente en observación durante al menos 30 minutos después de las inyecciones.

Dosis recomendada: La dosis recomendada es de 200 Unidades de MAGNION en inyecciones de 1 ml (aproximadamente 6,7 Unidades) administradas en 30 puntos del detrusor.

Hiperhidrosis focal de la axila y palmar

Aguja recomendada: Aguja estéril de calibre 30 Gauge.

Guía de administración: El área hiperhidrótica se puede definir empleando técnicas estándar de tinción como por ejemplo el test de almidón-yodo de Minor.

Dosis recomendada: Se inyectan 50 Unidades de MAGNION por vía intradérmica, repartidos equitativamente en distintos puntos del área hiperhidrótica de cada axila separados 1-2 cm entre sí.

Dosis total máxima: No se pueden recomendar dosis distintas a las 50 Unidades por axila. No se debe repetir el tratamiento en intervalos inferiores a 16 semanas.

Condición de venta:

Venta con fórmula médica

Uso Institucional

**Solicitud:** El interesado solicita a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora la aprobación de los siguientes puntos 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. 20191138221
- Información para prescribir allegado mediante radicado No. 20191138221

Acta No. 16 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, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora considera que en cuanto a la información de calidad se deben aclarar los aspectos que se relacionarán y detallarán en el acto administrativo.

En cuanto al plan de gestión de riesgos-(PGR), una vez revisada la versión 4.1 del PGR que aplica a los productos Magnion 50 UI, Magnion 100 UI, Magnion 200 UI, se solicita especificar las características sobre el programa de capacitación propuesto para profesionales de la salud y para pacientes, considerando la diferencia entre brindar información y capacitación.

Tenga en cuenta que el contenido de todo material adicional propuesto (educativo) debe coincidir con la información de seguridad autorizada por el Invima, de lo contrario debe ser sometido ante el Invima para evaluación.

### 3.6.3 BENEFIX 2000 UI POLVO LIOFILIZADO PARA RECONSTITUIR A SOLUCION INYECTABLE

Expediente : 20066857  
Radicado : 20191152023  
Fecha : 08/08/2019  
Interesado : Pfizer S.A.S.

Composición:

Cada vial contiene Factor IX de coagulación recombinante (rFIX, Nonacog Alfa) 2000 UI

Forma farmacéutica:

Polvo liofilizado para reconstituir a solución inyectable

Indicaciones:

BeneFIX® está indicado para la prevención y control de los episodios hemorrágicos y para la profilaxis de rutina o quirúrgica en pacientes con hemofilia B (Deficiencia congénita del factor IX o la enfermedad de Christmas), incluyendo el control y la prevención de la hemorragia en ambientes quirúrgicos.

Contraindicaciones:

Contraindicado en pacientes con una historia conocida de hipersensibilidad a cualquiera de los componentes de la preparación o en pacientes con historia conocida de hipersensibilidad a las proteínas de hámster.

Precauciones y advertencias:

Hipersensibilidad

Para todos los productos de factor IX, incluyendo a BeneFIX®, se han reportado reacciones de hipersensibilidad, de tipo alérgico incluyendo anafilaxis. Con frecuencia, estos eventos han ocurrido en cercana asociación temporal con el desarrollo de inhibidores del factor IX. Se debe informar a los pacientes de los síntomas y signos tempranos de reacciones de hipersensibilidad, incluyendo urticaria, urticaria generalizada, escalofríos (rigidez), ruborización, angioedema, presión en el pecho, laringoespasma, broncoespasma, disnea, sibilancias, desmayo, hipotensión, taquicardia, visión borrosa y anafilaxia. Si se presentan reacciones alérgicas o anafilácticas se debe suspender inmediatamente la administración de BeneFIX® y se debe proporcionar tratamiento médico adecuado, que puede incluir tratamiento para choque. Si alguno de los síntomas descritos ocurren, se debe aconsejar a los pacientes discontinuar la utilización del producto y contactar a su médico y/o buscar inmediatamente cuidado de urgencias dependiendo del tipo y la severidad de la reacción.

Acta No. 16 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Se ha reportado síndrome nefrótico después de la inducción de tolerancia inmune con productos del factor IX en pacientes con hemofilia B, que desarrollaron inhibidores del factor IX y con antecedentes de reacciones alérgicas al factor IX. No se ha establecido la seguridad y eficacia de la utilización de BeneFix® para la inducción de tolerancia inmune.

En caso de reacciones alérgicas severas, se deberían considerar medidas hemostáticas alternativas.

#### Anticuerpos neutralizantes de la actividad (inhibidores)

Los inhibidores han sido detectados en pacientes con el uso de productos que contienen el factor IX. Al igual que con todos los productos del factor IX, pacientes en tratamiento con BeneFix® deben ser monitorizados para el desarrollo de inhibidores del factor IX. Los pacientes con inhibidores del factor IX pueden encontrarse en un riesgo aumentado de anafilaxis en la medida en que se pongan en contacto con el factor IX. Los pacientes que presenten reacciones alérgicas deben ser evaluados para la presencia de inhibidores. La información preliminar sugiere que puede existir una relación entre la presencia de mutaciones importantes de delección en el gen del factor IX del paciente y un riesgo aumentado para la formación de inhibidores y de reacciones agudas de hipersensibilidad. Los pacientes a los que se les conoce que tienen una mutación importante de delección en el gen del factor IX, deben ser supervisados estrictamente para signos y síntomas de reacciones de hipersensibilidad aguda, particularmente durante las fases tempranas de exposición al producto. En vista del potencial para reacciones alérgicas con concentrados del factor IX, las administraciones iniciales (aproximadamente 10-20) del factor IX deben ser llevadas a cabo bajo estricta supervisión médica y en donde exista una atención médica adecuada que pueda manejar casos de reacción alérgica.

#### Trombosis

Históricamente la administración de concentrados del complejo de factor IX derivado del plasma humano, que contienen los factores II, VII, IX y X ha sido asociada con el desarrollo de complicaciones tromboembólicas. Aunque BeneFIX® solo contiene el factor IX, se debe reconocer el riesgo potencial de trombosis y de coagulación intravascular diseminada (CID) observado con otros productos que contienen factor IX. Debido al riesgo potencial de complicaciones tromboembólicas, se debe tener mucha precaución cuando se administre este producto a pacientes con enfermedad hepática, en el postoperatorio, neonatos, o a pacientes en riesgo de fenómenos tromboembólicos o de coagulación intravascular diseminada (CID).

No se ha establecido la seguridad y eficacia de la administración de BeneFIX® mediante infusión continua. Se han presentado reportes postcomercialización de eventos trombóticos incluyendo síndrome de vena cava superior (SVC) potencialmente mortal en neonatos críticamente enfermos, que estaban recibiendo BeneFIX® mediante infusión continua a través de un catéter venoso central.

En cada uno de estos casos se debe evaluar el beneficio del tratamiento con BeneFIX® frente al riesgo de estas complicaciones.

Este producto no está indicado para el tratamiento de deficiencias de otros factores (por ejemplo II, VII, X) ni para el de pacientes con hemofilia A con inhibidores al factor VIII, ni para revertir la anticoagulación inducida por la cumarina, ni para el tratamiento de hemorragias debidas a concentraciones bajas de factores de coagulación dependientes del hígado. Este producto puede ser potencialmente peligroso en pacientes con signos de fibrinólisis o coagulación intravascular diseminada.

#### Acontecimientos cardiovasculares

En los pacientes con factores de riesgo cardiovascular, el tratamiento sustitutivo con BeneFIX puede aumentar el riesgo cardiovascular.

#### Síndrome nefrótico

Acta No. 16 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 síndrome nefrótico después de intentar la inducción de inmunotolerancia en pacientes con hemofilia B con inhibidores de factor IX y antecedentes de reacciones alérgicas. No se ha establecido la seguridad y eficacia del uso de BeneFIX para la inducción de inmunotolerancia.

#### Embarazo.

No se han llevado a cabo estudios de reproducción animal o durante la lactancia con el uso de BeneFIX®. No hay suficiente experiencia con el uso de productos factor IX en mujeres embarazadas. Por lo tanto, el factor IX debe ser administrado en mujeres embarazadas solo si está indicado claramente.

#### Lactancia.

No hay suficiente experiencia con el uso de los productos del factor IX en mujeres en periodo de lactancia, por lo tanto BeneFIX® debe administrarse a mujeres lactantes solo si está indicado claramente.

#### Efectos sobre la habilidad para conducir y utilizar maquinarias.

De acuerdo con el perfil farmacodinámico y farmacocinético y las reacciones adversas informadas, BeneFIX® no tiene o tiene influencia insignificante sobre la habilidad para conducir o utilizar maquinarias.

#### Reacciones adversas:

La siguiente tabla enumera las reacciones adversas reportadas en los estudios clínicos con pacientes previamente tratados, pacientes no previamente tratados y aquellos identificados durante su uso postcomercialización. Las frecuencias se basan en los efectos adversos relacionados con el tratamiento para estudios clínicos combinados con 287 pacientes.

| Tabla de Reacciones Adversas.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                              |                                                                                                                                |                                                 |                                                                                                                                                  |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Grupo de Organos y Sistemas                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | Muy común<br>≥1/10           | Común<br>≥1/100<br>a <1/10                                                                                                     | Poco Común<br>≥1/1 000 a<br><1/100              | Frecuencia Desconocida<br>(no puede estimarse con los datos disponibles)                                                                         |
| Infecciones e infestaciones                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |                              |                                                                                                                                | Celulitis en el sitio de inyección <sup>k</sup> |                                                                                                                                                  |
| Sistemas linfático y sanguíneo                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |                              | Inhibición del Factor IX <sup>c</sup>                                                                                          |                                                 |                                                                                                                                                  |
| Trastornos del sistema inmune                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                              | Hipersensibilidad <sup>d</sup>                                                                                                 |                                                 | Reacción anafiláctica <sup>a</sup>                                                                                                               |
| Trastornos del sistema nervioso                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | Dolor de cabeza <sup>a</sup> | Mareos;<br>Disgeusia                                                                                                           | Somnolencia;<br>temblor                         |                                                                                                                                                  |
| Trastornos oculares                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |                              |                                                                                                                                | Deterioro visual <sup>l</sup>                   |                                                                                                                                                  |
| Trastornos cardíacos                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |                              |                                                                                                                                | Taquicardia <sup>m</sup>                        |                                                                                                                                                  |
| Trastornos vasculares                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |                              | Flebitis; hipotensión <sup>e</sup> ; rubefacción <sup>f</sup>                                                                  |                                                 | Síndrome de la vena cava superior <sup>a,p</sup> ; trombosis venosa profunda <sup>a</sup> ; trombosis <sup>q</sup> ; tromboflebitis <sup>q</sup> |
| Trastornos respiratorios, torácicos y mediastinales                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | Tos <sup>b</sup>             |                                                                                                                                | Dificultad respiratoria                         |                                                                                                                                                  |
| Trastornos gastrointestinales                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | Vómitos                      | Náusea                                                                                                                         |                                                 |                                                                                                                                                  |
| Trastornos de la piel y subcutáneos                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |                              | Erupción <sup>g</sup> ; urticaria                                                                                              |                                                 |                                                                                                                                                  |
| Trastornos renales y urinarios                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |                              |                                                                                                                                | Infarto renal <sup>n</sup>                      |                                                                                                                                                  |
| Trastornos generales y en el sitio de administración                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | Pirexia                      | Molestia en el pecho <sup>h</sup> ; reacción en el sitio de infusión <sup>i</sup> ; dolor en el sitio de infusión <sup>j</sup> | Escalofríos                                     | Respuesta terapéutica inadecuada <sup>a</sup>                                                                                                    |
| Pruebas auxiliares                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |                              |                                                                                                                                |                                                 | Recuperación inadecuada de factor IX <sup>a,q</sup>                                                                                              |
| <sup>a</sup> incluyendo migraña, dolor de cabeza por sinusitis<br><sup>b</sup> incluyendo tos productiva<br><sup>c</sup> formación transitoria del inhibidor de baja titulación y formación de inhibidor de alta titulación<br><sup>d</sup> incluyendo hipersensibilidad al medicamento, angioedema, broncoespasmo, sibilancia, disnea, y laringoespasmo<br><sup>e</sup> incluyendo disminución de la presión arterial<br><sup>f</sup> incluyendo sofoco, sensación de calor, piel tibia<br><sup>g</sup> incluyendo erupción macular, erupción papular, erupción maculopapular<br><sup>h</sup> incluyendo dolor en el pecho, rigidez en el pecho<br><sup>i</sup> incluyendo prurito en el sitio de infusión, eritema en el sitio de infusión<br><sup>j</sup> incluyendo dolor en el sitio de infusión, molestia en el sitio de infusión<br><sup>k</sup> incluyendo celulitis<br><sup>l</sup> incluyendo escotoma centelleante y visión borrosa<br><sup>m</sup> incluyendo aumento del ritmo cardíaco, taquicardia sinusal<br><sup>n</sup> se desarrolló en un paciente positivo para el anticuerpo de la hepatitis C 12 días después de una dosis de BeneFix <sup>®</sup> para tratar un episodio hemorrágico.<br><sup>o</sup> RAM identificado en postcomercialización<br><sup>p</sup> síndrome de la vena cava superior (SVC) en neonatos críticamente enfermos, mientras recibían BeneFix <sup>®</sup> por infusión continua a través de un catéter venoso central<br><sup>q</sup> Este es un término literal. No se recuperó ningún término preferido de MedDRA versión 17.1. |                              |                                                                                                                                |                                                 |                                                                                                                                                  |

Si se sospecha que ocurrió alguna reacción de hipersensibilidad que se considere relacionada con la administración de BeneFIX

Desarrollo de inhibidores.

Pacientes con hemofilia B pueden desarrollar anticuerpos neutralizantes (inhibidores).

Uno de 65 pacientes de BeneFix<sup>®</sup> (incluyendo 9 pacientes que participaban solo en un estudio de cirugía) que previamente habían recibido productos derivados del plasma (PTP), presentó un inhibidor transitorio de baja respuesta (titulación máxima 1,5 UB) clínicamente relevante. Este paciente pudo continuar el tratamiento con BeneFix<sup>®</sup> sin presentar aumento del inhibidor ni anafilaxis.

De los resultados del estudio en pacientes previamente no tratados (PUP), 2 de 63 pacientes desarrollaron inhibidores después de 7 y 15 días de exposición. Ambos tuvieron alta titulación de inhibidores. Ambos pacientes experimentaron manifestaciones alérgicas en asociación temporal con el desarrollo de inhibidores.

Interacciones:

No se conocen interacciones de productos del factor IX recombinante de coagulación con otros medicamentos.

Se observó una corrección temporal del tiempo parcial de tromboplastina (TPT) anormal y ningún efecto en el TPT normal.

Acta No. 16 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

Vía de administración:  
Intravenosa

Dosificación y Grupo etario:  
Dosis.

El tratamiento debe iniciarse bajo la supervisión de un médico experimentado en el tratamiento de la hemofilia B.

El tratamiento con cualquier producto de factor IX, incluyendo BeneFIX®, requiere un ajuste individualizado de la dosis. La dosis y la duración del tratamiento, para todos los productos del factor IX, dependen de la severidad de la deficiencia del factor IX, la localización y la extensión del sangrado y la condición clínica del paciente. La dosificación de BeneFIX® puede diferir de los productos del factor IX derivados del plasma.

Para asegurarse que el nivel de actividad del factor IX deseado ha sido alcanzado, se recomienda la monitorización precisa empleando el análisis de la actividad del factor IX, en particular para intervenciones quirúrgicas. Con el fin de ajustar la dosis más apropiada, las dosis deben ser tituladas teniendo en cuenta la actividad del factor IX, los parámetros farmacocinéticos (tales como la vida media y recuperación), así como la situación clínica.

El número de unidades del factor IX administradas está expresado en UI, las cuales se relacionan con los estándares actuales de la Organización Mundial de la Salud (OMS) para los productos del factor IX. La actividad del factor IX en el plasma está expresada bien como porcentaje (relacionado al plasma normal humano) o en UI (relacionadas al estándar internacional para el factor IX en plasma). Una UI de actividad del factor IX equivale a aquella cantidad de factor IX en un mL de plasma normal humano. En cada paciente se debe evaluar regularmente la farmacocinética y ajustar la dosis de conformidad.

La información para calcular la posología es la siguiente:

Pacientes ≥ 15 años de edad.

En pacientes ≥ 15 años de edad, en promedio, una UI de BeneFIX® por kilogramo de peso corporal incrementó la actividad circulante de factor IX en 0,8 ± 0,2 (rango 0,4 a 1,4) UI/dL. El método para estimación de la dosis se muestra en el ejemplo siguiente. Si se utiliza un aumento promedio de factor IX de 0,8 UI/dL por UI/kg de peso corporal administrado, entonces:

número de UI de factor IX requeridas

=

Peso corporal (kg)

X

incremento deseado de factor IX (% o UI/dL)

X

1,2 (UI/kg por UI/dL)\*

\*Recíproco de la recuperación observada (UI/kg por UI/dL)

Pacientes <15 años de edad.

En pacientes <15 años de edad, en promedio, una UI de BeneFIX® por kilogramo de peso corporal incrementó la actividad circulante de factor IX en 0,7 ± 0,3 (rango 0,2 a 2,1, mediana de 0,6 UI/dL por UI/kg). El método para estimación de la dosis se muestra en el ejemplo siguiente. Si se utiliza un aumento promedio de factor IX de 0,7 UI/dL por UI/kg de peso corporal administrado, entonces:

número de UI de factor IX requeridas

=

Peso corporal (kg)

X

incremento deseado de factor IX (% o UI/dL)

X

1,4 (UI/kg por UI/dL)\*

\*Recíproco de la recuperación observada (UI/kg por UI/dL)

Dosis para los episodios de sangrado y cirugía.

En caso de que se presenten eventos hemorrágicos como los mencionados en la tabla 1 a continuación, la actividad del factor IX no debe estar por debajo del nivel de actividad plasmática dada (en % de lo normal o UI/dL) durante el período correspondiente.

Tabla 1: Guía de Dosificación para el Control y la Prevención de los Episodios de Sangrado y Cirugía

| Tipo de Hemorragia                                                                                                               | Actividad requerida de factor IX circulante (% o UI/dL) | Frecuencia de las dosis (horas) | Duración del tratamiento (días)                                                         |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------|---------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Menor</b><br>Hemartrosis no complicada, músculo superficial o tejido blando                                                   | 20 – 30                                                 | 12 - 24                         | 1 - 2                                                                                   |
| <b>Moderada</b><br>Intramuscular o de tejidos blandos con disección de las membranas mucosas, extracciones dentales, o hematuria | 25 – 50                                                 | 12 - 24                         | Tratar hasta que se detenga el sangrado y se inicie la cicatrización; aprox. 2 a 7 días |
| <b>Severa</b><br>Faringe, retrofaringe, retroperitoneo, SNC, cirugía.                                                            | 50 – 100                                                | 12 - 24                         | 7 – 10                                                                                  |

Adaptado de Roberts y Eberst

Dosis para Profilaxis.

En un estudio clínico para la profilaxis secundaria de rutina, la dosis promedio para pacientes adultos previamente tratados (PPT) fue de 40 UI/kg (rango 13 a 78 UI/kg) en intervalos de 3 o 4 días. En pacientes más jóvenes pueden ser necesarios intervalos más cortos o dosis más altas.

Régimen de dosificación de 100 UI/kg una vez por semana.

En otros estudios clínicos en PPT con hemofilia B moderadamente severa a severa (FIX:C ≤2%), se administró BeneFIX en un régimen de 100 UI/kg una vez por semana

Población anciana.

Los estudios clínicos de BeneFIX® no incluyeron un número suficientes de sujetos de 65 años de edad y mayores como para determinar si responden de manera diferente a los sujetos más jóvenes. Como con cualquier paciente recibiendo BeneFIX®, la selección de la dosis para un paciente anciano debe ser individualizada.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

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. 20191152023
- Información para prescribir allegado mediante radicado No. 20191152023

**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 los cuales serán especificados en el acto administrativo.

**Así mismo, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe**



**allegar información de seguridad poscomercialización analizada en donde se incluya la información generada en el país (Colombia).**

### **3.6.4 GENFILGRAS SOLUCIÓN INYECTABLE 300 mcg/mL**

Expediente : 20062343  
Radicado : 20191149393  
Fecha : 05/08/2019  
Interesado : Laboratorios Franco Colombiano Lafrancol S.A.S.

#### **Composición:**

Cada jeringa prellenada por 1 mL contiene Filgrastim (Factor Estimulante de Colonias de Granulocitos Humano Recombinante) 300 mcg

Forma farmacéutica: Solucion Inyectable

#### **Indicaciones:**

Coadyuvante en el tratamiento de la neutropenia, en pacientes sometidos a quimioterapia antineoplásica en leucemias agudas, también en neutropenias inducidas por quimioterapia antineoplásica no mieloide. Movilización autógena de células precursoras hacia la sangre periférica.

#### **Contraindicaciones:**

Neoplasia mieloides, daño hepático y renal embarazo y lactancia. Usar bajo estricta vigilancia médica. Realizar recuentos sanguíneos totales periódicamente. En caso de edema generalizado, hinchazón (que puede estar asociado a una disminución en la frecuencia de la orina), dificultad para respirar sensación de plenitud abdominal y cansancio, consulte a su médico tratante.

#### **Precauciones y advertencias:**

El uso de filgrastim con quimioterapia y radiación no ha sido establecida. los factores estimulantes de las colonias de granulocitos pueden promover el crecimiento in vitro de las células mieloides y se han observado efectos similares in vitro en algunas células no mieloides. filgrastim no está indicado en el tratamiento de pacientes con síndrome mielodisplásico o leucemia mieloide crónica ya que no se ha investigado aún su eficacia. En el caso de pacientes con leucemia mieloide aguda secundaria, mieloide aguda de novo en menores de 55 años y con citogenética favorable, los datos a cerca de eficacia y toxicidad son escasos, por lo que se propone administrarse con precaución. en tratamientos junto con quimioterapia se ha observado, en menos de 5% de los pacientes tratados con dosis superiores a 0.3 m.u. (3 µg)/kg/d, elevaciones del número total de leucocitos > 100 x 10<sup>9</sup>/L; no se ha descrito, sin embargo, ningún efecto secundario directamente atribuible a este nivel de leucocitosis. No obstante, dada la posibilidad de que aparezcan reacciones asociadas con leucocitosis intensa, debe controlarse periódicamente el recuento de leucocitos. Si el recuento de leucocitos supera el nivel de 50 x 10<sup>9</sup>/L, debe suspenderse inmediatamente el tratamiento con filgrastim. El tratamiento con filgrastim en monoterapia no evita la trombocitopenia y la anemia secundarias a la quimioterapia mielosupresora. Los pacientes tratados con quimioterapia en dosis altas, muestran un mayor riesgo de trombocitopenia y anemia. No se recomienda su utilización en pacientes con quimioterapia y radioterapia en conjunto. Debe vigilarse periódicamente el recuento plaquetario y el valor hematócrito. Lógicamente, deben tomarse medidas de precaución especiales cuando se administren fármacos o asociaciones quimioterápicas que causan trombocitopenia posterior a la quimioterapia mielosupresora. Debido a la variabilidad individual entre pacientes y la variabilidad interanalítica de los recuentos de células CD34+, la elección del método adecuado de movilización (filgrastim solo o con quimioterapia mielosupresora) debe realizarse de acuerdo con los objetivos

Acta No. 16 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



terapéuticos globales para cada paciente concreto. No se recomienda el uso de filgrastim durante el embarazo y la lactancia ni en donantes sanos menores de 16 años ni mayores de 60 años. No se ha investigado su inocuidad y eficacia en los recién nacidos ni en los pacientes con neutropenia autoinmunitaria. Debe reducirse la dosis o suspenderse el tratamiento con filgrastim si la cifra de leucocitos aumenta por encima de  $70 \times 10^9/L$ . antes del tratamiento debe realizarse una biometría hemática completa (con fórmula leucocítica y recuento de plaquetas), un cariotipo y un estudio morfológico de la médula ósea, con el objeto de establecer cuidadosamente el diagnóstico de neutropenia crónica grave y diferenciarlo de otros trastornos hematopoyéticos como la anemia aplásica, la mielodisplasia o la leucemia mieloide. Si un paciente con neutropenia crónica grave presenta citogenética anormal, se debe sopesar cuidadosamente la relación entre el beneficio y el riesgo de mantener el tratamiento con filgrastim; si presenta un síndrome mielodisplásico o leucemia, debe interrumpirse la administración de filgrastim. Se recomienda efectuar sistemáticamente (con periodicidad anual) exámenes morfológicos y citogénicos de la médula ósea en los pacientes con síndrome de Kostmann. Se debe controlar cuidadosamente la biometría hemática, sobre todo durante las primeras semanas de tratamiento con filgrastim. En los pacientes que presenten trombocitopenia, debe valorarse la posibilidad de suspender el tratamiento con filgrastim de forma intermitente o reducir la dosis. Existen también otras alteraciones de biometría hemática, como la anemia o el aumento transitorio de los progenitores mieloides, que obligan a realizar controles periódicos.

#### Reacciones adversas:

Entre las reacciones adversas más graves que pueden aparecer durante el tratamiento con filgrastim se encuentran: reacción anafiláctica, acontecimientos adversos pulmonares graves (incluidos neumonía intersticial y SDRA), síndrome de extravasación capilar, esplenomegalia grave/ruptura esplénica, transformación a síndrome mielodisplásico o leucemia en los pacientes con NCG, EICH en los pacientes tratados con transferencia de médula ósea alogénica o trasplante de células progenitoras de células de sangre periférica y crisis drepanocíticas en los pacientes con anemia drepanocítica.

Las reacciones adversas más frecuentemente notificadas son pirexia, dolor musculoesquelético (que incluye dolor óseo, dolor de espalda, artralgia, mialgia, dolor en las extremidades, dolor musculoesquelético, dolor torácico musculoesquelético, dolor de cuello), anemia, vómitos y náuseas. En los estudios clínicos en pacientes con cáncer, el dolor musculoesquelético fue leve o moderado en el 10% y grave en el 3% de los pacientes.

Los datos de las tablas siguientes describen las reacciones adversas notificadas en los estudios clínicos y en las notificaciones espontáneas.

Se ordenan las frecuencias estimadas para reacciones adversas de acuerdo con el siguiente criterio: Muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ), frecuentes ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), poco frecuentes ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ); raras ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ); muy rara ( $\geq 1/10.000$ ), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Muy frecuentes: Trombocitopenia, Anemiae, Cefaleaa, Diarreae, vomitoae, Nauseasa, Alopeciaa, Dolor Musculoesqueleticoc, fatigaa, inflamación mucosaa, pirexia,

Frecuentes:

Sepsis, bronquitis, infección del tracto respiratorio superior, infección del tracto urinario, esplenomegaliaa, disminución de la hemoglobinae, apetito disminuido, aumento de la lactato-deshidrogenasa en sangre, insomnio, mareo, hipoestesia, parestesia, hipertensión, hipotensión, hemoptisis, disnea, tos, dolor orofaringeoae, epistaxis, Dolor bucal, estreñimientoe, hepatomegalia, aumento de la fosfatasa alcalina en sangre, erupcióna, Eritema, espasmos musculares, disuria, hematuria, dolor torácicoa, dolora, asteniaa, malestar generale. edema periféricoe, reacción transfusionala.

Poco frecuentes:

Acta No. 16 de 2019 SEMNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Leucocitosis, hipersensibilidad, hipersensibilidad al fármaco, enfermedad de injerto contra huésped, hiperuricemia, aumento del ácido úrico en sangre, flebopatía oclusiva, síndrome de dificultad respiratoria aguda, insuficiencia respiratoria, edema pulmonar, hemorragia pulmonar, neumopatía intersticial, infiltración pulmonar, hipoxia, aumento de la aspartato – aminotransferasa, aumento de la gama-glutamyltransferasa, erupción maculopapular, osteoporosis, proteinuria, reacción de la zona de inyección.

Raras:

Ruptura esplénica, Anemia drepanocítica con crisis, reacción anafiláctica, Disminución de la glucosa en la sangre, Seudogota (condrocalcinosis por pirofosfato), alteraciones de la volemia, síndrome de fuga capilar, aortitis, vasculitis cutánea, síndrome de Sweet, disminución de la densidad ósea, exacerbación de la artritis reumatoide, glomerulonefritis, anomalías urinarias.

Ver sección: Descripción de reacciones adversas seleccionadas.

B Se han notificado casos de EICH y muertes en pacientes tras un alotrasplante de médula ósea.

C Incluye dolor óseo, dolor de espalda, artralgia, mialgia, dolor en las extremidades, dolor musculoesquelético, dolor torácico musculoesquelético, dolor de cuello.

D Se observaron casos en situación posterior a la comercialización en pacientes sometidos a trasplante de médula ósea o a movilización de CPSP.

E Acontecimientos adversos con incidencia más alta en los pacientes tratados con filgrastim comparado con el placebo y asociados a las secuelas de la neoplasia maligna subyacente o de la quimioterapia citotóxica.

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

### Hipersensibilidad

Se han notificado reacciones de tipo hipersensibilidad incluyendo anafilaxia, erupción cutánea, urticaria, angioedema, disnea e hipotensión, que ocurrieron al tratamiento inicial o posterior, en estudios clínicos y en la experiencia post-comercialización. En general, las notificaciones fueron más frecuentes después de la administración intravenosa. En algunos casos, los síntomas han reaparecido tras reexposición al fármaco, lo que sugiere una relación causal. Filgrastim se debe interrumpir de forma permanente en pacientes que desarrollen alguna reacción alérgica grave.

### Reacciones adversas pulmonares

En los estudios clínicos y en situación posterior a la comercialización se han notificado reacciones adversas pulmonares, entre ellas neumopatía intersticial, edema pulmonar e infiltración pulmonar, que en algunos casos han ocasionado insuficiencia respiratoria o síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA), que pueden ser mortales.

### Esplenomegalia y ruptura esplénica

Se han notificado casos de esplenomegalia y de ruptura esplénica tras la administración de filgrastim. Algunos casos de ruptura esplénica fueron mortales.

### Síndrome de fuga capilar

Se han notificado casos de síndrome de extravasación capilar con el uso de factor estimulante de colonias de granulocitos. Por lo general, estos casos se han presentado en pacientes con neoplasias malignas avanzadas, sepsis, pacientes que usan múltiples medicamentos antineoplásicos o sometidos a aféresis

Acta No. 16 de 2019 SEMNINMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



### Vasculitis cutánea

Se ha notificado vasculitis cutánea en pacientes tratados con filgrastim. Se desconoce el mecanismo de la vasculitis en los pacientes que reciben filgrastim. Durante el empleo prolongado se ha notificado vasculitis cutánea en el 2% de los pacientes con NCG.

### Leucocitosis

Se ha observado leucocitosis (leucocitos  $> 50 \times 10^9/L$ ) en el 41% de los donantes y se ha observado trombocitopenia transitoria (plaquetas  $< 100 \times 10^9/L$ ) después del tratamiento con filgrastim y la leucocitaféresis se observó en el 35% de los donantes.

### Síndrome de Sweet

Se han notificado casos de síndrome de Sweet (dermatosis febril aguda) en pacientes tratados con filgrastim.

### Seudogota (condrocalcinosis por pirofosfato)

Se ha notificado Seudogota (condrocalcinosis por pirofosfato) en pacientes con cáncer tratados con filgrastim.

### EICH

Se han notificado casos de EICH y muertes en pacientes que recibieron G-CSF tras un trasplante alogénico de médula ósea

### Población pediátrica

Los datos de estudios clínicos con filgrastim en pacientes pediátricos indican que la seguridad y la eficacia del filgrastim son similares en adultos, en niños y en adolescentes que reciben quimioterapia citotóxica, lo cual sugiere que no existen diferencias basadas en la edad en la farmacocinética del filgrastim. La única reacción adversa notificada de forma regular fue dolor musculoesquelético, lo cual no es diferente de la experiencia en la población adulta.

### Otras poblaciones especiales

#### Personas de edad avanzada

No se observaron diferencias generales en la seguridad o eficacia entre los sujetos mayores de 65 años de edad comparado con adultos más jóvenes ( $> 18$  años de edad) de los sujetos que reciben quimioterapia citotóxica y la experiencia clínica no ha identificado diferencias en las respuestas entre los pacientes de edad avanzada y jóvenes. No hay datos suficientes para evaluar el uso de filgrastim en pacientes de edad avanzada para otras indicaciones genfilgras aprobadas.

#### Interacciones:

La seguridad y eficacia de filgrastim administrado el mismo día que la quimioterapia citotóxica mielosupresora no ha sido establecido definitivamente. Teniendo en cuenta la sensibilidad de las células mieloides en rápida división a la quimioterapia citotóxica mielosupresora, no se recomienda el empleo de filgrastim desde 24 horas antes y 24 horas después de la quimioterapia. La evidencia preliminar de un pequeño número de pacientes tratados de forma concomitante con filgrastim y 5-Fluorouracilo indican que la gravedad de la neutropenia puede ser exacerbada.

Todavía no se ha investigado en estudios clínicos la posible interacción con otros factores de crecimiento hematopoyético y citocinas.

Como el lito estimula la liberación de neutrófilos, es probable que potencie el efecto del filgrastim. Aunque esta interacción no se ha investigado formalmente, no hay evidencia de que tal interacción pueda ser nociva.

Acta No. 16 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

Vía de administración: Subcutánea

Dosificación y Grupo etario:  
El tratamiento con Genfilgras® debe ser iniciado y supervisado por un médico con experiencia en oncología y/o hematología.

Quimioterapia citotóxica establecida  
La dosis recomendada de Genfilgras® es de 0,5 MU/kg/día (5 microgramos/kg/día). La primera dosis de Genfilgras no debe administrarse por lo menos 24 horas después de la quimioterapia citotóxica.  
La administración diaria de Genfilgras® debe continuar hasta que se haya sobrepasado el nadir teórico de neutrófilos y su recuento retorne a su intervalo normal. Después de la quimioterapia establecida en tumores sólidos, linfomas y leucemias linfoides, se prevé que la duración del tratamiento necesario para alcanzar estos criterios sea de hasta 14 días. Tras el tratamiento de inducción y consolidación en la leucemia mieloide aguda, la duración del tratamiento puede ser bastante mayor (hasta 38 días) en función del tipo, la posología y las pautas de administración de la quimioterapia citotóxica.  
Los pacientes sometidos a quimioterapia citotóxica experimentan un aumento transitorio del recuento de neutrófilos que ocurre habitualmente 1 a 2 días después de iniciar la administración de Genfilgras®. Sin embargo, para conseguir una respuesta terapéutica sostenida, no se debe suspender el tratamiento con Genfilgras® hasta que no se haya sobrepasado el nadir teórico de neutrófilos y su recuento retorne a su intervalo normal. No se recomienda la interrupción prematura del tratamiento con Genfilgras® antes de alcanzar el nadir teórico de neutrófilos

Pacientes sometidos a tratamiento mieloablativo seguido de trasplante de médula ósea  
La dosis inicial recomendada de Genfilgras® es de 1,0 MU/kg/día (10 microgramos/kg/día). La primera dosis de Genfilgras® debe administrarse por lo menos 24 horas después de la quimioterapia citotóxica y por lo menos 24 horas después de la infusión de médula ósea.

Una vez sobrepasado el nadir de neutrófilos, la dosis diaria de Genfilgras® se ajustará en función de la respuesta de los neutrófilos del siguiente modo:

| Recuento absoluto de neutrófilos (RAN)                                                                                                                                          | Recuento absoluto de neutrófilos (RAN)         |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------|
| RAN > 1,0 x 10 <sup>9</sup> /L durante 3 días consecutivos                                                                                                                      | Reducir a 0,5 MU/kg/día (5 microgramos/kg/día) |
| Después, si el RAN permanece > 1,0 x 10 <sup>9</sup> /L durante 3 días consecutivos más                                                                                         | Suspender Genfilgras®                          |
| Si el RAN desciende a < 1,0 x 10 <sup>9</sup> /L durante el período de tratamiento, se debe reajustar de nuevo la dosis de filgastrim siguiendo los pasos previamente indicados |                                                |
| RAN = recuento absoluto de neutrófilos                                                                                                                                          |                                                |

Para la movilización de las células progenitoras sanguíneas periféricas (CPSP) en pacientes sometidos a tratamiento mielodepresor o mieloablativo seguido de trasplante autólogo de CPSP

La dosis recomendada de Genfilgras® para la movilización de CPSP cuando se usa solo es de 1,0 MU/kg/día (10 microgramos/kg/día) durante 5-7 días consecutivos. El tiempo de leucocitaféresis: una o dos leucocitaféresis en los días 5 y 6, que es a menudo suficiente. En otras circunstancias, leucocitaféresis adicionales pueden ser necesarias. La administración de Genfilgras® debe mantenerse hasta la última leucocitaféresis.  
La dosis recomendada de Genfilgras® para la movilización de CPSP tras una quimioterapia mielosupresora es de 0,5 MU/kg/día (5 microgramos/kg/día) desde el primer día tras concluir la quimioterapia hasta sobrepasar el nadir teórico de neutrófilos y el recuento de neutrófilos

Acta No. 16 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



retorne al rango normal. La leucocitaféresis se debe realizar durante el período en que el ANC se levanta de  $< 0,5 \times 10^9/L$  de  $> 5,0 \times 10^9/L$ . Para los pacientes que no han sido sometidos a quimioterapia, una leucocitaféresis suele ser suficiente. En otras circunstancias, se recomienda la realización de leucocitaféresis adicionales.

Para la movilización de CPSP en donantes sanos antes del alotrasplante de CPSP

Para la movilización de CPSP en donantes sanos, Genfilgras® debe administrarse a los 1,0 MU/kg/día (10 microgramos/kg/día) durante 4-5 días consecutivos. Las leucocitaféresis deben iniciarse en el día 5 y se prolongó hasta el día 6 si es necesario con el fin de recoger  $4 \times 10^6$  células CD34+/kg del peso del cuerpo receptor.

#### Poblaciones especiales

##### Pacientes de edad avanzada

Los estudios clínicos con filgrastim han incluido un pequeño número de pacientes de edad avanzada, pero los estudios especiales no se han llevado a cabo en este grupo y por lo tanto, las recomendaciones posológicas específicas no se pueden hacer.

##### Pacientes con insuficiencia renal o hepática

Los estudios del filgrastim en pacientes con alteración grave de la función hepática o renal demuestran que presenta un perfil farmacodinámico y farmacocinético similar al observado en individuos sanos. En estos casos no se requiere ajuste de dosis.

##### Pacientes pediátricos

Los datos de estudios clínicos en pacientes pediátricos indican que la seguridad y la eficacia del filgrastim son similares en adultos, en niños y en adolescentes que reciben quimioterapia citotóxica.

Las recomendaciones posológicas para pacientes pediátricos son iguales que las correspondientes a los adultos que reciben quimioterapia citotóxica mielosupresora.

##### Forma de administración

Las inyecciones se deben administrar por vía subcutánea en el muslo, abdomen o en la parte superior del brazo.

##### Instrucciones de manipulación del medicamento antes de la administración.

Antes de usar Genfilgras® se debe comprobar visualmente que la solución esté libre de partículas. Solamente se deben inyectar las soluciones que sean transparentes e incoloras.

La agitación excesiva puede producir el agregamiento de filgrastim, haciéndolo biológicamente inactivo.

Dejar que la jeringa prellenada alcance la temperatura ambiente antes de inyectarla.

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. 20191149393
- Información para prescribir allegado mediante radicado No. 20191149393

Acta No. 16 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, 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 los cuales serán especificados en el acto administrativo.

En cuanto al plan de gestión de riesgos (PGR) se requiere:

- Revisada la versión 0,1 del PGR, Se considera que el titular de registro debe proponer un estudio fase IV y un seguimiento de seguridad y efectividad a través de un sitio centinela.
- Se considera que el documento denominado "inserto, info farmacológica", no se ajusta a los lineamientos y necesidades como medida de minimización de riesgos, se aclara que el inserto y la información para el prescriptor tienen una población objeto diferente por lo que deben tener distintas características en cuanto al contenido y redacción. De acuerdo a lo anterior, el documento propuesto debe ser modificado y se deben generar documentos independientes diferenciados en su contenido y redacción.
- Se deben revisar las actividades propuestas en el plan de gestión de riesgos con el fin de distribuir correctamente las que corresponden a actividades en farmacovigilancia y las que corresponden a medidas de minimización de riesgo.
- Se solicita especificar las características sobre el programa de capacitación propuesto para profesionales de la salud y para pacientes, considerando la diferencia entre brindar información y capacitar.
- Tenga en cuenta que el contenido de todo material adicional propuesto (educativo) debe coincidir con la información de seguridad autorizada por el Invima, de lo contrario debe ser sometido ante el Invima para evaluación.

### **3.6.5 BENLYSTA 400 MG POLVO LIOFILIZADO CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA INFUSIÓN**

Expediente : 20066631  
Radicado : 20191121755 / 20191134315  
Fecha : 16/07/2019  
Interesado : GlaxoSmithKline Colombia S.A.

Composición:  
Cada vial (5 mL) contiene 400mg de Belimumab

Forma farmacéutica: Polvo liofilizado concentrado para solución para infusión

Indicaciones:

Benlysta está indicado como terapia complementaria en pacientes adultos con lupus eritematoso sistémico (LES) con anticuerpos positivos, con un alto grado de actividad de la enfermedad (por ejemplo, anticuerpos antiDNA de doble cadena positivos y bajo complemento), a pesar del tratamiento estándar y que no presente nefritis activa severa o lupus activo severo del sistema nervioso central.

Contraindicaciones:

Benlysta está contraindicado en pacientes que han demostrado anafilaxia a Benlysta.

Acta No. 16 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



#### Precauciones y advertencias:

Uso concomitante con tratamientos dirigidos a las células B y ciclofosfamida

No se ha estudiado Benlysta en combinación con otros tratamientos dirigidos a las células B o con ciclofosfamida intravenosa. Se debe tener precaución si se coadministra Benlysta con otros tratamientos dirigidos a las células B o con ciclofosfamida.

#### Hipersensibilidad y reacciones a la infusión

La administración de Benlysta puede ocasionar reacciones de hipersensibilidad y a la infusión que pueden ser graves y pueden ser fatales. En caso de que se presente una reacción grave, debe interrumpirse la administración de Benlysta y administrarse un tratamiento médico apropiado. Los pacientes con historia de múltiples alergias a medicamentos o hipersensibilidad significativa pueden estar en mayor riesgo.

Puede administrarse premedicación con un antihistamínico oral, con o sin un antipirético, antes de la infusión de Benlysta. Hay insuficiente evidencia para determinar si la premedicación disminuye la frecuencia o gravedad de las reacciones a la infusión. En estudios clínicos, las reacciones serias de hipersensibilidad y a la infusión afectaron a menos de 1% de los pacientes, e incluyeron reacción anafiláctica, bradicardia, hipotensión, angioedema y disnea. Las reacciones a la infusión ocurrieron con mayor frecuencia en los dos primeros días de infusión y tendieron a disminuir con las infusiones subsiguientes. Por lo tanto, se debe monitorear a los pacientes durante y por un periodo apropiado después de la administración de Benlysta. Los pacientes tratados con Benlysta deben ser prevenidos de los riesgos potenciales, los signos y síntomas de tales reacciones, y de la importancia de buscar inmediatamente atención médica. Se han observado e incluido reacciones y síntomas no agudos de hipersensibilidad retardada tales como exantema, náusea, fatiga, mialgia, cefalea, y edema facial.

#### Riesgo de infecciones

Como con otros agentes inmunomoduladores, el mecanismo de acción de Benlysta puede aumentar el riesgo de desarrollar infecciones. Se han reportado infecciones graves, incluyendo casos fatales, en pacientes con SLE recibiendo terapia inmunosupresora, incluyendo Benlysta. Los pacientes que desarrollen una infección al estar bajo tratamiento con Benlysta, deben ser monitoreados estrechamente, y debe considerarse la suspensión del inmunosupresor. Los médicos deben tener precaución al considerar el uso de Benlysta en pacientes con infecciones crónicas.

#### Depresión y suicidio

En estudios clínicos controlados intravenosos y subcutáneos, los trastornos psiquiátricos (depresión, ideación y comportamiento suicida) se informaron con mayor frecuencia en pacientes que recibieron Benlysta, incluido un suicidio en un paciente que recibió 10 mg/kg y un suicidio en un paciente que recibió 1 mg/kg. Los médicos deben evaluar cuidadosamente el riesgo de depresión y suicidio considerando el historial médico del paciente y el estado psiquiátrico actual antes del tratamiento con Benlysta, y continuar monitoreando a los pacientes durante el tratamiento. Los médicos deben aconsejar a los pacientes (y cuidadores cuando corresponda) que se pongan en contacto con su proveedor de atención médica acerca de síntomas psiquiátricos nuevos o que empeoren. El riesgo y el beneficio de continuar el tratamiento con Benlysta deben evaluarse cuidadosamente en los pacientes que desarrollan tales síntomas.

#### Leucoencefalopatía multifocal progresiva (PML por sus siglas en inglés)



La leucoencefalopatía multifocal progresiva (PML) resultante en deficiencias neurológicas, incluyendo casos fatales, ha sido reportada en pacientes con SLE que han recibido terapia inmunosupresora, incluyendo Benlysta. El diagnóstico de PML debe ser considerado en cualquier paciente con aparición nueva de signos o síntomas de deterioro neurológico. El paciente debe remitirse a un neurólogo o al especialista apropiado para su evaluación y si se confirma el diagnóstico de leucoencefalopatía multifocal progresiva, debe considerarse el suspender la terapia inmunosupresora, incluyendo Benlysta.

Por esta razón, el médico debe informar al paciente que la PML es una condición cerebral seria que amenaza la vida y que la posibilidad de adquirir PML puede ser mayor si el paciente es tratado con medicamentos que debiliten su sistema inmune incluyendo Belimumab. El médico debe recomendar al paciente que le informe inmediatamente si tiene pérdida de memoria, dificultad para pensar, hablar y/o caminar, pérdida de visión o problemas similares.

#### Riesgo de malignidades

Como con otros agentes inmunomoduladores, el mecanismo de acción de Benlysta puede aumentar el riesgo potencial de desarrollar malignidades. En estudios clínicos, no se observó diferencia alguna en la tasa de malignidades entre los grupos tratados con Benlysta y los grupos tratados con placebo.

#### Inmunización

No se deben administrar vacunas con microorganismos vivos 30 días antes, o de manera concurrente con Benlysta, ya que no se ha establecido su seguridad clínica. No hay datos disponibles acerca de la transmisión secundaria de infección de personas que reciben vacunas con microorganismos vivos a pacientes que están recibiendo Benlysta.

Debido a su mecanismo de acción, Benlysta puede interferir con la respuesta a las inmunizaciones.

Sin embargo, en un estudio para evaluar la respuesta a una vacuna 23 valente neumocócica, las respuestas globales inmunológicas a los diferentes serotipos fueron similares en pacientes con SLE recibiendo belimumab comparado con aquellos no recibiendo tratamiento en el momento de la vacunación.

Existen datos limitados que sugieren que Benlysta no afecta significativamente la capacidad de mantener una respuesta inmune protectora a las inmunizaciones recibidas antes de la administración de Benlysta.

#### Reacciones adversas:

Se ha evaluado la seguridad de Benlysta en pacientes con SLE en tres estudios controlados con placebo y administración intravenosa pre-registro, un estudio controlado con placebo y administración subcutánea, y un estudio intravenoso post-comercialización controlado con placebo.

Los datos descritos a continuación reflejan la exposición a Benlysta (10 mg/kg por vía intravenosa durante un periodo de 1 hora los días 0, 14, 28, y luego cada 28 días durante 52 semanas) en 674 pacientes con SLE, incluyendo 472 expuestos hasta por 52 semanas y 556 pacientes expuestos a 200 mg de belimumab subcutáneo una vez a la semana durante 52 semanas. La información de seguridad presentada incluye datos posteriores a la semana 52 de algunos pacientes. También se incluye información de los reportes postmercado.

La mayoría de los pacientes también recibieron uno o más de los siguientes tratamientos concomitantes para el SLE: corticoesteroides, agentes inmunomoduladores, anti-maláricos,

Acta No. 16 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

antiinflamatorios no esteroideos. Las reacciones adversas están listadas abajo por clase de sistema orgánico corporal MedDRA y por frecuencia. Las categorías de frecuencia utilizadas son:

- Muy común ≥ 1 en 10
- Común ≥ 1 en 100 y < 1 en 10
- No común ≥ 1 en 1,000 y < 1 en 100

| SOC según el MedDRA                                  | Muy común:  | Común:                                                              | No común:                                  |
|------------------------------------------------------|-------------|---------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------|
| Infecciones e infestaciones                          | Infecciones |                                                                     |                                            |
| Trastornos del sistema inmune                        |             | Reacción de hipersensibilidad *                                     | Reacción anafiláctica<br>Angioedema        |
| Trastornos psiquiátricos                             |             | Depresión                                                           | Ideación suicida<br>Comportamiento suicida |
| Trastornos de piel y el tejido subcutáneo            |             |                                                                     | Exantema<br>Urticaria                      |
| Trastornos generales y en el sitio de administración |             | Pirexia<br><br>Reacciones sistémicas relacionadas con la Infusión * |                                            |

\* “Reacción de hipersensibilidad” considera un grupo de términos, incluyendo anafilaxia, que se puede manifestar como diferentes síntomas incluyendo hipotensión, angioedema, urticaria o exantema, prurito, y disnea. “Reacción relacionada con la Infusión” considera un grupo de términos y puede manifestarse con diferentes síntomas incluyendo bradicardia, mialgia, cefalea, exantema, urticaria, fiebre, hipotensión, hipertensión, mareo, y artralgia. Debido a la similitud de signos y síntomas, no es posible distinguir entre reacciones de hipersensibilidad y reacciones relacionadas con la infusión en todos los casos.

Reacciones de hipersensibilidad: En 0.4% de los pacientes se reportaron reacciones de hipersensibilidad clínicamente significativas con Benlysta, las cuales requirieron la suspensión permanente del tratamiento. Estas reacciones generalmente se observaron el día de la infusión, y pacientes con una historia de múltiples alergias a medicamentos o reacciones de hipersensibilidad significativas pueden estar en un mayor riesgo. Después de la infusión de tratamiento apropiado, se han observado retrasos de varias horas en la presentación de reacciones de hipersensibilidad agudas, e incluso recurrencia de reacciones clínicamente significativas después de una resolución inicial de síntomas. Se han observado e incluido reacciones y síntomas no agudos de hipersensibilidad retardada tales como exantema, náusea, fatiga, mialgia, cefalea, y edema facial.

Infecciones: En estudios clínicos, la incidencia global de infecciones fue de 70% en el grupo recibiendo belimumab y 67% en el grupo recibiendo placebo. Infecciones que ocurrieron en al



menos 3% de los pacientes recibiendo belimumab y al menos 1% más frecuentemente que los pacientes recibiendo placebo, fueron nasofaringitis, bronquitis, faringitis, cistitis, y gastroenteritis viral. Infecciones serias ocurrieron en 5% de los pacientes recibiendo tanto belimumab o placebo; infecciones oportunistas graves significaron <1% y 0% de ellas, respectivamente. Algunas infecciones fueron graves o fatales.

Trastornos psiquiátricos: en los estudios clínicos intravenosos pre-registro, se informaron eventos psiquiátricos serios en el 1.2% (8/674) de pacientes que recibieron Benlysta 10 mg/kg y el 0.4% (3/675) de los pacientes que recibieron placebo. Se notificó depresión seria en el 0.6% (4/674) de los pacientes que recibieron 10 mg/kg de Benlysta y en el 0.3% (2/675) de los pacientes que recibieron placebo. Se informó un suicidio en un paciente que recibió 10 mg/kg de Benlysta (y uno se informó en un paciente que recibió 1 mg/kg de Benlysta); No hubo informes en pacientes que recibieron placebo.

En un estudio aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, posterior a la comercialización con Benlysta 10 mg/kg administrado por vía intravenosa, se informaron eventos psiquiátricos serios en el 1.0% (20/2002) de los pacientes que recibieron Benlysta y el 0.3% (6/2001) de pacientes que recibieron placebo. Se notificó depresión seria en el 0.3% (7/2002) de los pacientes que recibieron Benlysta y en <0.1% (1/2001) que recibieron placebo. La incidencia global de ideación o conducta suicida grave o autolesión sin intención suicida fue del 0.7% (15/2002) en el grupo Benlysta y del 0.2% (5/2001) en el grupo placebo. En la Escala de Clasificación de Severidad de Suicidio de Columbia (SSRS-C), el 2.4% (48/1974) de los pacientes que recibieron Benlysta informaron de una ideación o comportamiento suicida en comparación con el 2.0% (39/1988) de los pacientes que recibieron placebo. No se reportó suicidio en ninguno de los grupos.

Los estudios intravenosos no excluyeron a pacientes con antecedentes de trastornos psiquiátricos.

En el estudio clínico subcutáneo, que excluyó a pacientes con antecedentes de trastornos psiquiátricos, se informaron eventos psiquiátricos serios en el 0.2% (1/556) de los pacientes que recibieron Benlysta y en ningún paciente que recibió placebo. No hubo eventos serios relacionados con la depresión ni se informaron suicidios en ninguno de los grupos. En la C SSRS, el 1.3% (7/554) de los pacientes que recibieron Benlysta informaron de una ideación o comportamiento suicida y el 0.7% (2/277) de los pacientes que recibieron placebo.

#### Interacciones:

No se han realizado estudios de interacción farmacológica con Benlysta.

En estudios clínicos realizados en pacientes con SLE, la administración concomitante de mofetil micofenolato, azatioprina, hidroxicloroquina, metotrexato, medicamentos antiinflamatorios no esteroideos, aspirina e inhibidores de la HMG CoA reductasa, no tuvo un efecto significativo en las exposiciones a belimumab.

Vía de administración: Intravenosa

#### Dosificación y Grupo etario:

Debe considerarse la discontinuación del tratamiento con Benlysta si no hay mejoría en el control de la enfermedad después de 6 meses de tratamiento.

Benlysta se administra por vía intravenosa mediante infusión, y debe reconstituirse y diluirse antes de la administración.

Benlysta debe ser administrado por un profesional entrenado en el tratamiento de reacciones de hipersensibilidad incluyendo la anafilaxia.

Benlysta debe administrarse en infusión durante un periodo de 1 hora.

Benlysta no debe administrarse como push o bolo intravenoso.

La velocidad de infusión puede disminuirse o interrumpirse si el paciente desarrolla una reacción a la infusión. La infusión debe suspenderse inmediatamente si el paciente experimenta una reacción adversa potencialmente mortal.

Acta No. 16 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Se debe monitorear a los pacientes durante y por un periodo apropiado después de la administración de Benlysta.

Premedicación en pacientes con alergias

Puede administrarse premedicación con un antihistamínico oral, con o sin un antipirético, antes de la infusión de Benlysta.

Adultos

El régimen de dosificación recomendado es de 10 mg/kg los días 0, 14 y 28, y posteriormente en intervalos de 4 semanas.

Niños

Benlysta no ha sido estudiado en pacientes menores de 18 años de edad. No existen datos acerca de la seguridad y eficacia de Benlysta en este grupo de edad.

Pacientes de edad avanzada

Aunque los datos son limitados, no se recomienda ajustar la dosis

Insuficiencia renal

No se han realizado estudios formales de Benlysta en pacientes con insuficiencia renal.

Benlysta ha sido estudiado en un número limitado de pacientes con SLE con insuficiencia renal. No se requiere ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal

Insuficiencia hepática

No se han realizado estudios formales de Benlysta en pacientes con insuficiencia hepática.

Sin embargo, no es probable que los pacientes con insuficiencia hepática requieran modificaciones de la dosis

Condición de venta: Venta con fórmula médica

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

- Evaluación farmacológica
- Inserto versión GDS15-IP12 allegado mediante radicado No. 20191121755
- Información para prescribir versión GDS15-IP12 allegado mediante radicado No. 20191121755

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

En cuanto al plan de gestión de riesgos (PGR) se requiere:

- Revisada la versión 29 del PGR, Se evidencia que el PGR allegado en el dossier tiene como título "plan de gestión de riesgos para la Unión Europea", adicionalmente, la información consignada en el formato de presentación acerca del PGR no coincide con lo contenido en el documento del dossier. De acuerdo a lo anterior, se debe aclarar cuál es el plan de gestión de riesgos que se aplicará en Colombia y corregir la información para que coincida lo referido en el formato de presentación con el contenido del documento del dossier.

Acta No. 16 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- En el PGR se proponen cuestionarios específicos de seguimiento a reacciones de hipersensibilidad, infusión o reacciones sistémicas relacionadas con la inyección y para leucoencefalopatía multifocal progresiva, se debe aclarar si estos cuestionarios se aplicarán en Colombia y de ser así se deben allegar los documentos en español para su evaluación.

### 3.6.6 BENLYSTA 120 MG POLVO LIOFILIZADO CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA INFUSIÓN

Expediente : 20048122  
Radicado : 20191121806 / 20191134307  
Fecha : 16/07/2019  
Interesado : GlaxoSmithKline Colombia S.A.

Composición:  
Cada vial (1.5 mL) contiene 120mg de Belimumab

Forma farmacéutica: Polvo liofilizado concentrado para solución para infusión

#### Indicaciones:

Benlysta está indicado como terapia complementaria en pacientes adultos con lupus eritematoso sistémico (LES) con anticuerpos positivos, con un alto grado de actividad de la enfermedad (por ejemplo, anticuerpos antiDNA de doble cadena positivos y bajo complemento), a pesar del tratamiento estándar y que no presente nefritis activa severa o lupus activo severo del sistema nervioso central.

#### Contraindicaciones:

Benlysta está contraindicado en pacientes que han demostrado anafilaxia a Benlysta.

#### Precauciones y advertencias:

Uso concomitante con tratamientos dirigidos a las células B y ciclofosfamida

No se ha estudiado Benlysta en combinación con otros tratamientos dirigidos a las células B o con ciclofosfamida intravenosa. Se debe tener precaución si se coadministra Benlysta con otros tratamientos dirigidos a las células B o con ciclofosfamida.

#### Hipersensibilidad y reacciones a la infusión

La administración de Benlysta puede ocasionar reacciones de hipersensibilidad y a la infusión que pueden ser graves y pueden ser fatales. En caso de que se presente una reacción grave, debe interrumpirse la administración de Benlysta y administrarse un tratamiento médico apropiado. Los pacientes con historia de múltiples alergias a medicamentos o hipersensibilidad significativa pueden estar en mayor riesgo.

Puede administrarse premedicación con un antihistamínico oral, con o sin un antipirético, antes de la infusión de Benlysta. Hay insuficiente evidencia para determinar si la premedicación disminuye la frecuencia o gravedad de las reacciones a la infusión. En estudios clínicos, las reacciones serias de hipersensibilidad y a la infusión afectaron a menos de 1% de los pacientes, e incluyeron reacción anafiláctica, bradicardia, hipotensión, angioedema y disnea. Las reacciones a la infusión ocurrieron con mayor frecuencia en los dos primeros días de infusión y tendieron a disminuir con las infusiones subsiguientes. Por lo tanto, se debe monitorear a los pacientes durante y por un periodo apropiado después de la

Acta No. 16 de 2019 SEMNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



administración de Benlysta. Los pacientes tratados con Benlysta deben ser prevenidos de los riesgos potenciales, los signos y síntomas de tales reacciones, y de la importancia de buscar inmediatamente atención médica. Se han observado e incluido reacciones y síntomas no agudos de hipersensibilidad retardada tales como exantema, náusea, fatiga, mialgia, cefalea, y edema facial.

#### Riesgo de infecciones

Como con otros agentes inmunomoduladores, el mecanismo de acción de Benlysta puede aumentar el riesgo de desarrollar infecciones. Se han reportado infecciones graves, incluyendo casos fatales, en pacientes con SLE recibiendo terapia inmunosupresora, incluyendo Benlysta. Los pacientes que desarrollen una infección al estar bajo tratamiento con Benlysta, deben ser monitoreados estrechamente, y debe considerarse la suspensión del inmunosupresor. Los médicos deben tener precaución al considerar el uso de Benlysta en pacientes con infecciones crónicas.

#### Depresión y suicidio

En estudios clínicos controlados intravenosos y subcutáneos, los trastornos psiquiátricos (depresión, ideación y comportamiento suicida) se informaron con mayor frecuencia en pacientes que recibieron Benlysta, incluido un suicidio en un paciente que recibió 10 mg/kg y un suicidio en un paciente que recibió 1 mg/kg. Los médicos deben evaluar cuidadosamente el riesgo de depresión y suicidio considerando el historial médico del paciente y el estado psiquiátrico actual antes del tratamiento con Benlysta, y continuar monitoreando a los pacientes durante el tratamiento. Los médicos deben aconsejar a los pacientes (y cuidadores cuando corresponda) que se pongan en contacto con su proveedor de atención médica acerca de síntomas psiquiátricos nuevos o que empeoren. El riesgo y el beneficio de continuar el tratamiento con Benlysta deben evaluarse cuidadosamente en los pacientes que desarrollan tales síntomas.

#### Leucoencefalopatía multifocal progresiva (PML por sus siglas en inglés)

La leucoencefalopatía multifocal progresiva (PML) resultante en deficiencias neurológicas, incluyendo casos fatales, ha sido reportada en pacientes con SLE que han recibido terapia inmunosupresora, incluyendo Benlysta. El diagnóstico de PML debe ser considerado en cualquier paciente con aparición nueva de signos o síntomas de deterioro neurológico. El paciente debe remitirse a un neurólogo o al especialista apropiado para su evaluación y si se confirma el diagnóstico de leucoencefalopatía multifocal progresiva, debe considerarse el suspender la terapia inmunosupresora, incluyendo Benlysta.

Por esta razón, el médico debe informar al paciente que la PML es una condición cerebral seria que amenaza la vida y que la posibilidad de adquirir PML puede ser mayor si el paciente es tratado con medicamentos que debiliten su sistema inmune incluyendo Belimumab. El médico debe recomendar al paciente que le informe inmediatamente si tiene pérdida de memoria, dificultad para pensar, hablar y/o caminar, pérdida de visión o problemas similares.

#### Riesgo de malignidades

Como con otros agentes inmunomoduladores, el mecanismo de acción de Benlysta puede aumentar el riesgo potencial de desarrollar malignidades. En estudios clínicos, no se observó diferencia alguna en la tasa de malignidades entre los grupos tratados con Benlysta y los grupos tratados con placebo.

#### Inmunización

Acta No. 16 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

No se deben administrar vacunas con microorganismos vivos 30 días antes, o de manera concurrente con Benlysta, ya que no se ha establecido su seguridad clínica. No hay datos disponibles acerca de la transmisión secundaria de infección de personas que reciben vacunas con microorganismos vivos a pacientes que están recibiendo Benlysta.

Debido a su mecanismo de acción, Benlysta puede interferir con la respuesta a las inmunizaciones.

Sin embargo, en un estudio para evaluar la respuesta a una vacuna 23 valente neumocócica, las respuestas globales inmunológicas a los diferentes serotipos fueron similares en pacientes con SLE recibiendo belimumab comparado con aquellos no recibiendo tratamiento en el momento de la vacunación.

Existen datos limitados que sugieren que Benlysta no afecta significativamente la capacidad de mantener una respuesta inmune protectora a las inmunizaciones recibidas antes de la administración de Benlysta.

Reacciones adversas:  
Se ha evaluado la seguridad de Benlysta en pacientes con SLE en tres estudios controlados con placebo y administración intravenosa pre-registro, un estudio controlado con placebo y administración subcutánea, y un estudio intravenoso post-comercialización controlado con placebo.

Los datos descritos a continuación reflejan la exposición a Benlysta (10 mg/kg por vía intravenosa durante un periodo de 1 hora los días 0, 14, 28, y luego cada 28 días durante 52 semanas) en 674 pacientes con SLE, incluyendo 472 expuestos hasta por 52 semanas y 556 pacientes expuestos a 200 mg de belimumab subcutáneo una vez a la semana durante 52 semanas. La información de seguridad presentada incluye datos posteriores a la semana 52 de algunos pacientes. También se incluye información de los reportes postmercadeo.

La mayoría de los pacientes también recibieron uno o más de los siguientes tratamientos concomitantes para el SLE: corticoesteroides, agentes inmunomoduladores, anti-maláricos, antiinflamatorios no esteroideos. Las reacciones adversas están listadas abajo por clase de sistema orgánico corporal MedDRA y por frecuencia. Las categorías de frecuencia utilizadas son:

- Muy común ≥ 1 en 10
- Común ≥ 1 en 100 y < 1 en 10
- No común ≥ 1 en 1,000 y < 1 en 100

| SOC según el MedDRA           | Muy común:  | Común:                          | No común:                                  |
|-------------------------------|-------------|---------------------------------|--------------------------------------------|
| Infecciones e infestaciones   | Infecciones |                                 |                                            |
| Trastornos del sistema inmune |             | Reacción de hipersensibilidad * | Reacción anafiláctica<br>Angioedema        |
| Trastornos psiquiátricos      |             | Depresión                       | Ideación suicida<br>Comportamiento suicida |

Acta No. 16 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

|                                                      |  |                                                                 |                       |
|------------------------------------------------------|--|-----------------------------------------------------------------|-----------------------|
| Trastornos de piel y el tejido subcutáneo            |  |                                                                 | Exantema<br>Urticaria |
| Trastornos generales y en el sitio de administración |  | Pirexia<br>Reacciones sistémicas relacionadas con la Infusión * |                       |

\* “Reacción de hipersensibilidad” considera un grupo de términos, incluyendo anafilaxia, que se puede manifestar como diferentes síntomas incluyendo hipotensión, angioedema, urticaria o exantema, prurito, y disnea. “Reacción relacionada con la Infusión” considera un grupo de términos y puede manifestarse con diferentes síntomas incluyendo bradicardia, mialgia, cefalea, exantema, urticaria, fiebre, hipotensión, hipertensión, mareo, y artralgia. Debido a la similitud de signos y síntomas, no es posible distinguir entre reacciones de hipersensibilidad y reacciones relacionadas con la infusión en todos los casos.

Reacciones de hipersensibilidad: En 0.4% de los pacientes se reportaron reacciones de hipersensibilidad clínicamente significativas con Benlysta, las cuales requirieron la suspensión permanente del tratamiento. Estas reacciones generalmente se observaron el día de la infusión, y pacientes con una historia de múltiples alergias a medicamentos o reacciones de hipersensibilidad significativas pueden estar en un mayor riesgo. Después de la infusión de tratamiento apropiado, se han observado retrasos de varias horas en la presentación de reacciones de hipersensibilidad agudas, e incluso recurrencia de reacciones clínicamente significativas después de una resolución inicial de síntomas. Se han observado e incluido reacciones y síntomas no agudos de hipersensibilidad retardada tales como exantema, náusea, fatiga, mialgia, cefalea, y edema facial.

Infecciones: En estudios clínicos, la incidencia global de infecciones fue de 70% en el grupo recibiendo belimumab y 67% en el grupo recibiendo placebo. Infecciones que ocurrieron en al menos 3% de los pacientes recibiendo belimumab y al menos 1% más frecuentemente que los pacientes recibiendo placebo, fueron nasofaringitis, bronquitis, faringitis, cistitis, y gastroenteritis viral. Infecciones serias ocurrieron en 5% de los pacientes recibiendo tanto belimumab o placebo; infecciones oportunistas graves significaron <1% y 0% de ellas, respectivamente. Algunas infecciones fueron graves o fatales.

Trastornos psiquiátricos: en los estudios clínicos intravenosos pre-registro, se informaron eventos psiquiátricos serios en el 1.2% (8/674) de pacientes que recibieron Benlysta 10 mg/kg y el 0.4% (3/675) de los pacientes que recibieron placebo. Se notificó depresión seria en el 0.6% (4/674) de los pacientes que recibieron 10 mg/kg de Benlysta y en el 0.3% (2/675) de los pacientes que recibieron placebo. Se informó un suicidio en un paciente que recibió 10 mg/kg de Benlysta (y uno se informó en un paciente que recibió 1 mg/kg de Benlysta); No hubo informes en pacientes que recibieron placebo.

En un estudio aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, posterior a la comercialización con Benlysta 10 mg/kg administrado por vía intravenosa, se informaron eventos psiquiátricos serios en el 1.0% (20/2002) de los pacientes que recibieron Benlysta y el 0.3% (6/2001) de pacientes que recibieron placebo. Se notificó depresión seria en el 0.3% (7/2002) de los pacientes que recibieron Benlysta y en <0.1% (1/2001) que recibieron placebo. La incidencia global de ideación o conducta suicida grave o autolesión sin intención suicida fue del 0.7% (15/2002) en el grupo Benlysta y del 0.2% (5/2001) en el grupo placebo. En la Escala de Clasificación de Severidad de Suicidio de Columbia (SSRS-C), el 2.4% (48/1974) de los pacientes que recibieron Benlysta informaron de una ideación o comportamiento suicida en comparación con el 2.0% (39/1988) de los pacientes que recibieron placebo. No se reportó suicidio en ninguno de los grupos.



Los estudios intravenosos no excluyeron a pacientes con antecedentes de trastornos psiquiátricos.

En el estudio clínico subcutáneo, que excluyó a pacientes con antecedentes de trastornos psiquiátricos, se informaron eventos psiquiátricos serios en el 0.2% (1/556) de los pacientes que recibieron Benlysta y en ningún paciente que recibió placebo. No hubo eventos serios relacionados con la depresión ni se informaron suicidios en ninguno de los grupos. En la C SSRS, el 1.3% (7/554) de los pacientes que recibieron Benlysta informaron de una ideación o comportamiento suicida y el 0.7% (2/277) de los pacientes que recibieron placebo.

#### Interacciones:

No se han realizado estudios de interacción farmacológica con Benlysta.

En estudios clínicos realizados en pacientes con SLE, la administración concomitante de mofetil micofenolato, azatioprina, hidroxicloroquina, metotrexato, medicamentos antiinflamatorios no esteroideos, aspirina e inhibidores de la HMG CoA reductasa, no tuvo un efecto significativo en las exposiciones a belimumab.

Vía de administración: Intravenosa

#### Dosificación y Grupo etario:

Debe considerarse la discontinuación del tratamiento con Benlysta si no hay mejoría en el control de la enfermedad después de 6 meses de tratamiento.

Benlysta se administra por vía intravenosa mediante infusión, y debe reconstituirse y diluirse antes de la administración.

Benlysta debe ser administrado por un profesional entrenado en el tratamiento de reacciones de hipersensibilidad incluyendo la anafilaxia.

Benlysta debe administrarse en infusión durante un periodo de 1 hora.

Benlysta no debe administrarse como push o bolo intravenoso.

La velocidad de infusión puede disminuirse o interrumpirse si el paciente desarrolla una reacción a la infusión. La infusión debe suspenderse inmediatamente si el paciente experimenta una reacción adversa potencialmente mortal.

Se debe monitorear a los pacientes durante y por un periodo apropiado después de la administración de Benlysta.

#### Premedicación en pacientes con alergias

Puede administrarse premedicación con un antihistamínico oral, con o sin un antipirético, antes de la infusión de Benlysta.

#### Adultos

El régimen de dosificación recomendado es de 10 mg/kg los días 0, 14 y 28, y posteriormente en intervalos de 4 semanas.

#### Niños

Benlysta no ha sido estudiado en pacientes menores de 18 años de edad. No existen datos acerca de la seguridad y eficacia de Benlysta en este grupo de edad.

#### Pacientes de edad avanzada

Aunque los datos son limitados, no se recomienda ajustar la dosis.

#### Insuficiencia renal

No se han realizado estudios formales de Benlysta en pacientes con insuficiencia renal.

Benlysta ha sido estudiado en un número limitado de pacientes con SLE con insuficiencia renal. No se requiere ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal.

#### Insuficiencia hepática

No se han realizado estudios formales de Benlysta en pacientes con insuficiencia hepática. Sin embargo, no es probable que los pacientes con insuficiencia hepática requieran modificaciones de la dosis.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

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

- Evaluación farmacológica
- Inserto versión GDS15-IP12 allegado mediante radicado No. 20191121806
- Información para prescribir versión GDS15-IP12 allegado mediante radicado No. 20191121806

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

En cuanto al plan de gestión de riesgos (PGR) se requiere:

- Revisada la versión 29 del PGR, se evidencia que el PGR allegado en el dossier tiene como título "plan de gestión de riesgos para la unión europea", adicionalmente, la información consignada en el formato de presentación acerca del PGR no coincide con lo contenido en el documento del dossier. De acuerdo a lo anterior, se debe aclarar cuál es el plan de gestión de riesgos que se aplicará en Colombia y corregir la información para que coincida lo referido en el formato de presentación con el contenido del documento del dossier.
- En el PGR se proponen cuestionarios específicos de seguimiento a reacciones de hipersensibilidad, infusión o reacciones sistémicas relacionadas con la inyección y para leucoencefalopatía multifocal progresiva, se debe aclarar si estos cuestionarios se aplicarán en Colombia y de ser así se deben allegar los documentos en español para su evaluación.

**3.6.7                    TETRAXIM®**

Expediente        : 19933276  
Radicado         : 20181260800 / 20191116446 / 20191148645  
Fecha             : 02/08/2019  
Interesado        : Sanofi Aventis de Colombia S.A.

Composición:  
Cada 0,5mL de suspensión contiene 30 IU de Toxoide difteria modificado, 40 IU de Toxoide tetánico purificado, 25 µg de Toxoide pertusico purificado adsorbido, 25 µg de Hemaglutinina filamentosa purificada adsorbida, 40 U de Virus de poliomielitis inactivado tipo 1, 8 U de Virus de poliomielitis inactivado tipo 2, 32 U de Virus de poliomielitis inactivado tipo 3.

Forma farmacéutica:  
Suspensiones

Indicaciones:

Acta No. 16 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Recomendaciones francesas en conformidad con la autorización de comercialización con fecha 30 de enero de 2015

Esta vacuna está indicada para la prevención conjunta de la difteria, el tétanos, la tos ferina y la poliomielitis:

- Como primovacunación en los lactantes a partir de los 2 meses de edad
- Como refuerzo a los 11 meses de edad
- Como refuerzo a los 6 años de edad
- Como refuerzo a los 6 años de edad
- Como refuerzo entre 11 y 13 años de edad para niños que no recibieron una vacuna que contiene la valencia pertusica en concentración normal (aP) a la edad de 6 años.

Previas recomendaciones francesas (en conformidad con la autorización de comercialización con fecha 17 de marzo de 2011). Estas recomendaciones quedan de acuerdo con la posición de Sanofi Pasteur (CCDS)

Esta vacuna está indicada para la prevención conjunta de la difteria, el tétanos, la tos ferina y la poliomielitis:

- Como primovacunación en los lactantes a partir de los 2 meses de edad,
- Como dosis de refuerzo, un año después de la primovacunación durante el segundo año de vida

Como refuerzo entre los 5 y los 13 años de edad, siguiendo las recomendaciones oficiales.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad a:

- Los activos de Tetraxim
- A cualquiera de los excipientes
- Glutaraldehído, neomicina, estreptomina, o polimixina B (utilizado durante el proceso de fabricación y que puede estar presente como trazas)
- A una vacuna pertussica (celulosa acelular o completa)

Reacción potencialmente mortal después de la administración previa de la misma vacuna o una vacuna que contenga las mismas sustancias.

La vacunación debe posponerse en caso de enfermedad febril o aguda.

Encefalopatía evolutiva.

Encefalopatía dentro de los 7 días de la administración de una dosis previa de cualquier vacuna que contenga antígenos de tos ferina (vacunas de tos ferina de células completas o acelulares).

Precauciones y advertencias:

La inmunogenicidad de Tetraxim puede verse reducida por un tratamiento inmunosupresor o un estado de inmunodeficiencia. Por lo tanto, se recomienda esperar hasta el final del tratamiento o de la enfermedad para vacunar. Sin embargo, la vacunación de los sujetos que presentan una inmunosupresión crónica, como una infección por el VIH, sí está recomendada incluso si la respuesta inmune puede ser limitada.

En aquellos sujetos que presenten un síndrome de Guillan-Barré o una neuropatía del plexo braquial tras la administración anterior de una vacuna que contenga toxoide tetánico, la decisión de vacunar con una vacuna que contenga toxoide tetánico deberá basarse en la evaluación cuidadosa de los posibles beneficios y riesgos que conlleva la continuación de esta vacunación. La vacunación normalmente está justificada en los niños pequeños que no

Acta No. 16 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



hayan completado el programa de primovacunación (es decir con menos de tres dosis administradas).

No inyectar por vía intravascular. Asegurarse de que la aguja no penetre en un vaso sanguíneo

No inyectar por vía intradérmica

Al igual que con todas las vacunas inyectables, Tetraxim debe administrarse con precaución en caso de trombocitopenia o de trastornos de coagulación, ya que la inyección intramuscular podría provocar una hemorragia en estos sujetos

La vacunación debe ir precedida por la investigación de antecedentes médicos (especialmente respecto a las vacunaciones anteriores y a los eventos adversos que hayan podido haberse presentado) y de un examen clínico.

Si se informa alguno de los eventos siguientes asociados cronológicamente con la administración de la vacuna, deberá evaluarse cuidadosamente la decisión de administrar otras dosis de vacuna que contengan un componente pertussis:

- Fiebre  $\geq 40^{\circ}\text{C}$  en las 48 horas siguientes, sin ninguna otra causa que la justifique
- Síncope o estado que recuerde una situación de "shock" con algún episodio de hipotonía - hiporreactividad en las 48 horas siguientes a la vacunación
- Llanto persistente e inconsolable  $\geq 3$  horas de duración, que aparece en las 48 horas siguientes a la vacunación
- Convulsiones con o sin fiebre, que aparecen en los 3 días siguientes a la vacunación.

Los antecedentes de convulsiones febriles no relacionadas con una inyección de vacuna anterior no constituyen en sí mismos una contraindicación para la vacunación.

En ese caso, es fundamental vigilar la temperatura durante las 48 horas siguientes a la vacunación y administrar con regularidad un tratamiento antipirético durante 48 horas

Los antecedentes de convulsiones no febriles y no relacionadas con una inyección vacuna anterior deberán ponerse en conocimiento de un especialista antes de administrar cualquier vacuna.

En caso de reacciones edematosas de los miembros inferiores aparecidas tras la inyección de una vacuna que contiene el componente *Haemophilus influenzae* tipo b, la administración de las dos vacunas, la vacuna contra la difteria, el tétanos, la tos ferina, la poliomielitis y la vacuna contra el *Haemophilus influenzae* tipo b conjugada deberá realizarse en dos lugares distintos del cuerpo y en días diferentes.

Al igual que con todas las vacunas inyectables, debe disponerse de un tratamiento médico apropiado e inmediato y vigilar al sujeto en el caso raro de que aparezca una reacción anafiláctica después de la administración de la vacuna.

Debe tenerse muy en cuenta el riesgo potencial de apnea y la necesidad de vigilancia respiratoria durante 48-72 horas cuando se administren las dosis de primovacunación en los muy prematuros (nacidos  $\leq 28$  semanas de embarazo) y particularmente aquéllos que tienen antecedentes de inmadurez respiratoria. Debido al beneficio considerable de la vacunación en estos lactantes, la administración no debe suspenderse ni aplazarse.

Reacciones adversas:

a) Resumen del perfil de tolerancia



En los estudios clínicos en niños que recibieron Tetraxim en primovacuna, sola o combinada con la vacuna Act-HIB, las reacciones más frecuentes informadas son las reacciones locales en el lugar de la inyección, llanto anormal, pérdida de apetito e irritabilidad.

Estos signos y síntomas aparecen normalmente durante las 48 horas siguientes a la vacunación y pueden prolongarse entre 48 y 72 horas. Desaparecen espontáneamente sin tratamiento específico.

La frecuencia de las reacciones en el lugar de la inyección tiende a aumentar con la vacuna de refuerzo respecto a la frecuencia observada en la primovacuna.

El perfil de tolerancia de Tetraxim no varía significativamente según el grupo de edad. Sin embargo, algunas reacciones (mialgias, malestar, dolores de cabeza) son específicas a los niños de 2 o más años.

b) Resumen estructurado de las reacciones adversas

Las reacciones adversas se clasifican por su frecuencia según la convención siguiente:

Muy frecuentes  $\geq 1/10$

Frecuentes  $\geq 1/100$  y  $< 1/10$

Poco frecuentes  $\geq 1/1000$  y  $< 1/100$

Raras  $\geq 1/10\ 000$  y  $< 1/1000$

Muy raras:  $< 1/10\ 000$

Frecuencia indeterminada. No puede estimarse según los datos disponibles.

Según las notificaciones espontáneas, se han informado muy raramente algunas reacciones adversas debidas al uso de Tetraxim. Dado que estas reacciones se han informado de forma voluntaria por una población de tamaño no determinado, no siempre es posible estimar su frecuencia de forma fiable o establecer una relación causal con la exposición a la vacuna. Por lo tanto, estas reacciones adversas se clasifican dentro de la categoría de frecuencia "indeterminada".

Trastornos de la sangre y del sistema linfático

Reacciones de frecuencia indeterminada

- Linfadenopatía.

Trastornos del sistema inmunológico

Reacciones de frecuencia indeterminada

- Reacciones de hipersensibilidad inmediatas como edema facial, angioedema o edema de Quincke, reacciones anafilácticas

Trastornos del metabolismo y nutrición

Reacciones muy frecuentes

- Pérdida de apetito.

Trastornos psiquiátricos

Reacciones muy frecuentes

- Nerviosismo, irritabilidad
- Llanto anormal.

Reacciones frecuentes

- Insomnio, trastornos del sueño

Reacciones poco frecuentes

- Llanto inconsolable y prolongado

Trastornos del sistema nervioso

Reacciones muy frecuentes

- Somnolencia
- Dolor de cabeza

Acta No. 16 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Reacciones de frecuencia indeterminada

- Convulsiones con o sin fiebre
- Síncope.

Trastornos gastrointestinales

Reacciones muy frecuentes

- Vómitos

Reacciones frecuentes

- Diarrea.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Reacciones de frecuencia indeterminada

- Erupciones cutáneas, eritema y urticana.

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo

Reacciones muy frecuentes

- Mialgia.

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración

Reacciones muy frecuentes

- Eritema en el lugar de la inyección.
- Dolor en el lugar de la inyección.
- Edema en el lugar de la inyección
- Fiebre  $\geq 38^{\circ}\text{C}$ .
- Malestar.

Reacciones frecuentes

- Induración en el lugar de la inyección.

Reacciones poco frecuentes

- Enrojecimiento y edema  $\geq 5$  cm en el lugar de la inyección.
- Fiebre  $\geq 39^{\circ}\text{C}$ .

Reacciones raras

- Fiebre  $> 40^{\circ}\text{C}$

Reacciones de frecuencia indeterminada

- Reacciones importantes en el lugar de la inyección (más de 50 mm), incluido un edema del miembro que puede extenderse desde el lugar de la inyección a cualquiera de las articulaciones adyacentes. Estas reacciones aparecen de 24 a 72 horas tras la vacunación y pueden asociarse a síntomas tales como entema, calor, sensibilidad o dolor en el lugar de la inyección. Desaparecen espontáneamente entre los 3 y los 5 días. El riesgo parece estar relacionado con el número de dosis previas de vacuna que contenían la valencia pertúsica acelular, con un riesgo mayor tras la 4ª y la 5ª dosis.

- Se han informado episodios de hipotonia-hiporreactividad tras la administración de vacunas que contenían la valencia pertúsica.

- Pueden aparecer reacciones edematosas en uno o en los dos miembros inferiores después de la vacunación con una vacuna que contiene la valencia Haemophilus influenzae tipo b conjugada. Estas reacciones aparecen principalmente después de la primovacuna en las primeras horas siguientes a la vacunación y desaparecen sin secuelas en 24 horas. Estas reacciones pueden estar acompañadas de cianosis, eritema, púrpura transitoria y llanto grave. Estas reacciones pueden observarse si Tetraxim se administra de forma simultánea con la vacuna contra Haemophilus

- Influenzae tipo b conjugada.

- Reacciones adversas potenciales (es decir, que no han sido informados directamente con Tetraxim sino con otras vacunas que contenían uno o varios de los elementos antigénicos de Tetraxim).

- Síndrome de Guillain-Barré y neuropatía del plexo braquial tras la administración de una vacuna que contenga el toxoide tetánico.

Acta No. 16 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



**Interacciones:**

Esta vacuna puede administrarse simultáneamente con las vacunas M-M-RVAXPRO o HBVAXPRO pero en dos lugares separados.

Esta vacuna puede asociarse o combinarse con la vacuna contra la Haemophilus influenzae tipo b conjugada (Act-HIB).

Vía de administración: Intramuscular

**Dosificación y Grupo etario:**

-Recomendaciones francesas en conformidad con la autorización de comercialización con fecha 30 de enero de 2015

Esta vacuna está indicada para la prevención conjunta de la difteria, el tétanos, la tos ferina y la poliomielitis:

- Como primovacunación en los lactantes a partir de los 2 meses de edad
- Como refuerzo a los 11 meses de edad
- Como refuerzo a los 6 años de edad
- Como refuerzo a los 6 años de edad
- Como refuerzo entre 11 y 13 años de edad para niños que no recibieron una vacuna que contiene la valencia pertusica en concentración normal (aP) a la edad de 6 años.

-Previas recomendaciones francesas (en conformidad con la autorización de comercialización con fecha 17 de marzo de 2011). Estas recomendaciones quedan de acuerdo con la posición de Sanofi Pasteur (CCDS)

Esta vacuna está indicada para la prevención conjunta de la difteria, el tétanos, la tos ferina y la poliomielitis:

- Como primovacunación en los lactantes a partir de los 2 meses de edad,
- Como dosis de refuerzo, un año después de la primovacunación durante el segundo año de vida
- Como refuerzo entre los 5 y los 13 años de edad, siguiendo las recomendaciones oficiales.

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. 2019005574 emitido mediante Acta No. 04 de 2019, numeral 3.6.1, 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. 20181260800
- Información para prescribir allegado mediante radicado No. 20181260800
- Resumen de características del producto mediante radicado No. 20181260800

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada por el interesado y dado que presentó respuesta satisfactoria a los requerimientos emitidos en el Acta No. 04 de 2019, numeral 3.6.1., 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:**

Acta No. 16 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Cada 0,5mL de suspensión contiene 30 IU de Toxoide difteria modificado, 40 IU de Toxoide tetánico purificado, 25 µg de Toxoide pertusico purificado adsorbido, 25 µg de Hemaglutinina filamentosa purificada adsorbida, 40 U de Virus de poliomielitis inactivado tipo 1, 8 U de Virus de poliomielitis inactivado tipo 2, 32 U de Virus de poliomielitis inactivado tipo 3.

**Forma farmacéutica:**  
**Suspensiones**

**Indicaciones:**

Esta vacuna está indicada para la prevención conjunta de la difteria, el tétanos, la tos ferina y la poliomielitis:

- Como primovacunación en los lactantes a partir de los 2 meses de edad
- Como refuerzo a los 11 meses de edad
- Como refuerzo a los 6 años de edad
- Como refuerzo a los 6 años de edad
- Como refuerzo entre 11 y 13 años de edad para niños que no recibieron una vacuna que contiene la valencia pertusica en concentración normal (aP) a la edad de 6 años.

Previas recomendaciones francesas (en conformidad con la autorización de comercialización con fecha 17 de marzo de 2011). Estas recomendaciones quedan de acuerdo con la posición de Sanofi Pasteur (CCDS)

Esta vacuna está indicada para la prevención conjunta de la difteria, el tétanos, la tos ferina y la poliomielitis:

- Como primovacunación en los lactantes a partir de los 2 meses de edad,
- Como dosis de refuerzo, un año después de la primovacunación durante el segundo año de vida

Como refuerzo entre los 5 y los 13 años de edad, siguiendo las recomendaciones oficiales.

**Contraindicaciones:**  
**Hipersensibilidad a:**

- Los activos de Tetraxim
- A cualquiera de los excipientes
- Glutaraldehído, neomicina, estreptomina, o polimixina B (utilizado durante el proceso de fabricación y que puede estar presente como trazas)
- A una vacuna pertussica (celulosa acelular o completa)

Reacción potencialmente mortal después de la administración previa de la misma vacuna o una vacuna que contenga las mismas sustancias.

La vacunación debe posponerse en caso de enfermedad febril o aguda.

Encefalopatía evolutiva.

Encefalopatía dentro de los 7 días de la administración de una dosis previa de cualquier vacuna que contenga antígenos de tos ferina (vacunas de tos ferina de células completas o acelulares).

**Precauciones y advertencias:**



La inmunogenicidad de Tetraxim puede verse reducida por un tratamiento inmunosupresor o un estado de inmunodeficiencia. Por lo tanto, se recomienda esperar hasta el final del tratamiento o de la enfermedad para vacunar. Sin embargo, la vacunación de los sujetos que presentan una inmunosupresión crónica, como una infección por el VIH, sí está recomendada incluso si la respuesta inmune puede ser limitada.

En aquellos sujetos que presenten un síndrome de Guillan-Barré o una neuropatía del plexo braquial tras la administración anterior de una vacuna que contenga toxoide tetánico, la decisión de vacunar con una vacuna que contenga toxoide tetánico deberá basarse en la evaluación cuidadosa de los posibles beneficios y riesgos que conlleva la continuación de esta vacunación. La vacunación normalmente está justificada en los niños pequeños que no hayan completado el programa de primovacunación (es decir con menos de tres dosis administradas).

No inyectar por vía intravascular. Asegurarse de que la aguja no penetre en un vaso sanguíneo

No inyectar por vía intradérmica

Al igual que con todas las vacunas inyectables, Tetraxim debe administrarse con precaución en caso de trombocitopenia o de trastornos de coagulación, ya que la inyección intramuscular podría provocar una hemorragia en estos sujetos

La vacunación debe ir precedida por la investigación de antecedentes médicos (especialmente respecto a las vacunaciones anteriores y a los eventos adversos que hayan podido haberse presentado) y de un examen clínico.

Si se informa alguno de los eventos siguientes asociados cronológicamente con la administración de la vacuna, deberá evaluarse cuidadosamente la decisión de administrar otras dosis de vacuna que contengan un componente pertussis:

- Fiebre  $\geq 40^{\circ}\text{C}$  en las 48 horas siguientes, sin ninguna otra causa que la justifique
- Síncope o estado que recuerde una situación de "shock" con algún episodio de hipotonía - hiporreactividad en las 48 horas siguientes a la vacunación
- Llanto persistente e inconsolable  $\geq 3$  horas de duración, que aparece en las 48 horas siguientes a la vacunación
- Convulsiones con o sin fiebre, que aparecen en los 3 días siguientes a la vacunación.

Los antecedentes de convulsiones febriles no relacionadas con una inyección de vacuna anterior no constituyen en sí mismos una contraindicación para la vacunación. En ese caso, es fundamental vigilar la temperatura durante las 48 horas siguientes a la vacunación y administrar con regularidad un tratamiento antipirético durante 48 horas. Los antecedentes de convulsiones no febriles y no relacionadas con una inyección de vacuna anterior deberán ponerse en conocimiento de un especialista antes de administrar cualquier vacuna.

En caso de reacciones edematosas de los miembros inferiores aparecidas tras la inyección de una vacuna que contiene el componente *Haemophilus influenzae* tipo b, la administración de las dos vacunas, la vacuna contra la difteria, el tétanos, la tos ferina, la poliomielitis y la vacuna contra el *Haemophilus influenzae* tipo b conjugada deberá realizarse en dos lugares distintos del cuerpo y en días diferentes.



Al igual que con todas las vacunas inyectables, debe disponerse de un tratamiento médico apropiado e inmediato y vigilar al sujeto en el caso raro de que aparezca una reacción anafiláctica después de la administración de la vacuna.

Debe tenerse muy en cuenta el riesgo potencial de apnea y la necesidad de vigilancia respiratoria durante 48-72 horas cuando se administren las dosis de primovacuna en los muy prematuros (nacidos s 28 semanas de embarazo) y particularmente aquéllos que tienen antecedentes de inmadurez respiratoria. Debido al beneficio considerable de la vacunación en estos lactantes, la administración no debe suspenderse ni aplazarse.

**Reacciones adversas:**

**a) Resumen del perfil de tolerancia**

En los estudios clínicos en niños que recibieron Tetraxim en primovacuna, sola o combinada con la vacuna Act-HIB, las reacciones más frecuentes informadas son las reacciones locales en el lugar de la inyección, llanto anormal, pérdida de apetito e irritabilidad.

Estos signos y síntomas aparecen normalmente durante las 48 horas siguientes a la vacunación y pueden prolongarse entre 48 y 72 horas. Desaparecen espontáneamente sin tratamiento específico.

La frecuencia de las reacciones en el lugar de la inyección tiende a aumentar con la vacuna de refuerzo respecto a la frecuencia observada en la primovacuna.

El perfil de tolerancia de Tetraxim no varía significativamente según el grupo de edad. Sin embargo, algunas reacciones (mialgias, malestar, dolores de cabeza) son específicas a los niños de 2 o más años.

**b) Resumen estructurado de las reacciones adversas**

Las reacciones adversas se clasifican por su frecuencia según la convención siguiente:

Muy frecuentes  $\geq 1/10$

Frecuentes  $\geq 1/100$  y  $< 1/10$

Poco frecuentes  $\geq 1/1000$  y  $< 1/100$

Raras  $\geq 1/10\,000$  y  $< 1/1000$

Muy raras:  $< 1/10\,000$

Frecuencia indeterminada. No puede estimarse según los datos disponibles.

Según las notificaciones espontáneas, se han informado muy raramente algunas reacciones adversas debidas al uso de Tetraxim. Dado que estas reacciones se han informado de forma voluntaria por una población de tamaño no determinado, no siempre es posible estimar su frecuencia de forma fiable o establecer una relación causal con la exposición a la vacuna. Por lo tanto, estas reacciones adversas se clasifican dentro de la categoría de frecuencia "indeterminada".

**Trastornos de la sangre y del sistema linfático**

**Reacciones de frecuencia indeterminada**

- Linfadenopatía.

**Trastornos del sistema inmunológico**

**Reacciones de frecuencia indeterminada**

- Reacciones de hipersensibilidad inmediatas como edema facial, angioedema o edema de Quincke, reacciones anafilácticas

**Trastornos del metabolismo y nutrición**

**Reacciones muy frecuentes**

- Pérdida de apetito.

Acta No. 16 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



**Trastornos psiquiátricos**

**Reacciones muy frecuentes**

- Nerviosismo, irritabilidad
- Llanto anormal.

**Reacciones frecuentes**

- Insomnio, trastornos del sueño

**Reacciones poco frecuentes**

- Llanto inconsolable y prolongado

**Trastornos del sistema nervioso**

**Reacciones muy frecuentes**

- Somnolencia
- Dolor de cabeza

**Reacciones de frecuencia indeterminada**

- Convulsiones con o sin fiebre
- Síncope.

**Trastornos gastrointestinales**

**Reacciones muy frecuentes**

- Vómitos

**Reacciones frecuentes**

- Diarrea.

**Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo**

**Reacciones de frecuencia indeterminada**

- Erupciones cutáneas, eritema y urticana.

**Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo**

**Reacciones muy frecuentes**

- Mialgia.

**Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración**

**Reacciones muy frecuentes**

- Eritema en el lugar de la inyección.
- Dolor en el lugar de la inyección.
- Edema en el lugar de la inyección
- Fiebre  $\geq 38^{\circ}\text{C}$ .
- Malestar.

**Reacciones frecuentes**

- Induración en el lugar de la inyección.

**Reacciones poco frecuentes**

- Enrojecimiento y edema  $\geq 5$  cm en el lugar de la inyección.
- Fiebre  $\geq 39^{\circ}\text{C}$ .

**Reacciones raras**

- Fiebre  $> 40^{\circ}\text{C}$

**Reacciones de frecuencia indeterminada**

- Reacciones importantes en el lugar de la inyección (más de 50 mm), incluido un edema del miembro que puede extenderse desde el lugar de la inyección a cualquiera de las articulaciones adyacentes. Estas reacciones aparecen de 24 a 72 horas tras la vacunación y pueden asociarse a síntomas tales como entema, calor, sensibilidad o dolor en el lugar de la inyección. Desaparecen espontáneamente entre los 3 y los 5 días. El riesgo parece estar relacionado con el número de dosis previas de vacuna que contenían la valencia pertúsica acelular, con un riesgo mayor tras la 4ª y la 5ª dosis.



- Se han informado episodios de hipotonia-hiporreactividad tras la administración de vacunas que contenían la valencia pertúsica.
- Pueden aparecer reacciones edematosas en uno o en los dos miembros inferiores después de la vacunación con una vacuna que contiene la valencia *Haemophilus influenzae* tipo b conjugada. Estas reacciones aparecen principalmente después de la primovacunación en las primeras horas siguientes a la vacunación y desaparecen sin secuelas en 24 horas. Estas reacciones pueden estar acompañadas de cianosis, eritema, púrpura transitoria y llanto grave. Estas reacciones pueden observarse si Tetraxim se administra de forma simultánea con la vacuna contra *Haemophilus*
- *Influenzae* tipo b conjugada.
- Reacciones adversas potenciales (es decir, que no han sido informados directamente con Tetraxim sino con otras vacunas que contenían uno o varios de los elementos antigénicos de Tetraxim) ·
- Síndrome de Guillain-Barré y neuropatía del plexo braquial tras la administración de una vacuna que contenga el toxoide tetánico.

#### Interacciones:

Esta vacuna puede administrarse simultáneamente con las vacunas M-M-RVAXPRO o HBVAXPRO pero en dos lugares separados.

Esta vacuna puede asociarse o combinarse con la vacuna contra la *Haemophilus influenzae* tipo b conjugada (Act-HIB).

Vía de administración: Intramuscular

#### Dosificación y Grupo etario:

-Recomendaciones francesas en conformidad con la autorización de comercialización con fecha 30 de enero de 2015

Esta vacuna está indicada para la prevención conjunta de la difteria, el tétanos, la tos ferina y la poliomielitis:

- Como primovacunación en los lactantes a partir de los 2 meses de edad
- Como refuerzo a los 11 meses de edad
- Como refuerzo a los 6 años de edad
- Como refuerzo a los 6 años de edad
- Como refuerzo entre 11 y 13 años de edad para niños que no recibieron una vacuna que contiene la valencia pertúsica en concentración normal (aP) a la edad de 6 años.

-Previas recomendaciones francesas (en conformidad con la autorización de comercialización con fecha 17 de marzo de 2011). Estas recomendaciones quedan de acuerdo con la posición de Sanofi Pasteur (CCDS)

Esta vacuna está indicada para la prevención conjunta de la difteria, el tétanos, la tos ferina y la poliomielitis:

- Como primovacunación en los lactantes a partir de los 2 meses de edad,
- Como dosis de refuerzo, un año después de la primovacunación durante el segundo año de vida
- Como refuerzo entre los 5 y los 13 años de edad, siguiendo las recomendaciones oficiales.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Norma Farmacológica: 18.1.1.0.N10

Acta No. 16 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



**La Sala recomienda aprobar el plan de gestión de riesgo PGR versión 3 del producto Tetraxim.**

**La Sala recomienda aprobar la Información para prescribir y Resumen de características del producto allegados mediante radicado No. 20181260800**

**Así mismo, en cuanto a los requerimientos del laboratorio, el interesado debe dar respuesta completa a los mismos en la solicitud del registro sanitario según se detallará en el Acto Administrativo.**

**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.**

### **3.6.8 CONCENTRADO DE FACTOR VII**

Expediente : 226838  
Radicado : 20181205484 / 20191130866 / 20191144589  
Fecha : 29/07/2019  
Interesado : Baxalta Colombia SAS

Composición: Cada vial contiene 600IU de Factor VII

Forma farmacéutica: Polvo estéril para reconstituir a suspensión inyectable

Indicaciones:

Tratamiento y profilaxis de trastornos hemorrágicos causados por la deficiencia congénita o adquirida del factor VII.

Las contraindicaciones, advertencias, la fecha de vencimiento y el número de lote deben aparecer en las etiquetas y empaques. El titular y fabricante autorizado en el registro sanitario, adquieren la obligación de mantener las buenas prácticas de manufactura vigentes durante la vigencia del registro sanitario.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los componentes del producto. Alergia conocida a la heparina o antecedentes de trombocitopenia inducida por heparina.

Precauciones y advertencias:

Este producto no contiene factor vii activado y no debería emplearse en pacientes hemofílicos con inhibidores. · Se han documentado reacciones de hipersensibilidad, incluyendo reacciones anafilácticas, con los productos de factor vii. Asimismo, se han documentado reacciones de hipersensibilidad con factor vii nf. · debe informarse a los pacientes y/o sus cuidadores sobre los signos iniciales de las reacciones de hipersensibilidad. Se les debe informar que suspendan inmediatamente el uso del medicamento y se pongan en contacto con su médico en caso de que se produzcan dichos síntomas. · En caso de shock, debe aplicarse los tratamientos médicos habituales para el shock. · Como un concentrado de factor vii derivado del plasma, el producto contiene otras proteínas humanas. · entre las medidas habituales para evitar infecciones por el uso de medicamentos preparados a base de sangre o plasma humano se incluyen la selección de donantes, el análisis de donaciones individuales y mezclas de plasmas para marcadores específicos de infección, así como la inclusión de pasos de fabricación eficaces para la inactivación o eliminación de virus. A pesar de estas medidas, cuando se administran medicamentos preparados con sangre o plasma humano no

Acta No. 16 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

puede excluirse por completo la posibilidad de transmitir agentes infecciosos. Esto incluye virus desconocidos o emergentes y otros patógenos. · Las medidas que se han tomado se consideran eficaces para los virus con cubierta, como el virus de la inmunodeficiencia humana (vih), el virus de la hepatitis b (VHB) y el virus de la hepatitis c (vhc); y para los virus sin cubierta de la hepatitis a (vha). · es posible que las medidas tomadas tengan un valor limitado frente a virus sin cubierta, 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 (p.ej., anemia hemolítica). · debería evaluarse la vacunación adecuada (hepatitis a y b) para los pacientes que reciban de forma regular/repetida productos de factor vii derivados de plasma humano. - se recomienda encarecidamente que cada vez que se le administre una dosis de factor vii nf a un paciente, se anote el nombre y el número de lote del producto con el fin de mantener un vínculo con los lotes utilizados. · existe el riesgo de tromboembolia o coagulación intravascular diseminada cuando los pacientes son tratados con productos que contienen factor vii de la coagulación humana. Se ha documentado trombosis venosa cerebral, trombosis venosa profunda y tromboflebitis con el uso de factor vii nf. · en los pacientes a quienes se les administre factor vii nf deben supervisarse estrechamente las señales y síntomas de coagulación intravascular diseminada o tromboembolia. · debido al riesgo de complicaciones tromboembólicas, debe realizarse una supervisión especialmente estrecha cuando se administre factor vii de la coagulación humana a pacientes con antecedentes de enfermedad cardíaca coronaria, pacientes con enfermedad hepática, pacientes perioperatorios, neonatos u otros pacientes en riesgo de presentar eventos tromboembólicos o coagulación intravascular diseminada. · En cada una de estas situaciones debe sopesarse el beneficio potencial del tratamiento con factor vii nf frente al riesgo de dichas complicaciones. · El tratamiento de reemplazo con factor vii humano (incluyendo el factor vii nf) puede dar lugar a la formación de anticuerpos circulantes inhibidores del factor vii. En caso de que se produzcan dichos inhibidores, se manifestarán como una respuesta clínica insuficiente. Precauciones: interferencia con pruebas de laboratorio al realizar pruebas de coagulación sensibles a la heparina en pacientes a quienes se les administran dosis elevadas de factor vii nf, debe tenerse en cuenta la heparina administradas con el producto.

Reacciones adversas:  
Reacciones adversas de los estudios clínicos  
Las siguientes reacciones adversas fueron identificadas en un estudio clínico con 57 pacientes pediátricos y adultos con deficiencia congénita del factor VII a quienes se les administró Concentrado de Factor VII para el control de episodios de sangrado agudos, cubrimiento quirúrgico y para la profilaxis a largo plazo de episodios de sangrado. En el transcurso de dicho estudio se registraron 8234 días de exposición al Concentrado de Factor VII.

| Grupo de órganos y sistemas                                    | Término preferido de MedDRA (Versión 16.1) | Frecuencia a por paciente <sup>a</sup> | Relación de la frecuencia (Porcentaje) | Frecuencia por día de exposición <sup>b</sup> | Relación de la frecuencia (Porcentaje) |
|----------------------------------------------------------------|--------------------------------------------|----------------------------------------|----------------------------------------|-----------------------------------------------|----------------------------------------|
| TRASTORNOS VASCULARES                                          | Rubor                                      | Común                                  | 1/57 (1,75%)                           | Rara                                          | 1/8234 (0,01%)                         |
| TRASTORNOS DE LA PIEL Y DEL TEJIDO SUBCUTÁNEO                  | Erupción cutánea                           | Común                                  | 1/57 (1,75%)                           | Rara                                          | 1/8234 (0,01%)                         |
| TRASTORNOS GENERALES Y CONDICIONES DEL SITIO DE ADMINISTRACIÓN | Pirexia                                    | Común                                  | 1/57 (1,75%)                           | Rara                                          | 1/8234 (0,01%)                         |
|                                                                | Dolor en el pecho                          | Común                                  | 1/57 (1,75%)                           | Rara                                          | 2/8234 (0,02%)                         |
|                                                                | Sensación                                  | Común                                  | 1/57 (1,75%)                           | Rara                                          | 1/8234 (0,01%)                         |

Acta No. 16 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

|  |                      |  |  |  |  |
|--|----------------------|--|--|--|--|
|  | anormal <sup>C</sup> |  |  |  |  |
|--|----------------------|--|--|--|--|

Leyenda: La frecuencias de los EAM se basan en la siguiente escala: Muy común ( $\geq 1/10$ ); Común ( $\geq 1/100 - < 1/10$ ), Poco común ( $\geq 1/1,000 - < 1/100$ ), Raro ( $\geq 1/10,000 - < 1/1,000$ ), Muy raro ( $< 1/10,000$ )

- a. La frecuencia por paciente está basada en el número de pacientes que sufrió un evento adverso evaluado por un investigador como, al menos, posiblemente relacionado y considerado, al menos, como posiblemente asociado por Baxter Healthcare Corporation
- b. La frecuencia por día de exposición está basada en el número de veces que se produce un evento adverso evaluado por un investigador como, al menos, posiblemente relacionado y considerado, al menos, como posiblemente asociado por Baxter Healthcare Corporation
- c. Sensación anormal incluye el término citado literalmente como “confusión en la cabeza”.

Reacciones adversas posteriores a la comercialización

Las siguientes reacciones adversas han sido documentadas en la experiencia posterior a la comercialización, citadas atendiendo al Grupo de Órganos y Sistemas de MedDRA (Versión 16.1), y luego por el término preferido en orden de gravedad, cuando sea viable.

Trastornos de la sangre y del sistema linfático: inhibición\* del factor vii

\* codificado bajo el término preferido de anticuerpo anti factor vii positivo en meddra

Trastornos del sistema inmune: reacción de hipersensibilidad

Trastornos psiquiátricos: estado de confusión, inquietud

Trastornos del sistema nervioso: trombosis venosa cerebral, mareo, disestesia, dolor de cabeza

Trastornos cardiacos: arritmia

Trastornos vasculares: trombosis venosa profunda, tromboflebitis superficial, hipotensión, sofocos

Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino: broncoespasmo, disnea

Trastornos gastrointestinales: náusea

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: prurito

Tratornos generales y condiciones del sitio de administración: molestias en el pecho

Reacciones en esta clase de medicamentos

Las siguientes reacciones adversas han sido documentadas con otros concentrados de factor VII y concentrados de complejo de protrombina que contenían factor VII.

Accidente cerebrovascular, infarto de miocardio, trombosis arterial, embolia pulmonar, coagulación intravascular diseminada, reacción anafiláctica, urticaria, vómito

Interacciones:

No se han realizado estudios de interacciones con el Factor VII

Vía de administración: Intravenosa

- Dosificación y Grupo etario:
- Se recomienda iniciar el tratamiento bajo la supervisión de un médico con experiencia en el tratamiento de reemplazo con factores de la coagulación.
  - La cantidad que se va a administrar y la frecuencia de la administración se establecerán siempre en función de la eficacia clínica en cada caso individual.
  - Las necesidades individuales de dosis solamente pueden identificarse basándose en determinaciones periódicas de los niveles plasmáticos de factor VII y en la supervisión continua del estado clínico del paciente.
  - El producto debe administrarse por vía intravenosa. Administrar lentamente la solución (sin superar los 2 mL/min).

Acta No. 16 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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. 2019005225 emitido mediante Acta No. 03 de 2019 SEMNNIMB, numeral 3.8.16, 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 (CCDS 22920130305) versión Marzo de 2014.
- Información para prescripción (CCDS 22920130305) versión Marzo de 2014.
- Declaración sucinta Versión 1 para Colombia de Mayo del 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 3.8.16. la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda continuar con el proceso de renovación del Registro Sanitario para el producto de la referencia, teniendo en cuenta que la información permite concluir que no se han presentado cambios que modifiquen el balance riesgo / beneficio del producto de la referencia, únicamente con la siguiente información:

**Indicaciones:**

Tratamiento y profilaxis de trastornos hemorrágicos causados por la deficiencia congénita o adquirida del factor VII.

**Composición:** Cada vial contiene 600IU de Factor VII

**Forma farmacéutica:** Polvo estéril para reconstituir a suspensión inyectable

**Contraindicaciones:**

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los componentes del producto. Alergia conocida a la heparina o antecedentes de trombocitopenia inducida por heparina.

**Precauciones y advertencias:**

Este producto no contiene factor vii activado y no debería emplearse en pacientes hemofílicos con inhibidores. · Se han documentado reacciones de hipersensibilidad, incluyendo reacciones anafilácticas, con los productos de factor vii. Asimismo, se han documentado reacciones de hipersensibilidad con factor vii nf. · debe informarse a los pacientes y/o sus cuidadores sobre los signos iniciales de las reacciones de hipersensibilidad. Se les debe informar que suspendan inmediatamente el uso del medicamento y se pongan en contacto con su médico en caso de que se produzcan dichos síntomas. · En caso de shock, debe aplicarse los tratamientos médicos habituales para el shock. · Como un concentrado de factor vii derivado del plasma, el producto contiene otras proteínas humanas. · entre las medidas habituales para evitar infecciones por el uso de medicamentos preparados a base de sangre o plasma humano se incluyen la selección de donantes, el análisis de donaciones individuales y mezclas de plasmas para marcadores específicos de infección, así como la inclusión de pasos de fabricación eficaces para la inactivación o eliminación de virus. A pesar de estas medidas, cuando se administran medicamentos preparados con sangre o plasma humano no puede excluirse por completo la posibilidad de transmitir agentes

Acta No. 16 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

infecciosos. Esto incluye virus desconocidos o emergentes y otros patógenos. · Las medidas que se han tomado se consideran eficaces para los virus con cubierta, como el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), el virus de la hepatitis B (VHB) y el virus de la hepatitis C (VHC); y para los virus sin cubierta de la hepatitis a (VHA). · es posible que las medidas tomadas tengan un valor limitado frente a virus sin cubierta, 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 (p.ej., anemia hemolítica). · debería evaluarse la vacunación adecuada (hepatitis a y b) para los pacientes que reciban de forma regular/repetida productos de factor vii derivados de plasma humano. - se recomienda encarecidamente que cada vez que se le administre una dosis de factor VII NF a un paciente, se anote el nombre y el número de lote del producto con el fin de mantener un vínculo con los lotes utilizados. · existe el riesgo de tromboembolia o coagulación INTRAVASCULAR diseminada cuando los pacientes son tratados con productos que contienen factor vii de la coagulación humana. Se ha documentado trombosis venosa cerebral, trombosis venosa profunda y tromboflebitis con el uso de factor VII NF. · EN los pacientes a quienes se les administre factor VII NF deben supervisarse estrechamente las señales y síntomas de coagulación intravascular diseminada o tromboembolia. · debido al riesgo de complicaciones tromboembólicas, debe realizarse una supervisión especialmente estrecha cuando se administre factor vii de la coagulación humana a pacientes con antecedentes de enfermedad cardíaca coronaria, pacientes con enfermedad hepática, pacientes perioperatorios, neonatos u otros pacientes en riesgo de presentar eventos tromboembólicos o coagulación intravascular diseminada. · En cada una de estas situaciones debe sopesarse el beneficio potencial del tratamiento con factor VII NF frente al riesgo de dichas complicaciones. · El tratamiento de reemplazo con factor vii humano (incluyendo el factor VII NF) puede dar lugar a la formación de anticuerpos circulantes inhibidores del factor vii. En caso de que se produzcan dichos inhibidores, se manifestarán como una respuesta clínica insuficiente. Precauciones: interferencia con pruebas de laboratorio al realizar pruebas de coagulación sensibles a la heparina en pacientes a quienes se les administran dosis elevadas de factor VII NF, debe tenerse en cuenta la heparina administradas con el producto

Reacciones adversas:  
Reacciones adversas de los estudios clínicos  
Las siguientes reacciones adversas fueron identificadas en un estudio clínico con 57 pacientes pediátricos y adultos con deficiencia congénita del factor VII a quienes se les administró Concentrado de Factor VII para el control de episodios de sangrado agudos, cubrimiento quirúrgico y para la profilaxis a largo plazo de episodios de sangrado. En el transcurso de dicho estudio se registraron 8234 días de exposición al Concentrado de Factor VII.

| Grupo de órganos y sistemas                                    | Término preferido de MedDRA (Versión 16.1) | Frecuencia por paciente <sup>a</sup> | Relación de la frecuencia (Porcentaje) | Frecuencia por día de exposición <sup>b</sup> | Relación de la frecuencia (Porcentaje) |
|----------------------------------------------------------------|--------------------------------------------|--------------------------------------|----------------------------------------|-----------------------------------------------|----------------------------------------|
| TRASTORNOS VASCULARES                                          | Rubor                                      | Común                                | 1/57 (1,75%)                           | Rara                                          | 1/8234 (0,01%)                         |
| TRASTORNOS DE LA PIEL Y DEL TEJIDO SUBCUTÁNEO                  | Erupción cutánea                           | Común                                | 1/57 (1,75%)                           | Rara                                          | 1/8234 (0,01%)                         |
| TRASTORNOS GENERALES Y CONDICIONES DEL SITIO DE ADMINISTRACIÓN | Pirexia                                    | Común                                | 1/57 (1,75%)                           | Rara                                          | 1/8234 (0,01%)                         |
|                                                                | Dolor en el pecho                          | Común                                | 1/57 (1,75%)                           | Rara                                          | 2/8234 (0,02%)                         |
|                                                                | Sensación anormal <sup>c</sup>             | Común                                | 1/57 (1,75%)                           | Rara                                          | 1/8234 (0,01%)                         |

Acta No. 16 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



**Leyenda:** Las frecuencias de los EAM se basan en la siguiente escala: Muy común ( $\geq 1/10$ ); Común ( $\geq 1/100 - < 1/10$ ), Poco común ( $\geq 1/1,000 - < 1/100$ ), Raro ( $\geq 1/10,000 - < 1/1,000$ ), Muy raro ( $< 1/10,000$ )

a. La frecuencia por paciente está basada en el número de pacientes que sufrió un evento adverso evaluado por un investigador como, al menos, posiblemente relacionado y considerado, al menos, como posiblemente asociado por Baxter Healthcare Corporation

b. La frecuencia por día de exposición está basada en el número de veces que se produce un evento adverso evaluado por un investigador como, al menos, posiblemente relacionado y considerado, al menos, como posiblemente asociado por Baxter Healthcare Corporation

c. Sensación anormal incluye el término citado literalmente como “confusión en la cabeza”.

#### **Reacciones adversas posteriores a la comercialización**

Las siguientes reacciones adversas han sido documentadas en la experiencia posterior a la comercialización, citadas atendiendo al grupo de órganos y sistemas de meddra, y luego por el término preferido en orden de gravedad, cuando sea viable.

Trastornos de la sangre y del sistema linfático: inhibición\* del factor VII

\* codificado bajo el término preferido de anticuerpo anti factor vii positivo en meddra

Trastornos del sistema inmune: reacción de hipersensibilidad

Trastornos psiquiátricos: estado de confusión, inquietud

Trastornos del sistema nervioso: trombosis venosa cerebral, mareo, disestesia, dolor de cabeza

Trastornos cardíacos: arritmia

Trastornos vasculares: trombosis venosa profunda, tromboflebitis superficial, hipotensión, sofocos

Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino: broncoespasmo, disnea

Trastornos gastrointestinales: náusea

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: prurito

Trastornos generales y condiciones del sitio de administración: molestias en el pecho

Reacciones en esta clase de medicamentos

Las siguientes reacciones adversas han sido documentadas con otros concentrados de factor vii y concentrados de complejo de protrombina que contenían factor vii.

Accidente cerebrovascular, infarto de miocardio, trombosis arterial, embolia pulmonar, coagulación intravascular diseminada, reacción anafiláctica, urticaria, vómito

#### **Interacciones:**

No se han realizado estudios de interacciones con el Factor VII

#### **Vía de administración:**

Intravenosa

#### **Dosificación y Grupo etario:**

- Se recomienda iniciar el tratamiento bajo la supervisión de un médico con experiencia en el tratamiento de reemplazo con factores de la coagulación.
- La cantidad que se va a administrar y la frecuencia de la administración se establecerán siempre en función de la eficacia clínica en cada caso individual.
- Las necesidades individuales de dosis solamente pueden identificarse basándose en determinaciones periódicas de los niveles plasmáticos de factor VII y en la supervisión continua del estado clínico del paciente.
- El producto debe administrarse por vía intravenosa. Administrar lentamente la solución (sin superar los 2 mL/min).

**Condición de venta:** Venta con fórmula médica

**Norma Farmacológica:** 17.5.0.0.N10

Adicionalmente, la Sala recomienda aprobar el Inserto (CCDS 22920130305) versión Marzo de 2014, la Información para prescripción (CCDS 22920130305) versión Marzo de 2014 y la Declaración sucinta Versión 1 para Colombia de Mayo del 2018.

Acta No. 16 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



**Adicionalmente, en cuanto al plan de gestión del riesgo la Sala recomienda aprobar la versión 1.0 del producto concentrado de factor VII.**

**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.**

### **3.6.9 ZOMACTON® 4 mg**

Expediente : 19993232  
Radicado : 20191019162 / 20191142385  
Fecha : 26/07/2019  
Interesado : Laboratorios Biopas S.A.

Composición:  
Cada vial contiene 4mg de Somatropina

Forma farmacéutica: Polvo liofilizado para reconstituir a solución inyectable

#### **Indicaciones:**

Zomacton está indicado para el tratamiento a largo plazo en niños con baja talla debida a una secreción insuficiente de la hormona de crecimiento y para el tratamiento a largo plazo del retraso del crecimiento asociado al Síndrome de Turner confirmado a través de un análisis cromosómico.

#### **Contraindicaciones:**

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.

Zomacton no debe administrarse a niños prematuros ni recién nacidos por contener alcohol bencílico.

Zomacton no debe utilizarse cuando hay evidencia de tumor maligno activo. Los tumores intracraneales deben permanecer inactivos y la terapia antitumoral debe haberse completado antes de iniciar tratamiento con hormona de crecimiento. Se deberá suspender el tratamiento en caso de evidencia de crecimiento tumoral.

Zomacton no debe utilizarse para promover el crecimiento en niños con epífisis cerradas.

Los pacientes que sufren un estado crítico agudo derivado de complicaciones después de una cirugía a corazón abierto, cirugía abdominal, politraumatismos por accidente, fallo respiratorio agudo u otras condiciones similares no deberán ser tratados con Zomacton.

En niños con enfermedad crónica renal deberá retirarse el tratamiento con Zomacton tras el trasplante renal.

#### **Precauciones y advertencias:**

No se debe exceder la dosis diaria máxima recomendada.

Zomacton no está indicado para el tratamiento a largo plazo de pacientes pediátricos que poseen baja estatura debido a la confirmación genética del Síndrome Prader-Willi, a menos que también dispongan de un diagnóstico de deficiencia de hormona de crecimiento. Se han reportado casos de apnea de sueño y muerte repentina tras iniciar la terapia con hormona de crecimiento en pacientes pediátricos con Síndrome Prader-Willi que tenían uno o más de los siguientes factores de riesgo: obesidad severa, historial de obstrucción de las vías respiratorias superiores o apnea de sueño, o infección respiratoria no identificada.

Se han comunicado casos raros de hipertensión intra-craneal benigna. En caso de cefalea intensa o repetida, problemas visuales, náusea y/o vómito, se recomienda realizar un

Acta No. 16 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



examen de fondo de ojo, para descartar edema de papila. Si se confirmara el edema de papila deberá considerarse el diagnóstico de hipertensión intracraneal benigna y, si procede, suspender el tratamiento con hormona de crecimiento. Actualmente, no hay evidencia suficiente para orientar en la toma de decisiones clínicas en pacientes con hipertensión intracraneal resuelta. Si se reinicia el tratamiento con hormona de crecimiento es necesario monitorizar con cuidado los síntomas de hipertensión intracraneal.

Se han comunicado casos de leucemia en un pequeño número de pacientes con deficiencia de hormona de crecimiento tratados con somatropina, así como en pacientes que no estaban recibiendo tratamiento. Sin embargo, no hay evidencia de que la incidencia de leucemia esté aumentada en pacientes sin factores de riesgo tratados con hormona de crecimiento.

Como con todos los productos que contienen somatropina, un porcentaje pequeño de pacientes pueden desarrollar anticuerpos a la somatropina. La capacidad de unión de estos anticuerpos es baja y no hay ningún efecto en el crecimiento. Se debe realizar un análisis de los anticuerpos a la somatropina en cualquier paciente que no responda a la terapia.

La hormona de crecimiento incrementa la conversión extratiroidea de T4 a T3 y puede, por tanto, desenmascarar un hipotiroidismo incipiente. Por tanto, se debe realizar una monitorización de la función tiroidea en todos los pacientes. En los pacientes con hipopituitarismo se debe monitorizar estrechamente la terapia sustitutiva estándar cuando se administra un tratamiento con somatropina.

Debido a que la somatropina puede reducir la sensibilidad a la insulina se debe monitorizar a los pacientes para detectar una posible intolerancia a la glucosa. En los pacientes con diabetes mellitus, podría requerirse un ajuste de la dosis de insulina tras el inicio del tratamiento con productos que contienen somatropina. Los pacientes con diabetes o intolerancia a la glucosa deben estar monitorizados estrechamente durante la terapia con somatropina. Zomacton debe ser utilizado con precaución en pacientes con antecedentes familiares de enfermedad.

Los pacientes con deficiencia de hormona de crecimiento secundaria a una lesión intracraneal deben ser examinados con frecuencia para conocer la progresión ó recurrencia de la enfermedad subyacente. En niños que han sobrevivido al cáncer, se ha notificado un aumento del riesgo de una segunda neoplasia en pacientes tratados con somatropina tras su primera neoplasia. Los tumores intracraneales, en particular meningiomas, fueron los más frecuentes de estas neoplasias secundarias en pacientes tratados con radiación en la cabeza en su primera neoplasia.

El tratamiento debe ser interrumpido cuando existe progresión ó recurrencia de la lesión.

En pacientes con enfermedades malignas previas se debe prestar especial atención a señales y síntomas que indiquen una recaída.

Durante un rápido crecimiento puede tener lugar escoliosis en cualquier niño. Durante el tratamiento con somatropina se deberán monitorizar los signos de escoliosis.

En los pacientes con alteraciones endocrinas puede desarrollarse con mayor frecuencia desplazamiento epifisario de la cabeza del fémur.

En caso de que el paciente en tratamiento con Zomacton empezara a desarrollar una cojera o dolor en rodilla o cadera, este acontecimiento debería comunicarse inmediatamente a su médico.

Los efectos del tratamiento con la hormona de crecimiento en la recuperación, se han estudiado en dos ensayos controlados con placebo en 522 pacientes adultos gravemente enfermos que sufrían complicaciones derivadas de una cirugía cardíaca, cirugía

Acta No. 16 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

abdominal, politraumatismo o fallo respiratorio agudo. La mortalidad fue mayor (42% vs 19%) entre los pacientes tratados con hormona de crecimiento (dosis 5,3 a 8 mg/día) en comparación con aquellos tratados con placebo. Basándonos en esta información, este tipo de pacientes no deberían ser tratados con hormona de crecimiento. Debido a que no hay información disponible sobre la seguridad de la terapia sustitutiva con hormona de crecimiento en pacientes gravemente enfermos, los beneficios sobre la continuación del tratamiento en esta situación, deben sopesarse frente a los riesgos potenciales.

Aunque raro, la pancreatitis deberá considerarse en niños tratados con somatropina, especialmente en aquellos que desarrollen dolor abdominal.

Uso en deportistas

Se debe advertir a los pacientes que este medicamento contiene somatropina que puede producir un resultado positivo en las pruebas de control de dopaje.

Advertencias sobre excipientes

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de cloruro sódico (23mg) por dosis, por lo que se considera esencialmente “exento de sodio”.

Este medicamento no se debe administrar a niños prematuros ni recién nacidos porque contiene alcohol bencílico. Puede provocar reacciones tóxicas y reacciones anafilactoides en niños menores de 3 años de edad.

Reacciones adversas:  
La administración subcutánea de hormona de crecimiento puede provocar una pérdida o ganancia de tejido adiposo en el lugar de inyección. En raras ocasiones los pacientes desarrollaron dolor ó picor cutáneo en el lugar de inyección.

|                                                  | Muy frecuentes<br>(≥1/10)                       | Frecuentes<br>(≥1/100 a <1/10)                 | Poco Frecuentes<br>(≥1/1.000 a <1/100) | Raro<br>(≥1/10.000 a <1/1.000)                                               | Muy raros<br>(<1/10.000) |
|--------------------------------------------------|-------------------------------------------------|------------------------------------------------|----------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------|--------------------------|
| Neoplasias benignas, malignas y no especificadas |                                                 |                                                | Neoplasia maligna, neoplasia           |                                                                              | (niños) leucemia         |
| Trastornos de la sangre y del sistema linfático  |                                                 |                                                | Anemia                                 |                                                                              |                          |
| Trastornos del sistema inmunológico              |                                                 | Formación de anticuerpos                       |                                        |                                                                              |                          |
| Trastornos endocrinos                            |                                                 | Hipotiroidismo                                 |                                        |                                                                              |                          |
| Trastornos del metabolismo y de la nutrición     | (adultos) Hiperglucemia moderada                | (niños) Tolerancia de la glucosa modificada    | Hipoglucemia, Hiperfosfatemia          | Diabetes mellitus tipo II                                                    |                          |
| Trastornos psiquiátricos                         |                                                 |                                                | Trastornos de personalidad             |                                                                              |                          |
| Trastornos del sistema nervioso                  | (adultos) Dolor de cabeza, (adultos) parestesia | Dolor de cabeza, hipertonía, (adulto) insomnio | Somnolencia, nistagmo                  | Neuropatía, hipertensión intra-craneal, (niños) insomnio, (niños) parestesia |                          |

|                                                                   |                                             |                                                                                       |                                                                                                                                       |                                       |                      |
|-------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------|----------------------|
| Trastornos oculares                                               |                                             |                                                                                       | Edema de papila, diplopía                                                                                                             |                                       |                      |
| Trastornos del oído y del laberinto                               |                                             |                                                                                       | Vértigo                                                                                                                               |                                       |                      |
| Trastornos cardiacos                                              |                                             |                                                                                       | Taquicardia, (adulto) hipertensión                                                                                                    | (niños) hipertensión                  |                      |
| Trastornos gastrointestinales                                     |                                             |                                                                                       | Vómitos, dolor abdominal, flatulencia, nausea                                                                                         | Diarrea                               |                      |
| Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo                     |                                             |                                                                                       | Lipodistrofia, atrofia de la piel, dermatitis exfoliativa, urticaria, hirsutismo, hipertrofia de la piel                              |                                       |                      |
| Trastornos musculoesqueléticos, del tejido conjuntivo             | (adultos) Artralgia, (adultos) mialgia      | (niños) Artralgia, (niños) mialgia, (adultos) rigidez en las extremidades             | Atrofia muscular, dolor óseo, síndrome del túnel carpiano, (niños) rigidez en las extremidades                                        |                                       |                      |
| Trastornos renales y urinarios                                    |                                             |                                                                                       | Incontinencia urinaria, hematuria, poliuria, frecuencia miccional/polaquiuria, anomalías urinarias                                    |                                       |                      |
| Trastornos del aparato reproductor y de la mama                   |                                             |                                                                                       | Secreción genital, (adultos) ginecomastia                                                                                             |                                       | (niños) ginecomastia |
| Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración | (adultos) Edema, (adultos) edema periférico | (niños) Edema, (niños) edema periférico, reacciones en el lugar de inyección, astenia | Debilidad, atrofia en el lugar de inyección, hemorragia en el lugar de inyección, protuberancia en el lugar de inyección, hipertrofia |                                       |                      |
| Exploraciones complementarias                                     |                                             |                                                                                       |                                                                                                                                       | Pruebas de la función renal anormales |                      |

Se ha reportado pancreatitis post-comercialización durante el tratamiento con GH (frecuencia desconocida) Anticuerpos anti-somatropina: la proteína somatropina puede dar lugar a la formación de anticuerpos. Dependiendo del producto en cuestión, se han identificado estos anticuerpos en un porcentaje definido de la población tratada. Su capacidad de unión y sus valores son generalmente bajos, con ninguna consecuencia clínica. Sin embargo, se debe realizar análisis de detección de estos anticuerpos en caso de ausencia de respuesta al tratamiento con somatropina.

Leucemia: se han reportado casos (muy raros) de leucemia en niños con deficiencia de hormona de crecimiento, alguno de ellos tratados con somatropina e incluidos en los registros de seguimiento post-comercialización. Sin embargo, no existe una evidencia de un mayor riesgo de leucemia sin factores de predisposición.

Se han reportado, en niños tratados con hormona de crecimiento, desplazamiento epifisario de la cabeza del fémur y enfermedad de Legg-Calvé-Perthes. El desplazamiento epifisario de la cabeza del fémur ocurre más frecuentemente en casos de alteraciones endocrinas y la



enfermedad de Legg-Calvé-Perthes es más frecuente en caso talla baja. Pero se desconoce si estas dos patologías son más frecuentes o no durante el tratamiento con somatropina. Una molestia, un dolor en la cadera y/o en la rodilla debe evocar su diagnóstico.

Otras reacciones adversas se pueden considerar como efecto de clase, como la hiperglucemia debido al descenso de la sensibilidad de la insulina, el descenso del nivel de tiroxina libre y el posible desarrollo de una hipertensión intracraneal benigna.

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.

Interacciones:

Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

El tratamiento concomitante con glucocorticoides inhibe la acción promotora del crecimiento de los productos que contienen somatropina.

Los pacientes con deficiencia de ACTH deben recibir de forma ajustada su terapia sustitutiva con glucocorticoides para evitar cualquier efecto inhibitorio sobre la hormona de crecimiento.

Altas dosis de andrógenos, estrógenos o esteroides anabolizantes pueden acelerar la maduración ósea y por lo tanto podrían reducir el aumento de talla final.

Debido a que somatropina puede provocar una resistencia a la insulina, debe ajustarse la dosis de insulina en pacientes diabéticos que reciban simultáneamente Zomacton.

Los datos de un estudio de interacción realizado en adultos con deficiencia de hormona de crecimiento sugieren que la administración de somatropina podría incrementar el aclaramiento de compuestos que se metabolizan a través de las isoenzimas del citocromo P450. El aclaramiento de compuestos metabolizados por el citocromo P450 3A4 (p.ej. Esteroides sexuales, corticoesteroides, anticonvulsivantes y ciclosporinas) puede estar especialmente aumentado, lo que conlleva a bajos niveles plasmáticos de estos compuestos. La significación clínica se desconoce.

Vía de administración: Subcutánea

Dosificación y Grupo etario:

Posología

El tratamiento con Zomacton únicamente debe ser utilizado bajo la supervisión de un médico especialista, con experiencia en el diagnóstico de pacientes con deficiencia de hormona de crecimiento.

La dosis y forma de administración de Zomacton debe individualizarse para cada paciente.

La duración del tratamiento, generalmente de varios años, dependerá del beneficio terapéutico máximo alcanzado.

Deficiencia en Hormona de Crecimiento

Se recomienda generalmente una dosis de 0,17 - 0,23 mg/kg de peso corporal (correspondiente a 4,9 mg/m<sup>2</sup> - 6,9 mg/m<sup>2</sup> de área de superficie corporal) por semana dividido en 6 - 7 inyecciones subcutáneas (correspondiente a una inyección diaria de 0,02-0,03 mg/kg de peso corporal ó 0,7 - 1,0 mg/m<sup>2</sup> de área de superficie corporal). No debe excederse la dosis semanal total de 0,27 mg/kg ó 8 mg/m<sup>2</sup> de área de superficie corporal (correspondiente a inyecciones diarias de hasta aproximadamente 0,04 mg/kg).

Acta No. 16 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



### Síndrome de Turner

Se recomienda generalmente una dosis de 0,33 mg/kg de peso corporal (aproximadamente 9,86 mg/m<sup>2</sup>/área de superficie corporal) por semana dividido en 6-7 inyecciones subcutáneas (correspondiente a una inyección diaria de 0,05 mg/kg de peso corporal ó a 1,40-1,63 mg/m<sup>2</sup>/área de superficie corporal).

### Forma de administración

La administración subcutánea de hormonas de crecimiento puede causar la pérdida o el aumento de tejido adiposo en el lugar de la inyección, por lo tanto se debe alternar los sitios de inyección.

Para consultar las instrucciones de reconstitución del medicamento antes de la administración.

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. 2019005877 emitido mediante Acta No. 05 de 2019 SEMNNIMB, numeral 3.6.1, 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. 20191019162
- Información para prescribir allegado mediante radicado No. 20191019162

**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 SEMNNIMB, numeral 3.6.1., la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda continuar con el proceso de renovación del Registro Sanitario para el producto de la referencia, teniendo en cuenta que la información permite concluir que no se han presentado cambios que modifiquen el balance riesgo / beneficio del producto de la referencia, con la siguiente información:

### Composición:

Cada vial contiene 4mg de Somatropina

### Forma farmacéutica:

Polvo liofilizado para reconstituir a solución inyectable

### Indicaciones:

Zomacton está indicado para el tratamiento a largo plazo en niños con baja talla debida a una secreción insuficiente de la hormona de crecimiento y para el tratamiento a largo plazo del retraso del crecimiento asociado al Síndrome de Turner confirmado a través de un análisis cromosómico.

### Contraindicaciones:

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.
- Zomacton no debe administrarse a niños prematuros ni recién nacidos por contener alcohol bencílico.

Acta No. 16 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- Zomacton no debe utilizarse cuando hay evidencia de tumor maligno activo. Los tumores intracraneales deben permanecer inactivos y la terapia antitumoral debe haberse completado antes de iniciar tratamiento con hormona de crecimiento. Se deberá suspender el tratamiento en caso de evidencia de crecimiento tumoral.
- Zomacton no debe utilizarse para promover el crecimiento en niños con epífisis cerradas.
- Los pacientes que sufren un estado crítico agudo derivado de complicaciones después de una cirugía a corazón abierto, cirugía abdominal, politraumatismos por accidente, fallo respiratorio agudo u otras condiciones similares no deberán ser tratados con Zomacton.
- En niños con enfermedad crónica renal deberá retirarse el tratamiento con Zomacton tras el trasplante renal.

#### **Precauciones y advertencias:**

**No se debe exceder la dosis diaria máxima recomendada.**

Zomacton no está indicado para el tratamiento a largo plazo de pacientes pediátricos que poseen baja estatura debido a la confirmación genética del Síndrome Prader-Willi, a menos que también dispongan de un diagnóstico de deficiencia de hormona de crecimiento. Se han reportado casos de apnea de sueño y muerte repentina tras iniciar la terapia con hormona de crecimiento en pacientes pediátricos con Síndrome Prader-Willi que tenían uno o más de los siguientes factores de riesgo: obesidad severa, historial de obstrucción de las vías respiratorias superiores o apnea de sueño, o infección respiratoria no identificada.

Se han comunicado casos raros de hipertensión intra-craneal benigna. En caso de cefalea intensa o repetida, problemas visuales, náusea y/o vómito, se recomienda realizar un examen de fondo de ojo, para descartar edema de papila. Si se confirmara el edema de papila deberá considerarse el diagnóstico de hipertensión intracraneal benigna y, si procede, suspender el tratamiento con hormona de crecimiento. Actualmente, no hay evidencia suficiente para orientar en la toma de decisiones clínicas en pacientes con hipertensión intracraneal resuelta. Si se reinicia el tratamiento con hormona de crecimiento es necesario monitorizar con cuidado los síntomas de hipertensión intracraneal.

Se han comunicado casos de leucemia en un pequeño número de pacientes con deficiencia de hormona de crecimiento tratados con somatropina, así como en pacientes que no estaban recibiendo tratamiento. Sin embargo, no hay evidencia de que la incidencia de leucemia esté aumentada en pacientes sin factores de riesgo tratados con hormona de crecimiento.

Como con todos los productos que contienen somatropina, un porcentaje pequeño de pacientes pueden desarrollar anticuerpos a la somatropina. La capacidad de unión de estos anticuerpos es baja y no hay ningún efecto en el crecimiento. Se debe realizar un análisis de los anticuerpos a la somatropina en cualquier paciente que no responda a la terapia.

La hormona de crecimiento incrementa la conversión extratiroidea de T4 a T3 y puede, por tanto, desenmascarar un hipotiroidismo incipiente. Por tanto, se debe realizar una monitorización de la función tiroidea en todos los pacientes. En los pacientes con hipopituitarismo se debe monitorizar estrechamente la terapia sustitutiva estándar cuando se administra un tratamiento con somatropina.

Debido a que la somatropina puede reducir la sensibilidad a la insulina se debe monitorizar a los pacientes para detectar una posible intolerancia a la glucosa. En

Acta No. 16 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



los pacientes con diabetes mellitus, podría requerirse un ajuste de la dosis de insulina tras el inicio del tratamiento con productos que contienen somatropina. Los pacientes con diabetes o intolerancia a la glucosa deben estar monitorizados estrechamente durante la terapia con somatropina. Zomacton debe ser utilizado con precaución en pacientes con antecedentes familiares de enfermedad.

Los pacientes con deficiencia de hormona de crecimiento secundaria a una lesión intracraneal deben ser examinados con frecuencia para conocer la progresión ó recurrencia de la enfermedad subyacente. En niños que han sobrevivido al cáncer, se ha notificado un aumento del riesgo de una segunda neoplasia en pacientes tratados con somatropina tras su primera neoplasia. Los tumores intracraneales, en particular meningiomas, fueron los más frecuentes de estas neoplasias secundarias en pacientes tratados con radiación en la cabeza en su primera neoplasia.

El tratamiento debe ser interrumpido cuando existe progresión ó recurrencia de la lesión.

En pacientes con enfermedades malignas previas se debe prestar especial atención a señales y síntomas que indiquen una recaída.

Durante un rápido crecimiento puede tener lugar escoliosis en cualquier niño. Durante el tratamiento con somatropina se deberán monitorizar los signos de escoliosis.

En los pacientes con alteraciones endocrinas puede desarrollarse con mayor frecuencia desplazamiento epifisario de la cabeza del fémur.

En caso de que el paciente en tratamiento con Zomacton empezara a desarrollar una cojera o dolor en rodilla o cadera, este acontecimiento debería comunicarse inmediatamente a su médico.

Los efectos del tratamiento con la hormona de crecimiento en la recuperación, se han estudiado en dos ensayos controlados con placebo en 522 pacientes adultos gravemente enfermos que sufrían complicaciones derivadas de una cirugía cardíaca, cirugía abdominal, politraumatismo o fallo respiratorio agudo. La mortalidad fue mayor (42% vs 19%) entre los pacientes tratados con hormona de crecimiento (dosis 5,3 a 8 mg/día) en comparación con aquellos tratados con placebo. Basándonos en esta información, este tipo de pacientes no deberían ser tratados con hormona de crecimiento. Debido a que no hay información disponible sobre la seguridad de la terapia sustitutiva con hormona de crecimiento en pacientes gravemente enfermos, los beneficios sobre la continuación del tratamiento en esta situación, deben sopesarse frente a los riesgos potenciales.

Aunque raro, la pancreatitis deberá considerarse en niños tratados con somatropina, especialmente en aquellos que desarrollen dolor abdominal.

#### Uso en deportistas

Se debe advertir a los pacientes que este medicamento contiene somatropina que puede producir un resultado positivo en las pruebas de control de dopaje.

#### Advertencias sobre excipientes

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de cloruro sódico (23mg) por dosis, por lo que se considera esencialmente “exento de sodio”.

Este medicamento no se debe administrar a niños prematuros ni recién nacidos porque contiene alcohol bencílico. Puede provocar reacciones tóxicas y reacciones anafilactoides en niños menores de 3 años de edad.

#### Reacciones adversas:

Acta No. 16 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

La administración subcutánea de hormona de crecimiento puede provocar una pérdida o ganancia de tejido adiposo en el lugar de inyección. En raras ocasiones los pacientes desarrollaron dolor ó picor cutáneo en el lugar de inyección.

|                                                  | Muy frecuentes<br>(≥1/10)                       | Frecuentes<br>(≥1/100 a <1/10)                 | Poco Frecuentes<br>(≥1/1.000 a <1/100)                                                                   | Raro<br>(≥1/10.000 a <1/1.000)                                              | Muy raros<br>(<1/10.000) |
|--------------------------------------------------|-------------------------------------------------|------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------|--------------------------|
| Neoplasias benignas, malignas y no especificadas |                                                 |                                                | Neoplasia maligna, neoplasia                                                                             |                                                                             | (niños) leucemia         |
| Trastornos de la sangre y del sistema linfático  |                                                 |                                                | Anemia                                                                                                   |                                                                             |                          |
| Trastornos del sistema inmunológico              |                                                 | Formación de anticuerpos                       |                                                                                                          |                                                                             |                          |
| Trastornos endocrinos                            |                                                 | Hipotiroidismo                                 |                                                                                                          |                                                                             |                          |
| Trastornos del metabolismo y de la nutrición     | (adultos) Hiperglucemia moderada                | (niños) Tolerancia de la glucosa modificada    | Hipoglucemia, Hiperfosfatemia                                                                            | Diabetes mellitus tipo II                                                   |                          |
| Trastornos psiquiátricos                         |                                                 |                                                | Trastornos de personalidad                                                                               |                                                                             |                          |
| Trastornos del sistema nervioso                  | (adultos) Dolor de cabeza, (adultos) parestesia | Dolor de cabeza, hipertonía, (adulto) insomnio | Somnolencia, nistagmo                                                                                    | Neuropatía, hipertensión intracraneal, (niños) insomnio, (niños) parestesia |                          |
| Trastornos oculares                              |                                                 |                                                | Edema de papila, diplopía                                                                                |                                                                             |                          |
| Trastornos del oído y del laberinto              |                                                 |                                                | Vértigo                                                                                                  |                                                                             |                          |
| Trastornos cardiacos                             |                                                 |                                                | Taquicardia, (adulto) hipertensión                                                                       | (niños) hipertensión                                                        |                          |
| Trastornos gastrointestinales                    |                                                 |                                                | Vómitos, dolor abdominal, flatulencia, nausea                                                            | Diarrea                                                                     |                          |
| Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo    |                                                 |                                                | Lipodistrofia, atrofia de la piel, dermatitis exfoliativa, urticaria, hirsutismo, hipertrofia de la piel |                                                                             |                          |
| Trastornos                                       | (adultos)                                       | (niños)                                        | Atrofia muscular,                                                                                        |                                                                             |                          |

|                                                                   |                                             |                                                                                       |                                                                                                                                       |                                       |                      |
|-------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------|----------------------|
| musculoesqueléticos, del tejido conjuntivo                        | Artralgia, (adultos) mialgia                | Artralgia, (niños) mialgia, (adultos) rigidez en las extremidades                     | dolor óseo, síndrome del túnel carpiano, (niños) rigidez en las extremidades                                                          |                                       |                      |
| Trastornos renales y urinarios                                    |                                             |                                                                                       | Incontinencia urinaria, hematuria, poliuria, frecuencia miccional/polaquiuria, anomalías urinarias                                    |                                       |                      |
| Trastornos del aparato reproductor y de la mama                   |                                             |                                                                                       | Secreción genital, (adultos) ginecomastia                                                                                             |                                       | (niños) ginecomastia |
| Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración | (adultos) Edema, (adultos) edema periférico | (niños) Edema, (niños) edema periférico, reacciones en el lugar de inyección, astenia | Debilidad, atrofia en el lugar de inyección, hemorragia en el lugar de inyección, protuberancia en el lugar de inyección, hipertrofia |                                       |                      |
| Exploraciones complementarias                                     |                                             |                                                                                       |                                                                                                                                       | Pruebas de la función renal anormales |                      |

Se ha reportado pancreatitis post-comercialización durante el tratamiento con GH (frecuencia desconocida) Anticuerpos anti-somatropina: la proteína somatropina puede dar lugar a la formación de anticuerpos. Dependiendo del producto en cuestión, se han identificado estos anticuerpos en un porcentaje definido de la población tratada. Su capacidad de unión y sus valores son generalmente bajos, con ninguna consecuencia clínica. Sin embargo, se debe realizar análisis de detección de estos anticuerpos en caso de ausencia de respuesta al tratamiento con somatropina.

Leucemia: se han reportado casos (muy raros) de leucemia en niños con deficiencia de hormona de crecimiento, alguno de ellos tratados con somatropina e incluidos en los registros de seguimiento post-comercialización. Sin embargo, no existe una evidencia de un mayor riesgo de leucemia sin factores de predisposición.

Se han reportado, en niños tratados con hormona de crecimiento, desplazamiento epifisario de la cabeza del fémur y enfermedad de Legg-Calvé-Perthes. El desplazamiento epifisario de la cabeza del fémur ocurre más frecuentemente en casos de alteraciones endocrinas y la enfermedad de Legg-Calvé-Perthes es más frecuente en caso talla baja. Pero se desconoce si estas dos patologías son más frecuentes o no durante el tratamiento con somatropina. Una molestia, un dolor en la cadera y/o en la rodilla debe evocar su diagnóstico.

Otras reacciones adversas se pueden considerar como efecto de clase, como la hiperglucemia debido al descenso de la sensibilidad de la insulina, el descenso del nivel de tiroxina libre y el posible desarrollo de una hipertensión intracraneal benigna.

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.



## Interacciones:

### Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

El tratamiento concomitante con glucocorticoides inhibe la acción promotora del crecimiento de los productos que contienen somatropina.

Los pacientes con deficiencia de ACTH deben recibir de forma ajustada su terapia sustitutiva con glucocorticoides para evitar cualquier efecto inhibitorio sobre la hormona de crecimiento.

Altas dosis de andrógenos, estrógenos o esteroides anabolizantes pueden acelerar la maduración ósea y por lo tanto podrían reducir el aumento de talla final.

Debido a que somatropina puede provocar una resistencia a la insulina, debe ajustarse la dosis de insulina en pacientes diabéticos que reciban simultáneamente Zomacton.

Los datos de un estudio de interacción realizado en adultos con deficiencia de hormona de crecimiento sugieren que la administración de somatropina podría incrementar el aclaramiento de compuestos que se metabolizan a través de las isoenzimas del citocromo P450. El aclaramiento de compuestos metabolizados por el citocromo P450 3A4 (p.ej. Esteroides sexuales, corticoesteroides, anticonvulsivantes y ciclosporinas) puede estar especialmente aumentado, lo que conlleva a bajos niveles plasmáticos de estos compuestos. La significación clínica se desconoce.

### Vía de administración:

Subcutánea

### Dosificación y Grupo etario:

#### Posología

El tratamiento con Zomacton únicamente debe ser utilizado bajo la supervisión de un médico especialista, con experiencia en el diagnóstico de pacientes con deficiencia de hormona de crecimiento.

La dosis y forma de administración de Zomacton debe individualizarse para cada paciente.

La duración del tratamiento, generalmente de varios años, dependerá del beneficio terapéutico máximo alcanzado.

### Deficiencia en Hormona de Crecimiento

Se recomienda generalmente una dosis de 0,17 - 0,23 mg/kg de peso corporal (correspondiente a 4,9 mg/m<sup>2</sup> - 6,9 mg/m<sup>2</sup> de área de superficie corporal) por semana dividido en 6 - 7 inyecciones subcutáneas (correspondiente a una inyección diaria de 0,02- 0,03 mg/kg de peso corporal ó 0,7 - 1,0 mg/m<sup>2</sup> de área de superficie corporal). No debe excederse la dosis semanal total de 0,27 mg/kg ó 8 mg/m<sup>2</sup> de área de superficie corporal (correspondiente a inyecciones diarias de hasta aproximadamente 0,04 mg/kg).

### Síndrome de Turner

Se recomienda generalmente una dosis de 0,33 mg/kg de peso corporal (aproximadamente 9,86 mg/m<sup>2</sup>/área de superficie corporal) por semana dividido en 6-7 inyecciones subcutáneas (correspondiente a una inyección diaria de 0,05 mg/kg de peso corporal ó a 1,40-1,63 mg/m<sup>2</sup>/área de superficie corporal).

### Forma de administración

Acta No. 16 de 2019 SEMNINMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La salud  
es de todos

Minsalud

**La administración subcutánea de hormonas de crecimiento puede causar la pérdida o el aumento de tejido adiposo en el lugar de la inyección, por lo tanto se debe alternar los sitios de inyección.**

**Para consultar las instrucciones de reconstitución del medicamento antes de la administración.**

**Condición de venta: Venta con fórmula médica**

**Norma Farmacológica: 9.1.9.0 N10**

**Adicionalmente, la Sala recomienda aprobar el inserto y la información para prescribir allegados mediante radicado No. 20191019162.**

**Así mismo, una vez analizada la versión 06 del documento de PGR se considera que cumple con los requerimientos de Invima.**

**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.**

### **3.6.10 FRAGMIN ® 5000 UI SOLUCIÓN INYECTABLE**

Expediente : 19904162  
Radicado : 20181267359 / 20191137219  
Fecha : 19/07/2019  
Interesado : Pfizer S.A.S.

Composición:

Cada jeringa prellenada con 0,2 mL de solución inyectable contiene 5000 UI de Dalteparina Sodica (Antifactor XA)

Forma farmacéutica: Solución Inyectable

Indicaciones:

1. Tratamiento de la trombosis venosa profunda aguda y el embolismo pulmonar.
2. Prevención de formación de coágulos en el sistema extracorporal durante la hemodiálisis y la hemofiltración en pacientes con insuficiencia renal aguda o crónica.
3. Trombopprofilaxis en conjunción con cirugía.
4. Profilaxis de la trombosis venosa profunda en pacientes médicos (no quirúrgicos) que están en riesgo de complicaciones tromboembólicas debido a restricción severa de la movilidad durante enfermedad aguda.
5. Enfermedad arterial coronaria inestable (angina inestable e infarto miocárdico sin elevación-ST, conocido también como infarto miocárdico sin onda-Q).
6. El tratamiento extendido de tromboembolia venosa sintomática (VTE) destinado a prevenir la recurrencia de VTE (trombo embolismo venoso) en los enfermos de cáncer.

Contraindicaciones:

Historia confirmada o sospecha de trombocitopenia inducida por heparina, mediada inmunológicamente; trombocitopenia severa, sangrado activo clínicamente significativo; trastornos severos de coagulación y algunas púrpuras vasculares. Condiciones en las cuales

Acta No. 16 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](http://www.invima.gov.co)





existe peligro potencial de hemorragia o asociadas con tendencias potenciales de sangrado como la hemofilia.

Endocarditis séptica aguda o subaguda, lesión reciente, lesiones ulcerosas y tubo de drenaje continuo del estómago o del intestino delgado, procedimientos quirúrgicos del sistema nervioso central, ojos y/u oídos, hipersensibilidad a heparinas de bajo peso molecular o productos derivados del cerdo.

Debido a un mayor riesgo de sangrado, no se debe usar dosis altas en forma concomitante con anestesia espinal o epidural, u otros procedimientos que requieran punción espinal.

#### Precauciones y advertencias:

##### Advertencias

Cuando se emplea anestesia neuroaxial o punción espinal, el paciente corre el riesgo de desarrollar un hematoma epidural o espinal, que podría resultar en parálisis prolongada o permanente. El riesgo aumenta con el uso concomitante de medicamentos que afectan la hemostasia, como antiinflamatorios no esteroideos (AINEs), inhibidores plaquetarios u otros anticoagulantes.

Pueden suprimir la secreción suprarrenal de aldosterona generando hipercalcemia. A largo plazo, riesgo de osteoporosis.

##### Precauciones

Síndrome de coagulación blanca, trombocitopenia, trastornos plaquetarios, adultos mayores, insuficiencia hepática o renal severa, hipertensión no controlada, retinopatía hipertensiva o diabética.

Considerar monitoreo de niveles Anti-Xa en pacientes que tienen mayor riesgo de sangrado o retrombosis, insuficiencia renal, bajo peso, obesidad mórbida, embarazadas y pediátricos.

Las dosis altas se deben usar con precaución en postquirúrgicos recientes.

Precaución especial si se desarrolla trombocitopenia rápida o en un grado significativo durante su uso.

La dalteparina no se puede usar en forma intercambiable (unidad por unidad) con otras heparinas.

#### Reacciones adversas:

| Clasificación por órganos y sistemas                                 | Frecuencia   | Reacciones adversas                                                                                                       |
|----------------------------------------------------------------------|--------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Trastornos del sistema hemolinfático                                 | Frecuentes   | Trombocitopenia moderada (tipo I), generalmente reversible durante el tratamiento                                         |
|                                                                      | Desconocida* | Trombocitopenia inducida por heparina mediada inmunológicamente (tipo II, con o sin complicaciones trombóticas asociadas) |
| Trastornos del sistema inmunológico                                  | Infrecuentes | Hipersensibilidad                                                                                                         |
|                                                                      | Desconocida* | Reacciones anafilácticas                                                                                                  |
| Trastornos del sistema nervioso                                      | Desconocida* | Se han comunicado hemorragias intracraneales; algunas han sido mortales                                                   |
| Trastornos vasculares                                                | Frecuentes   | Hemorragia                                                                                                                |
| Trastornos gastrointestinales                                        | Desconocida* | Se han comunicado hemorragias retroperitoneales; algunas han sido mortales                                                |
| Trastornos hepáticos y biliares                                      | Frecuentes   | Aumento transitorio de las transaminasas                                                                                  |
| Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo                        | Raros        | Necrosis cutánea, alopecia transitoria                                                                                    |
|                                                                      | Desconocida* | Exantema                                                                                                                  |
| Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración    | Frecuentes   | Hematoma subcutáneo en el lugar de inyección, dolor en el lugar de inyección                                              |
| Lesiones, envenenamiento y complicaciones relativas al procedimiento | Desconocida* | Hematoma espinal o epidural.                                                                                              |

\*(no puede calcularse a partir de los datos disponibles)

**Interacciones:**  
El uso concomitante de medicamentos que afectan la hemostasia, tales como agentes trombolíticos, otros anticoagulantes, medicamentos antiinflamatorios no-esteroides o inhibidores plaquetarios o dextranos, puede aumentar el efecto anticoagulante de la dalteparina.

Dado que los AINEs y el ASA en dosis analgésicas/antiinflamatorias reducen la producción de prostaglandinas vasodilatadoras, y con ello el flujo sanguíneo renal y la excreción renal, se deberá tener especial cuidado al administrar dalteparina de forma concomitante con AINEs o altas dosis de ASA en pacientes con insuficiencia renal.

**Vía de administración:** Subcutánea, parenteral

**Dosificación y Grupo etario:**  
Grupo etario: Población adulta

**Dosificación:**

General – No Administrar Dalteparina Por Vía Intramuscular.

**Compatibilidad con Soluciones IV** – La dalteparina es compatible con soluciones isotónicas de cloruro de sodio (9 mg/mL) o glucosa isotónica (50 mg/mL) para infusión, en frascos de vidrio y envases plásticos.

1. Tratamiento de la Trombosis Venosa Profunda Aguda y el Embolismo Pulmonar  
Administrar la dalteparina subcutáneamente (SC), ya sea una sola inyección diaria o dos inyecciones diarias. Simultáneamente se puede iniciar anticoagulación con antagonistas de la vitamina K orales. Continuar el tratamiento combinado hasta que las pruebas del complejo de protrombina hayan alcanzado niveles terapéuticos (usualmente 5 días por lo menos). El tratamiento ambulatorio es factible, usando las mismas dosis recomendadas para el tratamiento en una institución médica.



- Administración una vez al día - 200 UI/kg de peso corporal total administrada por vía SC una vez al día, hasta máximo 18.000 UI. No es necesario el monitoreo del efecto anticoagulante.
- Administración dos veces al día – Como alternativa, se puede administrar una dosis de 100 UI/kg de peso corporal total administrada por vía SC, dos veces al día. Generalmente no es necesario monitorear el efecto anticoagulante, pero se debe considerar para poblaciones de pacientes específicas. Las muestras se deben tomar durante los niveles plasmáticos máximos (3 a 4 horas después de la inyección SC). Los niveles plasmáticos pico recomendados están entre 0,5 y 1,0 UI de anti-Xa/mL.

## 2. Prevención de la Formación de Coágulos en el Sistema Extra-Corporal Durante Hemodiálisis y Hemofiltración

Administrar la dalteparina intravenosa (IV), seleccionando el régimen más apropiado entre los descritos a continuación.

- Pacientes con insuficiencia renal crónica, o pacientes sin riesgo conocido de hemorragia – Estos pacientes requieren normalmente pocos ajustes de la dosis, y por lo tanto la monitorización frecuente de los niveles de anti-Xa no es necesaria para la mayoría de los pacientes. Las dosis recomendadas producen usualmente niveles plasmáticos entre 0,5 y 1,0 UI de anti-Xa/mL durante la diálisis.
- Hemodiálisis y hemofiltración hasta un máximo de 4 horas – Se puede administrar 30 a 40 UI/kg de peso corporal total por inyección de bolo IV, seguido por infusión IV de 10 a 15 UI/kg/hora, o una inyección IV única en bolo de 5.000 UI.
- Hemodiálisis y hemofiltración por más de 4 horas – Administrar 30 a 40 UI/kg de peso corporal total por inyección de bolo IV, seguido por infusión IV de 10 a 15 UI/kg/hora.
- Pacientes con insuficiencia renal aguda o pacientes con alto riesgo de hemorragia – Administrar 5 a 10 UI/kg de peso corporal total por inyección IV en bolo, seguido por infusión IV de 4 a 5 UI/kg/hora.

Los pacientes sometidos a hemodiálisis aguda, tienen un rango terapéutico más estrecho que los pacientes en hemodiálisis crónica, y se les debe implementar un monitoreo estricto de niveles anti-Xa. Los niveles plasmáticos recomendados están entre 0,2 a 0,4 UI de anti-Xa/mL.

## 3. Trombopprofilaxis en conjunción con Cirugía

Administrar la dalteparina por vía subcutánea (SC). Generalmente no es necesario monitorizar el efecto anticoagulante. Si se realiza, se deben tomar las muestras durante los niveles plasmáticos máximos (3 a 4 horas después de una inyección SC). Las dosis recomendadas producen usualmente niveles plasmáticos pico entre 0,1 y 0,4 UI anti-Xa/mL.

Cirugía general – Seleccione el régimen apropiado de los que se listan a continuación.

- Pacientes en riesgo de complicaciones tromboembólicas – 2.500 UI SC dentro de las 2 horas anteriores a la cirugía y 2.500 UI SC cada mañana en el postoperatorio, hasta movilizar al paciente (generalmente 5 a 7 días o más).
- Pacientes con factores de riesgo adicionales para tromboembolismo (por ej., malignidad) – Administre dalteparina hasta que el paciente se ponga en movimiento (generalmente 5 a 7 días o más).
  - Inicio el día anterior a la cirugía – 5.000 UI SC la noche anterior a la cirugía. Después de la cirugía, 5.000 UI SC cada noche.



- Inicio el día de la cirugía – 2.500 UI SC dentro de las 2 horas antes de la cirugía y 2.500 UI SC de 8 a 12 horas después, pero no antes de 4 horas después de finalizada la cirugía. Iniciar el día después de la cirugía, 5.000 UI SC cada mañana.
- Cirugía ortopédica (p.e. cirugía de reemplazo de cadera) -Administrar dalteparina hasta por 5 semanas después de la cirugía, seleccionando uno de los regímenes listados a continuación.
  - Inicio preoperatorio: 5.000 UI SC, la noche antes de la cirugía. Después de la cirugía, 5.000 UI SC cada noche.
  - Inicio preoperatorio: El día de la cirugía – 2.500 UI SC dentro de las 2 horas antes de la cirugía y 2.500 UI SC de 8 a 12 horas después, pero no antes de 4 horas después del final de la cirugía. Iniciar el día después de la cirugía, 5.000 UI SC cada mañana.
  - Inicio postoperatorio – 2.500 UI SC 4 a 8 horas después de la cirugía, pero no antes de 4 horas después de finalizada la cirugía. El día después de la cirugía, iniciar 5.000 UI SC cada día.

#### 4. Tromboprofilaxis en Pacientes con Movilidad Restringida

Administrar 5.000 UI de dalteparina subcutáneamente (SC) una vez al día, generalmente durante 12 a 14 días o más, en pacientes con movilidad continuamente restringida. Generalmente no es necesario el monitoreo del efecto anticoagulante.

#### 5. Enfermedad Arterial Coronaria Inestable (Angina Inestable e Infarto Miocárdico sin Elevación-ST)

Administrar dalteparina en dosis de 120 UI/kg de peso corporal total subcutáneamente (SC) cada 12 horas, hasta una dosis máxima de 10.000 UI/ en 12 horas. A menos que esté contraindicado específicamente, los pacientes también deben recibir tratamiento concomitante con ácido acetilsalicílico (75 a 325 mg/día). Continuar el tratamiento hasta que el paciente esté clínicamente estable (generalmente 6 días por lo menos), o más si el médico lo considera beneficioso. Después de esto, se recomienda prolongar el tratamiento con una dosis fija de dalteparina, hasta que se efectúe un procedimiento de revascularización (p.e. intervenciones percutáneas [Percutaneous Interventions-PCI] o injerto de puentes coronarios [Coronary artery bypass graft- CABG]). El período de tratamiento total no debe exceder 45 días. La dosis de dalteparina se selecciona según el peso y género del paciente:

- Para mujeres que pesen menos de 80 Kg y hombres que pesen menos de 70 kg, administrar 5.000 UI SC cada 12 horas.
- Para mujeres que pesen por lo menos 80 kg y hombres que pesen por lo menos 70 kg, administrar 7.500 UI SC cada 12 horas.

Generalmente no es necesario monitorear el efecto anticoagulante, pero debe considerarse en poblaciones específicas de pacientes. Las muestras se deben tomar durante los niveles plasmáticos máximos (3 a 4 horas después de una inyección SC). Los niveles pico recomendados están entre 0,5 y 1,0 UI de anti-Xa/mL.

#### 6. Tratamiento extendido de trombo embolismo venoso (TEV) sintomático para reducir la recurrencia de TEV en pacientes con cáncer

- Mes 1 – Administrar la dalteparina en dosis de 200 UI/kg peso corporal total subcutáneamente (SC) una vez al día, durante los primeros 30 días de tratamiento. La dosis diaria total no debe exceder 18.000 UI al día.

Acta No. 16 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

- Meses 2-6 – La dalteparina se debe administrar en una dosis de aproximadamente 150 UI/kg subcutáneamente, una vez al día, usando jeringas de dosis única y la Tabla 1 presentada a continuación.

Tabla 3: Determinación de la Dosificación de los meses 2-6

| Peso Corporal (kg) | Dosis de Dalteparina (UI) |
|--------------------|---------------------------|
| ≤56                | 7500                      |
| 57 a 68            | 10.000                    |
| 69 a 82            | 12.500                    |
| 83 a 98            | 15.000                    |
| ≥99                | 18.000                    |

Disminuciones de la dosis en trombocitopenia inducida por quimioterapia:

Trombocitopenia – En caso de trombocitopenia inducida por quimioterapia, con recuentos de plaquetas <50.000/mm<sup>3</sup>, se debe interrumpir la dalteparina hasta que el recuento plaquetario vuelva a estar por encima de 50.000/mm<sup>3</sup>.

Para recuentos de plaquetas entre 50.000 y 100.000/mm<sup>3</sup>, la dosis de dalteparina se debe reducir de 17% a 33% de la dosis inicial, dependiendo del peso del paciente (Tabla 2). Cuando el recuento plaquetario se recupere a ≥100.000/mm<sup>3</sup>, se debe reinstituir la dosis completa de dalteparina.

Tabla 2: Disminución de la Dosis de Dalteparina por Trombocitopenia 50.000-100.000/mm<sup>3</sup>

| Peso Corporal (kg) | Dosis de Dalteparina Programada (UI) | Dosis de Dalteparina Disminuida (UI) | Media de la Dosis Disminuida (%) |
|--------------------|--------------------------------------|--------------------------------------|----------------------------------|
| ≤56                | 7500                                 | 5000                                 | 33                               |
| 57 a 68            | 10,000                               | 7500                                 | 25                               |
| 69 a 82            | 12,500                               | 10,000                               | 20                               |
| 83 a 98            | 15,000                               | 12,500                               | 17                               |
| ≥99                | 18,000                               | 15,000                               | 17                               |

Insuficiencia renal – En el caso de insuficiencia renal significativa, definida como un nivel de creatinina >3 x LIN, la dosis de dalteparina debe ser ajustada para mantener un nivel terapéutico anti-Xa de 1 UI/mL (rango 0,5-1,5 UI/mL), medido 4-6 horas después de la inyección de dalteparina. Si el nivel de anti-Xa está por debajo o por encima del rango terapéutico, la dosis de dalteparina se debe aumentar o disminuir, respectivamente, en el contenido de una jeringa y se debe repetir la medición de anti-Xa después de 3-4 nuevas dosis. Este ajuste de la dosis se debe repetir, hasta alcanzar el nivel terapéutico de anti-Xa.

Población pediátrica – No se han establecido la seguridad y eficacia de la dalteparina sódica en niños.



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. 2019005232 emitido mediante Acta No. 03 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
- Información para prescribir allegado mediante radicado No. 20181267359

**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.

### 3.6.11 FRAGMIN® 2500 UI SOLUCION INYECTABLE

Expediente : 19905001  
Radicado : 20181268157 / 20191137224  
Fecha : 19/07/2019  
Interesado : Pfizer S.A.S.

Composición:

Cada jeringa prellenada con 0,2 mL de solución inyectable contiene 2500 UI de Dalteparina Sodica (Antifactor XA)

Forma farmacéutica: Solución Inyectable

Indicaciones:

1. Tratamiento de la trombosis venosa profunda aguda y el embolismo pulmonar.
2. Prevención de formación de coágulos en el sistema extracorporeal durante la hemodiálisis y la hemofiltración en pacientes con insuficiencia renal aguda o crónica.
3. Trombopprofilaxis en conjunción con cirugía.
4. Profilaxis de la trombosis venosa profunda en pacientes médicos (no quirúrgicos) que están en riesgo de complicaciones tromboembólicas debido a restricción severa de la movilidad durante enfermedad aguda.
5. Enfermedad arterial coronaria inestable (angina inestable e infarto miocárdico sin elevación-ST, conocido también como infarto miocárdico sin onda-Q).
6. El tratamiento extendido de tromboembolia venosa sintomática (VTE) destinado a prevenir la recurrencia de VTE (trombo embolismo venoso) en los enfermos de cáncer.

Contraindicaciones:

Historia confirmada o sospecha de trombocitopenia inducida por heparina, mediada inmunológicamente; trombocitopenia severa, sangrado activo clínicamente significativo; trastornos severos de coagulación y algunas púrpuras vasculares. Condiciones en las cuales existe peligro potencial de hemorragia o asociadas con tendencias potenciales de sangrado como la hemofilia.

Acta No. 16 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

Endocarditis séptica aguda o subaguda, lesión reciente, lesiones ulcerosas y tubo de drenaje continuo del estómago o del intestino delgado, procedimientos quirúrgicos del sistema nervioso central, ojos y/u oídos, hipersensibilidad a heparinas de bajo peso molecular o productos derivados del cerdo.

Debido a un mayor riesgo de sangrado, no se debe usar dosis altas en forma concomitante con anestesia espinal o epidural, u otros procedimientos que requieran punción espinal.

Precauciones y advertencias:

Advertencias

Cuando se emplea anestesia neuroaxial o punción espinal, el paciente corre el riesgo de desarrollar un hematoma epidural o espinal, que podría resultar en parálisis prolongada o permanente. El riesgo aumenta con el uso concomitante de medicamentos que afectan la hemostasia, como antiinflamatorios no esteroideos (AINEs), inhibidores plaquetarios u otros anticoagulantes.

Pueden suprimir la secreción suprarrenal de aldosterona generando hipercalcemia. A largo plazo, riesgo de osteoporosis.

Precauciones

Síndrome de coagulación blanca, trombocitopenia, trastornos plaquetarios, adultos mayores, insuficiencia hepática o renal severa, hipertensión no controlada, retinopatía hipertensiva o diabética.

Considerar monitoreo de niveles Anti-Xa en pacientes que tienen mayor riesgo de sangrado o retrombosis, insuficiencia renal, bajo peso, obesidad mórbida, embarazadas y pediátricos.

Las dosis altas se deben usar con precaución en postquirúrgicos recientes.

Precaución especial si se desarrolla trombocitopenia rápida o en un grado significativo durante su uso.

La dalteparina no se puede usar en forma intercambiable (unidad por unidad) con otras heparinas.

Reacciones adversas:

| Clasificación por órganos y sistemas                                 | Frecuencia   | Reacciones adversas                                                                                                       |
|----------------------------------------------------------------------|--------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Trastornos del sistema hemolinfático                                 | Frecuentes   | Trombocitopenia moderada (tipo I), generalmente reversible durante el tratamiento                                         |
|                                                                      | Desconocida* | Trombocitopenia inducida por heparina mediada inmunológicamente (tipo II, con o sin complicaciones trombóticas asociadas) |
| Trastornos del sistema inmunológico                                  | Infrecuentes | Hipersensibilidad                                                                                                         |
|                                                                      | Desconocida* | Reacciones anafilácticas                                                                                                  |
| Trastornos del sistema nervioso                                      | Desconocida* | Se han comunicado hemorragias intracraneales; algunas han sido mortales                                                   |
| Trastornos vasculares                                                | Frecuentes   | Hemorragia                                                                                                                |
| Trastornos gastrointestinales                                        | Desconocida* | Se han comunicado hemorragias retroperitoneales; algunas han sido mortales                                                |
| Trastornos hepáticos y biliares                                      | Frecuentes   | Aumento transitorio de las transaminasas                                                                                  |
| Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo                        | Raros        | Necrosis cutánea, alopecia transitoria                                                                                    |
|                                                                      | Desconocida* | Exantema                                                                                                                  |
| Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración    | Frecuentes   | Hematoma subcutáneo en el lugar de inyección, dolor en el lugar de inyección                                              |
| Lesiones, envenenamiento y complicaciones relativas al procedimiento | Desconocida* | Hematoma espinal o epidural.                                                                                              |

\*(no puede calcularse a partir de los datos disponibles)

Interacciones:

El uso concomitante de medicamentos que afectan la hemostasia, tales como agentes trombolíticos, otros anticoagulantes, medicamentos antiinflamatorias no-esteroides o

Acta No. 16 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



inhibidores plaquetarios o dextranos, puede aumentar el efecto anticoagulante de la dalteparina.

Dado que los AINEs y el ASA en dosis analgésicas/antiinflamatorias reducen la producción de prostaglandinas vasodilatadoras, y con ello el flujo sanguíneo renal y la excreción renal, se deberá tener especial cuidado al administrar dalteparina de forma concomitante con AINEs o altas dosis de ASA en pacientes con insuficiencia renal.

Vía de administración: Subcutánea, parenteral

Dosificación y Grupo etario:

Grupo etario: Población adulta

Dosificación:

General – NO ADMINISTRAR DALTEPARINA POR VÍA INTRAMUSCULAR.

Compatibilidad con Soluciones IV – La dalteparina es compatible con soluciones isotónicas de cloruro de sodio (9 mg/mL) o glucosa isotónica (50 mg/mL) para infusión, en frascos de vidrio y envases plásticos.

Tratamiento de la Trombosis Venosa Profunda Aguda y el Embolismo Pulmonar

Administrar la dalteparina subcutáneamente (SC), ya sea una sola inyección diaria o dos inyecciones diarias. Simultáneamente se puede iniciar anticoagulación con antagonistas de la vitamina K orales. Continuar el tratamiento combinado hasta que las pruebas del complejo de protrombina hayan alcanzado niveles terapéuticos (usualmente 5 días por lo menos). El tratamiento ambulatorio es factible, usando las mismas dosis recomendadas para el tratamiento en una institución médica.

- Administración una vez al día - 200 UI/kg de peso corporal total administrada por vía SC una vez al día, hasta máximo 18.000 UI. No es necesario el monitoreo del efecto anticoagulante.
- Administración dos veces al día – Como alternativa, se puede administrar una dosis de 100 UI/kg de peso corporal total administrada por vía SC, dos veces al día. Generalmente no es necesario monitorear el efecto anticoagulante, pero se debe considerar para poblaciones de pacientes específicas. Las muestras se deben tomar durante los niveles plasmáticos máximos (3 a 4 horas después de la inyección SC). Los niveles plasmáticos pico recomendados están entre 0,5 y 1,0 UI de anti-Xa/mL.

Prevención de la Formación de Coágulos en el Sistema Extra-Corporal Durante Hemodiálisis y Hemofiltración

Administrar la dalteparina intravenosa (IV), seleccionando el régimen más apropiado entre los descritos a continuación.

- Pacientes con insuficiencia renal crónica, o pacientes sin riesgo conocido de hemorragia – Estos pacientes requieren normalmente pocos ajustes de la dosis, y por lo tanto la monitorización frecuente de los niveles de anti-Xa no es necesaria para la mayoría de los pacientes. Las dosis recomendadas producen usualmente niveles plasmáticos entre 0,5 y 1,0 UI de anti-Xa/mL durante la diálisis.
- Hemodiálisis y hemofiltración hasta un máximo de 4 horas – Se puede administrar 30 a 40 UI/kg de peso corporal total por inyección de bolo IV, seguido por infusión IV de 10 a 15 UI/kg/hora, o una inyección IV única en bolo de 5.000 UI.
- Hemodiálisis y hemofiltración por más de 4 horas – Administrar 30 a 40 UI/kg de peso corporal total por inyección de bolo IV, seguido por infusión IV de 10 a 15 UI/kg/hora.
- Pacientes con insuficiencia renal aguda o pacientes con alto riesgo de hemorragia – Administrar 5 a 10 UI/kg de peso corporal total por inyección IV en bolo, seguido por infusión IV de 4 a 5 UI/kg/hora.

Acta No. 16 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Los pacientes sometidos a hemodiálisis aguda, tienen un rango terapéutico más estrecho que los pacientes en hemodiálisis crónica, y se les debe implementar un monitoreo estricto de niveles anti-Xa. Los niveles plasmáticos recomendados están entre 0,2 a 0,4 UI de anti-Xa/mL.

#### Trombopprofilaxis en conjunción con Cirugía

Administrar la dalteparina por vía subcutánea (SC). Generalmente no es necesario monitorizar el efecto anticoagulante. Si se realiza, se deben tomar las muestras durante los niveles plasmáticos máximos (3 a 4 horas después de una inyección SC). Las dosis recomendadas producen usualmente niveles plasmáticos pico entre 0,1 y 0,4 UI anti-Xa/mL.

Cirugía general – Seleccione el régimen apropiado de los que se listan a continuación.

- Pacientes en riesgo de complicaciones tromboembólicas – 2.500 UI SC dentro de las 2 horas anteriores a la cirugía y 2.500 UI SC cada mañana en el postoperatorio, hasta movilizar al paciente (generalmente 5 a 7 días o más).
- Pacientes con factores de riesgo adicionales para tromboembolismo (por ej., malignidad) – Administre dalteparina hasta que el paciente se ponga en movimiento (generalmente 5 a 7 días o más).
  - Inicio el día anterior a la cirugía – 5.000 UI SC la noche anterior a la cirugía. Después de la cirugía, 5.000 UI SC cada noche.
  - Inicio el día de la cirugía – 2.500 UI SC dentro de las 2 horas antes de la cirugía y 2.500 UI SC de 8 a 12 horas después, pero no antes de 4 horas después de finalizada la cirugía. Iniciar el día después de la cirugía, 5.000 UI SC cada mañana.
- Cirugía ortopédica (p.e. cirugía de reemplazo de cadera) -Administrar dalteparina hasta por 5 semanas después de la cirugía, seleccionando uno de los regímenes listados a continuación.
  - Inicio preoperatorio: 5.000 UI SC, la noche antes de la cirugía. Después de la cirugía, 5.000 UI SC cada noche.
  - Inicio preoperatorio: El día de la cirugía – 2.500 UI SC dentro de las 2 horas antes de la cirugía y 2.500 UI SC de 8 a 12 horas después, pero no antes de 4 horas después del final de la cirugía. Iniciar el día después de la cirugía, 5.000 UI SC cada mañana.
  - Inicio postoperatorio – 2.500 UI SC 4 a 8 horas después de la cirugía, pero no antes de 4 horas después de finalizada la cirugía. El día después de la cirugía, iniciar 5.000 UI SC cada día.

#### Trombopprofilaxis en Pacientes con Movilidad Restringida

Administrar 5.000 UI de dalteparina subcutáneamente (SC) una vez al día, generalmente durante 12 a 14 días o más, en pacientes con movilidad continuamente restringida. Generalmente no es necesario el monitoreo del efecto anticoagulante.

#### Enfermedad Arterial Coronaria Inestable (Angina Inestable e Infarto Miocárdico sin Elevación-ST)

Administrar dalteparina en dosis de 120 UI/kg de peso corporal total subcutáneamente (SC) cada 12 horas, hasta una dosis máxima de 10.000 UI/ en 12 horas. A menos que esté contraindicado específicamente, los pacientes también deben recibir tratamiento concomitante con ácido acetilsalicílico (75 a 325 mg/día). Continuar el tratamiento hasta que el paciente esté clínicamente estable (generalmente 6 días por lo menos), o más si el médico lo considera beneficioso. Después de esto, se recomienda prolongar el tratamiento con una

Acta No. 16 de 2019 SEMNMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

dosis fija de dalteparina, hasta que se efectúe un procedimiento de revascularización (p.e. intervenciones percutáneas [Percutaneous Interventions-PCI] o injerto de puentes coronarios [Coronay artery bypass graf- CABG]). El período de tratamiento total no debe exceder 45 días. La dosis de dalteparina se selecciona según el peso y género del paciente:

- Para mujeres que pesen menos de 80 Kg y hombres que pesen menos de 70 kg, administrar 5.000 UI SC cada 12 horas.
- Para mujeres que pesen por lo menos 80 kg y hombres que pesen por lo menos 70 kg, administrar 7.500 UI SC cada 12 horas.

Generalmente no es necesario monitorear el efecto anticoagulante, pero debe considerarse en poblaciones específicas de pacientes. Las muestras se deben tomar durante los niveles plasmáticos máximos (3 a 4 horas después de una inyección SC). Los niveles pico recomendados están entre 0,5 y 1,0 UI de anti-Xa/mL.

Tratamiento extendido de trombo embolismo venoso (TEV) sintomático para reducir la recurrencia de TEV en pacientes con cáncer

- Mes 1 – Administrar la dalteparina en dosis de 200 UI/kg peso corporal total subcutáneamente (SC) una vez al día, durante los primeros 30 días de tratamiento. La dosis diaria total no debe exceder 18.000 UI al día.
- Meses 2-6 – La dalteparina se debe administrar en una dosis de aproximadamente 150 UI/kg subcutáneamente, una vez al día, usando jeringas de dosis única y la Tabla 1 presentada a continuación.

Tabla 4: Determinación de la Dosificación de los meses 2-6

| Peso Corporal (kg) | Dosis de Dalteparina (UI) |
|--------------------|---------------------------|
| ≤56                | 7500                      |
| 57 a 68            | 10.000                    |
| 69 a 82            | 12.500                    |
| 83 a 98            | 15.000                    |
| ≥99                | 18.000                    |

Disminuciones de la dosis en trombocitopenia inducida por quimioterapia:

Trombocitopenia – En caso de trombocitopenia inducida por quimioterapia, con recuentos de plaquetas <50.000/mm<sup>3</sup>, se debe interrumpir la dalteparina hasta que el recuento plaquetario vuelva a estar por encima de 50.000/mm<sup>3</sup>.

Para recuentos de plaquetas entre 50.000 y 100.000/mm<sup>3</sup>, la dosis de dalteparina se debe reducir de 17% a 33% de la dosis inicial, dependiendo del peso del paciente (Tabla 2). Cuando el recuento plaquetario se recupere a ≥100.000/mm<sup>3</sup>, se debe reinstituir la dosis completa de dalteparina.

Tabla 2: Disminución de la Dosis de Dalteparina por Trombocitopenia 50.000-100.000/mm<sup>3</sup>

| Peso Corporal (kg) | Dosis de Dalteparina Programada (UI) | Dosis de Dalteparina Disminuida (UI) | Media de la Dosis Disminuida (%) |
|--------------------|--------------------------------------|--------------------------------------|----------------------------------|
| ≤56                | 7500                                 | 5000                                 | 33                               |
| 57 a 68            | 10,000                               | 7500                                 | 25                               |
| 69 a 82            | 12,500                               | 10,000                               | 20                               |
| 83 a 98            | 15,000                               | 12,500                               | 17                               |
| ≥99                | 18,000                               | 15,000                               | 17                               |

Insuficiencia renal – En el caso de insuficiencia renal significativa, definida como un nivel de creatinina >3 x LIN, la dosis de dalteparina debe ser ajustada para mantener un nivel terapéutico anti-Xa de 1 UI/mL (rango 0,5-1,5 UI/mL), medido 4-6 horas después de la inyección de dalteparina. Si el nivel de anti-Xa está por debajo o por encima del rango terapéutico, la dosis de dalteparina se debe aumentar o disminuir, respectivamente, en el contenido de una jeringa y se debe repetir la medición de anti-Xa después de 3-4 nuevas dosis. Este ajuste de la dosis se debe repetir, hasta alcanzar el nivel terapéutico de anti-Xa.

Población pediátrica – No se han establecido la seguridad y eficacia de la dalteparina sódica en niños.

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. 2019005233 emitido mediante Acta No. 03 de 2019 SEMNNIMB, numeral 3.6.1, 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 allegado mediante radicado No. 20181268157

**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

**3.6.12 REBIF® 44 mcg/0.5mL multidosis**

Expediente : 20013593  
Radicado : 20191152468  
Fecha : 09/08/2019  
Interesado : Merck S.A.

Composición:  
Cada 1.5mL contienen 132 mcg de Interferon Beta 1 A

Acta No. 16 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:

Está indicado para el tratamiento de

- Pacientes con un único episodio desmielinizante con proceso inflamatorio activo, si se han excluido los diagnósticos alternativos y si se determina que presentan un alto riesgo de desarrollar esclerosis múltiple clínicamente definida.
  - Pacientes con esclerosis múltiple en brotes. En los ensayos clínicos, esto se caracterizó por la aparición de dos o más brotes en los dos años previos.
- No se ha demostrado su eficacia en aquellos pacientes que presentan esclerosis múltiple secundaria progresiva que dejan de presentar actividad de brotes.

Contraindicaciones:

- Inicio del tratamiento en el embarazo.
- Pacientes con historia de hipersensibilidad conocida al interferón beta natural o recombinante o a alguno de los excipientes.
- Depresión grave activa y/o ideación suicida.

Precauciones y advertencias:

General

Se debe informar a los pacientes de las reacciones adversas más frecuentes asociadas a la administración de interferón beta, incluyendo los síntomas del síndrome pseudogripal. Estos síntomas tienden a ser más intensos al comenzar el tratamiento, y disminuyen en frecuencia y gravedad con el tratamiento continuado.

Microangiopatía Trombótica

Se han reportado casos de microangiopatía trombótica, manifestada como púrpura trombótico trombocitopénica (TTP) o síndrome urémico hemolítico (HUS), incluyendo casos fatales. Se reportaron eventos a varios tiempos durante el tratamiento y pueden ocurrir después de varios años de tratamiento con Rebif® NF. Se recomienda el monitoreo de síntomas tempranos, como puede ser nueva aparición de hipertensión, insuficiencia renal y trombocitopenia, en tales casos, se deben realizar pruebas de laboratorio para comprobar el nivel de plaquetas y la presencia de esquistocitos en sangre, LDH en suero, así como la función renal.

En caso de un diagnóstico de MAT se recomienda suspender de inmediato el tratamiento con interferón beta e iniciar el tratamiento necesario, valorando llevar a cabo el recambio plasmático.

Depresión e ideación suicida

Rebif® NF debe administrarse con precaución en pacientes que presentan trastornos depresivos previos o activos, en particular en aquellos con antecedentes de ideación suicida. Se sabe que existe una mayor frecuencia de depresión e ideación suicida en la población con esclerosis múltiple y en asociación con el uso de interferón. Se debe aconsejar a los pacientes tratados con Rebif® NF que notifiquen inmediatamente a su médico cualquier síntoma de depresión y/o ideación suicida.

Los pacientes que presenten depresión deben controlarse estrechamente durante el tratamiento con Rebif® NF y tratarse de forma adecuada. Debe considerarse la posibilidad de interrumpir el tratamiento con Rebif® NF.

Trastornos convulsivos

Rebif® NF debe administrarse con precaución en pacientes con historia previa de crisis epilépticas, en aquellos que reciben tratamiento con antiepilépticos, en especial si su epilepsia no está convenientemente controlada con antiepilépticos.

Acta No. 16 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



## Cardiopatías

Los pacientes que presentan cardiopatías, tales como angina, insuficiencia cardíaca congestiva o arritmias, deben vigilarse estrechamente para descartar un empeoramiento de su situación clínica al inicio del tratamiento con interferón beta-1a. Los síntomas del síndrome pseudogripal asociados al tratamiento con interferón beta-1a pueden alterar a los pacientes que presenten cardiopatías.

### Necrosis en la zona de inyección

En pacientes que utilizan Rebif® NF se ha notificado necrosis en la zona de inyección. Para minimizar el riesgo de necrosis en la zona de inyección se debe recomendar a los pacientes que:

- utilicen una técnica de inyección aséptica.
- alternen las zonas de inyección cada vez que se inyecten.

Se debe revisar periódicamente el procedimiento de auto-administración por el propio paciente, especialmente si se han producido reacciones en el lugar de inyección.

Si el paciente presenta cualquier rotura de la piel, que pueda estar asociada a hinchazón o drenaje de líquido desde la zona de inyección, se le debe recomendar que consulte a su médico antes de continuar con las inyecciones de Rebif® NF. Si los pacientes presentan múltiples lesiones, se debe suspender el tratamiento con Rebif® NF hasta que se hayan curado. Los pacientes con una única lesión pueden continuar el tratamiento, siempre que la necrosis no sea demasiado extensa.

### Disfunción hepática

En los ensayos clínicos con Rebif® NF, fue frecuente el aumento asintomático de las transaminasas hepáticas (especialmente la alanina aminotransferasa (ALT)) y el 1-3% de los pacientes presentaron elevación de dichas transaminasas por encima de 5 veces el límite superior de la normalidad (ULN).

En ausencia de síntomas clínicos, deben controlarse los niveles de ALT antes de iniciar el tratamiento, al cabo de 1, 3 y 6 meses de tratamiento y luego periódicamente. Si la ALT aumenta más de 5 veces el ULN, debe considerarse una reducción de la dosis de Rebif® NF, para volver a aumentarla gradualmente cuando se hayan normalizado los niveles enzimáticos. El tratamiento con Rebif® NF debe iniciarse con precaución en pacientes con historia de hepatopatía significativa, evidencia clínica de hepatopatía activa, abuso de alcohol o ALT sérica elevada (>2,5 veces el ULN).

El tratamiento con Rebif® NF debe interrumpirse si aparece ictericia u otros síntomas clínicos de disfunción hepática.

Rebif® NF, como los otros interferones beta, tiene cierto potencial para causar daño hepático grave, incluyendo insuficiencia hepática aguda. El mecanismo de los casos raros de disfunción hepática sintomática no se conoce. No se han identificado factores de riesgo específicos.

### Alteraciones analíticas

El empleo de interferones puede acompañarse de alteraciones analíticas. La incidencia global de las mismas es ligeramente superior con Rebif® NF 44 que con Rebif® NF 22 microgramos.

Por tanto, además de las pruebas de laboratorio requeridas normalmente para controlar a los pacientes con esclerosis múltiple, tras el inicio del tratamiento con Rebif® NF y en ausencia de síntomas clínicos, se recomienda realizar un control de las enzimas hepáticas y un recuento celular, fórmula leucocitaria y determinación de plaquetas a intervalos regulares



(1, 3 y 6 meses) y luego periódicamente. Estas determinaciones deben ser más frecuentes cuando se inicie el tratamiento con Rebif® NF 44 microgramos.

#### Trastornos tiroideos

Los pacientes tratados con Rebif® NF pueden presentar ocasionalmente alteraciones en la función tiroidea de nuevo diagnóstico o un empeoramiento de las ya existentes. Se recomienda practicar pruebas de función tiroidea en situación basal y, si son anormales, cada 6-12 meses tras el comienzo del tratamiento. Si las pruebas basales son normales, no es necesario repetirlas de forma sistemática, pero deben realizarse si aparecen signos clínicos de disfunción tiroidea.

#### Insuficiencia renal o hepática grave y mielosupresión grave

Se deberá tener precaución y considerar una estrecha monitorización cuando se administre interferón beta-1a en pacientes con insuficiencia renal y hepática graves y en pacientes con mielosupresión grave.

Vigilar periódicamente la función renal y la aparición de signos o síntomas de síndrome nefrótico, especialmente en pacientes con alto riesgo de enfermedad renal. En caso de aparición de síndrome nefrótico, se debe iniciar el tratamiento correspondiente y considerar la suspensión del tratamiento con interferón beta.

#### Anticuerpos neutralizantes

Pueden aparecer en el suero anticuerpos neutralizantes (NAb) frente al interferón beta-1a. La incidencia exacta de la formación de anticuerpos todavía no está clara. Los datos clínicos sugieren que, después de 24 a 48 meses de tratamiento con Rebif® NF 22 microgramos, aproximadamente el 24 % y con Rebif® NF 44 microgramos, aproximadamente el 13-14 % de los pacientes presentan anticuerpos en suero frente al interferón beta-1a, de forma persistente. La presencia de anticuerpos atenúa la respuesta farmacodinámica al interferón beta-1a (beta-2 microglobulina y neopterina). Aunque el significado clínico de la inducción de anticuerpos no se ha dilucidado totalmente, el desarrollo de anticuerpos neutralizantes se asocia a una reducción de la eficacia sobre los parámetros clínicos y de resonancia magnética. La terapia con interferón deberá ser inmediatamente reconsiderada si se observa una mala evolución clínica asociada a la presencia de anticuerpos neutralizantes persistentes.

El empleo de diversos análisis para detectar los anticuerpos en suero y las diferentes definiciones de “anticuerpos positivos”, limitan la capacidad para comparar la antigenicidad entre distintos productos.

#### Otras formas de esclerosis múltiple

Se dispone de escasos datos de eficacia y seguridad en pacientes con esclerosis múltiple sin capacidad ambulatoria.

Rebif® NF no ha sido investigado aún en pacientes con esclerosis múltiple primaria progresiva y no se debe utilizar en estos pacientes.

#### Alcohol bencílico

Este medicamento contiene 2,5 mg de alcohol bencílico por dosis de 0,5 mL. No se debe administrar a bebés prematuros o neonatos. Puede producir reacciones tóxicas y reacciones anafilactoides en bebés y niños de hasta 3 años de edad.

#### Reacciones adversas:

#### Resumen del perfil de seguridad

La incidencia más alta de reacciones adversas asociadas a la terapia con Rebif® NF está relacionada con el síndrome pseudogripal. Los síntomas pseudogripales tienden a ser más

Acta No. 16 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

acusados al inicio de la terapia y disminuyen en frecuencia con el tratamiento continuado. Aproximadamente el 70% de los pacientes tratados con Rebif® NF pueden presentar el típico síndrome pseudogripal durante los primeros seis meses tras iniciar el tratamiento.

Aproximadamente el 30% de los pacientes también presentarán reacciones en la zona de inyección, principalmente inflamación leve o eritema. También son frecuentes los incrementos asintomáticos de los parámetros analíticos de función hepática y los descensos de los leucocitos.

La mayoría de las reacciones adversas observadas con IFN-beta-1a suelen ser leves y reversibles, y responden bien a la disminución de la dosis. En caso de presentar efectos adversos graves o persistentes, la dosis de Rebif® NF puede disminuir o interrumpirse temporalmente, a juicio del facultativo.

Lista de reacciones adversas

Las reacciones adversas presentadas se han identificado en los ensayos clínicos y en los informes después de la comercialización (un asterisco [\*] indica reacciones adversas identificadas durante la vigilancia después de la comercialización). Las siguientes definiciones corresponden a la terminología de frecuencia utilizada de aquí en adelante:

|                        |                                                      |
|------------------------|------------------------------------------------------|
| 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 |

|                                                        |                                                                                                                          |
|--------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <i>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</i> |                                                                                                                          |
| Muy frecuentes:                                        | Neutropenia, linfopenia, leucopenia, trombocitopenia, anemia                                                             |
| Raras:                                                 | Microangiopatía trombótica incluyendo púrpura trombocitopénica trombótica / Síndrome hemolítico urémico*, pancitopenia*. |
| <i>Trastornos endócrinos</i>                           |                                                                                                                          |
| Poco frecuentes:                                       | Disfunción tiroidea que a menudo se presenta como hipotiroidismo o hipertiroidismo.                                      |
| <i>Trastornos del sistema inmunológico</i>             |                                                                                                                          |
| Raros:                                                 | Reacciones anafilácticas*                                                                                                |
| <i>Trastornos hepatobiliares</i>                       |                                                                                                                          |
| Muy frecuentes:                                        | Elevación asintomática de las transaminasas                                                                              |
| Frecuentes:                                            | Elevaciones graves de las transaminasas                                                                                  |

Acta No. 16 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

|                                                     |                                                                                                                                                                                                     |
|-----------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Poco frecuentes:                                    | Hepatitis con o sin ictericia*                                                                                                                                                                      |
| Raros:                                              | Fallo hepático* (hepatitis autoinmune*                                                                                                                                                              |
| Trastornos psiquiátricos                            |                                                                                                                                                                                                     |
| Frecuentes:                                         | Depresión, insomnio                                                                                                                                                                                 |
| Raros:                                              | Intento de suicidio*                                                                                                                                                                                |
| Trastornos del sistema nervioso                     |                                                                                                                                                                                                     |
| Muy frecuentes:                                     | Cefalea                                                                                                                                                                                             |
| Poco frecuentes:                                    | Convulsiones*                                                                                                                                                                                       |
| Frecuencia no conocida:                             | Síntomas neurológicos transitorios (p.ej., hipoestesia, espasmo muscular, parestesia, dificultad para caminar, rigidez musculoesquelética) que pueden imitar exacerbaciones de esclerosis múltiple* |
| Trastornos oculares                                 |                                                                                                                                                                                                     |
| Poco frecuentes:                                    | Trastornos vasculares oculares (p. ej., retinopatía, exudados algodonosos y obstrucción de la arteria o vena retiniana)*                                                                            |
| Trastornos vasculares                               |                                                                                                                                                                                                     |
| Poco frecuentes:                                    | Fenómenos tromboembólicos*                                                                                                                                                                          |
| Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos |                                                                                                                                                                                                     |
| Poco frecuentes:                                    | Disnea*                                                                                                                                                                                             |
| Trastornos gastrointestinales                       |                                                                                                                                                                                                     |
| Frecuentes:                                         | Diarrea, vómitos, náuseas                                                                                                                                                                           |
| Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo       |                                                                                                                                                                                                     |
| Frecuentes:                                         | Prurito, erupción, erupción eritematosa, exantema maculopapular, alopecia*                                                                                                                          |

|                                                                          |                                                                                                                                                                  |
|--------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Poco frecuentes:                                                         | Urticaria*                                                                                                                                                       |
| Raros:                                                                   | Edema de Quincke (angioedema)*, eritema multiforme*, reacciones cutáneas tipo eritema multiforme*, síndrome de Stevens-Johnson*                                  |
| <i>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</i>            |                                                                                                                                                                  |
| Frecuentes:                                                              | Mialgias, artralgias                                                                                                                                             |
| Raros:                                                                   | Lupus eritematoso inducido por fármacos*                                                                                                                         |
| <i>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</i> |                                                                                                                                                                  |
| Muy frecuentes:                                                          | Inflamación en la zona de inyección, reacción en el punto de inyección, síntomas pseudogripales                                                                  |
| Frecuentes:                                                              | Dolor en la zona de inyección, fatiga, escalofríos, fiebre                                                                                                       |
| Poco frecuentes:                                                         | Necrosis en la zona de inyección, masa en la zona de inyección, absceso en la zona de inyección, infecciones en la zona de inyección*, aumento de la sudoración* |
| Raros:                                                                   | Celulitis en la zona de la inyección*                                                                                                                            |

Efectos de clases

La administración de interferones se ha asociado a anorexia, vértigo, ansiedad, arritmias, vasodilatación y palpitaciones, menorragia y metrorragia.

Puede producirse un aumento de la formación de autoanticuerpos durante el tratamiento con interferón beta.

Interacciones:

Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

No se han realizado estudios de interacción farmacológica con interferón beta-1a en seres humanos.

Se ha notificado que los interferones disminuyen la actividad de las enzimas hepáticas dependientes del citocromo P-450, en seres humanos y en animales. Debe tenerse precaución cuando se administre Rebif® NF asociado a medicamentos con un estrecho índice terapéutico y cuyo aclaramiento dependa en gran manera del sistema hepático del citocromo P-450, por ejemplo los antiepilépticos y algunas clases de antidepresivos.

No se ha estudiado sistemáticamente la interacción de Rebif® NF con los corticoides o la hormona adrenocorticotropa o corticotropina (ACTH). Los ensayos clínicos indican que los pacientes con esclerosis múltiple pueden recibir Rebif® NF y corticoides o ACTH durante los brotes.

Vía de administración:  
Subcutánea



#### Dosificación y Grupo etario:

##### Posología

El tratamiento debe instaurarse bajo la supervisión de un médico con experiencia en el tratamiento de la enfermedad.

##### Inicio del tratamiento

Cuando se inicia por primera vez el tratamiento con Rebif® NF, la dosis debe irse aumentando gradualmente para lograr que aparezca la taquifilaxia (tolerancia) y que así disminuyan las reacciones adversas.

Por lo tanto, es recomendado que:

##### Cartuchos

44 microgramos sean administrados tres veces a la semana de la quinta semana en adelante, los que corresponden a 0,5 mL del cartucho de 44 microgramos.

##### Forma de administración

Rebif® NF solución para inyección subcutánea en cartucho está diseñado para uso multidosis con el dispositivo electrónico de inyección RebiSmart®, tras un entrenamiento adecuado del paciente y/o persona encargada de su cuidado.

Para la administración, se deben seguir las instrucciones facilitadas en la sección 7 del inserto y en el manual de instrucciones (Instrucciones de uso) que acompañan a RebiSmart®.

Antes de la inyección y durante 24 horas después de cada inyección, se recomienda la administración de un analgésico antipirético para reducir los síntomas pseudogripales asociados con la administración de Rebif®.

Actualmente, se desconoce el tiempo durante el cual se debe tratar a los pacientes. La seguridad y eficacia de Rebif® NF no se han demostrado durante el período posterior a 4 años de tratamiento. Se recomienda evaluar a los pacientes al menos cada dos años en el periodo de los 4 años siguientes al comienzo del tratamiento con Rebif® NF y que el médico decida entonces de forma individualizada si conviene prolongar el tratamiento durante más tiempo.

##### Cartuchos

##### Primer episodio desmielinizante (sólo para Rebif® NF 44 µg)

La posología recomendada para los pacientes que han presentado un primer episodio desmielinizante es de 44 microgramos de Rebif® NF, administrados tres veces por semana por inyección subcutánea.

##### Esclerosis múltiple en brotes

La posología recomendada de Rebif® NF es de 44 microgramos, administrados tres veces por semana por inyección subcutánea. Una dosis más baja de 22 microgramos, administrada también tres veces por semana por inyección subcutánea, se recomienda para los pacientes que no toleran la dosis más alta, según considere el especialista que los trate.

##### Uso pediátrico

No se han llevado a cabo ensayos clínicos formales ni estudios farmacocinéticos en niños ni adolescentes. Sin embargo, los datos publicados limitados sugieren que el perfil de seguridad en adolescentes de 12 a 16 años tratados con Rebif® NF 22 microgramos, por vía subcutánea, tres veces por semana, es similar al observado en adultos. Se dispone de una información limitada sobre el uso de Rebif® NF en niños menores de 12 años y, por lo tanto, Rebif® NF no debe utilizarse en esta población.

##### 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.

Acta No. 16 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- Evaluación farmacológica
- Inserto Basado en MDS 9.0 - Revisado 29/02/2016 allegado mediante radicado No. 20191152468
- Instrucciones de Uso Basado en MDS 9.0 - Revisado 29/02/2016 allegado mediante radicado No. 20191152468

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

### 3.6.13 PREVENAR® VACUNA CONJUGADA NEUMOCOCICA (DIFTERIA CRM 197 PROTEÍNA)

Expediente : 20011362  
Radicado : 20191179907  
Fecha : 13/09/2019  
Interesado : Pfizer S.A.S.

#### Composición:

Cada 0,5 mL de Suspensión Inyectable contiene 2,2 mcg de polisacárido de los serotipos 1, 3, 4, 5, 6A, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F y 23F; 4,4 mcg del serotipo 6B; 32 mcg de proteína transportadora CRM 197

#### Forma farmacéutica:

Suspensión Inyectable

#### Indicaciones:

La vacuna neumocócica conjugada 13-valente está indicada para la prevención en lactantes, niños y adolescentes de la enfermedad invasiva, neumonía y otitis media causada por los serotipos 1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F, y 23F del *Streptococcus pneumoniae*.

La vacuna neumocócica conjugada 13-valente está indicada en adultos de 50 o más años de edad para la prevención de la enfermedad neumocócica (incluida la neumonía invasiva y no invasiva y la enfermedad invasiva) causada por los serotipos 1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F, y 23F del *Streptococcus pneumoniae*.

La vacuna neumocócica conjugada 13-valente está indicada en adultos entre 18 y 49 años de edad para la prevención de la enfermedad neumocócica (incluida la neumonía invasiva y no invasiva y la enfermedad invasiva) causada por los serotipos 1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F, y 23F del *Streptococcus pneumoniae*, en personas con uno o más factores de riesgo para infecciones por *Streptococcus pneumoniae*, entre otros los siguientes:

- Personas inmunocompetentes: Personas con enfermedad cardiovascular crónica (incluidas insuficiencia cardíaca congestiva y cardiomiopatías), enfermedad pulmonar crónica, diabetes mellitus. Personas con alcoholismo, enfermedad hepática crónica (incluida la cirrosis) o fístula de líquido cefalorraquídeo. Personas con asplenia funcional o anatómica (incluidas la enfermedad de células falciformes y la esplenectomía). Personas que viven en entornos o ambientes sociales especiales: Implantes cocleares, tabaquismo. Personas inmunocomprometidas: Aquéllas con infección por VIH, leucemia, linfoma, enfermedad de Hodgkin, mieloma múltiple, enfermedades malignas en general, insuficiencia renal crónica o síndrome nefrótico; las que reciben quimioterapia inmunosupresora (incluidos los corticosteroides); y aquellas que recibieron un trasplante de órganos o de médula ósea.

#### Contraindicaciones:

Acta No. 16 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Hipersensibilidad a cualquier componente de la vacuna, incluyendo el toxoide diftérico.

**Precauciones y advertencias:**

Como ocurre con todas las vacunas inyectables, el tratamiento médico y la supervisión médica apropiados deberán estar siempre disponibles en caso de que se presente un evento anafiláctico, lo cual es poco frecuente, luego de la administración de la vacuna.

La administración de Prevenar® 13 valente se debe posponer en sujetos que sufren de enfermedades febriles graves agudas.

Como ocurre con todas las inyecciones intramusculares, Prevenar® 13 valente se debe administrar con precaución a lactantes, niños o adultos con trombocitopenia o con algún trastorno de la coagulación o que están recibiendo terapia anticoagulante.

Prevenar® 13 valente únicamente protegerá contra los serotipos del *Streptococcus pneumoniae* incluidos en la vacuna y no protegerá contra otros microorganismos que causen la enfermedad invasiva, la neumonía o la otitis media.

Como ocurre con cualquier vacuna, es posible que Prevenar® 13 valente no proteja contra la enfermedad neumocócica a todos los individuos que reciben la vacuna.

**Pacientes con respuesta inmune deteriorada**

Individuos con respuesta inmune deteriorada, ya sea debido al uso de terapia inmunosupresora, un defecto genético, Infección por virus de inmunodeficiencia humana (VIH), u otras causas, pueden tener una respuesta reducida de los anticuerpos a la inmunización activa.

Se dispone de información de seguridad e inmunogenicidad para un número limitado de individuos con enfermedad de células falciformes, infección por VIH, o con un trasplante de células madre hematopoyéticas.

No se dispone de la información de seguridad e inmunogenicidad para Prevenar 13 para individuos en otros grupos inmuno-comprometidos (p.ej. síndrome nefrótico o neoplasias) y las vacunas deberán ser consideradas en una base individual.

**Lactantes y niños de 6 semanas a 5 años de edad**

Datos limitados han demostrado que la vacuna neumocócica conjugada 7 valente (serie primaria de 3 dosis) induce una respuesta inmune aceptable en lactantes con anemia de células falciformes con un perfil de seguridad similar al observado en grupos que no están en alto riesgo.

La utilización de la vacuna neumocócica conjugada no reemplaza la utilización de la PPSV23 en niños  $\geq 24$  meses de edad con anemia de células falciformes, asplenia, infección por VIH, enfermedades crónicas o que se encuentren inmunocomprometidos de alguna forma. No se encuentran disponibles datos sobre vacunación secuencial con Prevenar® 13 valente luego de la PPSV23; los datos sobre vacunación secuencial con la vacuna neumocócica conjugada 7 valente seguida de la vacunación con PPSV23 son limitados.

Como ocurre con todas las vacunas pediátricas inyectables, se debe considerar el posible riesgo de apnea cuando se administra la serie primaria de vacunación a los lactantes prematuros. Se debe considerar la necesidad de vigilancia durante al menos 48 horas después de la vacunación para los lactantes muy prematuros (nacidos  $\leq 30$  semanas de gestación) que se encuentran hospitalizados en el momento de la administración recomendada.

Como el beneficio de la vacunación en este grupo de lactantes es alto, la vacunación no se debe negar o aplazar.

Cuando Prevenar 13 es administrado de manera concomitante con Infanrix hexa (DTPa-HBV-

Acta No. 16 de 2019 SEMNINMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



IPV/Hib), las tasas de reacciones febriles son similares a aquellas observadas con la administración concomitante de Prevenar (7-valente) y Infanrix hexa. Fueron observados aumentos en las tasas de notificación de convulsiones (con o sin fiebre) y episodio hipotónico hiposensible (EHS) con la administración concomitante de Prevenar 13 e Infanrix hexa.

El tratamiento antipirético debe ser iniciado de acuerdo con las guías de tratamiento local para niños con trastornos convulsivos o historia previa de convulsiones febriles y para todos los niños que reciban Prevenar 13 simultáneamente con vacunas que contengan pertusis de células completas.

Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

No se ha establecido la seguridad durante el embarazo.

Lactancia

No se ha establecido la seguridad durante la lactancia. Se desconoce si los antígenos de la vacuna o los anticuerpos son excretados en la leche humana.

Reacciones adversas:

Lactantes y niños de 6 semanas a 5 años de edad

En un estudio clínico (0887X-100811) con vacuna conjugada 7 valente en bebés vacunados a los 2, 3, y 4 meses de edad, se informó de fiebre  $\geq 38^{\circ}\text{C}$  a tasas más altas entre bebés que recibieron vacuna neumocócica conjugada 7 valente concomitantemente con Infanrix hexa<sup>®</sup> (28,3 a 42,3%) que en bebés que recibieron Infanrix hexa<sup>®</sup> solo (15,6 a 23,1%). Después de una dosis de refuerzo a los 12-15 meses de edad, la tasa de fiebre  $\geq 38^{\circ}\text{C}$  fue del 50,0% en bebés que recibieron vacuna neumocócica conjugada 7 valente e Infanrix hexa<sup>®</sup> al mismo tiempo en comparación con el 33,6% en bebés que recibieron Infanrix hexa solamente. Estas reacciones fueron en su mayoría moderadas (menos que o igual a  $39^{\circ}\text{C}$ ) y transitorias.

*Información adicional en poblaciones especiales*

Niños y adolescentes con anemia de células falciformes, infección por VIH tuvieron frecuencias similares de reacciones adversas como niños y adolescentes de 2-17 años de edad, excepto que el dolor de cabeza, vómito, diarrea, pirexia, fatiga, artralgia y mialgia fueron muy comunes.

Adultos de 18 años de edad y mayores

Una tendencia a la disminución de la frecuencia de las reacciones adversas se asoció con la edad, los adultos  $> 65$  años (independientemente del estado de vacunación antineumocócica previa) reportaron menos reacciones adversas que los adultos más jóvenes, con reacciones adversas en general más frecuentes en adultos de 18 a 29 años de edad.

En general, las categorías de frecuencia fueron similares en los adultos de 18-49 años en comparación con los adultos  $> 50$  años de edad, con excepción de vómito que fue muy común ( $\geq 1/10$ ) en adultos mayores de 18-49 años y común ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ) en adultos  $> 50$  años de edad

*Información adicional en poblaciones especiales*

Los adultos infectados por VIH tienen frecuencias similares de reacciones adversas que los adultos de 50 años de edad o más, excepto que la fiebre y el vómito fueron muy comunes y las náuseas fueron comunes.

Reacciones adversas encontradas en estudios clínicos con Prevenar<sup>®</sup> 13 valente

Lactantes y niños de 6 semanas a 5 años de edad

Acta No. 16 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

Estos datos se obtuvieron de estudios clínicos en los que Prevenar® 13 valente se administró simultáneamente con otras vacunas de rutina durante la niñez.

| Tabla de Reacciones Adversas                                     |                                                                                                                                                                                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                             |                                                                             |                                                                                |
|------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------|
| Clasificación por órganos y sistemas                             | Muy común<br>≥1/10                                                                                                                                                                                                                                  | Común<br>≥1/100 a <1/10                                                                                                                                                                                                     | Poco común<br>≥1/1000 a <1/100                                              | Raro<br>≥1/10.000 a <1/1000                                                    |
| Trastornos del sistema inmune                                    |                                                                                                                                                                                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                             |                                                                             | Reacción de hipersensibilidad que incluye edema facial, disnea, broncoespasmo. |
| Trastornos del metabolismo y la nutrición                        | Disminución del apetito.                                                                                                                                                                                                                            |                                                                                                                                                                                                                             |                                                                             |                                                                                |
| Trastornos psiquiátricos                                         | Irritabilidad.                                                                                                                                                                                                                                      |                                                                                                                                                                                                                             | Llanto.                                                                     |                                                                                |
| Trastornos del sistema nervioso                                  | Somnolencia / aumento del sueño; sueño inquieto o disminuido.                                                                                                                                                                                       |                                                                                                                                                                                                                             | Convulsiones (incluidas las convulsiones febriles).                         | Episodios de hipotonía-hiporrespuesta.                                         |
| Trastornos gastrointestinales                                    |                                                                                                                                                                                                                                                     | Diarrea, vómito.                                                                                                                                                                                                            |                                                                             |                                                                                |
| Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo                    |                                                                                                                                                                                                                                                     | Erupción cutánea.                                                                                                                                                                                                           | Urticaria o erupción cutánea similar a urticaria.                           |                                                                                |
| Trastornos generales y condiciones en el sitio de administración | Fiebre, eritema en el sitio de inyección, induración / hinchazón o dolor / sensibilidad. Eritema o induración / hinchazón en el sitio de inyección de 2,5 cm a 7,0 cm (después de la dosis en niños pequeños y en niños mayores [edad 2 a 5 años]). | Fiebre mayor de 39 °C; eritema o induración / hinchazón de 2,5 cm a 7,0 cm en el sitio de inyección (después de las series para lactantes); dolor / sensibilidad en el sitio de inyección que interfiere con el movimiento. | Induración / hinchazón o eritema de más de 7,0 cm en el sitio de inyección. |                                                                                |

Niños y adolescentes de 5-17 años de edad  
Las reacciones adversas más comunes en niños y adolescentes de 5-17 años de edad fueron:

| Tabla de Reacciones Adversas                                     |                                                                                                                                                            |                                                                    |
|------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------|
| Clasificación por órganos y sistemas                             | Muy común<br>≥ 1/10                                                                                                                                        | Común<br>≥ 1/100 a < 1/10                                          |
| Trastornos del metabolismo y la nutrición                        | Disminución del apetito                                                                                                                                    |                                                                    |
| Trastornos Psiquiátricos                                         | Irritabilidad                                                                                                                                              |                                                                    |
| Trastornos de Sistema Nervioso                                   | Somnolencia / aumento del sueño, sueño inquieto / disminución del sueño                                                                                    | Cefalea                                                            |
| Trastornos gastrointestinal                                      |                                                                                                                                                            | Diarrea; vómito                                                    |
| Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo                    |                                                                                                                                                            | Erupción cutánea; urticaria o erupción cutánea similar a urticaria |
| Trastornos generales y condiciones en el sitio de administración | Eritema en el sitio de vacunación, induración/inflamación o dolor/sensibilidad; sensibilidad en el sitio de vacunación (incluido deterioro del movimiento) | Fiebre                                                             |

Otras reacciones adversas observadas en otros grupos etarios pueden también aplicar a este grupo etario, sin embargo, debido al tamaño pequeño de la muestra del estudio (6096A1-3011) no fueron observados.

Adultos de 18 años y mayores

| Tabla de Reacciones Adversas                                     |                                                                                                                                                                                                        |                                          |                                                                              |
|------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------|
| Clasificación por órganos y sistemas                             | Muy común<br>≥ 1/10                                                                                                                                                                                    | Común<br>≥ 1/100 a < 1/10                | Poco común<br>≥ 1/1 000 a < 1/100                                            |
| Trastornos del sistema inmune                                    |                                                                                                                                                                                                        |                                          | Reacción de hipersensibilidad incluidos edema facial, disnea, broncoespasmo. |
| Trastornos del metabolismo y la nutrición                        | Disminución del apetito                                                                                                                                                                                |                                          |                                                                              |
| Trastornos del Sistema Nervioso                                  | Cefalea                                                                                                                                                                                                |                                          |                                                                              |
| Trastornos gastrointestinales                                    | Diarrea; vómito (en adultos de 18-49 años)                                                                                                                                                             | Vómito (en adultos de 50 años y mayores) | Nausea                                                                       |
| Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo                    | Erupción cutánea                                                                                                                                                                                       |                                          |                                                                              |
| Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo            | Aparición o agravamiento de dolor articular generalizado; aparición o agravamiento de dolor muscular generalizado.                                                                                     |                                          |                                                                              |
| Trastornos generales y condiciones en el sitio de administración | Escalofríos; fatiga; eritema en el sitio de vacunación, induración / inflamación en el sitio de vacunación; Dolor / sensibilidad en el sitio de vacunación; limitación en el movimiento de los brazos. | Fiebre                                   | Linfadenopatía localizada en la región del sitio de vacunación               |

En general, no se observaron diferencias significativas en las frecuencias de las reacciones adversas si Prevenar® 13 valente se administraba a adultos vacunados previamente con PPSV23 o en adultos no vacunados con PPSV23. Las categorías de frecuencia para todas las reacciones adversas de los adultos de 50 a 64 años de edad y adultos mayores de 65 años de edad fueron similares.

Reacciones adversas solicitadas en estudios de Prevenar® 13 valente y VII en adultos.

Las frecuencias de las reacciones locales en los adultos de 50-59 años de edad y en adultos mayores de 65 años de edad fueron similares después de la administración de Prevenar® 13 valente con VII comparadas con las frecuencias presentadas con la administración de Prevenar® 13 valente sola.

Se observaron frecuencias mayores en algunas reacciones sistémicas solicitadas cuando Prevenar® 13 valente se administraba concomitantemente con VII comparadas con VII sola (cefalea, escalofríos, erupción cutánea, disminución del apetito, dolor muscular y en las articulaciones) o cuando Prevenar® 13 valente se administraba sola (cefalea, fatiga, escalofríos, disminución del apetito y dolor en las articulaciones).

Reacciones adversas producidas por Prevenar® 13 Valente a partir de la experiencia post-comercialización.

Aunque las siguientes reacciones adversas no fueron observadas en los estudios clínicos, se consideran reacciones adversas para Prevenar® 13 valente por estar reportadas durante la experiencia post-comercialización.

Debido a que estas reacciones se derivan de notificaciones espontáneas, las frecuencias no se pudieron determinar y por lo tanto se consideran como no conocidas.

| Tabla de Reacciones Adversas                                     |                                                                                                              |
|------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Clasificación por órganos y sistemas                             | Frecuencia desconocida (no puede ser estimada a partir de los datos disponibles)*                            |
| Trastornos del sistema sanguíneo y linfático                     | Linfadenopatía localizada en la región del sitio de la vacunación                                            |
| Trastornos del sistema Inmune                                    | Reacción anafiláctica/anafilactoide que incluye shock                                                        |
| Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo                    | Angioedema; eritema multiforme                                                                               |
| Trastornos generales y condiciones en el sitio de administración | Dermatitis en el sitio de vacunación; urticaria en el sitio de vacunación; prurito en el sitio de vacunación |
| *Reacciones Adversas identificadas en la post-comercialización   |                                                                                                              |

Interacciones:  
Las diferentes vacunas inyectables se deben aplicar siempre en sitios de vacunación diferentes.

Lactantes y niños de 6 semanas a 5 años de edad

Prevenar® 13 valente se puede administrar con cualquiera de los siguientes antígenos de vacuna, ya sean presentes en vacunas monovalentes o vacunas combinadas: difteria, tétanos, tos ferina acelular o de células completas, *Haemophilus influenzae* tipo b, poliomiелitis inactivada, hepatitis A, hepatitis B, meningocócica serogrupo C, sarampión, paperas, rubeola, varicela y rotavirus.

Prevenar® 13 valente puede ser administrado concomitantemente entre los 12-23 meses de edad junto con la vacuna contra los serogrupos polisacáridos meningocócicos conjugados con toxoide tetánico A, C, W e Y.

Los datos de un estudio clínico post-comercialización que evaluó el impacto del uso profiláctico de los antipiréticos en la respuesta inmune al Prevenar® 13 valente sugieren que la administración concomitante de paracetamol podría reducir la respuesta inmune al Prevenar® 13 valente luego de la serie para lactantes. Las respuestas a la dosis de refuerzo administrada a los 12 meses no se vieron afectadas. Se desconoce la importancia clínica de esta observación.

Niños y adolescentes entre 6 y 17 años de edad

En niños y adolescentes no existen datos sobre la administración concomitante de Prevenar®

13 valente con la vacuna contra el papiloma humano (HPV por sus siglas en inglés), vacuna conjugada contra el meningococo (MCV4 por sus siglas en inglés) y la vacuna contra el tétano, la difteria y la tos ferina acelular (Tdap por sus siglas en inglés).

Adultos de 18 a 49 años de edad

No hay datos actualmente disponibles respecto al uso concomitante con otras vacunas.

Adultos de 50 o más de años de edad

Prevenar® 13 Valente se puede administrar concomitantemente con la vacuna trivalente inactivada contra la influenza (VTI).

Vía de administración:  
Intramuscular

Dosificación y Grupo etario:  
Únicamente para uso intramuscular.

La dosis es de 0,5 mL administrada intramuscularmente, teniendo cuidado de no aplicar la inyección dentro o cerca de nervios y vasos sanguíneos. La vacuna NO se debe inyectar en el área glútea. No administrar Prevenar® 13 valente por vía intravascular.

Población Pediátrica:

No se ha establecido la seguridad y efectividad de Prevenar® 13 valente en niños menores de 6 semanas.

Lactantes y niños de 6 semanas a 17 años de edad (antes de cumplir 18 años)

Se recomienda que los lactantes que reciben la primera dosis de Prevenar® 13 valente completen el programa de vacunación con Prevenar® 13 valente.

Programa de vacunación

Inmunización primaria

Para lactantes, la serie de inmunización recomendada de Prevenar® 13 valente consiste en 3 dosis de 0,5 mL cada una, con intervalos de separación de aproximadamente 2 meses, seguidas por una cuarta dosis de 0,5 mL a los 12-15 meses de edad. La edad usual para la primera dosis es 2 meses de edad, pero se puede suministrar a lactantes desde las 6 semanas de edad. El intervalo recomendado de administración entre dosis es de 4-8 semanas. La cuarta dosis (refuerzo) se debe administrar aproximadamente a los 12-15 meses de edad y al menos 2 meses después de la tercera dosis.

| Programa de vacunación de rutina para Prevenar® 13 valente en lactantes y niños pequeños                                                                                                                                                                                               |                      |                      |                      |                      |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|
| Dosis                                                                                                                                                                                                                                                                                  | Dosis 1 <sup>†</sup> | Dosis 2 <sup>†</sup> | Dosis 3 <sup>†</sup> | Dosis 4 <sup>†</sup> |
| Edad para la Dosis                                                                                                                                                                                                                                                                     | 2 meses              | 4 meses              | 6 meses              | 12-15 meses          |
| * La dosis 1 se puede administrar a partir de las 6 semanas de edad.<br>† El intervalo de administración recomendado entre dosis es de 4-8 semanas.<br>‡ La cuarta dosis se debe administrar aproximadamente a los 12-15 meses de edad y al menos 2 meses después de la tercera dosis. |                      |                      |                      |                      |

Como alternativa, cuando Prevenar® 13 valente se suministra como parte de un programa de inmunización rutinaria para lactantes, se podrá considerar un esquema de 3 dosis. La primera dosis se puede administrar a partir de los 2 meses de edad, la segunda dosis 2 meses

después y la tercera dosis (refuerzo) se recomienda entre los 11 y 15 meses de edad.

Programa de vacunación de Prevenar® 13 valente para bebés pre-término (<37 semanas de gestación)

En bebés pre-termino, la serie de inmunización recomendada consta de 4 dosis, cada una de 0,5 ml. La serie primaria para bebés consta de 3 dosis, siendo administrada la primera dosis a los dos meses de edad, con un intervalo de al menos 1 mes entre dosis. La primera dosis puede ser administrada a partir de las 6 semanas de edad. La cuarta dosis (refuerzo) se recomienda aproximadamente a los 12 meses de edad.

Para los niños que tienen edades mayores a las establecidas en los programas rutinarios para lactantes aplica el siguiente programa para Prevenar® 13 valente.

| Programa de vacunación de Prevenar® 13 valente para niños no vacunados previamente ≥7 meses a 5 años de edad (antes de cumplir 6 años)                                                                                           |                                 |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------|
| Edad a la primera dosis                                                                                                                                                                                                          | Número total de dosis de 0,5 mL |
| 7-11 meses de edad                                                                                                                                                                                                               | 3*                              |
| 12-23 meses de edad                                                                                                                                                                                                              | 2†                              |
| ≥24 meses a 5 años de edad                                                                                                                                                                                                       | 1                               |
| * 2 dosis aplicadas con un intervalo de al menos 4 semanas; la tercera dosis después del primer año de edad, separada de la segunda dosis por al menos 2 meses.<br>† 2 dosis con un intervalo de separación de al menos 2 meses. |                                 |

Programa de vacunación de Prevenar® 13 valente para niños de 12 meses a 5 años de edad que no completaron la vacunación con Prevenar® 13 valente

Para niños de 7 meses a 5 años de edad que no recibieron ninguna dosis previa de Prevenar® 13 valente, ver el Programa de vacunación de Prevenar® 13 valente para niños no vacunados previamente ≥7 meses a 5 años de edad (antes del 6<sup>to</sup> cumpleaños).

Los niños considerados vacunados de manera incompleta con Prevenar® 13 valente son niños que han recibido 3 o menos dosis de Prevenar® 13 valente antes de los 12 meses de edad y ninguna dosis de Prevenar® 13 valente después de los doce meses de edad o niños que no completaron el programa de vacunación recomendado apropiado para la edad para niños no vacunados previamente.

Para niños de 12 meses a 5 años de edad con algún programa de Prevenar® 13 valente incompleto aplica el siguiente programa para completar el programa de inmunización de Prevenar® 13 valente:

| Programa de vacunación para niños de 12 meses a 5 años de edad no vacunados de manera incompleta con Prevenar® 13 valente |                                                           |                                 |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------|---------------------------------|
| Edad actual (meses)                                                                                                       | Antecedente previo de vacunación con Prevenar® 13 valente | Número total de dosis de 0,5 mL |
| 12-23 meses                                                                                                               | 1 dosis <12 meses                                         | 2*                              |
|                                                                                                                           | 2 o 3 dosis <12 meses                                     | 1†                              |

|                                                                                                     |                               |    |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------|----|
| 24-71 meses                                                                                         | Cualquier programa incompleto | 1† |
| * Al menos 2 dosis con un intervalo de 2 meses y separadas de la primera dosis por al menos 2 meses |                               |    |
| † Separadas de la dosis previa por al menos dos meses                                               |                               |    |

Las respuestas inmunitarias inducidas por este programa de Prevenar® 13 valente pueden producir concentraciones de anticuerpos más bajas en comparación con las concentraciones de anticuerpos después de 4 dosis de Prevenar® 13 valente (administradas a los 2, 4, 6 y 12-15 meses).

La inmunidad protectora para los seis nuevos serotipos incluidos en Prevenar® 13 valente exige la administración a la edad apropiada antes descrita.

Programa de Prevenar® 13 valente para niños de 24 meses a 17 años de edad

Los niños de 24 meses a 5 años de edad y los niños de 6 años a 17 años de edad pueden recibir una única dosis de Prevenar® 13 valente sin importar si han sido o no vacunados previamente con una o más dosis de la vacuna neumocócica conjugada 7 valente. Si se les administró previamente la vacuna neumocócica conjugada 7-valente, deben transcurrir al menos 8 semanas antes de recibir Prevenar® 13 valente.

En niños de 5-10 años de edad que recibieron una única dosis de Prevenar® 13 valente no existió ninguna diferencia en las concentraciones de anticuerpos comparadas con las concentraciones de anticuerpos después de la cuarta dosis de la vacuna neumocócica conjugada 7 valente o Prevenar® 13 valente. En niños de 10-17 años de edad, las respuestas de anticuerpos funcionales fueron comparables a las del grupo de 5 <10 años de edad después de que cada grupo recibió una única dosis de Prevenar® 13 valente.

Adultos de 18 años de edad y mayores

Prevenar® 13 valente debe administrarse como una única dosis a adultos de 18 años de edad y mayores incluidos los vacunados previamente con la vacuna neumocócica polisacárida.

No se ha establecido la necesidad de revacunación con una dosis posterior de Prevenar® 13 valente. Para directrices específicas, consultar las recomendaciones locales.

Población geriátrica

Prevenar® 13 valente ha demostrado que es segura e inmunógena en poblaciones geriátricas.

De 48.806 adultos en 7 estudios (6115A1-004, 6115A1-3005, 6115A1-3010, 6115A1-3000, 6115A1-3001, 6115A1-3008, 6115A1-3006) del programa de desarrollo clínico que recibieron la vacuna Prevenar® 13 Valente, 30.793 (63,1%) tenían de 65 a 74 años de edad y 14.498 (29,7%) tenían 75 o más años de edad. No se observaron diferencias clínicamente significativas en la seguridad o inmunogenicidad entre las personas de 65 a 74 años de edad y las personas mayores de 75 años de edad.

Poblaciones especiales

Los individuos que pueden estar en mayor riesgo de infección neumocócica (por ejemplo, individuos con anemia de células falciformes o infección por VIH) incluidos aquellos previamente vacunados con una o más dosis de la vacuna polisacárida antineumocócica 23-valente (PPSV23), pueden recibir al menos una dosis de Prevenar® 13 valente.

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 CDS: 23.0 + 24.0 allegado mediante radicado No. 20191179907
- Información para prescribir Versión CDS: 23.0 + 24.0 allegado mediante radicado No. 20191179907

**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.

**3.6.14           ERITROPOYETINA 2000 U.I / mL  
ERITROPOYETINA 4000 U.I / mL  
ERITROPOYETINA 10000 U.I / mL**

Expediente       : 20002042  
Radicado        : 20191040926 / 20191075860 / 20191176381  
Fecha            : 10/09/2019  
Interesado       : Scandinavia Pharma LTDA.

Composición:

Cada jeringa prellenada con 1mL de solución inyectable contiene 2000UI de Eritropoyetina alfa humana recombinante

Cada jeringa prellenada con 1mL de solución inyectable contiene 4000UI de Eritropoyetina alfa humana recombinante

Cada jeringa prellenada con 1mL de solución inyectable contiene 10000UI de Eritropoyetina alfa humana recombinante

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones:

Regulador hormonal de células rojas en la sangre, corrige la anemia asociada con estados finales de enfermedad renal en pacientes con hemodiálisis, en anemias de disturbios como artritis reumatoidea y enfermedad neoplásica.

- Tratamiento de la anemia de los pacientes con falla renal crónica.
- Tratamiento de la anemia en pacientes con cáncer en quimioterapia.
- Tratamiento de la anemia de los pacientes con falla renal crónica.

La eritropoyetina está indicada en el tratamiento de la anemia asociada a falla renal crónica, incluyendo pacientes en diálisis (etapa terminal de la insuficiencia renal crónica) así como en pacientes que no están en diálisis. La eritropoyetina se indica para disminuir la necesidad de transfusiones en estos pacientes. En estudios controlados, los pacientes experimentaron un riesgo importante de vida, reacciones adversas cardiovasculares serias y stroke cuando se administraron agentes estimulantes de la eritropoyesis (AEE), para alcanzar un nivel de hemoglobina mayor a 11 g/dl. Ningún estudio ha identificado un nivel target de hemoglobina, dosis de AEE, o una estrategia de dosificación que no incremente estos riesgos. Por lo tanto, el tratamiento debe ser individualizado y se debe utilizar la dosis más baja de eritropoyetina

Acta No. 16 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



para reducir la necesidad de trasfusiones de glóbulos rojos en este tipo de pacientes con el fin de evitar el aumento del riesgo de acontecimientos cardiovasculares graves.

No está indicado el uso de eritropoyetina para pacientes que requieren una corrección inmediata de una anemia severa. El uso de eritropoyetina puede obviar la necesidad de transfusiones sanguíneas de mantenimiento, pero no es un sustituto para la transfusión de emergencia.

Previo al inicio de la terapia, deberán valorarse los depósitos de hierro, incluyendo la saturación de transferrina, y ferritina sérica. La saturación de transferrina debe ser al menos del 20% y la ferritina al menos de 100 ng/ml. La presión sanguínea debe ser monitorizada de cerca y controlada durante la terapia. Debe administrarse bajo la supervisión de un médico calificado.

- Tratamiento de la anemia en pacientes con cáncer en quimioterapia

Se indica la terapia con eritropoyetina para el tratamiento de la anemia en pacientes con neoplasias no mieloides, donde la anemia es debida al efecto de la quimioterapia concomitante. El uso de eritropoyetina permite disminuir el número de transfusiones en pacientes que reciben quimioterapia por al menos 2 meses. Es necesario mantener la menor dosis terapéutica de eritropoyetina para evitar las transfusiones. No está indicada para el tratamiento de la anemia debido a deficiencias de folato o hierro, hemólisis o sangrado gastrointestinal.

La eritropoyetina no está indicada en pacientes que reciben terapia hormonal, productos terapéuticos biológicos, o radioterapia a pesar de estar recibiendo quimioterapia mielosupresiva concomitante.

La eritropoyetina no está indicada en pacientes que reciben terapia mielosupresiva cuando el resultado anticipado es la curación.

El uso de la eritropoyetina no ha demostrado, en estudios clínicos controlados, mejorar los síntomas de la anemia, calidad de vida, fatiga, o bienestar del paciente.

**Contraindicaciones:**

Hipertensión arterial no controlada. Hipersensibilidad reconocida a algunos de los componentes del producto.

**Precauciones y advertencias:**

**Precauciones:**

La administración de cualquier producto biológico por vía parenteral debe ser controlada de cerca para evaluar las posibles reacciones alérgicas u otro efecto secundario. En los estudios clínicos se observó en forma ocasional la aparición de rash, no se reportó ninguna reacción alérgica o anafiláctica. La seguridad y eficacia de eritropoyetina no se ha establecido en pacientes con historia conocida de enfermedades hematológicas subyacentes con anemia, síndromes mielodisplásicos o hipercoagulación. En algunas mujeres el tratamiento con eritropoyetina favoreció la reaparición de los ciclos menstruales, por lo tanto la posibilidad de embarazo deberá valorarse, y se sugerirá la implementación de un método anticonceptivo adecuado y eficaz.

**Hematología**

Se ha observado la exacerbación de la porfiria en forma ocasional en pacientes tratados con eritropoyetina portadores de enfermedad renal crónica. Sin embargo, el uso de eritropoyetina no causó incremento en la eliminación urinaria de metabolitos porfirínicos en voluntarios sanos.



En estudios preclínicos en ratas y perros la terapia con eritropoyetina se asoció con fibrosis subclínica de la médula ósea. La fibrosis de la médula ósea es una complicación conocida de la falla renal crónica en humanos y podría relacionarse con el hiperparatiroidismo secundario u otros factores no conocidos. La incidencia de fibrosis de médula ósea no aumentó en un estudio en pacientes en diálisis tratados con eritropoyetina por 12 a 19 meses comparado con la incidencia de fibrosis de médula en un grupo de pacientes no tratados con eritropoyetina.

La hemoglobina en pacientes con falla renal crónica debe controlarse 2 veces por semana, en pacientes con cáncer los niveles de hemoglobina deben controlarse 1 vez por semana hasta que se establezca la hemoglobina y luego en forma periódica.

Respuesta demorada o disminuida

Si el paciente no responde o no logra mantener la respuesta dentro del rango recomendado con la dosis administrada deberán considerarse y evaluarse las siguientes etiologías:

1. Deficiencia de hierro: generalmente todos los pacientes requieren aporte de hierro suplementario.
2. Infecciones subyacentes, procesos inflamatorios o malignos.
3. Pérdida oculta de sangre.
4. Enfermedades hematológicas subyacentes (talasemia, anemia refractaria).
5. Déficit de vitaminas: ácido fólico o vitamina B12.
6. Hemólisis.
7. Intoxicación por aluminio.
8. Osteítis fibrosa quística.
9. Aplasia pura de células rojas (APCR): en ausencia de otra etiología, el paciente debe ser evaluado en busca de APCR y realizar la investigación en suero de anticuerpos contra eritropoyetina recombinante.

Evaluación férrica

Durante el tratamiento con eritropoyetina puede desarrollarse un déficit absoluto o funcional de hierro. El déficit funcional de hierro, con niveles normales de ferritina, pero saturación de transferrina normal, se debe presumiblemente a la imposibilidad de movilizar los depósitos de hierro lo suficientemente rápido como para mantener la eritropoyesis aumentada. La saturación de transferrina debe ser al menos de 20% y la ferritina de al menos 100 ng/ml.

Antes y durante la terapia con eritropoyetina deberá evaluarse el estatus férrico del paciente con determinación de la saturación de transferrina y ferritina sérica (hierro sérico dividido por la capacidad de unión del mismo). En general todos los pacientes requieren suplemento de hierro para incrementar o mantener los niveles de saturación de transferrina que mantendrán la eritropoyesis estimulada por eritropoyetina. Todos los pacientes quirúrgicos tratados con eritropoyetina deben recibir aporte de hierro adecuado durante la terapia para evitar la depleción de hierro y mantener la eritropoyesis.

Advertencias:

Aumento de la mortalidad, eventos cardiovasculares y trombóticos serios

En estudios clínicos controlados en pacientes con IRC comparando objetivos más altos de hemoglobina (13 – 14 g/dl) con objetivos más bajos (9 – 11.3 g/dl), los AEE aumentaron el riesgo de muerte, infartos de miocardio, stroke, falla cardíaca congestiva, trombosis del acceso vascular de hemodiálisis, y otros eventos tromboembólicos en los grupos donde el target de hemoglobina era más alto. Ningún estudio clínico hasta el momento ha identificado

Acta No. 16 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



un nivel objetivo de hemoglobina, dosis de eritropoyetina o estrategia de dosis que no aumente estos riesgos.

Utilizar la mínima dosis de eritropoyetina suficiente para reducir la necesidad de transfusiones de glóbulos rojos. Utilizar AEE para llegar a un nivel de hemoglobina mayor a 11 g/dl incrementa el riesgo de reacciones adversas cardiovasculares graves y no se ha demostrado que provean beneficios adicionales. Utilizar con precaución en pacientes con enfermedad cardiovascular coexistente y stroke. Los pacientes con IRC y una respuesta insuficiente de hemoglobina a la terapia con AEE pueden tener incluso un riesgo mayor de reacciones cardiovasculares y de mortalidad que en otros pacientes. Un aumento de la hemoglobina de más de 1 g/dl, en menos de 2 semanas puede contribuir a estos riesgos.

En estudios clínicos controlados de pacientes con cáncer, los AEE incrementaron los riesgos de muerte y de reacciones adversas cardiovasculares serias. Estas reacciones adversas incluyeron infarto de miocardio y stroke. En estudios clínicos controlados, los AEE incrementaron el riesgo de muerte en pacientes con cirugía de bypass de arteria coronaria (CABG) y el riesgo de trombosis venosa profunda (TVP) en pacientes que experimentan procedimientos ortopédicos.

Aumento de la mortalidad y/o progresión tumoral.

Los AEE resultaron en disminución en el control locorregional, sobrevida libre de progresión y sobrevida global, en estudios clínicos en pacientes con cáncer avanzado de cabeza y cuello que recibían radioterapia, y en pacientes con cáncer de mama en tratamiento con quimioterapia o enfermedades hematológicas y en pacientes con cáncer de pulmón u otros cánceres diferentes que no se encontraban en tratamiento con quimioterapia o radioterapia. El nivel de hemoglobina a alcanzar en estos estudios fue entre 12 y 15.5 g/dl.

Aplasia pura de células rojas.

Se han reportado casos en la literatura de aplasia de células rojas (APCR) con el uso de eritropoyetina. Los mismos se han asociado al desarrollo de anticuerpos neutralizantes.

Los reportes han sido mayoritariamente en pacientes con IRC que recibían eritropoyetina por vía SC. Si durante el curso del tratamiento se observa falta de respuesta debe ser evaluado para determinar la etiología de la falta de respuesta, incluyendo la presencia de anticuerpos neutralizantes. En caso de sospecharse que la etiología es la formación de anticuerpos anti eritropoyetina, debe suspenderse el tratamiento con eritropoyetina y evitar el uso de otras proteínas debido a la posibilidad de reacciones cruzadas. No se reportaron casos de APCR con el uso de Eritropoyetina.

Albúmina (Humana)

Eritropoyetina contiene albúmina, un derivado del plasma humano. El riesgo de transmisión de enfermedades virales con el uso de este derivado plasmático es extremadamente bajo, debido a los pasos de screening efectivos que se realizan. Existe un riesgo teórico de transmisión de enfermedad de Creutzfeldt-Jakob (CJD) que también se considera extremadamente raro. No se han identificado casos de transmisión de enfermedades virales o de CJD con el uso de albúmina.

Pacientes con insuficiencia renal crónica

Hipertensión

Los pacientes con hipertensión arterial no controlada no deben ser tratados con eritropoyetina hasta que no se controle adecuadamente la presión arterial. A pesar de que no parece haber un efecto presor directo de la eritropoyetina, la presión arterial puede elevarse durante el tratamiento con eritropoyetina. Hasta un 25% de los pacientes en diálisis, en la etapa temprana del tratamiento, pueden requerir tratamiento antihipertensivo o un ajuste del

tratamiento existente. La encefalopatía hipertensiva y las convulsiones pueden observarse en pacientes con IRC en tratamiento con eritropoyetina.

Debe prestarse especial atención para controlar de cerca la presión arterial y tratarla agresivamente en los pacientes tratados con eritropoyetina. Es importante lograr la colaboración del paciente en este aspecto, controlando la dieta y la adhesión al tratamiento medicamentoso antihipertensivo. Si la presión arterial es difícil de controlar, puede considerarse la reducción de los niveles de hemoglobina descendiendo o suspendiendo la dosis de eritropoyetina, sabiendo que puede no observarse un descenso significativo de los niveles de hemoglobina por varias semanas.

Se recomienda que la dosis de eritropoyetina se descienda si el ascenso de la hemoglobina es superior a 1 g/dl en un periodo de 2 semanas, debido a la posible asociación del aumento excesivo de la hemoglobina con la descompensación de la hipertensión arterial.

Convulsiones

Se han reportado casos de convulsiones en pacientes con IRC que participaban de estudios clínicos con eritropoyetina. La incidencia de convulsiones es mayor durante los primeros 90 días de tratamiento, la presión arterial y la presencia de síntomas neurológicos premonitorios deben ser controladas de cerca.

Debe advertirse a los pacientes que eviten realizar actividades potencialmente peligrosas como manejar u operar maquinaria pesada durante este periodo de tiempo. A pesar de no haber una relación cierta entre las convulsiones y el aumento de la hemoglobina, se recomienda que la dosis de eritropoyetina se descienda si el aumento de hemoglobina excede 1 g/dl en un periodo de 2 semanas.

Reacciones adversas:  
Inmunogenicidad

Al igual que con todas las proteínas con uso terapéutico, puede desarrollarse inmunogenicidad. Los anticuerpos neutralizantes, asociados con Aplasia Pura de Células Rojas (APCR) o anemia severa (con o sin citopenias) se ha reportado en pacientes en tratamiento con eritropoyetina, en la experiencia post marketing.

Cuando se reporta el desarrollo de dichos anticuerpos, es altamente dependiente de la sensibilidad y especificidad del ensayo. Además la incidencia observada de la positividad del anticuerpo puede verse influenciada por varios factores incluyendo la metodología del ensayo, el manejo de la muestra, el tiempo a la recolección de la muestra, medicación concomitante y enfermedades de base. Es por esto que las comparaciones entre la incidencia de formación de diferentes anticuerpos entre diferentes preparados puede resultar confusa.

En un estudio retrospectivo descriptivo con Eritropoyetina, en 82 pacientes, en centros de diálisis no se reportó desarrollo de anticuerpos anti eritropoyetina en ningún caso.

Pacientes con insuficiencia renal crónica

El análisis de los estudios indica que la eritropoyetina es en general bien tolerada. Los eventos adversos reportados son frecuentemente secundarios a la falla renal crónica y no se pueden atribuir necesariamente a la terapia con eritropoyetina.

Porcentaje de pacientes que reportan eventos adversos

| Evento       | % (N=200) | Evento                       | % (N=200) |
|--------------|-----------|------------------------------|-----------|
| Hipertensión | 24        | Vómitos                      | 8         |
| Cefalea      | 16        | Dolor Torácico               | 7         |
| Artralgias   | 11        | Reacciones de piel (sitio de | 7         |

Acta No. 16 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

|         |    |                      |   |
|---------|----|----------------------|---|
| Náuseas | 11 | Astenia              | 7 |
| Edema   | 9  | Mareos               | 7 |
| Fatiga  | 9  | Trombosis del acceso | 7 |
| Diarrea | 9  |                      |   |

Los eventos adversos reportados se produjeron algunas horas después de la administración de eritropoyetina, fueron raros, moderados y transitorios, incluyendo: reacción local en el sitio de inyección en pacientes en diálisis y síntomas pseudo gripales como artralgias y mialgias. Entre los pacientes pediátricos la frecuencia de los eventos adversos es similar.

Hipertensión

Se han reportado aumentos de la presión arterial en algunos estudios clínicos en general durante los primeros 90 días de tratamiento. En forma ocasional se observó encefalopatía hipertensiva y convulsiones en pacientes con IRC en tratamiento con eritropoyetina. Hubo una tendencia a presentar mayor probabilidad de eventos adversos hipertensivos en pacientes que presentaban incrementos más rápidos de la hemoglobina. En el estudio retrospectivo de Eritropoyetina entre los 82 pacientes en 3 casos se reportó agravación de la hipertensión arterial, en pacientes previamente tratados.

Se observó un caso de aparición de hipertensión en un paciente que comenzó el tratamiento con Eritropoyetina.

Convulsiones

En pacientes en diálisis, hubo una mayor incidencia de convulsiones durante los primeros 90 días de la terapia (2.5% de los pacientes). Debido al riesgo potencial de aumento de las convulsiones en los primeros 90 días de terapia, la presión arterial y la presencia de síntomas premonitorios deberán controlarse de cerca. Se le deberá advertir a los pacientes que eviten realizar actividades potencialmente peligrosas, cómo por ejemplo conducir u operar maquinaria pesada durante este periodo.

Reacciones alérgicas

No se observaron reacciones alérgicas o anafilácticas serias. Se observa en general rash o urticaria, aunque poco frecuente, moderados y transitorios.

Trombosis venosa o de la FAV

Durante la hemodiálisis los pacientes tratados con eritropoyetina pueden requerir un aumento de la anticoagulación para evitar la aparición de eventos trombóticos. En el estudio retrospectivo en 82 pacientes se observaron 2 casos de trombosis de la fístula arterio venosa. Dichos casos no pudieron relacionarse causalmente con el uso de Eritropoyetina.

Pacientes con cáncer y quimioterapia

Porcentaje de pacientes que reportan eventos adversos

| Evento  | % (N=63) | Evento                  | % (N=63) |
|---------|----------|-------------------------|----------|
| Fiebre  | 29       | Fatiga                  | 13       |
| Diarrea | 21       | Dificultad respiratoria | 13       |
| Náuseas | 17       | Parestesia              | 11       |
| Vómitos | 17       | Infección del tracto    | 11       |
| Edema   | 17       | Mareos                  | 5        |
| Astenia | 13       | Dolor en el tronco      | 3        |

Interacciones:

Acta No. 16 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Las siguientes drogas pueden causar interacciones con eritropoyetina:

Drogas antihipertensivas:

El uso de eritropoyetina puede provocar el aumento de la presión arterial, en especial si el hematocrito aumenta muy rápidamente. Puede requerirse la utilización de más terapia antihipertensiva.

Heparina:

Durante la hemodiálisis los pacientes pueden requerir un aumento de la dosis de heparina para evitar la aparición de fenómenos trombóticos favorecidos por el aumento del volumen de glóbulos rojos.

Suplementación con hierro:

El requerimiento de hierro puede aumentar debido a su utilización en la producción de glóbulos rojos. Muchos médicos recomiendan el aporte de hierro en todos los pacientes que no reciben transfusiones de sangre. Algunos pacientes pueden requerir aporte de hierro parenteral.

Vía de administración:

Intravenosa y subcutánea

Dosificación y Grupo etario:

Pacientes con insuficiencia renal crónica

Las dosis de inicio con eritropoyetina se encuentran dentro del rango de 50-100 UI/kg IV o SC 3 veces por semana para adultos. La dosis recomendada en niños con IRC en diálisis es de 50 UI/kg IV o SC 3 veces por semana.

Pacientes con Enfermedad Renal Crónica en Diálisis:

- Iniciar el tratamiento con eritropoyetina cuando el nivel de hemoglobina es menor a 10 g/dl.
- Si los niveles de hemoglobina se acercan o exceden los 11 g/dl, reducir o interrumpir la dosis de eritropoyetina.
- La dosis inicial recomendada para un paciente adulto es 50 a 100 UI/kg 3 veces a la semana en forma intravenosa o subcutánea. Para pacientes pediátricos se recomienda una dosis inicial de 50 UI/kg 3 veces por semana intravenosa o subcutánea.

Para pacientes con Enfermedad Renal Crónica no en Diálisis:

Considerar solamente el tratamiento inicial con eritropoyetina cuando el nivel de hemoglobina es menor a 10 g/dl y si aplica en las siguientes consideraciones:

- La disminución de la tasa de hemoglobina indica la probabilidad del requerimiento de una transfusión.
- Reducir el riesgo de aloinmunización y/o otros riesgos relacionados a las transfusiones de glóbulos rojos.
- Si el nivel de hemoglobina excede los 10 g/dl, reduzca o interrumpa la dosis de eritropoyetina, y use la dosis más baja de eritropoyetina suficiente para reducir la necesidad de una transfusión de glóbulos rojos.
- La dosis inicial recomendada para un paciente adulto es 50 a 100 UI/kg 3 veces a la semana en forma intravenosa o subcutánea.

• Ajuste de dosis

No se recomienda aumentar la dosis con más frecuencia de una vez cada cuatro semanas, los descensos de dosis pueden aplicarse antes, evitar los ajustes frecuentes de dosis. Si la hemoglobina aumenta rápidamente (más de 1 g/dl en dos semanas) reducir la dosis de eritropoyetina en un 25%. Para los pacientes que no responden adecuadamente si la hemoglobina no aumenta más de 1 g/dl luego de 4 semanas de tratamiento, incrementar la dosis un 25%.

Eritropoyetina puede ser administrado por inyección SC o por inyección IV puncionando el puerto de inyección de la vía venosa del paciente. En los pacientes en hemodiálisis la inyección IV de Eritropoyetina, puede realizarse, previa desinfección del puerto de inyección de la vía venosa de acceso del paciente, enbolo, al final del procedimiento dialítico. En pacientes adultos con IRC que no están en diálisis la eritropoyetina puede administrarse tanto por vía IV (siguiendo el procedimiento especificado antes) como por inyección SC. No se debe puncionar directamente la vena del paciente con la aguja inserta en la jeringa prellenada de Eritropoyetina. Aquellos pacientes entrenados pueden auto administrarse eritropoyetina sin supervisión médica tanto por vía IV cómo SC.

La tabla a continuación es una guía para la dosificación en pacientes con IRC.

|                                  |                                                                      |
|----------------------------------|----------------------------------------------------------------------|
| Dosis de inicio en adultos:      | 50-100 UI/kg 3 veces por semana IV o SC.                             |
| Dosis de inicio en pediatría:    | 50 UI/kg 3 veces por semana IV o SC.                                 |
| Reducir la dosis un 25% cuando:  | La hemoglobina aumenta más de 1 g/dl en un período de 2 semanas.     |
| Aumentar la dosis un 25% cuando: | La hemoglobina es < 10 g/dl y no ha aumentado más de 1 g/dl luego de |

Durante el tratamiento se recomienda controlar los parámetros hematológicos en forma regular.

Aquellos pacientes que no logran mantener el nivel de hemoglobina a pesar del uso apropiado de la eritropoyetina en un período de 12 semanas, no deberían recibir dosis mayores de eritropoyetina y se aconseja utilizar la menor dosis terapéutica que permita mantener el nivel de hemoglobina necesario para evitar transfusiones recurrentes, ya que es poco probable que mejoren la respuesta y pueden tener riesgos aumentados.

Se deberán evaluar otras causas de anemia y se continuará con el monitoreo de la hemoglobina, si la respuesta mejora se aconseja ajustar las dosis o discontinuar la terapia con eritropoyetina en caso de no respuesta o necesidad de transfusiones recurrentes.

Evaluación pre tratamiento del hierro

Previo y durante el tratamiento con eritropoyetina deben evaluarse los depósitos de hierro, incluyendo la saturación de transferrina y la ferritina sérica. La saturación de transferrina debe ser al menos del 20%, y la ferritina de al menos 100 ng/ml.

En general todos los pacientes requerirán suplementación de hierro para aumentar o mantener la saturación de transferrina, lo que sustentará adecuadamente la eritropoyesis inducida por la eritropoyetina.

Falta de respuesta o ausencia de respuesta

Cerca del 95% de los pacientes con insuficiencia renal crónica respondieron con incrementos clínicamente significativos del hematocrito y casi todos fueron independientes de las transfusiones en un plazo de aproximadamente 2 meses después de iniciada la terapia con eritropoyetina. Si un paciente no responde o no se logra mantener la respuesta, deberán considerarse otras causas de falta de respuesta.

Pacientes con cáncer en quimioterapia

El tratamiento con eritropoyetina debe iniciarse en pacientes oncológicos solamente cuando el nivel de hemoglobina es menor a 10 g/dl, y se planea mantener el tratamiento con quimioterapia por al menos 2 meses.

Aunque no se puede estipular el nivel sérico de eritropoyetina por encima del cual es poco probable que los pacientes responden favorablemente a la terapia con eritropoyetina, no se recomienda la administración de la droga a pacientes con niveles de eritropoyetina sérica elevados (ejemplo > 200 mUI/ml).

La terapia no deberá ser iniciada con niveles de hemoglobina  $\geq$  10 g/dl. La hemoglobina deberá ser controlada semanalmente hasta que los niveles se encuentren estables.

El tratamiento deberá ser titulado para mantener el nivel de hemoglobina deseada y evitar transfusiones.

Dosis de inicio

La dosis de inicio recomendada es de 150 UI/kg SC 3 veces por semana en adultos o 40.000 UI SC por semana. La dosis inicial de eritropoyetina en pacientes pediátricos (de 5 a 18 años) es de 600 UI/kg IV semanal. Suspender el uso de eritropoyetina una vez completado el curso de quimioterapia.

Ajuste de dosis

Administración 3 veces por semana

|                                                         |                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
|---------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Dosis de Inicio:                                        | Adultos 150 UI/kg SC tres veces por semana.                                                                                                                                                                                                                                                   |
| Reducir la dosis 25% cuando:                            | La hemoglobina alcanza el nivel necesario para evitar las transfusiones o si aumenta > 1 g/dl en un periodo de 2 semanas.                                                                                                                                                                     |
| Aumentar la dosis a 300 UI/kg tres veces por semana si: | La respuesta no es satisfactoria (no hay reducción en los requerimientos de transfusiones o no hay aumento en los niveles de hemoglobina) luego de 4 semanas para alcanzar y mantener el nivel de hemoglobina más bajo, suficiente para evitar la necesidad de transfusión de glóbulos rojos. |
| Discontinuar:                                           | Si luego de 8 semanas de tratamiento no hay respuesta medida a través de los niveles de hemoglobina o si siguen siendo necesarias las transfusiones.                                                                                                                                          |

Administración semanal

|                              |                                                                                                                                                                                                                                      |
|------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Dosis de Inicio:             | Adultos 40.000 UI/kg SC. Pediatría 600 UI/kg IV (máximo 40.000 UI).                                                                                                                                                                  |
| Reducir la dosis 25% cuando: | La hemoglobina alcanza el nivel necesario para evitar las transfusiones o si aumenta > 1 g/dl en un periodo de 2 semanas.                                                                                                            |
| Suspender la dosis si:       | La hemoglobina excede el nivel necesario para evitar transfusiones.<br>Reiniciar con una dosis un<br><br>25% por debajo de la dosis previa, cuando la hemoglobina llega a niveles donde la transfusión puede volver a ser necesaria. |

|                       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
|-----------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Aumentar la dosis si: | La respuesta no es satisfactoria (no hay aumento en los niveles de hemoglobina de $\geq 1$ g/dl luego de 4 semanas de tratamiento) para alcanzar y mantener el nivel de hemoglobina más bajo, suficiente para evitar la necesidad de transfusión de glóbulos rojos.<br><br>Para adultos 60.000 UI/kg SC semanal.<br><br>Para Pediatría 900 UI/kg IV (máximo 60.000 UI). |
| Discontinuar:         | Si luego de 8 semanas de tratamiento no hay respuesta medida a través de los niveles de hemoglobina o si siguen siendo necesarias las transfusiones.                                                                                                                                                                                                                    |

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. 2019007875 emitido mediante Acta No. 07 de 2019 SEMNNIMB, numeral 3.6.5, 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. 20191040926

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada por el interesado y dado que presentó respuesta satisfactoria a los requerimientos emitidos en el Acta No. 07 de 2019 SEMNNIMB, numeral 3.6.5, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda continuar con el proceso de renovación del Registro Sanitario para el producto de la referencia, teniendo en cuenta que la información permite concluir que no se han presentado cambios que modifiquen el balance riesgo / beneficio del producto de la referencia, con la siguiente información:

**Composición:**

Cada jeringa prellenada con 1mL de solución inyectable contiene 2000UI de Eritropoyetina alfa humana recombinante  
Cada jeringa prellenada con 1mL de solución inyectable contiene 4000UI de Eritropoyetina alfa humana recombinante  
Cada jeringa prellenada con 1mL de solución inyectable contiene 10000UI de Eritropoyetina alfa humana recombinante

**Forma farmacéutica:** Solución inyectable

**Indicaciones:**

Regulador hormonal de células rojas en la sangre, corrige la anemia asociada con estados finales de enfermedad renal en pacientes con hemodiálisis, en anemias de disturbios como artritis reumatoidea y enfermedad neoplásica.

- Tratamiento de la anemia de los pacientes con falla renal crónica.
- Tratamiento de la anemia en pacientes con cáncer en quimioterapia.
- Tratamiento de la anemia de los pacientes con falla renal crónica.



La eritropoyetina está indicada en el tratamiento de la anemia asociada a falla renal crónica, incluyendo pacientes en diálisis (etapa terminal de la insuficiencia renal crónica) así como en pacientes que no están en diálisis. La eritropoyetina se indica para disminuir la necesidad de transfusiones en estos pacientes. En estudios controlados, los pacientes experimentaron un riesgo importante de vida, reacciones adversas cardiovasculares serias y stroke cuando se administraron agentes estimulantes de la eritropoyesis (AEE), para alcanzar un nivel de hemoglobina mayor a 11 g/dl. Ningún estudio ha identificado un nivel target de hemoglobina, dosis de AEE, o una estrategia de dosificación que no incremente estos riesgos. Por lo tanto, el tratamiento debe ser individualizado y se debe utilizar la dosis más baja de eritropoyetina para reducir la necesidad de trasfusiones de glóbulos rojos en este tipo de pacientes con el fin de evitar el aumento del riesgo de acontecimientos cardiovasculares graves.

No está indicado el uso de eritropoyetina para pacientes que requieren una corrección inmediata de una anemia severa. El uso de eritropoyetina puede obviar la necesidad de transfusiones sanguíneas de mantenimiento, pero no es un sustituto para la transfusión de emergencia.

Previo al inicio de la terapia, deberán valorarse los depósitos de hierro, incluyendo la saturación de transferrina, y ferritina sérica. La saturación de transferrina debe ser al menos del 20% y la ferritina al menos de 100 ng/ml. La presión sanguínea debe ser monitorizada de cerca y controlada durante la terapia. Debe administrarse bajo la supervisión de un médico calificado.

- Tratamiento de la anemia en pacientes con cáncer en quimioterapia

Se indica la terapia con eritropoyetina para el tratamiento de la anemia en pacientes con neoplasias no mieloides, donde la anemia es debida al efecto de la quimioterapia concomitante. El uso de eritropoyetina permite disminuir el número de transfusiones en pacientes que reciben quimioterapia por al menos 2 meses. Es necesario mantener la menor dosis terapéutica de eritropoyetina para evitar las transfusiones. No está indicada para el tratamiento de la anemia debido a deficiencias de folato o hierro, hemólisis o sangrado gastrointestinal.

La eritropoyetina no está indicada en pacientes que reciben terapia hormonal, productos terapéuticos biológicos, o radioterapia a pesar de estar recibiendo quimioterapia mielosupresiva concomitante.

La eritropoyetina no está indicada en pacientes que reciben terapia mielosupresiva cuando el resultado anticipado es la curación.

El uso de la eritropoyetina no ha demostrado, en estudios clínicos controlados, mejorar los síntomas de la anemia, calidad de vida, fatiga, o bienestar del paciente.

**Contraindicaciones:**

Hipertensión arterial no controlada. Hipersensibilidad reconocida a algunos de los componentes del producto.

**Precauciones y advertencias:**

**Precauciones:**

La administración de cualquier producto biológico por vía parenteral debe ser controlada de cerca para evaluar las posibles reacciones alérgicas u otro efecto secundario. En los estudios clínicos se observó en forma ocasional la aparición de rash, no se reportó ninguna reacción alérgica o anafiláctica. La seguridad y eficacia de eritropoyetina no se ha establecido en pacientes con historia conocida de enfermedades hematológicas subyacentes con anemia, síndromes mielodisplásicos o

Acta No. 16 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



hipercoagulación. En algunas mujeres el tratamiento con eritropoyetina favoreció la reaparición de los ciclos menstruales, por lo tanto la posibilidad de embarazo deberá valorarse, y se sugerirá la implementación de un método anticonceptivo adecuado y eficaz.

### Hematología

Se ha observado la exacerbación de la porfiria en forma ocasional en pacientes tratados con eritropoyetina portadores de enfermedad renal crónica. Sin embargo, el uso de eritropoyetina no causó incremento en la eliminación urinaria de metabolitos porfirínicos en voluntarios sanos.

En estudios preclínicos en ratas y perros la terapia con eritropoyetina se asoció con fibrosis subclínica de la médula ósea. La fibrosis de la médula ósea es una complicación conocida de la falla renal crónica en humanos y podría relacionarse con el hiperparatiroidismo secundario u otros factores no conocidos. La incidencia de fibrosis de médula ósea no aumentó en un estudio en pacientes en diálisis tratados con eritropoyetina por 12 a 19 meses comparado con la incidencia de fibrosis de médula en un grupo de pacientes no tratados con eritropoyetina.

La hemoglobina en pacientes con falla renal crónica debe controlarse 2 veces por semana, en pacientes con cáncer los niveles de hemoglobina deben controlarse 1 vez por semana hasta que se estabilice la hemoglobina y luego en forma periódica.

### Respuesta demorada o disminuida

Si el paciente no responde o no logra mantener la respuesta dentro del rango recomendado con la dosis administrada deberán considerarse y evaluarse las siguientes etiologías:

1. Deficiencia de hierro: generalmente todos los pacientes requieren aporte de hierro suplementario.
2. Infecciones subyacentes, procesos inflamatorios o malignos.
3. Pérdida oculta de sangre.
4. Enfermedades hematológicas subyacentes (talasemia, anemia refractaria).
5. Déficit de vitaminas: ácido fólico o vitamina B12.
6. Hemólisis.
7. Intoxicación por aluminio.
8. Osteítis fibrosa quística.
9. Aplasia pura de células rojas (APCR): en ausencia de otra etiología, el paciente debe ser evaluado en busca de APCR y realizar la investigación en suero de anticuerpos contra eritropoyetina recombinante.

### Evaluación férrica

Durante el tratamiento con eritropoyetina puede desarrollarse un déficit absoluto o funcional de hierro. El déficit funcional de hierro, con niveles normales de ferritina, pero saturación de transferrina normal, se debe presumiblemente a la imposibilidad de movilizar los depósitos de hierro lo suficientemente rápido como para mantener la eritropoyesis aumentada. La saturación de transferrina debe ser al menos de 20% y la ferritina de al menos 100 ng/ml.

Antes y durante la terapia con eritropoyetina deberá evaluarse el estatus férrico del paciente con determinación de la saturación de transferrina y ferritina sérica (hierro

Acta No. 16 de 2019 SEMNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



sérico dividido por la capacidad de unión del mismo). En general todos los pacientes requieren suplemento de hierro para incrementar o mantener los niveles de saturación de transferrina que mantendrán la eritropoyesis estimulada por eritropoyetina. Todos los pacientes quirúrgicos tratados con eritropoyetina deben recibir aporte de hierro adecuado durante la terapia para evitar la depleción de hierro y mantener la eritropoyesis.

#### **Advertencias:**

##### **Aumento de la mortalidad, eventos cardiovasculares y trombóticos serios**

En estudios clínicos controlados en pacientes con IRC comparando objetivos más altos de hemoglobina (13 – 14 g/dl) con objetivos más bajos (9 – 11.3 g/dl), los AEE aumentaron el riesgo de muerte, infartos de miocardio, stroke, falla cardíaca congestiva, trombosis del acceso vascular de hemodiálisis, y otros eventos tromboembólicos en los grupos donde el target de hemoglobina era más alto. Ningún estudio clínico hasta el momento ha identificado un nivel objetivo de hemoglobina, dosis de eritropoyetina o estrategia de dosis que no aumente estos riesgos.

Utilizar la mínima dosis de eritropoyetina suficiente para reducir la necesidad de transfusiones de glóbulos rojos. Utilizar AEE para llegar a un nivel de hemoglobina mayor a 11 g/dl incrementa el riesgo de reacciones adversas cardiovasculares graves y no se ha demostrado que provean beneficios adicionales. Utilizar con precaución en pacientes con enfermedad cardiovascular coexistente y stroke. Los pacientes con IRC y una respuesta insuficiente de hemoglobina a la terapia con AEE pueden tener incluso un riesgo mayor de reacciones cardiovasculares y de mortalidad que en otros pacientes. Un aumento de la hemoglobina de más de 1 g/dl, en menos de 2 semanas puede contribuir a estos riesgos.

En estudios clínicos controlados de pacientes con cáncer, los AEE incrementaron los riesgos de muerte y de reacciones adversas cardiovasculares serias. Estas reacciones adversas incluyeron infarto de miocardio y stroke. En estudios clínicos controlados, los AEE incrementaron el riesgo de muerte en pacientes con cirugía de bypass de arteria coronaria (CABG) y el riesgo de trombosis venosa profunda (TVP) en pacientes que experimentan procedimientos ortopédicos.

##### **Aumento de la mortalidad y/o progresión tumoral.**

Los AEE resultaron en disminución en el control locorregional, sobrevida libre de progresión y sobrevida global, en estudios clínicos en pacientes con cáncer avanzado de cabeza y cuello que recibían radioterapia, y en pacientes con cáncer de mama en tratamiento con quimioterapia o enfermedades hematológicas y en pacientes con cáncer de pulmón u otros cánceres diferentes que no se encontraban en tratamiento con quimioterapia o radioterapia. El nivel de hemoglobina a alcanzar en estos estudios fue entre 12 y 15.5 g/dl.

##### **Aplasia pura de células rojas.**

Se han reportado casos en la literatura de aplasia de células rojas (APCR) con el uso de eritropoyetina. Los mismos se han asociado al desarrollo de anticuerpos neutralizantes.

Los reportes han sido mayoritariamente en pacientes con IRC que recibían eritropoyetina por vía SC. Si durante el curso del tratamiento se observa falta de respuesta debe ser evaluado para determinar la etiología de la falta de respuesta, incluyendo la presencia de anticuerpos neutralizantes. En caso de sospecharse que la etiología es la formación de anticuerpos anti eritropoyetina, debe suspenderse el tratamiento con eritropoyetina y evitar el uso de otras proteínas debido a la posibilidad de reacciones cruzadas. No se reportaron casos de APCR con el uso de Eritropoyetina.

Acta No. 16 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



### **Albúmina (Humana)**

Eritropoyetina contiene albúmina, un derivado del plasma humano. El riesgo de transmisión de enfermedades virales con el uso de este derivado plasmático es extremadamente bajo, debido a los pasos de screening efectivos que se realizan. Existe un riesgo teórico de transmisión de enfermedad de Creutzfeldt-Jakob (CJD) que también se considera extremadamente raro. No se han identificado casos de transmisión de enfermedades virales o de CJD con el uso de albúmina.

#### **Pacientes con insuficiencia renal crónica**

##### **Hipertensión**

Los pacientes con hipertensión arterial no controlada no deben ser tratados con eritropoyetina hasta que no se controle adecuadamente la presión arterial. A pesar de que no parece haber un efecto presor directo de la eritropoyetina, la presión arterial puede elevarse durante el tratamiento con eritropoyetina. Hasta un 25% de los pacientes en diálisis, en la etapa temprana del tratamiento, pueden requerir tratamiento antihipertensivo o un ajuste del tratamiento existente. La encefalopatía hipertensiva y las convulsiones pueden observarse en pacientes con IRC en tratamiento con eritropoyetina.

Debe prestarse especial atención para controlar de cerca la presión arterial y tratarla agresivamente en los pacientes tratados con eritropoyetina. Es importante lograr la colaboración del paciente en este aspecto, controlando la dieta y la adhesión al tratamiento medicamentoso antihipertensivo. Si la presión arterial es difícil de controlar, puede considerarse la reducción de los niveles de hemoglobina descendiendo o suspendiendo la dosis de eritropoyetina, sabiendo que puede no observarse un descenso significativo de los niveles de hemoglobina por varias semanas.

Se recomienda que la dosis de eritropoyetina se descienda si el ascenso de la hemoglobina es superior a 1 g/dl en un periodo de 2 semanas, debido a la posible asociación del aumento excesivo de la hemoglobina con la descompensación de la hipertensión arterial.

##### **Convulsiones**

Se han reportado casos de convulsiones en pacientes con IRC que participaban de estudios clínicos con eritropoyetina. La incidencia de convulsiones es mayor durante los primeros 90 días de tratamiento, la presión arterial y la presencia de síntomas neurológicos premonitorios deben ser controladas de cerca.

Debe advertirse a los pacientes que eviten realizar actividades potencialmente peligrosas como manejar u operar maquinaria pesada durante este periodo de tiempo. A pesar de no haber una relación cierta entre las convulsiones y el aumento de la hemoglobina, se recomienda que la dosis de eritropoyetina se descienda si el aumento de hemoglobina excede 1 g/dl en un periodo de 2 semanas.

#### **Reacciones adversas:**

##### **Inmunogenicidad**

Al igual que con todas las proteínas con uso terapéutico, puede desarrollarse inmunogenicidad. Los anticuerpos neutralizantes, asociados con Aplasia Pura de Células Rojas (APCR) o anemia severa (con o sin citopenias) se ha reportado en pacientes en tratamiento con eritropoyetina, en la experiencia post marketing.

Cuando se reporta el desarrollo de dichos anticuerpos, es altamente dependiente de la sensibilidad y especificidad del ensayo. Además la incidencia observada de la

Acta No. 16 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

positividad del anticuerpo puede verse influenciada por varios factores incluyendo la metodología del ensayo, el manejo de la muestra, el tiempo a la recolección de la muestra, medicación concomitante y enfermedades de base. Es por esto que las comparaciones entre la incidencia de formación de diferentes anticuerpos entre diferentes preparados puede resultar confusa.

En un estudio retrospectivo descriptivo con Eritropoyetina, en 82 pacientes, en centros de diálisis no se reportó desarrollo de anticuerpos anti eritropoyetina en ningún caso.

Pacientes con insuficiencia renal crónica

El análisis de los estudios indica que la eritropoyetina es en general bien tolerada. Los eventos adversos reportados son frecuentemente secundarios a la falla renal crónica y no se pueden atribuir necesariamente a la terapia con eritropoyetina.

Porcentaje de pacientes que reportan eventos adversos

| Evento       | % (N=200) | Evento                       | % (N=200) |
|--------------|-----------|------------------------------|-----------|
| Hipertensión | 24        | Vómitos                      | 8         |
| Cefalea      | 16        | Dolor Torácico               | 7         |
| Artralgias   | 11        | Reacciones de piel (sitio de | 7         |
| Náuseas      | 11        | Astenia                      | 7         |
| Edema        | 9         | Mareos                       | 7         |
| Fatiga       | 9         | Trombosis del acceso         | 7         |
| Diarrea      | 9         |                              |           |

Los eventos adversos reportados se produjeron algunas horas después de la administración de eritropoyetina, fueron raros, moderados y transitorios, incluyendo: reacción local en el sitio de inyección en pacientes en diálisis y síntomas pseudo gripales como artralgias y mialgias. Entre los pacientes pediátricos la frecuencia de los eventos adversos es similar.

Hipertensión

Se han reportado aumentos de la presión arterial en algunos estudios clínicos en general durante los primeros 90 días de tratamiento. En forma ocasional se observó encefalopatía hipertensiva y convulsiones en pacientes con IRC en tratamiento con eritropoyetina. Hubo una tendencia a presentar mayor probabilidad de eventos adversos hipertensivos en pacientes que presentaban incrementos más rápidos de la hemoglobina. En el estudio retrospectivo de Eritropoyetina entre los 82 pacientes en 3 casos se reportó agravación de la hipertensión arterial, en pacientes previamente tratados.

Se observó un caso de aparición de hipertensión en un paciente que comenzó el tratamiento con Eritropoyetina.

Convulsiones

En pacientes en diálisis, hubo una mayor incidencia de convulsiones durante los primeros 90 días de la terapia (2.5% de los pacientes). Debido al riesgo potencial de aumento de las convulsiones en los primeros 90 días de terapia, la presión arterial y la presencia de síntomas premonitorios deberán controlarse de cerca. Se le deberá advertir a los pacientes que eviten realizar actividades potencialmente peligrosas, cómo por ejemplo conducir u operar maquinaria pesada durante este periodo.

Reacciones alérgicas

No se observaron reacciones alérgicas o anafilácticas serias. Se observa en general rash o urticaria, aunque poco frecuente, moderados y transitorios.

**Trombosis venosa o de la FAV**

Durante la hemodiálisis los pacientes tratados con eritropoyetina pueden requerir un aumento de la anticoagulación para evitar la aparición de eventos trombóticos. En el estudio retrospectivo en 82 pacientes se observaron 2 casos de trombosis de la fístula arterio venosa. Dichos casos no pudieron relacionarse causalmente con el uso de Eritropoyetina.

**Pacientes con cáncer y quimioterapia**

**Porcentaje de pacientes que reportan eventos adversos**

| Evento  | % (N=63) | Evento                  | % (N=63) |
|---------|----------|-------------------------|----------|
| Fiebre  | 29       | Fatiga                  | 13       |
| Diarrea | 21       | Dificultad respiratoria | 13       |
| Náuseas | 17       | Parestesia              | 11       |
| Vómitos | 17       | Infección del tracto    | 11       |
| Edema   | 17       | Mareos                  | 5        |
| Astenia | 13       | Dolor en el tronco      | 3        |

**Interacciones:**

Las siguientes drogas pueden causar interacciones con eritropoyetina:

**Drogas antihipertensivas:**

El uso de eritropoyetina puede provocar el aumento de la presión arterial, en especial si el hematocrito aumenta muy rápidamente. Puede requerirse la utilización de más terapia antihipertensiva.

**Heparina:**

Durante la hemodiálisis los pacientes pueden requerir un aumento de la dosis de heparina para evitar la aparición de fenómenos trombóticos favorecidos por el aumento del volumen de glóbulos rojos.

**Suplementación con hierro:**

El requerimiento de hierro puede aumentar debido a su utilización en la producción de glóbulos rojos. Muchos médicos recomiendan el aporte de hierro en todos los pacientes que no reciben transfusiones de sangre. Algunos pacientes pueden requerir aporte de hierro parenteral.

**Vía de administración:**

Intravenosa y subcutánea

**Dosificación y Grupo etario:**

**Pacientes con insuficiencia renal crónica**

Las dosis de inicio con eritropoyetina se encuentran dentro del rango de 50-100 UI/kg IV o SC 3 veces por semana para adultos. La dosis recomendada en niños con IRC en diálisis es de 50 UI/kg IV o SC 3 veces por semana.

**Pacientes con Enfermedad Renal Crónica en Diálisis:**

-Iniciar el tratamiento con eritropoyetina cuando el nivel de hemoglobina es menor a 10 g/dl.

-Si los niveles de hemoglobina se acercan o exceden los 11 g/dl, reducir o interrumpir la dosis de eritropoyetina.

-La dosis inicial recomendada para un paciente adulto es 50 a 100 UI/kg 3 veces a la semana en forma intravenosa o subcutánea. Para pacientes pediátricos se recomienda una dosis inicial de 50 UI/kg 3 veces por semana intravenosa o subcutánea.

Para pacientes con Enfermedad Renal Crónica no en Diálisis:

Acta No. 16 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

Considerar solamente el tratamiento inicial con eritropoyetina cuando el nivel de hemoglobina es menor a 10 g/dl y si aplica en las siguientes consideraciones:

- La disminución de la tasa de hemoglobina indica la probabilidad del requerimiento de una transfusión.
- Reducir el riesgo de aloinmunización y/o otros riesgos relacionados a las transfusiones de glóbulos rojos.
- Si el nivel de hemoglobina excede los 10 g/dl, reduzca o interrumpa la dosis de eritropoyetina, y use la dosis más baja de eritropoyetina suficiente para reducir la necesidad de una transfusión de glóbulos rojos.
- La dosis inicial recomendada para un paciente adulto es 50 a 100 UI/kg 3 veces a la semana en forma intravenosa o subcutánea.
- Ajuste de dosis

No se recomienda aumentar la dosis con más frecuencia de una vez cada cuatro semanas, los descensos de dosis pueden aplicarse antes, evitar los ajustes frecuentes de dosis. Si la hemoglobina aumenta rápidamente (más de 1 g/dl en dos semanas) reducir la dosis de eritropoyetina en un 25%. Para los pacientes que no responden adecuadamente si la hemoglobina no aumenta más de 1 g/dl luego de 4 semanas de tratamiento, incrementar la dosis un 25%.

Eritropoyetina puede ser administrado por inyección SC o por inyección IV puncionando el puerto de inyección de la vía venosa del paciente. En los pacientes en hemodiálisis la inyección IV de Eritropoyetina, puede realizarse, previa desinfección del puerto de inyección de la vía venosa de acceso del paciente, enbolo, al final del procedimiento dialítico. En pacientes adultos con IRC que no están en diálisis la eritropoyetina puede administrarse tanto por vía IV (siguiendo el procedimiento especificado antes) como por inyección SC. No se debe puncionar directamente la vena del paciente con la aguja inserta en la jeringa prellenada de Eritropoyetina. Aquellos pacientes entrenados pueden auto administrarse eritropoyetina sin supervisión médica tanto por vía IV cómo SC.

La tabla a continuación es una guía para la dosificación en pacientes con IRC.

|                                  |                                                                      |
|----------------------------------|----------------------------------------------------------------------|
| Dosis de inicio en adultos:      | 50-100 UI/kg 3 veces por semana IV o SC.                             |
| Dosis de inicio en pediatría:    | 50 UI/kg 3 veces por semana IV o SC.                                 |
| Reducir la dosis un 25% cuando:  | La hemoglobina aumenta más de 1 g/dl en un período de 2 semanas.     |
| Aumentar la dosis un 25% cuando: | La hemoglobina es < 10 g/dl y no ha aumentado más de 1 g/dl luego de |

Durante el tratamiento se recomienda controlar los parámetros hematológicos en forma regular.

Aquellos pacientes que no logran mantener el nivel de hemoglobina a pesar del uso apropiado de la eritropoyetina en un período de 12 semanas, no deberían recibir dosis mayores de eritropoyetina y se aconseja utilizar la menor dosis terapéutica que permita mantener el nivel de hemoglobina necesario para evitar transfusiones recurrentes, ya que es poco probable que mejoren la respuesta y pueden tener riesgos aumentados.

Se deberán evaluar otras causas de anemia y se continuará con el monitoreo de la hemoglobina, si la respuesta mejora se aconseja ajustar las dosis o discontinuar la terapia con eritropoyetina en caso de no respuesta o necesidad de transfusiones recurrentes.

Evaluación pre tratamiento del hierro

Previo y durante el tratamiento con eritropoyetina deben evaluarse los depósitos de hierro, incluyendo la saturación de transferrina y la ferritina sérica. La saturación de transferrina debe ser al menos del 20%, y la ferritina de al menos 100 ng/ml. En general todos los pacientes requerirán suplementación de hierro para aumentar o mantener la saturación de transferrina, lo que sustentará adecuadamente la eritropoyesis inducida por la eritropoyetina.

**Falta de respuesta o ausencia de respuesta**  
Cerca del 95% de los pacientes con insuficiencia renal crónica respondieron con incrementos clínicamente significativos del hematocrito y casi todos fueron independientes de las transfusiones en un plazo de aproximadamente 2 meses después de iniciada la terapia con eritropoyetina. Si un paciente no responde o no se logra mantener la respuesta, deberán considerarse otras causas de falta de respuesta.  
**Pacientes con cáncer en quimioterapia**  
El tratamiento con eritropoyetina debe iniciarse en pacientes oncológicos solamente cuando el nivel de hemoglobina es menor a 10 g/dl, y se planea mantener el tratamiento con quimioterapia por al menos 2 meses.

Aunque no se puede estipular el nivel sérico de eritropoyetina por encima del cual es poco probable que los pacientes responden favorablemente a la terapia con eritropoyetina, no se recomienda la administración de la droga a pacientes con niveles de eritropoyetina sérica elevados (ejemplo > 200 mUI/ml).

La terapia no deberá ser iniciada con niveles de hemoglobina  $\geq 10$  g/dl. La hemoglobina deberá ser controlada semanalmente hasta que los niveles se encuentren estables. El tratamiento deberá ser titulado para mantener el nivel de hemoglobina deseada y evitar transfusiones.

**Dosis de inicio**  
La dosis de inicio recomendada es de 150 UI/kg SC 3 veces por semana en adultos o 40.000 UI SC por semana. La dosis inicial de eritropoyetina en pacientes pediátricos (de 5 a 18 años) es de 600 UI/kg IV semanal. Suspender el uso de eritropoyetina una vez completado el curso de quimioterapia.

**Ajuste de dosis**  
**Administración 3 veces por semana**

|                                                         |                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
|---------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Dosis de Inicio:                                        | Adultos 150 UI/kg SC tres veces por semana.                                                                                                                                                                                                                                                   |
| Reducir la dosis 25% cuando:                            | La hemoglobina alcanza el nivel necesario para evitar las transfusiones o si aumenta > 1 g/dl en un periodo de 2 semanas.                                                                                                                                                                     |
| Aumentar la dosis a 300 UI/kg tres veces por semana si: | La respuesta no es satisfactoria (no hay reducción en los requerimientos de transfusiones o no hay aumento en los niveles de hemoglobina) luego de 4 semanas para alcanzar y mantener el nivel de hemoglobina más bajo, suficiente para evitar la necesidad de transfusión de glóbulos rojos. |
| Discontinuar:                                           | Si luego de 8 semanas de tratamiento no hay respuesta medida a través de los niveles de hemoglobina o si siguen siendo necesarias las transfusiones.                                                                                                                                          |

**Administración semanal**

|                  |                                                                     |
|------------------|---------------------------------------------------------------------|
| Dosis de Inicio: | Adultos 40.000 UI/kg SC. Pediatría 600 UI/kg IV (máximo 40.000 UI). |
|------------------|---------------------------------------------------------------------|

|                              |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
|------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Reducir la dosis 25% cuando: | La hemoglobina alcanza el nivel necesario para evitar las transfusiones o si aumenta > 1 g/dl en un periodo de 2 semanas.                                                                                                                                                                                                                                          |
| Suspender la dosis si:       | La hemoglobina excede el nivel necesario para evitar transfusiones. Reiniciar con una dosis un 25% por debajo de la dosis previa, cuando la hemoglobina llega a niveles donde la transfusión puede volver a ser necesaria.                                                                                                                                         |
| Aumentar la dosis si:        | La respuesta no es satisfactoria (no hay aumento en los niveles de hemoglobina de $\geq 1$ g/dl luego de 4 semanas de tratamiento) para alcanzar y mantener el nivel de hemoglobina más bajo, suficiente para evitar la necesidad de transfusión de glóbulos rojos.<br><br>Para adultos 60.000 UI/kg SC semanal.<br><br>Para Pediatría 900 UI/kg IV (máximo 60.000 |
| Discontinuar:                | Si luego de 8 semanas de tratamiento no hay respuesta medida a través de los niveles de hemoglobina o si siguen siendo necesarias las transfusiones.                                                                                                                                                                                                               |

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Norma farmacológica: 17.2.0.0.N50

Una vez analizada la versión 02 del documento de PGR se considera que cumple con los requerimientos de Invima.

Adicionalmente, la Sala recomienda aprobar el inserto allegado mediante radicado No. 20191040926.

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.

3.6.15            FORTEO®

Expediente        : 19941419  
Radicado          : 20191016557 / 20191176598  
Fecha             : 10/09/2019  
Interesado        : Eli lilly interamerica INC

Composición:  
Cada mL contiene 250mcg de Teriparatida (origen ADN recombinante)

Forma farmacéutica: Solución Inyectable

Indicaciones:  
Forteo® está indicado en adultos.  
Tratamiento de la osteoporosis en mujeres posmenopáusicas y en varones con un aumento del riesgo de fractura. En mujeres posmenopáusicas, se ha demostrado una disminución

Acta No. 16 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



significativa en la incidencia de fracturas vertebrales y no vertebrales pero no en fracturas de cadera.

Tratamiento de la osteoporosis asociada a terapia sistémica mantenida con glucocorticoides en mujeres y hombres con un incremento del riesgo de fractura.

**Contraindicaciones:**

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.
- Embarazo y lactancia.
- Hipercalcemia preexistente.
- Insuficiencia renal severa.
- Pacientes con enfermedades metabólicas óseas (incluyendo el hiperparatiroidismo y la enfermedad de Paget del hueso) distintas a la osteoporosis primaria u osteoporosis inducida por glucocorticoides.
- Elevaciones inexplicadas de la fosfatasa alcalina.
- Pacientes que hayan recibido anteriormente radiación externa o radioterapia localizada sobre el esqueleto.
- Pacientes con tumores óseos o metástasis óseas deben ser excluidos del tratamiento con teriparatida.

**Precauciones y advertencias:**

**Calcio sérico y urinario**

En pacientes normocalcémicos se han observado elevaciones ligeras y transitorias de las concentraciones séricas de calcio después de la inyección de teriparatida. Las concentraciones séricas del calcio alcanzan su máximo entre las 4 y las 6 horas siguientes a la inyección y vuelven a los valores basales entre las 16 y 24 horas siguientes a la administración de cada dosis de teriparatida. Por lo que, si se toman muestras para medir el calcio sérico, se debe hacer al menos 16 horas después de la última inyección de Forteo®. Durante el tratamiento no es necesario realizar una monitorización rutinaria del calcio.

Forteo® puede producir pequeños incrementos en la excreción urinaria del calcio, sin embargo, en ensayos clínicos la hipercalciuria no fue diferente de la de los pacientes tratados con placebo.

**Urolitiasis**

Forteo® no se ha estudiado en pacientes con urolitiasis activa. Forteo® se debe utilizar con precaución en pacientes con urolitiasis activa o reciente por el riesgo potencial de empeoramiento.

**Hipotensión ortostática**

En los ensayos clínicos a corto plazo realizados con Forteo® se han observado episodios aislados de hipotensión ortostática. Dichos episodios típicamente comenzaron dentro de las 4 horas siguientes a la administración de la dosis y se resolvieron espontáneamente entre unos minutos y unas pocas horas. En los casos en los que se produjo una hipotensión ortostática transitoria, ésta ocurrió con las primeras dosis, se alivió colocando a los sujetos en decúbito, y no impidió continuar el tratamiento.

**Insuficiencia renal**

Se debe tener precaución en pacientes con insuficiencia renal moderada.

**Población adulta más joven**

La experiencia en la población adulta más joven, incluyendo mujeres premenopáusicas, es limitada. En esta población el tratamiento únicamente debe iniciarse cuando el beneficio supere claramente los riesgos.

Acta No. 16 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

Las mujeres en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento con Forteo®. Si el embarazo llegara a producirse, el tratamiento con Forteo® debe interrumpirse.

Duración del tratamiento

Los estudios en ratas indican un aumento en la incidencia de osteosarcoma con la administración a largo plazo de teriparatida. Hasta que se disponga de más datos clínicos, no se debe exceder el tiempo recomendado de tratamiento de 24 meses.

Fertilidad, embarazo y lactancia

Mujeres en edad fértil/Anticoncepción en mujeres

Las mujeres en edad fértil, deben utilizar métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento con Forteo®. Si el embarazo llegase a producirse, se debe interrumpir el tratamiento con Forteo®.

Embarazo

El uso de Forteo® está contraindicado durante el embarazo.

Lactancia

El uso de Forteo® está contraindicado durante la lactancia. Se desconoce si teriparatida se excreta en la leche materna.

Fertilidad

Los estudios realizados en conejos han mostrado toxicidad para la reproducción. No se ha estudiado el efecto de teriparatida sobre el desarrollo fetal humano. Se desconoce el riesgo potencial en humanos.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de Forteo® sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante. En algunos pacientes se observó hipotensión ortostática o mareo transitorio. Estos pacientes deben evitar conducir o utilizar máquinas hasta que los síntomas hayan remitido.

Reacciones adversas:

Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas que se notificaron más frecuentemente en pacientes tratados con Forteo® fueron náuseas, dolor en las extremidades, cefalea y mareo.

Tabla de reacciones adversas

Entre los pacientes incluidos en los ensayos con teriparatida, el 82,8% de los pacientes tratados con Forteo® y el 84,5% de los pacientes que recibieron placebo, notificaron al menos 1 acontecimiento adverso.

La siguiente tabla resume las reacciones adversas asociadas al uso de teriparatida observadas en los ensayos clínicos de osteoporosis y después de la comercialización. La clasificación de las reacciones adversas se ha llevado a cabo de acuerdo al siguiente convenio: 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).

|                                                                                     |
|-------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</b><br><i>Frecuentes:</i> Anemia |
| <b>Trastornos del sistema inmunológico</b><br><i>Raras:</i> Anafilaxia              |

Acta No. 16 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</b><br><i>Frecuentes:</i> Hipercolesterolemia<br><i>Poco frecuentes:</i> Hipercalcemia superior a 2,76 mmol/L, hiperuricemia<br><i>Raras:</i> Hipercalcemia superior a 3,25mmol/L                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| <b>Trastornos psiquiátricos</b><br><i>Frecuentes:</i> Depresión                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| <b>Trastornos del sistema nervioso</b><br><i>Frecuentes:</i> Mareo, cefalea, ciática, síncope                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| <b>Trastornos del oído y del laberinto</b><br><i>Frecuentes:</i> Vértigo                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| <b>Trastornos cardíacos</b> <i>Frecuentes:</i> Palpitaciones <i>Poco frecuentes:</i> Taquicardia                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| <b>Trastornos vasculares</b><br><i>Frecuentes:</i> Hipotensión                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| <b>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</b><br><i>Frecuentes:</i> Disnea<br><i>Poco frecuentes:</i> Enfisema                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| <b>Trastornos gastrointestinales</b><br><i>Frecuentes:</i> Náuseas, vómito, hernia de hiato, reflujo gastroesofágico<br><i>Poco frecuentes:</i> Hemorroides                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| <b>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</b><br><i>Frecuentes:</i> Aumento de la sudoración                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| <b>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</b><br><i>Muy frecuentes:</i> Dolor en las extremidades<br><i>Frecuentes:</i> Calambres musculares<br><i>Poco frecuentes:</i> Mialgia, artralgia, calambres/dolor de espalda*                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| <b>Trastornos renales y urinarios</b><br><i>Poco frecuentes:</i> Incontinencia urinaria, poliuria, urgencia miccional, nefrolitiasis<br><i>Raras:</i> Fallo/insuficiencia renal                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| <b>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</b><br><i>Frecuentes:</i> Fatiga, dolor torácico, astenia, acontecimientos leves y transitorios en el lugar de la inyección, incluyendo dolor, hinchazón, eritema, hematoma localizado, prurito y ligero sangrado en el lugar de la inyección<br><i>Poco frecuentes:</i> Eritema en el lugar de inyección, reacción en el lugar de inyección<br><i>Raras:</i> Posibles acontecimientos alérgicos inmediatamente después de la inyección: disnea aguda, edema oro/facial, urticaria generalizada, dolor torácico, edema (principalmente periférico) |
| <b>Exploraciones complementarias</b><br><i>Poco frecuentes:</i> Aumento de peso, soplo cardíaco, incremento de la fosfatasa alcalina                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |

\* Se han notificado casos graves de calambres/dolor de espalda transcurridos unos minutos después de la inyección.

Descripción de las reacciones adversas

En los ensayos clínicos las siguientes reacciones adversas fueron notificadas con una diferencia de frecuencia  $\geq 1\%$  comparado con placebo: vértigo, náuseas, dolor en las extremidades, mareo, depresión, disnea.



Forteo® aumenta las concentraciones séricas de ácido úrico. En ensayos clínicos, 2,8% de los pacientes tratados con Forteo® tuvieron concentraciones séricas de ácido úrico por encima del límite superior de la normalidad en comparación con el 0,7% para los pacientes tratados con placebo. Sin embargo, la hiperuricemia no produjo un aumento de gota, artralgia o urolitiasis.

En un ensayo clínico grande, se detectaron anticuerpos que producían una reacción cruzada con teriparatida en un 2,8% de las mujeres que recibieron Forteo®. Generalmente, los anticuerpos se detectaron por primera vez después de 12 meses de tratamiento y disminuyeron después de la retirada del tratamiento. No hubo evidencia de reacciones de hipersensibilidad, reacciones alérgicas, efectos sobre el calcio sérico o efectos en la respuesta de la Densidad Mineral Ósea (DMO).

#### 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:

En un ensayo en 15 voluntarios sanos a los que se administró digoxina diariamente hasta alcanzar el estado estacionario, una dosis única de Forteo®, no alteró el efecto cardíaco de la digoxina. Sin embargo, notificaciones de casos esporádicas, han sugerido que la hipercalcemia puede predisponer a los pacientes a una toxicidad digitálica. Debido a que Forteo® incrementa de forma transitoria el calcio sérico, Forteo® se debe utilizar con precaución en pacientes que estén tomando digitálicos.

Forteo® se ha evaluado en estudios de interacción farmacodinámica con hidroclorotiazida. No se observó ninguna interacción clínicamente significativa.

La coadministración de raloxifeno o terapia hormonal sustitutiva y Forteo® no modificó los efectos de Forteo® sobre el calcio en suero y orina ni las reacciones adversas clínicas.

Vía de administración: Subcutánea

#### Dosificación y Grupo etario:

##### Posología

La dosis recomendada de Forteo® es de 20 microgramos administrados una vez al día.

Se recomienda que la duración máxima del tratamiento con Forteo® sea de 24 meses. El ciclo de 24 meses de tratamiento con Forteo® no debe repetirse a lo largo de la vida del paciente.

Los pacientes deben recibir suplementos de calcio y vitamina D si el aporte dietético no es suficiente.

Después de suspender el tratamiento con Forteo® los pacientes pueden continuar con otros tratamientos para la osteoporosis.

#### Poblaciones especiales

##### Pacientes con insuficiencia renal

Forteo® no puede usarse en pacientes con insuficiencia renal grave. Forteo® debe usarse con precaución en pacientes con insuficiencia renal moderada. No se requieren precauciones

Acta No. 16 de 2019 SEMNINMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La salud  
es de todos

Minsalud

especiales en pacientes con insuficiencia renal leve.

Pacientes con insuficiencia hepática

No se dispone de datos en pacientes con disfunción hepática. Por lo que Forteo® se debe usar con precaución.

Población pediátrica y adultos jóvenes con epífisis abiertas No se ha establecido la seguridad y eficacia de Forteo® en niños y adolescentes menores de 18 años. Forteo® no debe usarse en pacientes pediátricos (menores de 18 años) o adultos jóvenes con epífisis abiertas.

Pacientes de edad avanzada

No se requiere ajuste de dosis basado en la edad.

Forma de administración

Forteo® se debe administrar una vez al día mediante inyección subcutánea en el muslo o abdomen.

Los pacientes deben estar entrenados en el uso de una técnica de inyección adecuada. También hay disponible un manual del usuario, para formar a los pacientes en el uso correcto del inyector (dispositivo).

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. 2019008022 emitido mediante Acta No. 06 de 2019 SEMNNIMB, numeral 3.6.6, 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 CDS05FEB15 PTC v4.0(26JUL17) allegado mediante radicado No. 20191016557
- Información para prescribir CDS05FEB15 PTC v4.0(26JUL17) allegado mediante radicado No. 20191016557

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada por el interesado y dado que presentó respuesta satisfactoria a los requerimientos emitidos en el Acta No. 06 de 2019 SEMNNIMB, numeral 3.6.6, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda continuar con el proceso de renovación del Registro Sanitario para el producto de la referencia, teniendo en cuenta que la información permite concluir que no se han presentado cambios que modifiquen el balance riesgo / beneficio del producto de la referencia, con la siguiente información:

**Composición:**

Cada mL contiene 250mcg de Teriparatida (origen ADN recombinante)

**Forma farmacéutica:** Solución Inyectable

**Indicaciones:**

**Forteo® está indicado en adultos.**

Acta No. 16 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



**Tratamiento de la osteoporosis en mujeres posmenopáusicas y en varones con un aumento del riesgo de fractura.** En mujeres posmenopáusicas, se ha demostrado una disminución significativa en la incidencia de fracturas vertebrales y no vertebrales pero no en fracturas de cadera.

**Tratamiento de la osteoporosis asociada a terapia sistémica mantenida con glucocorticoides en mujeres y hombres con un incremento del riesgo de fractura.**

**Contraindicaciones:**

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.
- Embarazo y lactancia.
- Hipercalcemia preexistente.
- Insuficiencia renal severa.
- Pacientes con enfermedades metabólicas óseas (incluyendo el hiperparatiroidismo y la enfermedad de Paget del hueso) distintas a la osteoporosis primaria u osteoporosis inducida por glucocorticoides.
- Elevaciones inexplicadas de la fosfatasa alcalina.
- Pacientes que hayan recibido anteriormente radiación externa o radioterapia localizada sobre el esqueleto.
- Pacientes con tumores óseos o metástasis óseas deben ser excluidos del tratamiento con teriparatida.

**Precauciones y advertencias:**

**Calcio sérico y urinario**

En pacientes normocalcémicos se han observado elevaciones ligeras y transitorias de las concentraciones séricas de calcio después de la inyección de teriparatida. Las concentraciones séricas del calcio alcanzan su máximo entre las 4 y las 6 horas siguientes a la inyección y vuelven a los valores basales entre las 16 y 24 horas siguientes a la administración de cada dosis de teriparatida. Por lo que, si se toman muestras para medir el calcio sérico, se debe hacer al menos 16 horas después de la última inyección de Forteo®. Durante el tratamiento no es necesario realizar una monitorización rutinaria del calcio.

Forteo® puede producir pequeños incrementos en la excreción urinaria del calcio, sin embargo, en ensayos clínicos la hipercalciuria no fue diferente de la de los pacientes tratados con placebo.

**Urolitiasis**

Forteo® no se ha estudiado en pacientes con urolitiasis activa. Forteo® se debe utilizar con precaución en pacientes con urolitiasis activa o reciente por el riesgo potencial de empeoramiento.

**Hipotensión ortostática**

En los ensayos clínicos a corto plazo realizados con Forteo® se han observado episodios aislados de hipotensión ortostática. Dichos episodios típicamente comenzaron dentro de las 4 horas siguientes a la administración de la dosis y se resolvieron espontáneamente entre unos minutos y unas pocas horas. En los casos en los que se produjo una hipotensión ortostática transitoria, ésta ocurrió con las primeras dosis, se alivió colocando a los sujetos en decúbito, y no impidió continuar el tratamiento.

**Insuficiencia renal**

Se debe tener precaución en pacientes con insuficiencia renal moderada.

**Población adulta más joven**

La experiencia en la población adulta más joven, incluyendo mujeres

Acta No. 16 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

premenopáusicas, es limitada. En esta población el tratamiento únicamente debe iniciarse cuando el beneficio supere claramente los riesgos.

Las mujeres en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento con Forteo®. Si el embarazo llegara a producirse, el tratamiento con Forteo® debe interrumpirse.

**Duración del tratamiento**

Los estudios en ratas indican un aumento en la incidencia de osteosarcoma con la administración a largo plazo de teriparatida. Hasta que se disponga de más datos clínicos, no se debe exceder el tiempo recomendado de tratamiento de 24 meses.

**Fertilidad, embarazo y lactancia**

**Mujeres en edad fértil/Anticoncepción en mujeres**

Las mujeres en edad fértil, deben utilizar métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento con Forteo®. Si el embarazo llegase a producirse, se debe interrumpir el tratamiento con Forteo®.

**Embarazo**

El uso de Forteo® está contraindicado durante el embarazo.

**Lactancia**

El uso de Forteo® está contraindicado durante la lactancia. Se desconoce si teriparatida se excreta en la leche materna.

**Fertilidad**

Los estudios realizados en conejos han mostrado toxicidad para la reproducción. No se ha estudiado el efecto de teriparatida sobre el desarrollo fetal humano. Se desconoce el riesgo potencial en humanos.

**Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas**

La influencia de Forteo® sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante. En algunos pacientes se observó hipotensión ortostática o mareo transitorio. Estos pacientes deben evitar conducir o utilizar máquinas hasta que los síntomas hayan remitido.

**Reacciones adversas:**

**Resumen del perfil de seguridad**

Las reacciones adversas que se notificaron más frecuentemente en pacientes tratados con Forteo® fueron náuseas, dolor en las extremidades, cefalea y mareo.

**Tabla de reacciones adversas**

Entre los pacientes incluidos en los ensayos con teriparatida, el 82,8% de los pacientes tratados con Forteo® y el 84,5% de los pacientes que recibieron placebo, notificaron al menos 1 acontecimiento adverso.

La siguiente tabla resume las reacciones adversas asociadas al uso de teriparatida observadas en los ensayos clínicos de osteoporosis y después de la comercialización. La clasificación de las reacciones adversas se ha llevado a cabo de acuerdo al siguiente convenio: 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).

Acta No. 16 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</b><br><i>Frecuentes:</i> Anemia                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| <b>Trastornos del sistema inmunológico</b><br><i>Raras:</i> Anafilaxia                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| <b>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</b><br><i>Frecuentes:</i> Hipercolesterolemia<br><i>Poco frecuentes:</i> Hipercalcemia superior a 2,76 mmol/L, hiperuricemia<br><i>Raras:</i> Hipercalcemia superior a 3,25mmol/L                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| <b>Trastornos psiquiátricos</b><br><i>Frecuentes:</i> Depresión                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| <b>Trastornos del sistema nervioso</b><br><i>Frecuentes:</i> Mareo, cefalea, ciática, síncope                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| <b>Trastornos del oído y del laberinto</b><br><i>Frecuentes:</i> Vértigo                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| <b>Trastornos cardíacos</b> <i>Frecuentes:</i> Palpitaciones <i>Poco frecuentes:</i> Taquicardia                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| <b>Trastornos vasculares</b><br><i>Frecuentes:</i> Hipotensión                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| <b>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</b><br><i>Frecuentes:</i> Disnea<br><i>Poco frecuentes:</i> Enfisema                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| <b>Trastornos gastrointestinales</b><br><i>Frecuentes:</i> Náuseas, vómito, hernia de hiato, Reflujo gastroesofágico<br><i>Poco frecuentes:</i> Hemorroides                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| <b>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</b><br><i>Frecuentes:</i> Aumento de la sudoración                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| <b>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</b><br><i>Muy frecuentes:</i> Dolor en las extremidades<br><i>Frecuentes:</i> Calambres musculares<br><i>Poco frecuentes:</i> Mialgia, artralgia, calambres/dolor de espalda*                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| <b>Trastornos renales y urinarios</b><br><i>Poco frecuentes:</i> Incontinencia urinaria, poliuria, urgencia miccional, nefrolitiasis<br><i>Raras:</i> Fallo/insuficiencia renal                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| <b>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</b><br><i>Frecuentes:</i> Fatiga, dolor torácico, astenia, acontecimientos leves y transitorios en el lugar de la inyección, incluyendo dolor, hinchazón, eritema, hematoma localizado, prurito y ligero sangrado en el lugar de la inyección<br><i>Poco frecuentes:</i> Eritema en el lugar de inyección, reacción en el lugar de inyección<br><i>Raras:</i> Posibles acontecimientos alérgicos inmediatamente después de la inyección: disnea aguda, edema oro/ facial, urticaria generalizada, dolor torácico, edema (principalmente periférico) |
| <b>Exploraciones complementarias</b><br><i>Poco frecuentes:</i> Aumento de peso, soplo cardíaco, incremento de la fosfatasa alcalina                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |

\* Se han notificado casos graves de calambres/dolor de espalda transcurridos unos minutos después de la inyección.



#### **Descripción de las reacciones adversas**

En los ensayos clínicos las siguientes reacciones adversas fueron notificadas con una diferencia de frecuencia  $\geq 1\%$  comparado con placebo: vértigo, náuseas, dolor en las extremidades, mareo, depresión, disnea.

Forteo® aumenta las concentraciones séricas de ácido úrico. En ensayos clínicos, 2,8% de los pacientes tratados con Forteo® tuvieron concentraciones séricas de ácido úrico por encima del límite superior de la normalidad en comparación con el 0,7% para los pacientes tratados con placebo. Sin embargo, la hiperuricemia no produjo un aumento de gota, artralgia o urolitiasis.

En un ensayo clínico grande, se detectaron anticuerpos que producían una reacción cruzada con teriparatida en un 2,8% de las mujeres que recibieron Forteo®. Generalmente, los anticuerpos se detectaron por primera vez después de 12 meses de tratamiento y disminuyeron después de la retirada del tratamiento. No hubo evidencia de reacciones de hipersensibilidad, reacciones alérgicas, efectos sobre el calcio sérico o efectos en la respuesta de la Densidad Mineral Ósea (DMO).

#### **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:**

En un ensayo en 15 voluntarios sanos a los que se administró digoxina diariamente hasta alcanzar el estado estacionario, una dosis única de Forteo®, no alteró el efecto cardíaco de la digoxina. Sin embargo, notificaciones de casos esporádicas, han sugerido que la hipercalcemia puede predisponer a los pacientes a una toxicidad digitálica. Debido a que Forteo® incrementa de forma transitoria el calcio sérico, Forteo® se debe utilizar con precaución en pacientes que estén tomando digitálicos.

Forteo® se ha evaluado en estudios de interacción farmacodinámica con hidroclorotiazida. No se observó ninguna interacción clínicamente significativa.

La coadministración de raloxifeno o terapia hormonal sustitutiva y Forteo® no modificó los efectos de Forteo® sobre el calcio en suero y orina ni las reacciones adversas clínicas.

**Vía de administración: Subcutánea**

**Dosificación y Grupo etario:**  
**Posología**

La dosis recomendada de Forteo® es de 20 microgramos administrados una vez al día.

Se recomienda que la duración máxima del tratamiento con Forteo® sea de 24 meses. El ciclo de 24 meses de tratamiento con Forteo® no debe repetirse a lo largo de la vida del paciente.

Los pacientes deben recibir suplementos de calcio y vitamina D si el aporte dietético no es suficiente.

**Después de suspender el tratamiento con Forteo® los pacientes pueden continuar**

Acta No. 16 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

con otros tratamientos para la osteoporosis.

**Poblaciones especiales**

**Pacientes con insuficiencia renal**

Forteo® no puede usarse en pacientes con insuficiencia renal grave. Forteo® debe usarse con precaución en pacientes con insuficiencia renal moderada. No se requieren precauciones especiales en pacientes con insuficiencia renal leve.

**Pacientes con insuficiencia hepática**

No se dispone de datos en pacientes con disfunción hepática. Por lo que Forteo® se debe usar con precaución.

**Población pediátrica y adultos jóvenes con epífisis abiertas** No se ha establecido la seguridad y eficacia de Forteo® en niños y adolescentes menores de 18 años. Forteo® no debe usarse en pacientes pediátricos (menores de 18 años) o adultos jóvenes con epífisis abiertas.

**Pacientes de edad avanzada**

No se requiere ajuste de dosis basado en la edad.

**Forma de administración**

Forteo® se debe administrar una vez al día mediante inyección subcutánea en el muslo o abdomen.

Los pacientes deben estar entrenados en el uso de una técnica de inyección adecuada. También hay disponible un manual del usuario, para formar a los pacientes en el uso correcto del inyector (dispositivo).

**Condición de venta:** Venta con fórmula médica

**Norma Farmacológica:** 8.2.6.0.N10.

Una vez analizada la versión 01 del documento de PGR que se considera que cumple con los requerimientos de Invima.

Adicionalmente, la Sala recomienda aprobar el inserto CDS05FEB15 PTC v4.0(26JUL17) e información para prescribir CDS05FEB15 PTC v4.0(26JUL17) allegados mediante radicado No. 20191016557

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.

**3.6.16 KOATE® D.V.I. 250 UI**

Expediente : 19900493  
Radicado : 20191037376 / 20191175500  
Fecha : 09/09/2019  
Interesado : Grifols Colombia Ltda

Composición:

Cada vial contiene 250 UI de Factor VIII de Coagulación

Acta No. 16 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Forma farmacéutica:

Polvo liofilizado para reconstituir a solución Inyectable

Indicaciones:

Koate-DVI está indicado en el tratamiento de la hemofilia clásica (hemofilia A) en la que esté demostrada una deficiencia en la actividad del factor coagulante del plasma, el factor VIII. Koate-DVI proporciona la forma de reemplazar temporalmente el factor de coagulación carente para corregir o prevenir episodios hemorrágicos o para cirugía de emergencia o electiva en pacientes hemofílicos.

Koate-DVI es un concentrado desecado de complejo de factor VIII de coagulación y factor von Willebrand humanos Koate-DVI no ha sido investigado para su eficacia en el tratamiento de la enfermedad de von Willebrand y por lo tanto no está aprobado para este uso.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad a los componentes. Úsese bajo estricta vigilancia médica. 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. La punción percutánea con una aguja contaminada con sangre puede transmitir virus infecciosos que incluyen el virus de inmunodeficiencia humana (VIH) (SIDA) y hepatitis. Obténgase atención médica inmediatamente si ocurre una herida.

Descarte todo el equipo utilizado incluyendo cualquier remanente del producto Koate-DVI reconstituido según los procedimientos de biorriesgo.

Advertencias

Las medidas estándar para prevenir las infecciones resultantes del uso de medicamentos preparados a partir de plasma humano incluyen la selección de donantes, selección de donaciones individuales y mezclas de plasma para marcadores específicos de infección y la inclusión de etapas de fabricación efectivas para la inactivación / eliminación de virus. A pesar de esto, cuando se administran medicamentos preparados a partir de plasma humano, la posibilidad de transmitir agentes infecciosos no puede excluirse totalmente. Esto también se aplica a virus desconocidos o emergentes y otros patógenos.

Acta No. 16 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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. 16 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..(8.9) 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 las hallazgos clínicos de Abildgaard y colaboradores.

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. 2019007882 emitido mediante Acta No. 07 de 2019 SEMNNIMB, numeral 3.6.9, 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 Ver. 4- 2018 (3054749) (Rev. Dic-2018) allegado mediante radicado No. 20191037376

**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.

### 3.6.17 FILGRASTIM 300 mcg / mL SOLUCIÓN INYECTABLE

Expediente : 20002046  
Radicado : 20191040884 / 20191177336  
Fecha : 11/09/2019  
Interesado : Scandinavia Pharma LTDA.

Composición:

Cada jeringa prellenada con 1mL de solución inyectable contiene 300mcg de Filgrastim (rHu-G-CSF)

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones:

Reducción de la duración de la neutropenia y de la incidencia de la neutropenia febril en los pacientes tratados con quimioterapia citotóxica establecida para enfermedades malignas (con

Acta No. 16 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



excepción de la leucemia mieloide crónica y de los síndromes mielodisplásicos) y reducción de la duración de la neutropenia en los pacientes sometidos a tratamiento mieloablatoivo seguido de trasplante de médula ósea que se considere que presentan un mayor riesgo de experimentar neutropenia grave prolongada. La eficacia y la seguridad del filgrastim son similares en los adultos y en los niños tratados con quimioterapia citotóxica.

Movilización de las células progenitoras de sangre periférica (PBPC).

En niños y adultos con neutropenia congénita grave, clínica o idiopática, con recuento absoluto de neutrófilos (RAN)  $\leq 0,5 \times 10^9/l$  y una historia de infecciones graves o recurrentes, la administración a largo plazo de filgrastim está indicada para aumentar el recuento de neutrófilos y reducir la incidencia y la duración de los acontecimientos relacionados con las infecciones.

Tratamiento de la neutropenia persistente (RAN  $\leq 1,0 \times 10^9/l$ ) en pacientes con infección avanzada por VIH, para reducir el riesgo de desarrollar infecciones bacterianas cuando otras opciones de tratamiento no sean adecuadas.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la formulación.

Precauciones y advertencias:

Filgrastim no debe aplicarse para aumentar la dosis de la quimioterapia citotóxica más allá de las pautas establecidas. Tampoco debe administrarse a pacientes con neutropenia congénita grave que desarrollen leucemia o tengan evidencia de evolución leucémica. Se ha notificado hipersensibilidad, incluyendo reacciones anafilácticas, que ocurrieron durante el tratamiento inicial o subsecuente en pacientes tratados con Filgrastim. Suspenda definitivamente Filgrastim en pacientes con hipersensibilidad clínica significativa. No administre Filgrastim en pacientes con antecedentes de hipersensibilidad a Filgrastim o peg-Filgrastim. Como sucede con todas las proteínas terapéuticas, existe la posibilidad de que se genere inmunogenicidad. La tasa de generación de anticuerpos contra Filgrastim es generalmente baja. Como ocurre con todos los medicamentos biológicos, se generan anticuerpos de unión; sin embargo, hasta el momento no se han asociado con una actividad neutralizante.

Crecimiento de células malignas

El factor estimulante de las colonias de granulocitos puede promover el crecimiento in vitro de las células mieloides y se han observado efectos similares en algunas células no mieloides in vitro.

La seguridad y eficacia de la administración de Filgrastim en los pacientes con síndromes mielodisplásicos o leucemia mieloide crónica no se conoce. Filgrastim no está indicado para el tratamiento de estas enfermedades. Se pondrá atención especial para distinguir el diagnóstico de leucemia mieloide crónica en transformación blástica del de leucemia mieloide aguda.

Debido a los pocos datos disponibles sobre la seguridad y eficacia en pacientes con leucemia mieloide aguda (LMA) secundaria, Filgrastim debe administrarse con precaución. La seguridad y eficacia de la administración de Filgrastim en pacientes menores de 55 años y con LMA de novo con buena citogenética (t(8;21), t(15;17) e inv(16) no está establecida.

Otras precauciones especiales

La monitorización de la densidad ósea puede estar indicada en los pacientes que presenten osteoporosis y sean tratados con Filgrastim durante más de 6 meses.

Se han notificado efectos adversos pulmonares, en particular enfermedad pulmonar intersticial, tras la administración de G-CSF. Los pacientes con historial reciente de infiltrados en el pulmón o neumonía pueden presentar un mayor riesgo. La aparición de síntomas

Acta No. 16 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



respiratorios tales como tos, fiebre y disnea, en asociación con signos radiológicos de infiltración pulmonar y deterioro de la función pulmonar, pueden ser los síntomas preliminares del síndrome de distrés respiratorio agudo (SDRA). Se deberá suspender la administración de Filgrastim y administrar el tratamiento apropiado.

Se ha notificado síndrome de fuga capilar tras la administración de factores estimuladores de colonias de granulocitos, que se caracteriza por hipotensión, hipoalbuminemia, edema y hemoconcentración. Los pacientes que desarrollan síntomas del síndrome de fuga capilar deben ser supervisados estrechamente y recibir tratamiento sintomático estándar, que puede incluir cuidados intensivos.

Se ha notificado glomerulonefritis en pacientes que recibían Filgrastim y peg-Filgrastim. En general, los acontecimientos de glomerulonefritis se resolvieron tras reducción de dosis o retirada de Filgrastim y peg-Filgrastim. Se recomienda monitorización de análisis de orina.

#### Precauciones especiales en los pacientes con cáncer

Se han notificado casos poco frecuentes de esplenomegalia y ruptura esplénica tras la administración de Filgrastim. Algunos casos de ruptura esplénica fueron mortales. Debe considerarse un diagnóstico de esplenomegalia o ruptura esplénica en pacientes tratados con Filgrastim que refieran dolor en la parte superior izquierda del abdomen y/o dolor en el extremo del hombro.

#### Leucocitosis

La administración de dosis superiores a 0,3 MU/kg/día (3 µg/kg/día) de Filgrastim, se acompaña de un recuento leucocitario de  $100 \times 10^9/L$  o superior en menos del 5 % de los casos. No se ha observado ningún efecto adverso directamente atribuible a este grado de leucocitosis. Sin embargo, dada la posibilidad de que aparezcan reacciones asociadas a esta leucocitosis tan intensa, se debe controlar periódicamente el recuento de leucocitos durante el tratamiento con Filgrastim. Si el recuento leucocitario supera  $50 \times 10^9/L$  después del nadir teórico, se debe suspender inmediatamente el tratamiento con Filgrastim. Sin embargo, durante la movilización de PBPC, la administración de Filgrastim debe suspenderse o disminuirse la dosis si el recuento de leucocitos aumenta por encima de  $70 \times 10^9/L$ .

#### Riesgos asociados con el aumento de la dosis de la quimioterapia

Se debe tener especial cuidado con los pacientes tratados con quimioterapia a altas dosis, ya que no se ha demostrado una mejora de los resultados obtenidos sobre el tumor y la intensificación de las dosis de quimioterapia puede conducir a una mayor toxicidad cardíaca, pulmonar, neurológica o dermatológica.

El tratamiento solamente con Filgrastim, no evita la trombocitopenia y anemia secundaria a la quimioterapia mielosupresora. Los pacientes tratados con altas dosis de quimioterapia (por ejemplo con las dosis plenas de acuerdo al protocolo prescrito), muestran un mayor riesgo de trombocitopenia y anemia. Por eso, debe vigilarse periódicamente el recuento plaquetario y el valor hematocrito.

Deben tomarse medidas de precaución especiales cuando se administran medicamentos quimioterápicos con capacidad conocida de producir trombocitopenia grave, tanto solos como combinados.

Se ha demostrado que el uso de PBPCs movilizadas por Filgrastim reduce la intensidad y duración de la trombocitopenia tras la quimioterapia mieloablativa o mielosupresora.

#### Otras precauciones especiales

Aún no se conoce el efecto de Filgrastim en los pacientes con una reducción considerable de los progenitores mieloides.



Filgrastim actúa fundamentalmente sobre los precursores de los neutrófilos, aumentando el recuento de estas células. Por eso, la respuesta podría disminuir en los pacientes con disminución de las células precursoras (como aquellos tratados con radioterapia o quimioterapia intensiva, o aquellos con infiltración tumoral de médula ósea). Se han notificado ocasionalmente trastornos vasculares, incluyendo la enfermedad venoclusiva y alteraciones del volumen de los fluidos corporales, en pacientes sometidos a altas dosis de quimioterapia seguida de trasplante.

Han sido notificados casos de enfermedad de injerto contra el huésped y muertes en pacientes que recibían G-CSF tras la realización de trasplante alogénico de médula ósea.

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 escáneres óseos. Esto debe tenerse en cuenta cuando se interpreten resultados de imágenes óseas.

Precauciones especiales en pacientes sometidos a movilización de PBPC

#### Movilización

No hay datos comparativos aleatorizados prospectivamente de los dos métodos de movilización recomendados (Filgrastim solo, o en combinación con quimioterapia mielosupresora) dentro de la misma población de pacientes. El grado de variación entre cada paciente así como entre las pruebas de laboratorio de las células CD34+ indica que es difícil establecer una comparación directa entre los diferentes estudios. Es difícil, por lo tanto, recomendar un método óptimo. La elección del método de movilización se debería considerar en relación con todos los objetivos del tratamiento para cada paciente en particular.

#### Exposición previa a agentes citotóxicos

Los pacientes que han sido sometidos a una terapia mielosupresora previa muy intensiva, pueden no manifestar una movilización suficiente de PBPC para alcanzar el rendimiento mínimo recomendado ( $\geq 2,0 \times 10^6$  cél. CD34+/kg) o una aceleración en la recuperación plaquetaria, en el mismo grado.

Algunos agentes citotóxicos muestran toxicidad especial en el reservorio progenitor hematopoyético, y ello puede afectar negativamente a la movilización de las células progenitoras.

Agentes tales como melfalán, carmustina (BCNU) y carboplatino cuando se administran durante periodos prolongados, previos al intento de movilización de las células progenitoras pueden reducir el rendimiento del mismo. Sin embargo, la administración de melfalán, carboplatino o BCNU junto con Filgrastim ha mostrado ser efectiva en la movilización de las células progenitoras. Cuando se requiera efectuar trasplante de células progenitoras de sangre periférica, se recomienda planificar el procedimiento de movilización de células madre al comienzo del periodo de tratamiento del paciente. En estos pacientes, antes de administrar altas dosis de quimioterapia, se prestará especial atención al número de células progenitoras movilizadas. Si los rendimientos no son adecuados, según el valor citado, se deben considerar otras formas alternativas de tratamiento que no requieran el soporte de células progenitoras.

#### Valoración del rendimiento de células progenitoras

Se recomienda prestar especial atención al método de cuantificación para valorar el número de células progenitoras recolectadas en los pacientes tratados con Filgrastim. Los resultados de los análisis de la citometría de flujo del número de células CD34+ varían en función de la precisión de la metodología usada, debiéndose interpretar con precaución las recomendaciones numéricas basadas en estudios realizados en otros laboratorios. Los análisis estadísticos de la relación entre el número de células CD34+ transfundidas y la



velocidad de recuperación plaquetaria tras altas dosis de quimioterapia indican que dicha relación es compleja pero continua.

La recomendación de un rendimiento mínimo de  $\geq 2,0 \times 10^6$  cél. CD34+/kg se basa en las experiencias publicadas resultantes de una reconstitución hematológica adecuada. Los rendimientos superiores parecen estar en correlación con una recuperación más rápida, y los inferiores con una recuperación más lenta.

Precauciones especiales en donantes sanos sometidos a movilización de PBPC

La movilización de PBPC no ofrece ningún beneficio clínico directo a los donantes sanos y solamente debe considerarse en el marco de un trasplante alogénico de células madre.

La movilización de PBPC solamente debe considerarse en donantes que cumplan los criterios de elegibilidad clínicos y de laboratorio estándar para la donación de células madre prestando especial atención a los valores hematológicos y a las infecciones.

La seguridad y eficacia de Filgrastim en donantes sanos menores de 16 años o mayores de 60 años no está establecida.

Se han notificado casos muy frecuentes de trombocitopenia en pacientes que reciben Filgrastim. Por lo tanto, el recuento de plaquetas se debe controlar atentamente.

Después de la administración de Filgrastim y los procesos de leucocitaféresis se ha observado trombocitopenia transitoria (plaquetas  $< 100 \times 10^9/L$ ) en el 35 % de los sujetos estudiados. Entre ellos, se comunicaron dos casos con plaquetas  $< 50 \times 10^9/L$  que se atribuyeron al procedimiento de leucocitaféresis.

En caso de ser necesaria más de una leucocitaféresis, se debe prestar especial atención a los donantes que antes de la leucocitaféresis tengan plaquetas  $< 100 \times 10^9/L$ ; en general no se recomienda hacer aféresis si las plaquetas están por debajo de  $75 \times 10^9/L$ .

No deben realizarse leucocitaféresis a donantes tratados con anticoagulantes o que se sepa que tengan defectos en la homeostasis. Debe suspenderse la administración de Filgrastim o reducirse la dosis si el recuento de leucocitos supera los  $70 \times 10^9/L$ .

Los donantes tratados con G-CSF para la movilización de PBPC deben controlarse hasta que los índices hematológicos vuelvan a los valores normales.

En donantes sanos se han observado alteraciones citogenéticas transitorias después de recibir tratamiento con G-CSF. Se desconoce la trascendencia de estos cambios. De todos modos, no se puede descartar el riesgo de estimulación de algún clon mielóide maligno. Se recomienda que el centro de aféresis lleve un control y seguimiento sistemático de los donantes de células madre durante al menos 10 años para garantizar la monitorización de la seguridad a largo plazo.

Se han descrito casos frecuentes pero generalmente asintomáticos de esplenomegalia y casos poco frecuentes de ruptura esplénica en donantes sanos, y pacientes, tras la administración de factores estimuladores de colonias de granulocitos (G-CSFs). Algunos casos de ruptura esplénica fueron mortales. Por lo tanto, debe realizarse una monitorización clínica del tamaño del bazo (por ejemplo examen clínico, ultrasonidos). Debe considerarse un diagnóstico de ruptura esplénica en los donantes y/o pacientes que refieran dolor en la parte superior izquierda del abdomen o en el extremo del hombro.

En donantes sanos, se han notificado casos frecuentes de disnea y poco frecuentes de otras reacciones adversas pulmonares (hemoptisis, hemorragia pulmonar, infiltración pulmonar e hipoxia).

En caso de sospecha o confirmación de reacciones adversas pulmonares, debería considerarse suspender la administración de Filgrastim y administrar el tratamiento apropiado.

Acta No. 16 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



#### Precauciones especiales para los receptores de PBPC alogénicas movilizadas con Filgrastim.

Los datos disponibles indican que, en comparación con el trasplante de médula ósea, las interacciones inmunológicas entre el injerto alogénico de PBPC y el receptor pueden estar asociadas a un mayor riesgo de enfermedad del injerto contra el huésped (EICH) aguda o crónica.

#### Precauciones especiales en los pacientes con NCG

##### Hemograma

Se han notificado casos frecuentes de trombocitopenia en pacientes tratados con Filgrastim. El recuento de plaquetas se debe controlar cuidadosamente, sobre todo durante las primeras semanas de tratamiento con Filgrastim. En los pacientes que desarrollen trombocitopenia, es decir, en aquellos con un recuento de plaquetas persistentemente  $< 100.000/\text{mm}^3$  debe valorarse la posibilidad de suspender el tratamiento con Filgrastim de forma intermitente o, al menos, reducir la dosis.

Existen también otros cambios del hemograma como la anemia y el aumento transitorio de los progenitores mieloides que obligan a vigilar cuidadosamente el recuento celular.

##### Transformación hacia leucemia o síndrome mielodisplásico

Conviene establecer cuidadosamente el diagnóstico de NCG y diferenciarlo de otros procesos hematopoyéticos como anemia aplásica, mielodisplasia y leucemia mieloide. Antes del tratamiento debe realizarse un hemograma completo con fórmula leucocitaria y recuento de plaquetas, así como un estudio de la morfología de la médula ósea y del cariotipo.

Se han descrito casos poco frecuentes (aproximadamente 3 %) de síndrome mielodisplásico (SMD) o leucemia en pacientes incluidos en ensayos clínicos con neutropenia crónica grave tratados con Filgrastim. Esta observación sólo se ha hecho en pacientes con neutropenia congénita. El síndrome mielodisplásico y las leucemias son complicaciones naturales de la enfermedad y su relación con el tratamiento de Filgrastim es incierta. Un subgrupo de aproximadamente 12 % de pacientes cuyas evaluaciones citogenéticas fueron normales a nivel basal, presentaron posteriormente anormalidades, incluyendo monosomía 7, en la evaluación repetida de rutina. No está claro en la actualidad si el tratamiento mantenido de los pacientes con NCG predispone hacia anormalidades citogenéticas, síndrome mielodisplásico o transformación leucémica. Se recomienda efectuar a los pacientes exámenes morfológicos y citogénicos de la médula ósea a intervalos regulares (aproximadamente cada 12 meses).

##### Otras precauciones especiales

Se deben excluir las causas que provoquen neutropenia transitoria, como es el caso de las infecciones víricas.

Tras la administración de Filgrastim se han notificado casos muy frecuentes de esplenomegalia, y casos frecuentes de ruptura esplénica. Debe considerarse un diagnóstico de esplenomegalia o ruptura esplénica en pacientes tratados con Filgrastim que refieran dolor en la parte superior izquierda del abdomen o dolor en el extremo del hombro.

La esplenomegalia es una consecuencia directa del tratamiento con Filgrastim. El 31 % de los pacientes presentaron esplenomegalia detectable por palpación. El aumento del volumen del bazo, medido radiográficamente, se presentó al comienzo del tratamiento con Filgrastim y tendió a estabilizarse. La progresión del aumento del tamaño del bazo disminuyó o quedó frenada al reducir la dosis, y sólo un 3 % de los pacientes requirieron esplenectomía. Se debe evaluar de forma regular el tamaño del bazo. Para detectar un aumento anómalo del volumen esplénico basta con realizar palpación abdominal.

Un pequeño número de pacientes presentaron hematuria, de forma frecuente, y proteinuria. Es necesario efectuar un análisis regular de orina para controlar estos acontecimientos.

Acta No. 16 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La seguridad y la eficacia de Filgrastim no están establecidas en los recién nacidos y en pacientes con neutropenia autoinmune.

#### Precauciones especiales en pacientes con infección por VIH

Se han notificado de manera frecuente casos de esplenomegalia tras la administración de Filgrastim. Debe considerarse un diagnóstico de esplenomegalia o ruptura esplénica en individuos tratados con Filgrastim que refieran dolor en la parte superior izquierda del abdomen o en el extremo del hombro.

#### Hemograma

El recuento absoluto de neutrófilos (RAN) debe monitorizarse cuidadosamente, especialmente durante las primeras semanas de tratamiento con Filgrastim. Algunos pacientes responden rápidamente a la dosis inicial de Filgrastim con un aumento considerable del recuento de neutrófilos. Se recomienda la medición diaria del RAN durante los 2-3 primeros días de la administración de Filgrastim. Después, se recomienda que el RAN se mida al menos dos veces por semana durante las dos primeras semanas y posteriormente una vez a la semana o una vez cada dos semanas durante la terapia de mantenimiento. Durante la administración intermitente de 30 MU (300 µg)/día de Filgrastim pueden producirse grandes fluctuaciones del RAN a lo largo del tiempo. Con objeto de determinar el nadir del RAN del paciente, se recomienda que se tomen muestras sanguíneas para medir el RAN inmediatamente antes de la administración de la dosis prevista de Filgrastim.

#### Riesgos asociados con dosis más altas de medicamentos mielosupresores

El tratamiento con Filgrastim no evita la trombocitopenia ni la anemia causada por los medicamentos mielosupresores. Como consecuencia de la posibilidad de poder recibir dosis más altas o un mayor número de estos medicamentos con el tratamiento con Filgrastim, el paciente puede presentar un riesgo mayor de desarrollar trombocitopenia y anemia. Se recomienda vigilar el recuento sanguíneo de forma regular.

#### Infecciones y neoplasias que causan mielosupresión

La neutropenia puede deberse a la infiltración de la médula ósea por infecciones oportunistas tales como el complejo *Mycobacterium avium* o a tumores como los linfomas. En los pacientes con tumores o infecciones que han infiltrado la médula ósea, se debe considerar la administración de un tratamiento adecuado para dichas condiciones, además de la administración de Filgrastim para el tratamiento de la neutropenia. El efecto de Filgrastim sobre la neutropenia causada por tumores o por infecciones con infiltración de la médula ósea, no está bien establecido.

#### Precauciones especiales en pacientes con rasgo de células falciformes y anemia de células falciformes

Se han notificado crisis de células falciformes, en algunos casos con desenlace mortal, en pacientes con rasgo de células falciformes o anemia de células falciformes a los que se les ha administrado Filgrastim. El médico deberá actuar con precaución al prescribir Filgrastim en pacientes con rasgo de células falciformes o anemia de células falciformes.

#### Reacciones adversas:

##### Resumen del perfil de seguridad

En los ensayos clínicos con Filgrastim en pacientes con cáncer, la reacción adversa más frecuente fue el dolor musculoesquelético, que ocurrió de forma leve o moderada en un 10 % de los pacientes y de forma grave en un 3 %.

También se ha notificado enfermedad del injerto contra el huésped (EICH).

En la movilización de PBPC en donantes sanos, la reacción adversa notificada con mayor frecuencia fue el dolor musculo esquelético. En donantes se ha observado leucocitosis y trombocitopenia tras la administración de Filgrastim y leucocitaféresis. También se han notificado casos de esplenomegalia y ruptura esplénica. Algunos casos de ruptura esplénica fueron mortales.

En los pacientes con NCG las reacciones adversas más frecuentemente relacionadas con Filgrastim fueron dolor óseo, dolor musculoesquelético general y esplenomegalia. Pacientes con neutropenia congénita que reciben tratamiento con Filgrastim han desarrollado síndromes mielodisplásicos (SMD) o leucemia.

Se ha notificado como una reacción poco frecuente ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ) síndrome de fuga capilar, que puede poner en peligro la vida si se retrasa el tratamiento, en pacientes con cáncer sometidos a quimioterapia y en pacientes sanos sometidos a movilización de las células progenitoras de sangre periférica, tras la administración de factores estimuladores de colonias de granulocitos.

En los ensayos clínicos en pacientes con VIH, las únicas reacciones adversas que se consideran consistentemente relacionadas con la administración de Filgrastim fueron el dolor musculo esquelético, dolor óseo y mialgia.

Resumen tabulado de reacciones adversas

Los datos incluidos en las siguientes tablas describen reacciones adversas notificadas durante ensayos clínicos y en la notificación espontánea. Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

Se presentan los datos separados para los pacientes con cáncer, movilización de PBPC en donantes sanos, pacientes con NCG y pacientes con VIH, reflejando los diferentes perfiles de reacciones adversas en estas poblaciones.

Pacientes con cancer

| Clasificación de<br>órganos del sistema<br>MedDRA | Reacciones adversas                                                                                  |                                       |                                                                      |                                           |                            |
|---------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------|----------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------|----------------------------|
|                                                   | Muy frecuentes<br>( $\geq 1/10$ )                                                                    | Frecuentes ( $\geq 1/100$ a $<1/10$ ) | Poco frecuentes<br>( $\geq 1/1000$ a $<1/100$ )                      | Raras<br>( $\geq 1/10.000$ a $<1/1.000$ ) | Muy raras ( $< 1/10.000$ ) |
| Trastornos de la sangre y del sistema linfático   |                                                                                                      |                                       | Ruptura esplénica<br>Esplenomegalia<br>Crisis de células falciformes |                                           |                            |
| Trastornos del sistema inmunológico               |                                                                                                      | Hipersensibilidad al medicamento      | Enfermedad del injerto contra el huésped                             |                                           |                            |
| Trastornos del metabolismo y de la nutrición      | Ácido úrico elevado en sangre<br>Lactato deshidrogenasa elevada en sangre<br>Disminución del apetito |                                       | Pseudogota                                                           |                                           |                            |
| Trastornos del sistema nervioso                   | Cefalea                                                                                              |                                       |                                                                      |                                           |                            |

| Clasificación de<br>órganos del sistema<br>MedDRA                       | Reacciones adversas                                                              |                                 |                                                                                                                                                                                            |                                    |                           |
|-------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------|---------------------------|
|                                                                         | Muy frecuentes<br>(≥ 1/10)                                                       | Frecuentes (≥<br>1/100 a <1/10) | Poco frecuentes<br>(≥1/1000 a<br><1/100)                                                                                                                                                   | Raras<br>(≥1/10.000 a<br><1/1.000) | Muy raras (<<br>1/10.000) |
| Trastornos vasculares                                                   |                                                                                  | Hipotensión                     | Enfermedad<br>venoclusiva<br>Alteración del<br>volumen de los<br>fluidos Síndrome de<br>fuga capilar                                                                                       |                                    |                           |
| Trastornos respiratorios,<br>torácicos y mediastínicos                  | Dolor orofaríngeo<br>Tos<br>Disnea                                               | Hemoptisis                      | Síndrome de distrés<br>respiratorio agudo<br>Insuficiencia<br>respiratoria Edema<br>pulmonar<br>Enfermedad<br>pulmonar intersticial<br>Infiltración en el<br>pulmón Hemorragia<br>pulmonar |                                    |                           |
| Trastornos<br>gastrointestinales                                        | Diarrea Vómitos<br>Estreñimiento<br>Náuseas                                      |                                 |                                                                                                                                                                                            |                                    |                           |
| Trastornos<br>hepatobiliares                                            | Gamma-glutamil<br>transferasa elevada<br>Fosfatasa alcalina<br>elevada en sangre |                                 |                                                                                                                                                                                            |                                    |                           |
| Trastornos de la piel y del<br>tejido subcutáneo                        | Erupción<br>Alopecia                                                             |                                 | Síndrome de<br>Sweet Vasculitis<br>cutánea                                                                                                                                                 |                                    |                           |
| Trastornos<br>musculoesqueléticos y<br>del tejido conjuntivo            | Dolor<br>musculoesquelético                                                      |                                 | Exacerbación de la<br>artritis reumatoide                                                                                                                                                  |                                    |                           |
| Trastornos renales y<br>urinarios                                       |                                                                                  | Disuria                         | Anormalidad urinaria<br>Glomerulonefritis                                                                                                                                                  |                                    |                           |
| Trastornos generales y<br>alteraciones en el lugar de<br>administración | Astenia Fatiga<br>Inflamación de la<br>mucosa<br>Dolor                           | Dolor torácico                  |                                                                                                                                                                                            |                                    |                           |

Movilizacion de PBPC en pacientes sanos

|                  |                     |
|------------------|---------------------|
| Clasificación de | Reacciones adversas |
|------------------|---------------------|

Acta No. 16 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

| órganos del sistema                                 | Muy frecuentes                  | Frecuentes                               | Poco frecuentes                                                      | Raras | Muy raras |
|-----------------------------------------------------|---------------------------------|------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------|-------|-----------|
| Trastornos de la sangre y del sistema linfático     | Trombocitopenia<br>Leucocitosis | Esplenomegalia                           | Ruptura esplénica<br>Esplenomegalia<br>Crisis de células falciformes |       |           |
| Trastornos del sistema inmunológico                 |                                 |                                          | Reacción anafiláctica                                                |       |           |
| Trastornos del metabolismo y de la nutrición        |                                 | Lactato deshidrogenasa elevada en sangre | Hiperuricemia                                                        |       |           |
| Trastornos del sistema nervioso                     | Cefalea                         |                                          |                                                                      |       |           |
| Trastornos vasculares                               |                                 |                                          | Síndrome de fuga capilar                                             |       |           |
| Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos |                                 | Disnea                                   | Hemorragia pulmonar<br>Hemoptisis Infiltración pulmonar Hipoxia      |       |           |
| Trastornos hepatobiliares                           |                                 | Fosfatasa alcalina elevada en sangre     | Aspartato aminotransferasa elevada                                   |       |           |
| Trastornos musculoesqueléticos y del tejido         | Dolor musculoesquelético        |                                          | Exacerbación de la artritis reumatoide                               |       |           |
| Trastornos renales y urinarios                      |                                 |                                          | Glomerulonefritis                                                    |       |           |

Pacientes con NCG

| Clasificación de órganos del sistema MedDRA | Reacciones adversas        |                                 |                                       |                                 |                           |
|---------------------------------------------|----------------------------|---------------------------------|---------------------------------------|---------------------------------|---------------------------|
|                                             | Muy frecuentes<br>(≥ 1/10) | Frecuentes<br>(≥ 1/100 a <1/10) | Poco frecuentes<br>(≥1/1000 a <1/100) | Raras<br>(≥1/10.000 a <1/1.000) | Muy raras<br>(< 1/10.000) |

Acta No. 16 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

| Clasificación de órganos del sistema MedDRA                       | Reacciones adversas                                                                       |                                      |                                       |                                 |                           |
|-------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------|---------------------------------------|---------------------------------|---------------------------|
|                                                                   | Muy frecuentes<br>(≥ 1/10)                                                                | Frecuentes<br>(≥ 1/100 a <1/10)      | Poco frecuentes<br>(≥1/1000 a <1/100) | Raras<br>(≥1/10.000 a <1/1.000) | Muy raras<br>(< 1/10.000) |
| Trastornos de la sangre y del sistema linfático                   | Esplenomegalia<br>Anemia                                                                  | Ruptura esplénica<br>Trombocitopenia | Crisis de células falciformes         |                                 |                           |
| Trastornos del metabolismo y de la nutrición                      | Hiperuricemia<br>Glucosa disminuida en sangre<br>Lactato deshidrogenasa elevada en sangre |                                      |                                       |                                 |                           |
| Trastornos del sistema nervioso                                   | Cefalea                                                                                   |                                      |                                       |                                 |                           |
| Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos               | Epistaxis                                                                                 |                                      |                                       |                                 |                           |
| Trastornos                                                        | Diarrea                                                                                   |                                      |                                       |                                 |                           |
| Trastornos hepatobiliares                                         | Hepatomegalia<br>Fosfatasa alcalina elevada en sangre                                     |                                      |                                       |                                 |                           |
| Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo                     | Erupción                                                                                  | Vasculitis cutánea<br>Alopecia       |                                       |                                 |                           |
| Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo            | Dolor musculoesquelético<br>Artralgia                                                     | Osteoporosis                         |                                       |                                 |                           |
| Trastornos renales y urinarios                                    |                                                                                           | Hematuria<br>glomerulonefritis       | Proteinuria                           |                                 |                           |
| Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración |                                                                                           | Dolor en la zona de inyección        |                                       |                                 |                           |

Pacientes con VIH

| Clasificación de | Reacciones adversas |
|------------------|---------------------|
|------------------|---------------------|

Acta No. 16 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

| órganos del sistema MedDRA                                                          | Muy frecuentes (≥ 1/10)       | Frecuentes (≥ 1/100 a <1/10) | Poco frecuentes (≥1/1000 a <1/100) | Raras (≥1/10.000 a <1/1.000) | Muy raras (< 1/10.000)       |
|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------|------------------------------|------------------------------------|------------------------------|------------------------------|
| T r a s t o r n o s de la sangre y del sistema linfático                            |                               | Esplenomegalia               | Crisis de células falciformes      |                              |                              |
| T r a s t o r n o s m u s c u l o - e s q u e l é t i c o s y del tejido conjuntivo | Dol or múscul o - esquelético |                              |                                    |                              |                              |
| T r a s t o r n o s renales y urinarios                                             |                               |                              |                                    |                              | G l o m e r u l o - nefritis |

Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

Se han notificado casos de enfermedad del injerto contra el huésped y muertes en pacientes que recibieron G-CSF tras el trasplante alogénico de medula ósea.

Se han notificado casos de síndrome de fuga capilar en la experiencia postcomercialización con el uso de factores estimuladores de colonias de granulocitos. Estos casos ocurrieron generalmente en pacientes con enfermedades malignas avanzadas, sepsis, tratados con múltiples medicamentos quimioterápicos o sometidos a aféresis.

En pacientes con cáncer

En los ensayos clínicos aleatorizados y controlados con placebo, Filgrastim no aumentó la incidencia de reacciones adversa asociadas a la quimioterapia citotóxica. En estos ensayos clínicos, los efectos adversos que ocurrieron con la misma frecuencia en los pacientes tratados con Filgrastim/quimioterapia y placebo/ quimioterapia consistieron en náuseas y vómitos, alopecia, diarrea, fatiga, anorexia (disminución del apetito), inflamación de la mucosa, cefalea, tos, erupción, dolor torácico, astenia, dolor laringofaríngeo (dolor orofaríngeo) y estreñimiento.

En la experiencia postcomercialización, se han notificado casos de vasculitis cutánea en pacientes tratados con Filgrastim. Se desconoce el mecanismo de la vasculitis en pacientes tratados con Filgrastim. La frecuencia se estima como poco frecuente en base a los datos de los ensayos clínicos.

En la experiencia postcomercialización, se han notificado casos de síndrome de Sweet (dermatosis febril aguda). La frecuencia se estima como poco frecuente en base a los datos de los ensayos clínicos.

En ensayos clínicos y en la experiencia postcomercialización, se han notificado efectos adversos pulmonares incluyendo enfermedad pulmonar intersticial, edema pulmonar y casos de infiltración en el pulmón resultando, en algunos casos, en insuficiencia respiratoria o síndrome de distrés respiratorio agudo (SDRA), que pueden llegar a ser mortales.

Tras la administración de Filgrastim se han notificado casos poco frecuentes de esplenomegalia y ruptura esplénica. Algunos casos de ruptura esplénica fueron mortales.

En ensayos clínicos y en la experiencia postcomercialización, se han notificado reacciones de hipersensibilidad incluyendo anafilaxia, erupción, urticaria, angioedema, disnea e hipotensión, que aparecieron al inicio o durante el tratamiento. En general, las notificaciones fueron más



frecuentes tras la administración IV. En algunos casos, los síntomas han reaparecido tras reexposición al fármaco, lo que sugiere la existencia de una relación causal. Debe suspenderse definitivamente el tratamiento con Filgrastim en pacientes que desarrollen alguna reacción alérgica grave.

En la experiencia postcomercialización, se han notificado casos aislados de crisis de células falciformes en pacientes con rasgo de células falciformes o anemia de células falciformes. La frecuencia se estima como poco frecuente en base a los datos de los ensayos clínicos.

Se han notificado casos de pseudogota en pacientes con cáncer tratados con Filgrastim. La frecuencia se estima como poco frecuente en base a los datos de los ensayos clínicos.

#### Movilización de PBPC en donantes sanos

Se han notificado casos frecuentes pero generalmente asintomáticos de esplenomegalia y casos poco frecuentes de ruptura esplénica en donantes sanos y en pacientes, tras la administración de Filgrastim. Algunos casos de ruptura esplénica fueron mortales.

Se han notificado acontecimientos adversos pulmonares (hemoptisis, hemorragia pulmonar, infiltración pulmonar, disnea e hipoxia).

Se ha observado poco frecuentemente exacerbación de la artritis.

Se ha observado leucocitosis (leucocitos  $> 50 \times 10^9/L$ ) en el 41 % de los donantes y trombocitopenia transitoria (plaquetas  $< 100 \times 10^9/L$ ) en el 35 % de los donantes después de la administración de Filgrastim y los procesos de leucocitaféresis.

#### En pacientes con NCG

Las reacciones adversas observadas incluyen esplenomegalia, que puede ser progresiva en una minoría de casos, ruptura esplénica y trombocitopenia.

Las reacciones adversas, posiblemente relacionadas con el tratamiento con Filgrastim y típicamente observadas en menos del 2 % de los pacientes con NCG, fueron reacción en el lugar de inyección, cefalea, hepatomegalia, artralgia, alopecia, osteoporosis y erupción.

Durante el uso a largo plazo se ha observado vasculitis cutánea en el 2 % de los pacientes con NCG.

#### En pacientes con VIH

La esplenomegalia se consideró relacionada con el tratamiento con Filgrastim en menos del 3 % de los pacientes. En todos los casos, se consideró de leve a moderada durante la exploración física y la evolución clínica fue benigna; a ninguno de los pacientes se le diagnosticó de hiperesplenismo y ninguno tuvo que someterse a una esplenectomía. Como la esplenomegalia es frecuente en los pacientes con infección por VIH y la mayoría de los pacientes con SIDA lo presentan en mayor o menor grado, no está clara su relación con el tratamiento con Filgrastim.

#### Población pediátrica

Datos de estudios clínicos en pacientes pediátricos indican que la seguridad y eficacia de Filgrastim son similares en adultos y en niños que reciben quimioterapia citotóxica, lo que sugiere que la farmacocinética de Filgrastim no cambia con la edad. La única reacción adversa consistentemente notificada fue el dolor musculoesquelético, que no cambia con respecto a la experiencia en la población adulta.

No hay datos suficientes para evaluar el uso de Filgrastim en pacientes pediátricos.

#### Otras poblaciones especiales

#### Uso geriátrico

Acta No. 16 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



No se han observado diferencias globales en la seguridad y eficacia en los pacientes mayores de 65 años en comparación con los pacientes adultos jóvenes (>18 años) que reciben quimioterapia citotóxica, y, en la experiencia clínica, no se han identificado diferencias entre las respuestas de los pacientes de edad avanzada y los adultos jóvenes. No hay datos suficientes para evaluar el uso de Filgrastim en pacientes geriátricos en otras indicaciones aprobadas de Filgrastim.

#### Pacientes pediátricos con NCG

Se han notificado casos de densidad ósea disminuida y osteoporosis en pacientes pediátricos con neutropenia crónica grave que reciben tratamiento crónico con Filgrastim. La frecuencia se estima como “frecuente” en base a los datos de los ensayos clínicos.

#### Interacciones:

No se ha establecido en forma definitiva la seguridad y eficacia de Filgrastim, administrado el mismo día que la quimioterapia citotóxica mielosupresora. No se recomienda el uso del producto desde 24 horas antes hasta 24 horas después de la quimioterapia, debido a la sensibilidad de las células mieloides, en fase de replicación rápida, a la quimioterapia citotóxica mielosupresora.

Las evidencias preliminares provenientes de un pequeño número de pacientes tratados concomitantemente con Filgrastim y 5-Fluorouracilo indican que se puede exacerbar la gravedad de la neutropenia.

Todavía no se ha investigado en ensayos clínicos la posible interacción con otros factores de crecimiento hematopoyético y citocinas.

Debido a que el litio estimula la liberación de neutrófilos, es probable que potencie el efecto de Filgrastim. Aunque esta interacción no se ha investigado formalmente, no hay evidencia de que pueda ser nociva.

Vía de administración: Intravenosa, Subcutánea

#### Dosificación y Grupo etario:

A continuación, se describen la posología y vía de administración según cada indicación en particular.

#### Quimioterapia citotóxica convencional

La dosis recomendada de Filgrastim es de 0,5 MU 5 µg/kg/día. La primera dosis de Filgrastim debe administrarse al menos 24 horas después de la quimioterapia citotóxica. Durante ensayos clínicos aleatorizados con Filgrastim, se utilizó una dosis subcutánea de 230 µg/m<sup>2</sup>/día (4,0-8,4 µg/kg/día). La dosificación diaria de Filgrastim se debe mantener hasta sobrepasar el nadir teórico de neutrófilos y hasta el momento en que el recuento de estas células retorne a su rango normal. Después de quimioterapia convencional en tumores sólidos, linfomas y leucemias linfoblásticas, se requiere un tratamiento de hasta 14 días para alcanzar este objetivo. Tras el tratamiento de inducción y consolidación en leucemia mieloide aguda, la duración del tratamiento puede ser bastante mayor (hasta 38 días) dependiendo del tipo, posología y pautas de administración de la quimioterapia citotóxica. Los pacientes sometidos a quimioterapia citotóxica experimentan un aumento transitorio del recuento de neutrófilos que ocurre típicamente 1-2 días después de iniciar la administración de Filgrastim. Sin embargo, si se desea obtener una respuesta terapéutica mantenida, no se debe suspender el tratamiento con Filgrastim hasta que haya pasado el nadir teórico de neutrófilos y el recuento celular retorne a su rango normal. No se recomienda, por tanto, la interrupción prematura del tratamiento con Filgrastim antes de que se alcance el nadir teórico de neutrófilos.

Acta No. 16 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

Filgrastim debe administrarse en inyección subcutánea diaria o diluido en glucosa al 5 % en perfusión intravenosa diaria aplicada durante 30 minutos. La vía subcutánea es de preferencia en la mayoría de los casos. Existen algunas evidencias provenientes de un estudio de administración de dosis única que indican que la dosificación por vía intravenosa puede acortar la duración del efecto. No está clara la relevancia clínica de este hallazgo en la administración de dosis múltiples. La elección de la ruta depende de la situación clínica individual.

En pacientes tratados con terapia mieloablativa seguida de trasplante de médula ósea

La dosis inicial recomendada de Filgrastim es de 1,0 MU 10 µg/kg/ día. La primera dosis de Filgrastim debe administrarse al menos 24 horas después de la quimioterapia citotóxica y al menos 24 horas después de la perfusión de la médula ósea. Una vez sobrepasado el nadir de neutrófilos, la dosis diaria de Filgrastim se ajustará según la respuesta celular obtenida de la siguiente forma:

| Recuento de Neutrófilos                                                                                                                                                          | Ajuste de la dosis de <i>Filgrastim</i> |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------|
| > 1,0 x 10 <sup>9</sup> /L durante 3 días consecutivos                                                                                                                           | Reducir a 0,5 MU (5µg/kg/día)           |
| Si el RAN permanece > 1,0 x 10 <sup>9</sup> /L durante 3 días consecutivos más                                                                                                   | Suspender <i>Filgrastim</i>             |
| Si el RAN desciende a < 1,0 x 10 <sup>9</sup> /L durante el período de tratamiento, se debe ajustar de nuevo la dosis de <i>Filgrastim</i> siguiendo las etapas arriba indicadas |                                         |

RAN: recuento absoluto de neutrófilos

Filgrastim debe administrarse en perfusión intravenosa de 30 minutos o de 24 horas o bien en perfusión subcutánea continua de 24 horas. Filgrastim debe diluirse en 20 mL de solución de glucosa al 5 %.

Para la movilización de las PBPC en pacientes sometidos a terapia mielosupresora o mieloablativa seguida de trasplante autólogo de PBPC

La dosis recomendada de Filgrastim cuando se administra solo en la movilización de PBPC, es de 1,0 MU 10 µg/kg/día durante 5 a 7 días consecutivos. Tiempo de leucocitaféresis: una o dos leucocitaféresis en los días 5 y 6 suelen ser suficientes. En otras circunstancias, leucocitaféresis adicionales pueden ser necesarias.

La administración de Filgrastim debe mantenerse hasta la última leucocitaféresis.

La dosis recomendada de Filgrastim, para movilizar PBPC tras una quimioterapia mielosupresora, es de 0,5 MU 5 µg/kg/día, desde el primer día tras concluir la quimioterapia hasta sobrepasar el nadir teórico de neutrófilos y hasta el momento en que el recuento de estas células alcance los niveles normales. Se debe realizar la leucocitaféresis en el período comprendido entre el aumento de RAN de < 0,5 x 10<sup>9</sup>/L a > 5,0 x 10<sup>9</sup>/L. En aquellos pacientes que no hayan sido sometidos a quimioterapia intensiva, una única leucocitaféresis suele ser suficiente. En otras circunstancias, se recomiendan leucocitaféresis adicionales.

Filgrastim administrado en la movilización de PBPC como tratamiento único: Filgrastim debe administrarse en perfusión subcutánea continua de 24 horas o bien, en inyección subcutánea.

En perfusiones Filgrastim debe diluirse en 20 mL de solución de glucosa al 5 %.



Filgrastim tras quimioterapia mielosupresora en la movilización de PBPC: Filgrastim debe administrarse en inyección subcutánea.

Para la movilización de las PBPC en donantes sanos previa al trasplante alogénico de PBPC

Para la movilización de PBPC en donantes sanos, Filgrastim debe administrarse a dosis de 1,0 MU (10 µg)/kg/día de 4 a 5 días consecutivos. Las leucocitaféresis deben iniciarse en el día 5 y, si fuera necesario, continuar el día 6 con objeto de obtener  $4 \times 10^6$  células CD34+/kg de peso del receptor.

Filgrastim debe administrarse en inyección subcutánea.

En pacientes con neutropenia crónica grave (NCG)

Neutropenia congénita: la dosis inicial recomendada es de 1,2 MU (12 µg)/kg/día en una dosis única o repartida en varias dosis.

Neutropenia idiopática o cíclica: la dosis inicial recomendada es de 0,5 MU (5 µg)/kg/día en una dosis única o repartida en varias dosis.

Ajuste de la dosis: Filgrastim debe administrarse diariamente en inyección subcutánea para alcanzar y mantener el recuento de neutrófilos por encima de  $1,5 \times 10^9/L$ . Una vez alcanzada la respuesta se establecerá la dosis mínima efectiva para mantener este nivel. Si se desea mantener un nivel de neutrófilos adecuado, es necesaria la administración diaria y prolongada de Filgrastim.

La dosis inicial se puede duplicar o dividir por la mitad al cabo de 1 a 2 semanas de tratamiento, dependiendo de la respuesta del paciente. Luego, la dosis se puede ajustar individualmente en intervalos de 1 - 2 semanas con el fin de mantener un recuento medio de neutrófilos entre  $1,5 \times 10^9/L$  y  $10 \times 10^9/L$ . En los pacientes con infecciones graves se puede proceder a un aumento más rápido de la dosis. En ensayos clínicos con Filgrastim, el 97 % de los pacientes que respondieron al tratamiento presentaron una respuesta completa a dosis  $\leq 24 \mu\text{g/kg/día}$ . En pacientes con NCG, no se ha establecido la seguridad a largo plazo de la administración de Filgrastim por encima de  $24 \mu\text{g/kg/día}$ .

Neutropenia congénita, idiopática o cíclica: Filgrastim debe administrarse en inyección subcutánea.

En pacientes con infección por VIH

Para la recuperación de la neutropenia:

La dosis inicial recomendada de Filgrastim es 0,1 MU (1 µg)/kg/ día ajustando la dosis hasta un máximo de 0,4 MU (4 µg)/kg/día hasta que se alcance y mantenga un recuento normal de neutrófilos ( $\text{RAN} > 2,0 \times 10^9/L$ ). En ensayos clínicos con Filgrastim,  $> 90 \%$  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 µg)/kg/día para revertir la neutropenia.

Para mantener el recuento normal de neutrófilos: Una vez lograda la recuperación de la neutropenia, se debe determinar la dosis mínima efectiva necesaria para mantener el recuento normal de los neutrófilos. Se recomienda comenzar el ajuste de dosis con 30 MU (300 µg)/día cada dos días. Dependiendo del RAN del paciente, podrá ser necesario continuar con el ajuste de la dosis con objeto de mantener el recuento de neutrófilos  $> 2,0 \times 10^9/L$ . En ensayos clínicos con Filgrastim, se requirió la administración de 30 MU (300 µg)/día de 1 a 7 días a la semana para mantener el  $\text{RAN} > 2,0 \times 10^9/L$ , siendo la mediana de la frecuencia de dosis de 3 días a la semana. Puede ser necesaria una administración prolongada para mantener el  $\text{RAN} > 2,0 \times 10^9/L$ .

Para la recuperación de la neutropenia o para mantener el recuento normal de neutrófilos: Filgrastim debe administrarse en inyección subcutánea.

Pacientes de edad avanzada

Los ensayos clínicos con Filgrastim han incluido un pequeño número de pacientes ancianos, pero no se ha realizado ningún estudio especial en este grupo de población, por lo que no puede establecerse ninguna recomendación sobre una posología específica.

Pacientes con insuficiencia renal

Los estudios de Filgrastim en pacientes con insuficiencia grave de la función hepática o renal demuestran que el perfil farmacodinámico y farmacocinético es similar al observado en individuos normales.

No se requiere ajuste de dosis en estas circunstancias.

Uso Pediátrico en pacientes con NCG (neutropenia crónica grave) y cáncer:

El 65 % de los pacientes estudiados en un programa de ensayo realizado con Filgrastim sobre NCG eran menores de 18 años. La eficacia del tratamiento fue evidente en este grupo de edad, que incluía a la mayoría de los pacientes con neutropenia congénita.

No se observó ninguna diferencia en el perfil de seguridad de los pacientes pediátricos en tratamiento para la NCG.

Los datos procedentes de ensayos clínicos en pacientes pediátricos indican que la seguridad y eficacia de Filgrastim es similar en adultos y niños tratados con quimioterapia citotóxica. Las dosis recomendadas en pacientes pediátricos tratados con quimioterapia citotóxica mielosupresora son las mismas que en adultos.

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. 2019007871 emitido mediante Acta No. 07 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. 20191177336

**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.

**3.6.18                   XYNTHA 250 UI POLVO LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE**

Expediente       : 20005015  
Radicado        : 20191036684 / 20191167207  
Fecha            : 28/08/2019  
Interesado       : Pfizer S.A.S.

Composición:  
Cada vial contiene 250UI de Moroctocog Alfa (factor de coagulación VIII recombinante).

Forma farmacéutica: Polvo liofilizado

Acta No. 16 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



**Indicaciones:**

Xyntha® está indicado para el control y prevención de episodios hemorrágicos y para la profilaxis de rutina y quirúrgica en pacientes con hemofilia A (deficiencia congénita del factor VIII o hemofilia clásica).

Xyntha® no contiene el factor von Willebrand y por lo tanto no está indicado para la enfermedad de Von Willebrand.

**Contraindicaciones:**

Xyntha® puede estar contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida a alguno de los componentes de la preparación.

Xyntha® no se ha estudiado en pacientes con antecedentes conocidos de hipersensibilidad a las proteínas de hámster. Xyntha® puede estar contraindicado en pacientes con antecedentes conocidos de hipersensibilidad a alguno de los componentes de la preparación y en pacientes con antecedentes conocidos de hipersensibilidad a proteínas de hámster.

**Precauciones y advertencias:**

**Hipersensibilidad**

Como sucede con cualquier otro producto de proteína para aplicación intravenosa, es posible que se produzcan reacciones de hipersensibilidad del tipo alérgicas. Se debe informar a los pacientes sobre los primeros signos de hipersensibilidad (como urticaria, erupción generalizada, opresión en el pecho, sibilancia e hipotensión) y anafilaxia.

Si se producen reacciones alérgicas y anafilácticas, debe suspenderse la administración de Xyntha® de inmediato y proveer tratamiento médico apropiado, que puede incluir la terapia para shock. Si se presenta alguno de estos signos, se debe recomendar a los pacientes que suspendan el consumo del producto y contacten a su médico y/o busquen atención de urgencia de inmediato, según el tipo/severidad de la reacción.

**Anticuerpos neutralizadores de la actividad (inhibidores)**

Pueden desarrollarse anticuerpos neutralizadores de la actividad (inhibidores) en pacientes que reciben productos que contienen el factor de coagulación VIII. Como sucede con todos los productos del factor de coagulación VIII, se debe monitorear a los pacientes para detectar la aparición de inhibidores que deberían titularse en UB mediante análisis biológico adecuado.

Si no se alcanzan los niveles plasmáticos de actividad del factor VIII esperados, o si no se controla el sangrado con una dosis apropiada, se debe realizar un ensayo para determinar la presencia de un inhibidor del factor VIII.

Estos inhibidores por lo general son inmunoglobulinas de IgG dirigidas contra la actividad precoaguladora del factor VIII, que se cuantifican en UB mediante un ensayo de Bethesda. El riesgo de desarrollar inhibidores se correlaciona con la exposición al factor VIII antihemofílico, y el riesgo es mayor durante los primeros 20 días de exposición. En raras ocasiones, los anticuerpos pueden aparecer después de los primeros 100 días de exposición. Los inhibidores son frecuentes en pacientes no tratados previamente y se los ha observado en pacientes tratados previamente con productos del factor VIII.

Se han recibido informes de falta de eficacia, ante todo en pacientes que reciben profilaxis, en los ensayos clínicos y en el marco poscomercialización de ReFacto. La falta de eficacia informada con ReFacto ha sido descrita como sangrado en las articulaciones objetivo, sangrado en las nuevas articulaciones o una sensación subjetiva de una nueva aparición de sangrado. Al prescribir Xyntha®, es importante titular y monitorear el nivel del factor de cada paciente para garantizar una respuesta terapéutica adecuada.

Se recomienda que, cuando sea posible, se documente el nombre y el número de lote del producto cada vez que se administre Xyntha® a un paciente.

Reacciones adversas:  
Las reacciones adversas a Xyntha® se enumeran en la tabla a continuación.

Tabla de Reacciones Adversas de Moroctocog Alfa (AF-CC)

| Clasificación por Órganos y Sistemas                               | Reacciones Adversas al Medicamento                                                                                                                                                                                                        |
|--------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Trastornos de la sangre y sistema linfático                        | Inhibición del factor VIII (PTP); inhibición del factor VIII (PUP)                                                                                                                                                                        |
| Trastornos del sistema inmunitario                                 | Reacción anafiláctica                                                                                                                                                                                                                     |
| Trastornos del metabolismo y la nutrición                          | Disminución del apetito                                                                                                                                                                                                                   |
| Trastornos del sistema nervioso                                    | Neuropatía periférica; somnolencia; mareos; disgeusia; dolor de cabeza                                                                                                                                                                    |
| Trastornos cardíacos                                               | Angina pectoris; taquicardia; palpitaciones                                                                                                                                                                                               |
| Trastornos vasculares                                              | Hemorragia; hematoma; hipotensión; tromboflebitis; rubefacción                                                                                                                                                                            |
| Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos                | Disnea; tos                                                                                                                                                                                                                               |
| Trastornos gastrointestinales                                      | Diarrea; vómitos; dolor abdominal; náuseas                                                                                                                                                                                                |
| Trastornos de la piel y tejidos subcutáneos                        | Urticaria; erupción; prurito; hiperhidrosis                                                                                                                                                                                               |
| Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo              | Artralgia; mialgia                                                                                                                                                                                                                        |
| Trastornos generales y afecciones en el lugar de la administración | Pirexia; escalofríos; reacción relacionada con el lugar del catéter; astenia; reacción en el lugar de la inyección; dolor en el lugar de la inyección; inflamación en el lugar de la inyección                                            |
| Pruebas complementarias                                            | Positivo para prueba de anticuerpos; positivo para anticuerpo antifactor VIII; positivo para anticuerpo humano antirratón <sup>a</sup> ; anormalidades en la prueba de función hepática; aumento de la fosfoquinasa creatina en la sangre |
| <sup>a</sup> Solo ReFacto                                          |                                                                                                                                                                                                                                           |

Se han observado hipersensibilidad o reacciones alérgicas (que pueden incluir angioedema, ardor y escozor en el lugar de la infusión, escalofríos, rubefacción, urticaria generalizada, dolor de cabeza, urticaria, hipotensión, letargo, náuseas, agitación, opresión en el pecho, hormigueo, vómitos, sibilancia) con poca frecuencia con ReFacto, y en algunos casos pueden progresar hacia la anafilaxia severa (incluido shock).

Se han observado casos de inhibidor recurrente (bajo título) después del cambio de un producto de FVIII a otro en pacientes tratados previamente con más de 100 días de exposición, quienes tienen antecedentes de desarrollo de inhibidores. Por lo tanto, se recomienda monitorear a los pacientes con atención para detectar la aparición de inhibidores



después de cualquier cambio de productos.

En un estudio de seguridad y eficacia clínica con ReFacto AF, en pacientes tratados previamente (PTP, estudio 310), la incidencia de los inhibidores del factor VIII fue el criterio de valoración de seguridad primario. Se observaron dos inhibidores clínicamente silenciosos, de bajo título y transitorios en 94 pacientes con una mediana de exposición de 76 días de exposición (DE, rango 1 a 92), que corresponde con el 2,2% de los 89 pacientes con al menos 50 DE. En un estudio de respaldo con ReFacto AF (estudio 306), se observaron 1 inhibidor de novo y 2 inhibidores recurrentes (todos de bajo título, determinación del laboratorio central) en 110 pacientes: mediana de exposición de 58 DE (rango 5 a 140) y 98 pacientes con al menos 50 DE a ReFacto AF. Noventa y ocho (98) de los 110 pacientes originales continuaron el tratamiento en un segundo estudio de respaldo (307) y presentaron una exposición posterior extendida a ReFacto AF, con una mediana de 169 DE adicionales (rango 9 a 425). Se observó un (1) inhibidor adicional de bajo título de novo. La frecuencia de los inhibidores observados en estos estudios se encuentra dentro del rango previsto.

En un análisis estadístico bayesiano, se emplearon los resultados del estudio 310 para actualizar los resultados de PTP a partir de estudios de respaldo previos. Dos de 89 sujetos (que completaron  $\geq 50$  días de exposición) desarrollaron un inhibidor durante el curso del estudio 310. La observación de 2 inhibidores en 89 sujetos que completaron  $\geq 50$  días de exposición fue coherente con una probabilidad del 95% de que la tasa de formación de inhibidores con ReFacto AF es menor al 4,17% mediante un análisis bayesiano.

En un estudio clínico de PTP con hemofilia A (factor VIII  $\leq 2\%$ ) sometidos a cirugía mayor (estudio 311), se observó 1 inhibidor en 30 pacientes que recibían tratamiento con ReFacto AF.50

En un estudio clínico con ReFacto en PTP (estudio 300), se observó 1 inhibidor en 113 pacientes. Además, se han recibido informes espontáneos poscomercialización de inhibidores de alto título que involucran PTP.

En ensayos clínicos, se han observado aumentos de laboratorio en títulos de anticuerpos antifactor VIII, en ausencia de desarrollo de inhibidores. En un estudio de PTP que recibían ReFacto AF para tratamiento de rutina y prevención de episodios de sangrado (estudio 310) y para profilaxis quirúrgica (estudio 311), 1 de 94 (1%) pacientes, y 1 de 30 (3%) pacientes, respectivamente, desarrollaron anticuerpos antifactor VIII; estos pacientes no desarrollaron un inhibidor. No está clara la importancia clínica de estos anticuerpos en ausencia de un inhibidor.

En un ensayo clínico anterior con ReFacto (estudio 301), 32 de 101 (32%) PUP tratados con ReFacto desarrollaron inhibidores: 16 de 101 (16%) con un título  $>5$  UB/mL y 16 de 101 (16%) con un título  $\leq 5$  UB/mL. La mediana de la cantidad de días de exposición hasta el desarrollo de inhibidores en estos pacientes fue de 12 (rango 3 a 49). De los 16 pacientes con títulos altos, 15 recibían tratamiento para la tolerancia inmunitaria (IT). De los 16 pacientes con títulos bajos, se inició el tratamiento para IT en 10. La IT tuvo una eficacia del 73% en pacientes con títulos altos y del 90% en pacientes con títulos bajos. En los 101 PUP tratados, sin importar el desarrollo de inhibidores, la mediana de la cantidad de días de exposición es de 197 (rango 1 a 1299).

Pueden presentarse trazas de proteína de hámster en ReFacto AF. Se ha observado el desarrollo de anticuerpos contra la proteína de hámster en estudios clínicos, pero no se evidenciaron secuelas clínicas asociadas. En ensayos clínicos de PTP que recibían ReFacto AF para el tratamiento de rutina y la prevención de episodios de sangrado, 0 de 94 (0%) pacientes en el estudio 310 y 3 de 110 (3%) pacientes en los estudios 306/307 desarrollaron un incremento de laboratorio en título de anticuerpo antiCHO (ovario de hámster chino, la

Acta No. 16 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



línea celular fuente del factor VIII para ReFacto AF), sin ningún efecto clínico aparente. En un estudio de ReFacto AF para profilaxis quirúrgica (estudio 311), 1 de 30 (3%) pacientes desarrolló un aumento de laboratorio para el anticuerpo contra CHO. Veinte (20) de 113 (18%) PTP que recibían ReFacto AF, fabricado mediante el proceso previo (estudio 300), presentaron un aumento en el título de anticuerpos antiCHO sin ningún efecto clínico aparente.

#### Interacciones:

No se conocen interacciones de productos del factor de coagulación VIII recombinante con otros medicamentos.

Vía de administración: Infusión intravenosa

#### Dosificación y Grupo etario:

El tratamiento con Xyntha® debe iniciarse bajo supervisión de un médico con experiencia en el tratamiento de la hemofilia A.

La posología y duración del tratamiento dependerá de la gravedad de la deficiencia del factor VIII, el lugar y nivel de hemorragia y la condición clínica del paciente. La respuesta al factor VIII puede variar en cada paciente, lográndose niveles diferentes de recuperación y demostrando diferentes vidas medias. Las dosis administradas se deben titular de acuerdo con la respuesta clínica del paciente. En presencia de un inhibidor, es posible que se necesiten dosis mayores o tratamientos específicos apropiados. No se ha evaluado en estudios clínicos el ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia renal o deterioro hepático.

Xyntha® puede utilizarse en adultos y niños.

El número de unidades de factor VIII administradas se expresa en UI, que corresponden con la norma vigente de la OMS para productos del factor VIII. La actividad plasmática del factor VIII se expresa como un porcentaje (con relación al plasma humano normal) o en Unidades Internacionales (con relación al Estándar Internacional para el factor VIII en el plasma).

Una Unidad Internacional (UI) de la actividad del factor VIII corresponde aproximadamente a la cantidad de factor VIII en un ml de plasma humano normal. El cálculo de la dosis requerida de factor VIII se basa en el hallazgo empírico de que, en promedio, una (1) UI de factor VIII por kg de peso corporal aumenta la actividad plasmática del factor VIII en 2 UI/dL. La dosis requerida se determina utilizando la siguiente fórmula:

Unidades requeridas = peso corporal (kg) x aumento deseado del factor VIII (% del valor normal o UI/dL) x 0,5 (UI/kg por UI/dL)

La potencia especificada en la etiqueta de Xyntha® se basa en el ensayo de sustrato cromogénico de la Farmacopea Europea que se utiliza para calibrar el estándar de potencia en el proceso de fabricación de Wyeth utilizando un ensayo de coagulación de una fase. Este método de asignación de potencia está diseñado para armonizar Xyntha® con el control clínico que utiliza un ensayo de coagulación de una fase. Con los productos del factor VIII recombinante, los controles clínicos que utilizan el ensayo cromogénico normalmente obtienen resultados que son mayores a los resultados obtenidos con el ensayo de coagulación de una fase.

Los datos clínicos respaldan la utilización del ensayo de coagulación de una fase para controlar la terapia con Xyntha®.

Con base en su régimen de tratamiento actual, deberá recomendarse a las personas con hemofilia A que, cuando realicen un viaje, lleven el suministro adecuado del producto del factor VIII para los tratamientos necesarios. Deberá recomendarse a los pacientes consultar

Acta No. 16 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

con su médico antes de viajar.

Debe considerarse el control preciso de la terapia sustitutiva utilizando un ensayo de la actividad plasmática del factor VIII, particularmente durante intervención quirúrgica.

Posología para Hemorragia y Cirugía

En caso de presentarse los siguientes eventos hemorrágicos, se debe mantener la actividad del factor VIII a los niveles plasmáticos o niveles superiores (en % del valor normal o en UI/dL) establecidos a continuación para el periodo de duración indicado.

| Tipo de Hemorragia                                                                                                                                                | Nivel Requerido del Factor VIII (% o UI/dL) | Frecuencia de las Dosis (h)<br>Duración de la Terapia (d)                                                                                                                                                                            |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Menor hemartrosis temprana, hemorragias de músculos superficiales o tejido blando y hemorragias orales                                                            | 20-40                                       | Repetir cada 12-24 horas de acuerdo con las necesidades hasta que se resuelva. Al menos 1 día, dependiendo de la severidad de la hemorragia.                                                                                         |
| Moderada<br>Hemorragia en los músculos. Traumatismo craneoencefálico leve. Operaciones menores que incluyen extracción de dientes. Hemorragias en la cavidad oral | 30-60                                       | Infusión repetida cada 12-24 horas durante 3-4 días o hasta que la herida cure adecuadamente.<br>Para extracción de dientes podría ser suficiente una única infusión más terapia antifibrinolítica oral dentro de la siguiente hora. |
| Mayor<br>Hemorragia gastrointestinal. Hemorragias intracraneales, intraabdominales o intratorácicas. Fracturas. Operaciones mayores.                              | 60-100                                      | Infusión repetida cada 8-24 horas hasta que la amenaza se resuelva o en caso de cirugía hasta que sane adecuadamente la herida; se continúa con la terapia durante al menos otros 7 días.                                            |

Posología para Profilaxis

Xyntha® se ha administrado profilácticamente en un estudio clínico principal en pacientes adolescentes y adultos con tratamiento previo a una dosis de 30 ± 5 UI/kg suministradas 3 veces a la semana.

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. 2019007881 emitido mediante Acta No. 07 de 2019 SEMNNIMB, numeral 3.6.8, 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.



**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada por el interesado y dado que presentó respuesta satisfactoria a los requerimientos emitidos en el Acta No. 07 de 2019 SEMNNIMB, numeral 3.6.8, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda continuar con el proceso de renovación del Registro Sanitario para el producto de la referencia, teniendo en cuenta que la información permite concluir que no se han presentado cambios que modifiquen el balance riesgo / beneficio del producto de la referencia, con la siguiente información:

**Composición:**

Cada vial contiene 250UI de Moroctocog Alfa (factor de coagulación VIII recombinante).

**Forma farmacéutica:** Polvo liofilizado

**Indicaciones:**

Xyntha® está indicado para el control y prevención de episodios hemorrágicos y para la profilaxis de rutina y quirúrgica en pacientes con hemofilia A (deficiencia congénita del factor VIII o hemofilia clásica).

Xyntha® no contiene el factor von Willebrand y por lo tanto no está indicado para la enfermedad de Von Willebrand.

**Contraindicaciones:**

Xyntha® puede estar contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida a alguno de los componentes de la preparación.

Xyntha® no se ha estudiado en pacientes con antecedentes conocidos de hipersensibilidad a las proteínas de hámster. Xyntha® puede estar contraindicado en pacientes con antecedentes conocidos de hipersensibilidad a alguno de los componentes de la preparación y en pacientes con antecedentes conocidos de hipersensibilidad a proteínas de hámster.

**Precauciones y advertencias:**

**Hipersensibilidad**

Como sucede con cualquier otro producto de proteína para aplicación intravenosa, es posible que se produzcan reacciones de hipersensibilidad del tipo alérgicas. Se debe informar a los pacientes sobre los primeros signos de hipersensibilidad (como urticaria, erupción generalizada, opresión en el pecho, sibilancia e hipotensión) y anafilaxia.

Si se producen reacciones alérgicas y anafilácticas, debe suspenderse la administración de Xyntha® de inmediato y proveer tratamiento médico apropiado, que puede incluir la terapia para shock. Si se presenta alguno de estos signos, se debe recomendar a los pacientes que suspendan el consumo del producto y contacten a su médico y/o busquen atención de urgencia de inmediato, según el tipo/severidad de la reacción.

**Anticuerpos neutralizadores de la actividad (inhibidores)**

Pueden desarrollarse anticuerpos neutralizadores de la actividad (inhibidores) en pacientes que reciben productos que contienen el factor de coagulación VIII. Como sucede con todos los productos del factor de coagulación VIII, se debe monitorear a los pacientes para detectar la aparición de inhibidores que deberían titularse en UB mediante análisis biológico adecuado.

Si no se alcanzan los niveles plasmáticos de actividad del factor VIII esperados, o si no se controla el sangrado con una dosis apropiada, se debe realizar un ensayo para determinar la presencia de un inhibidor del factor VIII.

Acta No. 16 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

Estos inhibidores por lo general son inmunoglobulinas de IgG dirigidas contra la actividad precoaguladora del factor VIII, que se cuantifican en UB mediante un ensayo de Bethesda. El riesgo de desarrollar inhibidores se correlaciona con la exposición al factor VIII antihemofílico, y el riesgo es mayor durante los primeros 20 días de exposición. En raras ocasiones, los anticuerpos pueden aparecer después de los primeros 100 días de exposición. Los inhibidores son frecuentes en pacientes no tratados previamente y se los ha observado en pacientes tratados previamente con productos del factor VIII.

Se han recibido informes de falta de eficacia, ante todo en pacientes que reciben profilaxis, en los ensayos clínicos y en el marco poscomercialización de ReFacto. La falta de eficacia informada con ReFacto ha sido descrita como sangrado en las articulaciones objetivo, sangrado en las nuevas articulaciones o una sensación subjetiva de una nueva aparición de sangrado. Al prescribir Xyntha®, es importante titular y monitorear el nivel del factor de cada paciente para garantizar una respuesta terapéutica adecuada.

Se recomienda que, cuando sea posible, se documente el nombre y el número de lote del producto cada vez que se administre Xyntha® a un paciente.

Reacciones adversas:  
Las reacciones adversas a Xyntha® se enumeran en la tabla a continuación.  
Tabla de Reacciones Adversas de Moroctocog Alfa (AF-CC)

| <i>Clasificación por Órganos y Sistemas</i>                        | <i>Reacciones Adversas al Medicamento</i>                                                                                                                                                      |
|--------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Trastornos de la sangre y sistema linfático                        | Inhibición del factor VIII (PTP); inhibición del factor VIII (PUP)                                                                                                                             |
| Trastornos del sistema inmunitario                                 | Reacción anafiláctica                                                                                                                                                                          |
| Trastornos del metabolismo y la nutrición                          | Disminución del apetito                                                                                                                                                                        |
| Trastornos del sistema nervioso                                    | Neuropatía periférica; somnolencia; mareos; disgeusia; dolor de cabeza                                                                                                                         |
| Trastornos cardíacos                                               | Angina pectoris; taquicardia; palpitaciones                                                                                                                                                    |
| Trastornos vasculares                                              | Hemorragia; hematoma; hipotensión; tromboflebitis; rubefacción                                                                                                                                 |
| Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos                | Disnea; tos                                                                                                                                                                                    |
| Trastornos gastrointestinales                                      | Diarrea; vómitos; dolor abdominal; náuseas                                                                                                                                                     |
| Trastornos de la piel y tejidos subcutáneos                        | Urticaria; erupción; prurito; hiperhidrosis                                                                                                                                                    |
| Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo              | Artralgia; mialgia                                                                                                                                                                             |
| Trastornos generales y afecciones en el lugar de la administración | Pirexia; escalofríos; reacción relacionada con el lugar del catéter; astenia; reacción en el lugar de la inyección; dolor en el lugar de la inyección; inflamación en el lugar de la inyección |

Tabla de Reacciones Adversas de Moroctocog Alfa (AF-CC)

| Clasificación por Órganos y Sistemas | Reacciones Adversas al Medicamento                                                                                                                                                                                                       |
|--------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Pruebas complementarias              | Positivo para prueba de anticuerpos; positivo para anticuerpo antifactor VIII; positivo para anticuerpo humano antirratón <sup>a</sup> ; anormalidades en la prueba de función hepática; aumento de la fosfocinasa creatina en la sangre |
| <sup>a</sup> Solo ReFacto            |                                                                                                                                                                                                                                          |

Se han observado hipersensibilidad o reacciones alérgicas (que pueden incluir angioedema, ardor y escozor en el lugar de la infusión, escalofríos, rubefacción, urticaria generalizada, dolor de cabeza, urticaria, hipotensión, letargo, náuseas, agitación, opresión en el pecho, hormigueo, vómitos, sibilancia) con poca frecuencia con ReFacto, y en algunos casos pueden progresar hacia la anafilaxia severa (incluido shock).

Se han observado casos de inhibidor recurrente (bajo título) después del cambio de un producto de FVIII a otro en pacientes tratados previamente con más de 100 días de exposición, quienes tienen antecedentes de desarrollo de inhibidores. Por lo tanto, se recomienda monitorear a los pacientes con atención para detectar la aparición de inhibidores después de cualquier cambio de productos.

En un estudio de seguridad y eficacia clínica con ReFacto AF, en pacientes tratados previamente (PTP, estudio 310), la incidencia de los inhibidores del factor VIII fue el criterio de valoración de seguridad primario. Se observaron dos inhibidores clínicamente silenciosos, de bajo título y transitorios en 94 pacientes con una mediana de exposición de 76 días de exposición (DE, rango 1 a 92), que corresponde con el 2,2% de los 89 pacientes con al menos 50 DE. En un estudio de respaldo con ReFacto AF (estudio 306), se observaron 1 inhibidor de novo y 2 inhibidores recurrentes (todos de bajo título, determinación del laboratorio central) en 110 pacientes: mediana de exposición de 58 DE (rango 5 a 140) y 98 pacientes con al menos 50 DE a ReFacto AF. Noventa y ocho (98) de los 110 pacientes originales continuaron el tratamiento en un segundo estudio de respaldo (307) y presentaron una exposición posterior extendida a ReFacto AF, con una mediana de 169 DE adicionales (rango 9 a 425). Se observó un (1) inhibidor adicional de bajo título de novo. La frecuencia de los inhibidores observados en estos estudios se encuentra dentro del rango previsto.

En un análisis estadístico bayesiano, se emplearon los resultados del estudio 310 para actualizar los resultados de PTP a partir de estudios de respaldo previos. Dos de 89 sujetos (que completaron ≥50 días de exposición) desarrollaron un inhibidor durante el curso del estudio 310. La observación de 2 inhibidores en 89 sujetos que completaron ≥50 días de exposición fue coherente con una probabilidad del 95% de que la tasa de formación de inhibidores con ReFacto AF es menor al 4,17% mediante un análisis bayesiano.

En un estudio clínico de PTP con hemofilia A (factor VIII ≤2%) sometidos a cirugía mayor (estudio 311), se observó 1 inhibidor en 30 pacientes que recibían tratamiento con ReFacto AF.50



En un estudio clínico con ReFacto en PTP (estudio 300), se observó 1 inhibidor en 113 pacientes. Además, se han recibido informes espontáneos poscomercialización de inhibidores de alto título que involucran PTP.

En ensayos clínicos, se han observado aumentos de laboratorio en títulos de anticuerpos antifactor VIII, en ausencia de desarrollo de inhibidores. En un estudio de PTP que recibían ReFacto AF para tratamiento de rutina y prevención de episodios de sangrado (estudio 310) y para profilaxis quirúrgica (estudio 311), 1 de 94 (1%) pacientes, y 1 de 30 (3%) pacientes, respectivamente, desarrollaron anticuerpos antifactor VIII; estos pacientes no desarrollaron un inhibidor. No está clara la importancia clínica de estos anticuerpos en ausencia de un inhibidor.

En un ensayo clínico anterior con ReFacto (estudio 301), 32 de 101 (32%) PUP tratados con ReFacto desarrollaron inhibidores: 16 de 101 (16%) con un título  $>5$  UB/mL y 16 de 101 (16%) con un título  $\leq 5$  UB/mL. La mediana de la cantidad de días de exposición hasta el desarrollo de inhibidores en estos pacientes fue de 12 (rango 3 a 49). De los 16 pacientes con títulos altos, 15 recibían tratamiento para la tolerancia inmunitaria (IT). De los 16 pacientes con títulos bajos, se inició el tratamiento para IT en 10. La IT tuvo una eficacia del 73% en pacientes con títulos altos y del 90% en pacientes con títulos bajos. En los 101 PUP tratados, sin importar el desarrollo de inhibidores, la mediana de la cantidad de días de exposición es de 197 (rango 1 a 1299).

Pueden presentarse trazas de proteína de hámster en ReFacto AF. Se ha observado el desarrollo de anticuerpos contra la proteína de hámster en estudios clínicos, pero no se evidenciaron secuelas clínicas asociadas. En ensayos clínicos de PTP que recibían ReFacto AF para el tratamiento de rutina y la prevención de episodios de sangrado, 0 de 94 (0%) pacientes en el estudio 310 y 3 de 110 (3%) pacientes en los estudios 306/307 desarrollaron un incremento de laboratorio en título de anticuerpo antiCHO (ovario de hámster chino, la línea celular fuente del factor VIII para ReFacto AF), sin ningún efecto clínico aparente. En un estudio de ReFacto AF para profilaxis quirúrgica (estudio 311), 1 de 30 (3%) pacientes desarrolló un aumento de laboratorio para el anticuerpo contra CHO. Veinte (20) de 113 (18%) PTP que recibían ReFacto AF, fabricado mediante el proceso previo (estudio 300), presentaron un aumento en el título de anticuerpos antiCHO sin ningún efecto clínico aparente.

#### Interacciones:

No se conocen interacciones de productos del factor de coagulación VIII recombinante con otros medicamentos.

Vía de administración: Infusión intravenosa

#### Dosificación y Grupo etario:

El tratamiento con Xyntha® debe iniciarse bajo supervisión de un médico con experiencia en el tratamiento de la hemofilia A.

La posología y duración del tratamiento dependerá de la gravedad de la deficiencia del factor VIII, el lugar y nivel de hemorragia y la condición clínica del paciente. La respuesta al factor VIII puede variar en cada paciente, lográndose niveles diferentes de recuperación y demostrando diferentes vidas medias. Las dosis administradas se deben titular de acuerdo con la respuesta clínica del paciente. En presencia de un inhibidor, es posible que se necesiten dosis mayores o tratamientos específicos apropiados. No se ha evaluado en estudios clínicos el ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia renal o deterioro hepático.

Xyntha® puede utilizarse en adultos y niños.

El número de unidades de factor VIII administradas se expresa en UI, que corresponden con la norma vigente de la OMS para productos del factor VIII. La actividad plasmática del factor VIII se expresa como un porcentaje (con relación al plasma humano normal) o en Unidades Internacionales (con relación al Estándar Internacional para el factor VIII en el plasma).

Una Unidad Internacional (UI) de la actividad del factor VIII corresponde aproximadamente a la cantidad de factor VIII en un ml de plasma humano normal. El cálculo de la dosis requerida de factor VIII se basa en el hallazgo empírico de que, en promedio, una (1) UI de factor VIII por kg de peso corporal aumenta la actividad plasmática del factor VIII en 2 UI/dL. La dosis requerida se determina utilizando la siguiente fórmula:

Unidades requeridas = peso corporal (kg) x aumento deseado del factor VIII (% del valor normal o UI/dL) x 0,5 (UI/kg por UI/dL)

La potencia especificada en la etiqueta de Xyntha® se basa en el ensayo de sustrato cromogénico de la Farmacopea Europea que se utiliza para calibrar el estándar de potencia en el proceso de fabricación de Wyeth utilizando un ensayo de coagulación de una fase. Este método de asignación de potencia está diseñado para armonizar Xyntha® con el control clínico que utiliza un ensayo de coagulación de una fase. Con los productos del factor VIII recombinante, los controles clínicos que utilizan el ensayo cromogénico normalmente obtienen resultados que son mayores a los resultados obtenidos con el ensayo de coagulación de una fase.

Los datos clínicos respaldan la utilización del ensayo de coagulación de una fase para controlar la terapia con Xyntha®.

Con base en su régimen de tratamiento actual, deberá recomendarse a las personas con hemofilia A que, cuando realicen un viaje, lleven el suministro adecuado del producto del factor VIII para los tratamientos necesarios. Deberá recomendarse a los pacientes consultar con su médico antes de viajar.

Debe considerarse el control preciso de la terapia sustitutiva utilizando un ensayo de la actividad plasmática del factor VIII, particularmente durante intervención quirúrgica.

Posología para Hemorragia y Cirugía

En caso de presentarse los siguientes eventos hemorrágicos, se debe mantener la actividad del factor VIII a los niveles plasmáticos o niveles superiores (en % del valor normal o en UI/dL) establecidos a continuación para el periodo de duración indicado.

| Tipo de Hemorragia                                                                                     | Nivel Requerido del Factor VIII (% o UI/dL) | Frecuencia de las Dosis (h)<br>Duración de la Terapia (d)                                                                                    |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Menor hemartrosis temprana, hemorragias de músculos superficiales o tejido blando y hemorragias orales | 20-40                                       | Repetir cada 12-24 horas de acuerdo con las necesidades hasta que se resuelva. Al menos 1 día, dependiendo de la severidad de la hemorragia. |
| Moderada Hemorragia en los músculos. Traumatismo craneoencefálico leve.                                | 30-60                                       | Infusión repetida cada 12-24 horas durante 3-4 días o hasta que la herida cure adecuadamente.                                                |

Acta No. 16 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

|                                                                                                                                            |        |                                                                                                                                                                                           |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Operaciones menores que incluyen extracción de dientes.<br>Hemorragias en la cavidad oral                                                  |        | Para extracción de dientes podría ser suficiente una única infusión más terapia antifibrinolítica oral dentro de la siguiente hora.                                                       |
| Mayor Hemorragia gastrointestinal.<br>Hemorragias intracraneales, intraabdominales o intratorácicas.<br>Fracturas.<br>Operaciones mayores. | 60-100 | Infusión repetida cada 8-24 horas hasta que la amenaza se resuelva o en caso de cirugía hasta que sane adecuadamente la herida; se continúa con la terapia durante al menos otros 7 días. |

Posología para Profilaxis

Xyntha® se ha administrado profilácticamente en un estudio clínico principal en pacientes adolescentes y adultos con tratamiento previo a una dosis de 30 ± 5 UI/kg suministradas 3 veces a la semana.

Condición de venta: Venta con fórmula médica.

Norma Farmacológica: 17.4.0.0.N10

Así mismo se recomienda aprobar el plan de gestión de riesgos, PGR versión 12.

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.

3.6.19 XYNTHA 500 UI POLVO LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE

Expediente : 20005016  
Radicado : 20191036661 / 20191167203  
Fecha : 28/08/2019  
Interesado : Pfizer S.A.S.

Composición:  
Cada vial contiene 500UI de Moroctocog Alfa (factor de coagulación VIII recombinante).

Forma farmacéutica: Polvo liofilizado

Indicaciones:  
Xyntha® está indicado para el control y prevención de episodios hemorrágicos y para la profilaxis de rutina y quirúrgica en pacientes con hemofilia A (deficiencia congénita del factor VIII o hemofilia clásica).

Xyntha® no contiene el factor von Willebrand y por lo tanto no está indicado para la enfermedad de Von Willebrand.

Contraindicaciones:  
Xyntha® puede estar contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida a alguno de los componentes de la preparación.

Acta No. 16 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

Xyntha® no se ha estudiado en pacientes con antecedentes conocidos de hipersensibilidad a las proteínas de hámster. Xyntha® puede estar contraindicado en pacientes con antecedentes conocidos de hipersensibilidad a alguno de los componentes de la preparación y en pacientes con antecedentes conocidos de hipersensibilidad a proteínas de hámster.

Precauciones y advertencias:  
Hipersensibilidad

Como sucede con cualquier otro producto de proteína para aplicación intravenosa, es posible que se produzcan reacciones de hipersensibilidad del tipo alérgicas. Se debe informar a los pacientes sobre los primeros signos de hipersensibilidad (como urticaria, erupción generalizada, opresión en el pecho, sibilancia e hipotensión) y anafilaxia.

Si se producen reacciones alérgicas y anafilácticas, debe suspenderse la administración de Xyntha® de inmediato y proveer tratamiento médico apropiado, que puede incluir la terapia para shock. Si se presenta alguno de estos signos, se debe recomendar a los pacientes que suspendan el consumo del producto y contacten a su médico y/o busquen atención de urgencia de inmediato, según el tipo/severidad de la reacción.

Anticuerpos neutralizadores de la actividad (inhibidores)

Pueden desarrollarse anticuerpos neutralizadores de la actividad (inhibidores) en pacientes que reciben productos que contienen el factor de coagulación VIII. Como sucede con todos los productos del factor de coagulación VIII, se debe monitorear a los pacientes para detectar la aparición de inhibidores que deberían titularse en UB mediante análisis biológico adecuado.

Si no se alcanzan los niveles plasmáticos de actividad del factor VIII esperados, o si no se controla el sangrado con una dosis apropiada, se debe realizar un ensayo para determinar la presencia de un inhibidor del factor VIII.

Estos inhibidores por lo general son inmunoglobulinas de IgG dirigidas contra la actividad precoaguladora del factor VIII, que se cuantifican en UB mediante un ensayo de Bethesda. El riesgo de desarrollar inhibidores se correlaciona con la exposición al factor VIII antihemofílico, y el riesgo es mayor durante los primeros 20 días de exposición. En raras ocasiones, los anticuerpos pueden aparecer después de los primeros 100 días de exposición. Los inhibidores son frecuentes en pacientes no tratados previamente y se los ha observado en pacientes tratados previamente con productos del factor VIII.

Se han recibido informes de falta de eficacia, ante todo en pacientes que reciben profilaxis, en los ensayos clínicos y en el marco poscomercialización de ReFacto. La falta de eficacia informada con ReFacto ha sido descrita como sangrado en las articulaciones objetivo, sangrado en las nuevas articulaciones o una sensación subjetiva de una nueva aparición de sangrado. Al prescribir Xyntha®, es importante titular y monitorear el nivel del factor de cada paciente para garantizar una respuesta terapéutica adecuada.

Se recomienda que, cuando sea posible, se documente el nombre y el número de lote del producto cada vez que se administre Xyntha® a un paciente.

Reacciones adversas:  
Las reacciones adversas a Xyntha® se enumeran en la tabla a continuación.

Tabla de Reacciones Adversas de Moroctocog Alfa (AF-CC)

| Clasificación por Órganos y Sistemas        | Reacciones Adversas al Medicamento                                 |
|---------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------|
| Trastornos de la sangre y sistema linfático | Inhibición del factor VIII (PTP); inhibición del factor VIII (PUP) |

Acta No. 16 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

Tabla de Reacciones Adversas de Moroctocog Alfa (AF-CC)

| Clasificación por Órganos y Sistemas                               | Reacciones Adversas al Medicamento                                                                                                                                                                                                       |
|--------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Trastornos del sistema inmunitario                                 | Reacción anafiláctica                                                                                                                                                                                                                    |
| Trastornos del metabolismo y la nutrición                          | Disminución del apetito                                                                                                                                                                                                                  |
| Trastornos del sistema nervioso                                    | Neuropatía periférica; somnolencia; mareos; disgeusia; dolor de cabeza                                                                                                                                                                   |
| Trastornos cardíacos                                               | Angina pectoris; taquicardia; palpitaciones                                                                                                                                                                                              |
| Trastornos vasculares                                              | Hemorragia; hematoma; hipotensión; tromboflebitis; rubefacción                                                                                                                                                                           |
| Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos                | Disnea; tos                                                                                                                                                                                                                              |
| Trastornos gastrointestinales                                      | Diarrea; vómitos; dolor abdominal; náuseas                                                                                                                                                                                               |
| Trastornos de la piel y tejidos subcutáneos                        | Urticaria; erupción; prurito; hiperhidrosis                                                                                                                                                                                              |
| Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo              | Artralgia; mialgia                                                                                                                                                                                                                       |
| Trastornos generales y afecciones en el lugar de la administración | Pirexia; escalofríos; reacción relacionada con el lugar del catéter; astenia; reacción en el lugar de la inyección; dolor en el lugar de la inyección; inflamación en el lugar de la inyección                                           |
| Pruebas complementarias                                            | Positivo para prueba de anticuerpos; positivo para anticuerpo antifactor VIII; positivo para anticuerpo humano antirratón <sup>a</sup> ; anormalidades en la prueba de función hepática; aumento de la fosfocinasa creatina en la sangre |
| <sup>a</sup> Solo ReFacto                                          |                                                                                                                                                                                                                                          |

Se han observado hipersensibilidad o reacciones alérgicas (que pueden incluir angioedema, ardor y escozor en el lugar de la infusión, escalofríos, rubefacción, urticaria generalizada, dolor de cabeza, urticaria, hipotensión, letargo, náuseas, agitación, opresión en el pecho, hormigueo, vómitos, sibilancia) con poca frecuencia con ReFacto, y en algunos casos pueden progresar hacia la anafilaxia severa (incluido shock).

Se han observado casos de inhibidor recurrente (bajo título) después del cambio de un producto de FVIII a otro en pacientes tratados previamente con más de 100 días de exposición, quienes tienen antecedentes de desarrollo de inhibidores. Por lo tanto, se recomienda monitorear a los pacientes con atención para detectar la aparición de inhibidores después de cualquier cambio de productos.

En un estudio de seguridad y eficacia clínica con ReFacto AF, en pacientes tratados previamente (PTP, estudio 310), la incidencia de los inhibidores del factor VIII fue el criterio de valoración de seguridad primario. Se observaron dos inhibidores clínicamente silenciosos, de bajo título y transitorios en 94 pacientes con una mediana de exposición de 76 días de exposición (DE, rango 1 a 92), que corresponde con el 2,2% de los 89 pacientes con al menos 50 DE. En un estudio de respaldo con ReFacto AF (estudio 306), se observaron 1 inhibidor de novo y 2 inhibidores recurrentes (todos de bajo título, determinación del laboratorio central) en 110 pacientes: mediana de exposición de 58 DE (rango 5 a 140) y 98 pacientes con al menos 50 DE a ReFacto AF. Noventa y ocho (98) de los 110 pacientes originales continuaron el tratamiento en un segundo estudio de respaldo (307) y presentaron una exposición posterior extendida a ReFacto AF, con una mediana de 169 DE adicionales (rango 9 a 425). Se observó un (1) inhibidor adicional de bajo título de novo. La frecuencia de

Acta No. 16 de 2019 SEMNINMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



los inhibidores observados en estos estudios se encuentra dentro del rango previsto.

En un análisis estadístico bayesiano, se emplearon los resultados del estudio 310 para actualizar los resultados de PTP a partir de estudios de respaldo previos. Dos de 89 sujetos (que completaron  $\geq 50$  días de exposición) desarrollaron un inhibidor durante el curso del estudio 310. La observación de 2 inhibidores en 89 sujetos que completaron  $\geq 50$  días de exposición fue coherente con una probabilidad del 95% de que la tasa de formación de inhibidores con ReFacto AF es menor al 4,17% mediante un análisis bayesiano.

En un estudio clínico de PTP con hemofilia A (factor VIII  $\leq 2\%$ ) sometidos a cirugía mayor (estudio 311), se observó 1 inhibidor en 30 pacientes que recibían tratamiento con ReFacto AF.50

En un estudio clínico con ReFacto en PTP (estudio 300), se observó 1 inhibidor en 113 pacientes. Además, se han recibido informes espontáneos poscomercialización de inhibidores de alto título que involucran PTP.

En ensayos clínicos, se han observado aumentos de laboratorio en títulos de anticuerpos antifactor VIII, en ausencia de desarrollo de inhibidores. En un estudio de PTP que recibían ReFacto AF para tratamiento de rutina y prevención de episodios de sangrado (estudio 310) y para profilaxis quirúrgica (estudio 311), 1 de 94 (1%) pacientes, y 1 de 30 (3%) pacientes, respectivamente, desarrollaron anticuerpos antifactor VIII; estos pacientes no desarrollaron un inhibidor. No está clara la importancia clínica de estos anticuerpos en ausencia de un inhibidor.

En un ensayo clínico anterior con ReFacto (estudio 301), 32 de 101 (32%) PUP tratados con ReFacto desarrollaron inhibidores: 16 de 101 (16%) con un título  $>5$  UB/mL y 16 de 101 (16%) con un título  $\leq 5$  UB/mL. La mediana de la cantidad de días de exposición hasta el desarrollo de inhibidores en estos pacientes fue de 12 (rango 3 a 49). De los 16 pacientes con títulos altos, 15 recibían tratamiento para la tolerancia inmunitaria (IT). De los 16 pacientes con títulos bajos, se inició el tratamiento para IT en 10. La IT tuvo una eficacia del 73% en pacientes con títulos altos y del 90% en pacientes con títulos bajos. En los 101 PUP tratados, sin importar el desarrollo de inhibidores, la mediana de la cantidad de días de exposición es de 197 (rango 1 a 1299).

Pueden presentarse trazas de proteína de hámster en ReFacto AF. Se ha observado el desarrollo de anticuerpos contra la proteína de hámster en estudios clínicos, pero no se evidenciaron secuelas clínicas asociadas. En ensayos clínicos de PTP que recibían ReFacto AF para el tratamiento de rutina y la prevención de episodios de sangrado, 0 de 94 (0%) pacientes en el estudio 310 y 3 de 110 (3%) pacientes en los estudios 306/307 desarrollaron un incremento de laboratorio en título de anticuerpo antiCHO (ovario de hámster chino, la línea celular fuente del factor VIII para ReFacto AF), sin ningún efecto clínico aparente. En un estudio de ReFacto AF para profilaxis quirúrgica (estudio 311), 1 de 30 (3%) pacientes desarrolló un aumento de laboratorio para el anticuerpo contra CHO. Veinte (20) de 113 (18%) PTP que recibían ReFacto AF, fabricado mediante el proceso previo (estudio 300), presentaron un aumento en el título de anticuerpos antiCHO sin ningún efecto clínico aparente.

Interacciones:

No se conocen interacciones de productos del factor de coagulación VIII recombinante con otros medicamentos.

Vía de administración: Infusión intravenosa

Dosificación y Grupo etario:

Acta No. 16 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



El tratamiento con Xyntha® debe iniciarse bajo supervisión de un médico con experiencia en el tratamiento de la hemofilia A.

La posología y duración del tratamiento dependerá de la gravedad de la deficiencia del factor VIII, el lugar y nivel de hemorragia y la condición clínica del paciente. La respuesta al factor VIII puede variar en cada paciente, lográndose niveles diferentes de recuperación y demostrando diferentes vidas medias. Las dosis administradas se deben titular de acuerdo con la respuesta clínica del paciente. En presencia de un inhibidor, es posible que se necesiten dosis mayores o tratamientos específicos apropiados. No se ha evaluado en estudios clínicos el ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia renal o deterioro hepático.

Xyntha® puede utilizarse en adultos y niños.

El número de unidades de factor VIII administradas se expresa en UI, que corresponden con la norma vigente de la OMS para productos del factor VIII. La actividad plasmática del factor VIII se expresa como un porcentaje (con relación al plasma humano normal) o en Unidades Internacionales (con relación al Estándar Internacional para el factor VIII en el plasma).

Una Unidad Internacional (UI) de la actividad del factor VIII corresponde aproximadamente a la cantidad de factor VIII en un ml de plasma humano normal. El cálculo de la dosis requerida de factor VIII se basa en el hallazgo empírico de que, en promedio, una (1) UI de factor VIII por kg de peso corporal aumenta la actividad plasmática del factor VIII en 2 UI/dL. La dosis requerida se determina utilizando la siguiente fórmula:

Unidades requeridas = peso corporal (kg) x aumento deseado del factor VIII (% del valor normal o UI/dL) x 0,5 (UI/kg por UI/dL)

La potencia especificada en la etiqueta de Xyntha® se basa en el ensayo de sustrato cromogénico de la Farmacopea Europea que se utiliza para calibrar el estándar de potencia en el proceso de fabricación de Wyeth utilizando un ensayo de coagulación de una fase. Este método de asignación de potencia está diseñado para armonizar Xyntha® con el control clínico que utiliza un ensayo de coagulación de una fase. Con los productos del factor VIII recombinante, los controles clínicos que utilizan el ensayo cromogénico normalmente obtienen resultados que son mayores a los resultados obtenidos con el ensayo de coagulación de una fase.

Los datos clínicos respaldan la utilización del ensayo de coagulación de una fase para controlar la terapia con Xyntha®.

Con base en su régimen de tratamiento actual, deberá recomendarse a las personas con hemofilia A que, cuando realicen un viaje, lleven el suministro adecuado del producto del factor VIII para los tratamientos necesarios. Deberá recomendarse a los pacientes consultar con su médico antes de viajar.

Debe considerarse el control preciso de la terapia sustitutiva utilizando un ensayo de la actividad plasmática del factor VIII, particularmente durante intervención quirúrgica.

#### Posología para Hemorragia y Cirugía

En caso de presentarse los siguientes eventos hemorrágicos, se debe mantener la actividad del factor VIII a los niveles plasmáticos o niveles superiores (en % del valor normal o en UI/dL) establecidos a continuación para el periodo de duración indicado.

| Tipo de Hemorragia                                                                                                                                                | Nivel Requerido del Factor VIII (% o UI/dL) | Frecuencia de las Dosis (h)<br>Duración de la Terapia (d)                                                                                                                                                                            |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Menor hemartrosis temprana, hemorragias de músculos superficiales o tejido blando y hemorragias orales                                                            | 20-40                                       | Repetir cada 12-24 horas de acuerdo con las necesidades hasta que se resuelva. Al menos 1 día, dependiendo de la severidad de la hemorragia.                                                                                         |
| Moderada<br>Hemorragia en los músculos. Traumatismo craneoencefálico leve. Operaciones menores que incluyen extracción de dientes. Hemorragias en la cavidad oral | 30-60                                       | Infusión repetida cada 12-24 horas durante 3-4 días o hasta que la herida cure adecuadamente.<br>Para extracción de dientes podría ser suficiente una única infusión más terapia antifibrinolítica oral dentro de la siguiente hora. |
| Mayor<br>Hemorragia gastrointestinal. Hemorragias intracraneales, intraabdominales o intratorácicas. Fracturas. Operaciones mayores.                              | 60-100                                      | Infusión repetida cada 8-24 horas hasta que la amenaza se resuelva o en caso de cirugía hasta que sane adecuadamente la herida; se continúa con la terapia durante al menos otros 7 días.                                            |

Posología para Profilaxis

Xyntha® se ha administrado profilácticamente en un estudio clínico principal en pacientes adolescentes y adultos con tratamiento previo a una dosis de 30 ± 5 UI/kg suministradas 3 veces a la semana.

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. 2019007880 emitido mediante Acta No. 07 de 2019 SEMNNIMB, numeral 3.6.7, 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.

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada por el interesado y dado que presentó respuesta satisfactoria a los requerimientos emitidos en el Acta No. 07 de 2019 SEMNNIMB, numeral 3.6.7, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda continuar con el proceso de renovación del Registro Sanitario para el producto de la referencia, teniendo en cuenta que la información permite concluir que no se han presentado cambios que modifiquen el balance riesgo / beneficio del producto de la referencia, con la siguiente información:

**Composición:**

Acta No. 16 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Cada vial contiene 500UI de Moroctocog Alfa (factor de coagulación VIII recombinante).

**Forma farmacéutica:** Polvo liofilizado

**Indicaciones:**

Xyntha® está indicado para el control y prevención de episodios hemorrágicos y para la profilaxis de rutina y quirúrgica en pacientes con hemofilia A (deficiencia congénita del factor VIII o hemofilia clásica).

Xyntha® no contiene el factor von Willebrand y por lo tanto no está indicado para la enfermedad de Von Willebrand.

**Contraindicaciones:**

Xyntha® puede estar contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida a alguno de los componentes de la preparación.

Xyntha® no se ha estudiado en pacientes con antecedentes conocidos de hipersensibilidad a las proteínas de hámster. Xyntha® puede estar contraindicado en pacientes con antecedentes conocidos de hipersensibilidad a alguno de los componentes de la preparación y en pacientes con antecedentes conocidos de hipersensibilidad a proteínas de hámster.

**Precauciones y advertencias:**

**Hipersensibilidad**

Como sucede con cualquier otro producto de proteína para aplicación intravenosa, es posible que se produzcan reacciones de hipersensibilidad del tipo alérgicas. Se debe informar a los pacientes sobre los primeros signos de hipersensibilidad (como urticaria, erupción generalizada, opresión en el pecho, sibilancia e hipotensión) y anafilaxia.

Si se producen reacciones alérgicas y anafilácticas, debe suspenderse la administración de Xyntha® de inmediato y proveer tratamiento médico apropiado, que puede incluir la terapia para shock. Si se presenta alguno de estos signos, se debe recomendar a los pacientes que suspendan el consumo del producto y contacten a su médico y/o busquen atención de urgencia de inmediato, según el tipo/severidad de la reacción.

**Anticuerpos neutralizadores de la actividad (inhibidores)**

Pueden desarrollarse anticuerpos neutralizadores de la actividad (inhibidores) en pacientes que reciben productos que contienen el factor de coagulación VIII. Como sucede con todos los productos del factor de coagulación VIII, se debe monitorear a los pacientes para detectar la aparición de inhibidores que deberían titularse en UB mediante análisis biológico adecuado.

Si no se alcanzan los niveles plasmáticos de actividad del factor VIII esperados, o si no se controla el sangrado con una dosis apropiada, se debe realizar un ensayo para determinar la presencia de un inhibidor del factor VIII.

Estos inhibidores por lo general son inmunoglobulinas de IgG dirigidas contra la actividad precoaguladora del factor VIII, que se cuantifican en UB mediante un ensayo de Bethesda. El riesgo de desarrollar inhibidores se correlaciona con la exposición al factor VIII antihemofílico, y el riesgo es mayor durante los primeros 20 días de exposición. En raras ocasiones, los anticuerpos pueden aparecer después de los primeros 100 días de exposición. Los inhibidores son frecuentes en pacientes no

Acta No. 16 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

tratados previamente y se los ha observado en pacientes tratados previamente con productos del factor VIII.

Se han recibido informes de falta de eficacia, ante todo en pacientes que reciben profilaxis, en los ensayos clínicos y en el marco poscomercialización de ReFacto. La falta de eficacia informada con ReFacto ha sido descrita como sangrado en las articulaciones objetivo, sangrado en las nuevas articulaciones o una sensación subjetiva de una nueva aparición de sangrado. Al prescribir Xyntha®, es importante titular y monitorear el nivel del factor de cada paciente para garantizar una respuesta terapéutica adecuada.

Se recomienda que, cuando sea posible, se documente el nombre y el número de lote del producto cada vez que se administre Xyntha® a un paciente.

Reacciones adversas:  
Las reacciones adversas a Xyntha® se enumeran en la tabla a continuación.

Tabla de Reacciones Adversas de Moroctocog Alfa (AF-CC)

| Clasificación por Órganos y Sistemas                               | Reacciones Adversas al Medicamento                                                                                                                                                                                                       |
|--------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Trastornos de la sangre y sistema linfático                        | Inhibición del factor VIII (PTP); inhibición del factor VIII (PUP)                                                                                                                                                                       |
| Trastornos del sistema inmunitario                                 | Reacción anafiláctica                                                                                                                                                                                                                    |
| Trastornos del metabolismo y la nutrición                          | Disminución del apetito                                                                                                                                                                                                                  |
| Trastornos del sistema nervioso                                    | Neuropatía periférica; somnolencia; mareos; disgeusia; dolor de cabeza                                                                                                                                                                   |
| Trastornos cardíacos                                               | Angina pectoris; taquicardia; palpitaciones                                                                                                                                                                                              |
| Trastornos vasculares                                              | Hemorragia; hematoma; hipotensión; tromboflebitis; rubefacción                                                                                                                                                                           |
| Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos                | Disnea; tos                                                                                                                                                                                                                              |
| Trastornos gastrointestinales                                      | Diarrea; vómitos; dolor abdominal; náuseas                                                                                                                                                                                               |
| Trastornos de la piel y tejidos subcutáneos                        | Urticaria; erupción; prurito; hiperhidrosis                                                                                                                                                                                              |
| Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo              | Artralgia; mialgia                                                                                                                                                                                                                       |
| Trastornos generales y afecciones en el lugar de la administración | Pirexia; escalofríos; reacción relacionada con el lugar del catéter; astenia; reacción en el lugar de la inyección; dolor en el lugar de la inyección; inflamación en el lugar de la inyección                                           |
| Pruebas complementarias                                            | Positivo para prueba de anticuerpos; positivo para anticuerpo antifactor VIII; positivo para anticuerpo humano antirratón <sup>a</sup> ; anormalidades en la prueba de función hepática; aumento de la fosfocinasa creatina en la sangre |
| <sup>a</sup> Solo ReFacto                                          |                                                                                                                                                                                                                                          |

Se han observado hipersensibilidad o reacciones alérgicas (que pueden incluir angioedema, ardor y escozor en el lugar de la infusión, escalofríos, rubefacción, urticaria generalizada, dolor de cabeza, urticaria, hipotensión, letargo, náuseas, agitación, opresión en el pecho, hormigueo, vómitos, sibilancia) con poca frecuencia



con ReFacto, y en algunos casos pueden progresar hacia la anafilaxia severa (incluido shock).

Se han observado casos de inhibidor recurrente (bajo título) después del cambio de un producto de FVIII a otro en pacientes tratados previamente con más de 100 días de exposición, quienes tienen antecedentes de desarrollo de inhibidores. Por lo tanto, se recomienda monitorear a los pacientes con atención para detectar la aparición de inhibidores después de cualquier cambio de productos.

En un estudio de seguridad y eficacia clínica con ReFacto AF, en pacientes tratados previamente (PTP, estudio 310), la incidencia de los inhibidores del factor VIII fue el criterio de valoración de seguridad primario. Se observaron dos inhibidores clínicamente silenciosos, de bajo título y transitorios en 94 pacientes con una mediana de exposición de 76 días de exposición (DE, rango 1 a 92), que corresponde con el 2,2% de los 89 pacientes con al menos 50 DE. En un estudio de respaldo con ReFacto AF (estudio 306), se observaron 1 inhibidor de novo y 2 inhibidores recurrentes (todos de bajo título, determinación del laboratorio central) en 110 pacientes: mediana de exposición de 58 DE (rango 5 a 140) y 98 pacientes con al menos 50 DE a ReFacto AF. Noventa y ocho (98) de los 110 pacientes originales continuaron el tratamiento en un segundo estudio de respaldo (307) y presentaron una exposición posterior extendida a ReFacto AF, con una mediana de 169 DE adicionales (rango 9 a 425). Se observó un (1) inhibidor adicional de bajo título de novo. La frecuencia de los inhibidores observados en estos estudios se encuentra dentro del rango previsto.

En un análisis estadístico bayesiano, se emplearon los resultados del estudio 310 para actualizar los resultados de PTP a partir de estudios de respaldo previos. Dos de 89 sujetos (que completaron  $\geq 50$  días de exposición) desarrollaron un inhibidor durante el curso del estudio 310. La observación de 2 inhibidores en 89 sujetos que completaron  $\geq 50$  días de exposición fue coherente con una probabilidad del 95% de que la tasa de formación de inhibidores con ReFacto AF es menor al 4,17% mediante un análisis bayesiano.

En un estudio clínico de PTP con hemofilia A (factor VIII  $\leq 2\%$ ) sometidos a cirugía mayor (estudio 311), se observó 1 inhibidor en 30 pacientes que recibían tratamiento con ReFacto AF.<sup>50</sup>

En un estudio clínico con ReFacto en PTP (estudio 300), se observó 1 inhibidor en 113 pacientes. Además, se han recibido informes espontáneos poscomercialización de inhibidores de alto título que involucran PTP.

En ensayos clínicos, se han observado aumentos de laboratorio en títulos de anticuerpos antifactor VIII, en ausencia de desarrollo de inhibidores. En un estudio de PTP que recibían ReFacto AF para tratamiento de rutina y prevención de episodios de sangrado (estudio 310) y para profilaxis quirúrgica (estudio 311), 1 de 94 (1%) pacientes, y 1 de 30 (3%) pacientes, respectivamente, desarrollaron anticuerpos antifactor VIII; estos pacientes no desarrollaron un inhibidor. No está clara la importancia clínica de estos anticuerpos en ausencia de un inhibidor.

En un ensayo clínico anterior con ReFacto (estudio 301), 32 de 101 (32%) PUP tratados con ReFacto desarrollaron inhibidores: 16 de 101 (16%) con un título  $>5$  UB/mL y 16 de 101 (16%) con un título  $\leq 5$  UB/mL. La mediana de la cantidad de días de exposición hasta el desarrollo de inhibidores en estos pacientes fue de 12 (rango 3 a 49). De los 16 pacientes con títulos altos, 15 recibían tratamiento para la tolerancia inmunitaria (IT). De los 16 pacientes con títulos bajos, se inició el tratamiento para IT en 10. La IT tuvo una eficacia del 73% en pacientes con títulos altos y del 90% en pacientes con títulos



bajos. En los 101 PUP tratados, sin importar el desarrollo de inhibidores, la mediana de la cantidad de días de exposición es de 197 (rango 1 a 1299).

Pueden presentarse trazas de proteína de hámster en ReFacto AF. Se ha observado el desarrollo de anticuerpos contra la proteína de hámster en estudios clínicos, pero no se evidenciaron secuelas clínicas asociadas. En ensayos clínicos de PTP que recibían ReFacto AF para el tratamiento de rutina y la prevención de episodios de sangrado, 0 de 94 (0%) pacientes en el estudio 310 y 3 de 110 (3%) pacientes en los estudios 306/307 desarrollaron un incremento de laboratorio en título de anticuerpo antiCHO (ovario de hámster chino, la línea celular fuente del factor VIII para ReFacto AF), sin ningún efecto clínico aparente. En un estudio de ReFacto AF para profilaxis quirúrgica (estudio 311), 1 de 30 (3%) pacientes desarrolló un aumento de laboratorio para el anticuerpo contra CHO. Veinte (20) de 113 (18%) PTP que recibían ReFacto AF, fabricado mediante el proceso previo (estudio 300), presentaron un aumento en el título de anticuerpos antiCHO sin ningún efecto clínico aparente.

#### Interacciones:

No se conocen interacciones de productos del factor de coagulación VIII recombinante con otros medicamentos.

Vía de administración: Infusión intravenosa

#### Dosificación y Grupo etario:

El tratamiento con Xyntha® debe iniciarse bajo supervisión de un médico con experiencia en el tratamiento de la hemofilia A.

La posología y duración del tratamiento dependerá de la gravedad de la deficiencia del factor VIII, el lugar y nivel de hemorragia y la condición clínica del paciente. La respuesta al factor VIII puede variar en cada paciente, lográndose niveles diferentes de recuperación y demostrando diferentes vidas medias. Las dosis administradas se deben titular de acuerdo con la respuesta clínica del paciente. En presencia de un inhibidor, es posible que se necesiten dosis mayores o tratamientos específicos apropiados. No se ha evaluado en estudios clínicos el ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia renal o deterioro hepático.

Xyntha® puede utilizarse en adultos y niños.

El número de unidades de factor VIII administradas se expresa en UI, que corresponden con la norma vigente de la OMS para productos del factor VIII. La actividad plasmática del factor VIII se expresa como un porcentaje (con relación al plasma humano normal) o en Unidades Internacionales (con relación al Estándar Internacional para el factor VIII en el plasma).

Una Unidad Internacional (UI) de la actividad del factor VIII corresponde aproximadamente a la cantidad de factor VIII en un ml de plasma humano normal. El cálculo de la dosis requerida de factor VIII se basa en el hallazgo empírico de que, en promedio, una (1) UI de factor VIII por kg de peso corporal aumenta la actividad plasmática del factor VIII en 2 UI/dL. La dosis requerida se determina utilizando la siguiente fórmula:

Unidades requeridas = peso corporal (kg) x aumento deseado del factor VIII (% del valor normal o UI/dL) x 0,5 (UI/kg por UI/dL)

La potencia especificada en la etiqueta de Xyntha® se basa en el ensayo de sustrato cromogénico de la Farmacopea Europea que se utiliza para calibrar el estándar de potencia en el proceso de fabricación de Wyeth utilizando un ensayo de coagulación de

Acta No. 16 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

una fase. Este método de asignación de potencia está diseñado para armonizar Xyntha® con el control clínico que utiliza un ensayo de coagulación de una fase. Con los productos del factor VIII recombinante, los controles clínicos que utilizan el ensayo cromogénico normalmente obtienen resultados que son mayores a los resultados obtenidos con el ensayo de coagulación de una fase.

Los datos clínicos respaldan la utilización del ensayo de coagulación de una fase para controlar la terapia con Xyntha®.

Con base en su régimen de tratamiento actual, deberá recomendarse a las personas con hemofilia A que, cuando realicen un viaje, lleven el suministro adecuado del producto del factor VIII para los tratamientos necesarios. Deberá recomendarse a los pacientes consultar con su médico antes de viajar.

Debe considerarse el control preciso de la terapia sustitutiva utilizando un ensayo de la actividad plasmática del factor VIII, particularmente durante intervención quirúrgica.

Posología para Hemorragia y Cirugía

En caso de presentarse los siguientes eventos hemorrágicos, se debe mantener la actividad del factor VIII a los niveles plasmáticos o niveles superiores (en % del valor normal o en UI/dL) establecidos a continuación para el periodo de duración indicado.

| Tipo de Hemorragia                                                                                                                                                | Nivel Requerido del Factor VIII (% o UI/dL) | Frecuencia de las Dosis (h)<br>Duración de la Terapia (d)                                                                                                                                                                            |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Menor hemartrosis temprana, hemorragias de músculos superficiales o tejido blando y hemorragias orales                                                            | 20-40                                       | Repetir cada 12-24 horas de acuerdo con las necesidades hasta que se resuelva. Al menos 1 día, dependiendo de la severidad de la hemorragia.                                                                                         |
| Moderada<br>Hemorragia en los músculos. Traumatismo craneoencefálico leve. Operaciones menores que incluyen extracción de dientes. Hemorragias en la cavidad oral | 30-60                                       | Infusión repetida cada 12-24 horas durante 3-4 días o hasta que la herida cure adecuadamente.<br>Para extracción de dientes podría ser suficiente una única infusión más terapia antifibrinolítica oral dentro de la siguiente hora. |
| Mayor<br>Hemorragia gastrointestinal. Hemorragias intracraneales, intraabdominales o intratorácicas. Fracturas. Operaciones mayores.                              | 60-100                                      | Infusión repetida cada 8-24 horas hasta que la amenaza se resuelva o en caso de cirugía hasta que sane adecuadamente la herida; se continúa con la terapia durante al menos otros 7 días.                                            |

Posología para Profilaxis

Xyntha® se ha administrado profilácticamente en un estudio clínico principal en pacientes adolescentes y adultos con tratamiento previo a una dosis de 30 ± 5 UI/kg suministradas 3 veces a la semana.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Norma Farmacológica: 17.4.0.0.N10,

Así mismo se recomienda aprobar el plan de gestión de riesgos, PGR versión 12.

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.

3.6.20

MABTHERA ROCHE SOLUCIÓN PARA INFUSIÓN 10MG/ML  
MABTHERA CONCENTRADO DE SOLUCIÓN PARA INFUSIÓN  
500mg/50mL

Expediente

: 226777

Radicado

: 20191028861 / 20191172268

Fecha

: 05/09/2019

Interesado

: Productos Roche S.A.

Composición:  
Cada mL de solución contiene 10mg de Rituximab

Forma farmacéutica:  
Solución concentrada para infusión  
Solución inyectable

Indicaciones:  
Linfoma no hodgkiniano:

MabThera i.v./s.c. está indicado para el tratamiento de:

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

Leucemia linfocítica crónica:

MabThera i.v./s.c. en combinación con quimioterapia está indicado en el tratamiento de pacientes con leucemia linfocítica crónica (LLC) que no han recibido previamente tratamiento y LLC recidivante o resistente al tratamiento.

Artritis reumatoide

MabThera i.v. en combinación con metotrexato está indicado en pacientes adultos para:

Acta No. 16 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- el tratamiento de la artritis reumatoide activa de moderada a grave cuando la respuesta a los fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FAME), incluido el metotrexato, haya sido inadecuada;

- el tratamiento de la artritis reumatoide activa de moderada a grave en pacientes con respuesta inadecuada o intolerancia a uno o más inhibidores del factor de necrosis tumoral (TNF).

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

Vasculitis asociada a ANCA (VAA):

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

Contraindicaciones:

MabThera está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida al rituximab, a cualquiera de sus excipientes o a las proteínas murinas.

Precauciones y advertencias:

Advertencias y precauciones generales:

Pacientes con linfoma no hodgkiniano y leucemia linfocítica crónica

Reacciones relacionadas con la infusión/administración

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

☐ Reacciones relacionadas con la infusión de MabThera i.v.:

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

Los pacientes con una cifra elevada ( $>25 \times 10^9/l$ ) de células malignas circulantes o con una gran carga tumoral, como los pacientes con LLC y linfoma de células del manto, que pueden tener mayor riesgo de sufrir reacciones graves relacionadas con la infusión, sólo deben ser

Acta No. 16 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



tratados con extrema precaución. Estos pacientes deben ser vigilados muy estrechamente durante todo el curso de la primera infusión. En estos pacientes, se planteará el uso de una velocidad de infusión reducida durante la primera infusión o la división de la administración en 2 días durante el primer ciclo y en cualquier ciclo ulterior si la cifra de linfocitos sigue siendo  $>25 \times 10^9/l$ .

#### Reacciones de hipersensibilidad y anafilaxia

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

#### Eventos pulmonares:

Entre los eventos pulmonares se encuentran la hipoxia, la infiltración pulmonar y la insuficiencia respiratoria aguda. Algunos de estos eventos han sido precedidos por broncoespasmo y disnea agudos. En algunos casos, los síntomas empeoraron con el tiempo, mientras que en otros se produjo una mejoría inicial seguida por un deterioro clínico. Así pues, los pacientes que sufran eventos pulmonares u otros síntomas graves relacionados con la infusión deben ser vigilados estrechamente hasta que los síntomas se resuelvan por completo. Los pacientes con antecedentes de insuficiencia pulmonar o con infiltración tumoral pulmonar son los que corren mayor riesgo de tener desenlaces desfavorables, por lo que se los tratará con gran precaución. La insuficiencia respiratoria aguda puede acompañarse de eventos como infiltración o edema intersticial pulmonar, que pueden observarse en la radiografía de tórax. El síndrome suele manifestarse 1 o 2 horas después de iniciar la primera infusión. En caso de eventos pulmonares graves, se suspenderá inmediatamente la administración de MabThera y se instaurará tratamiento sintomático intensivo.

#### Lisis tumoral rápida:

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

#### Trastornos cardiovasculares:

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

#### Control del hemograma:

Aunque MabThera en monoterapia no es mielosupresor, se debe actuar con cautela cuando se plantee el tratamiento de pacientes con una cifra de neutrófilos  $<1,5 \times 10^9/l$  o una cifra de



plaquetas  $<75 \times 109/l$ , dado que la experiencia clínica en tales pacientes es limitada. MabThera i.v. se ha usado en pacientes receptores de un autotrasplante de médula ósea, así como en otros grupos de riesgo con posible hipofunción de la médula ósea, sin que indujera mielotoxicidad.

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

Infecciones:

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

Hepatitis B:

Se han notificado casos de reactivación de la hepatitis B, incluidos casos de hepatitis fulminante, algunos de ellos mortales, en sujetos que recibían tratamiento con MabThera i.v., si bien la mayoría de estos sujetos estaban expuestos también a quimioterapia citotóxica. Tanto el estado de la enfermedad subyacente como la quimioterapia citotóxica constituían factores de confusión de los informes.

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

Leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP):

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

Reacciones cutáneas:

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

Vacunación:

No se ha estudiado la seguridad de la inmunización con vacunas de virus vivos después del tratamiento con MabThera i.v./s.c.; no se recomienda la vacunación con vacunas de virus vivos.

Los pacientes tratados con MabThera pueden recibir vacunas de virus no vivos, aunque las tasas de respuesta con estas vacunas pueden ser reducidas. En un estudio no aleatorizado, pacientes con LNH de bajo grado recidivante tratados con MabThera i.v. en monoterapia presentaron, en comparación con sujetos de referencia sanos no tratados, una menor tasa de respuesta a la vacunación con el antígeno de recuerdo del tétanos (16% frente al 81%) y con



el neoantígeno KLH (keyhole limpet hemocyanin [hemocianina de lapa californiana]) (4% frente al 76% en la evaluación de un aumento del título de anticuerpos a más del doble).

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

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

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

Reacciones relacionadas con la infusión:

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

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

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

Reacciones de hipersensibilidad y anafilaxia

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

Trastornos cardiovasculares:



Durante la infusión de MabThera i.v. se puede producir hipotensión arterial, por lo que debe considerarse la conveniencia de retirar la medicación antihipertensora 12 horas antes de la infusión i.v. de MabThera.

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

#### Infecciones:

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

#### Hepatitis B:

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

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

#### Reacciones cutáneas:

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

#### Leucoencefalopatía multifocal progresiva:

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

#### Vacunación:

Acta No. 16 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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

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

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

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

Pacientes con AR sin tratamiento previo con metotrexato

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

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

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

Reacciones adversas:

Ensayos clínicos

Experiencia obtenida en ensayos clínicos de hematología

Formulación intravenosa

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

MabThera i.v. en monoterapia y en la terapia de mantenimiento

Las RA de la tabla siguiente se basan en los datos de estudios con un solo grupo que incluyeron a 356 pacientes con linfoma de bajo grado o folicular que recibieron semanalmente MabThera en monoterapia como tratamiento o retratamiento del LNH. La tabla también contiene RA basadas en datos de 671 pacientes con linfoma folicular que recibieron MabThera como terapia de mantenimiento durante un periodo de hasta 2 años tras la

Acta No. 16 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

respuesta al tratamiento de inducción inicial con CHOP, R-CHOP, R-CVP o R-FCM. Las RA se notificaron hasta 12 meses después de la monoterapia y hasta 1 mes después de la terapia de mantenimiento con MabThera i.v.

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

| Clase de órganos y sistemas                     | Muy frecuente (≥10%)                         | Frecuente (≥1% - <10%)                                                                                                                     | Poco frecuente (≥0,1% - <1%)                                                                 |
|-------------------------------------------------|----------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------|
| Infecciones e infestaciones                     | Infecciones bacterianas, infecciones víricas | Septicemia, neumonía*, infección febril*, herpes zóster*, infección respiratoria*, infecciones micóticas, infecciones de causa desconocida |                                                                                              |
| Trastornos de la sangre y del sistema linfático | Neutropenia, leucopenia                      | Anemia, trombocitopenia                                                                                                                    | Trastornos de la coagulación, anemia aplásica transitoria, anemia hemolítica, linfadenopatía |
| Trastornos del sistema inmunitario              | Angioedema                                   | Hipersensibilidad                                                                                                                          |                                                                                              |
| Trastornos del metabolismo y de la nutrición    |                                              | Hiperglucemia, disminución del peso, edema periférico, edema facial, LDH elevada, hipocalcemia                                             |                                                                                              |
| Trastornos psiquiátricos                        |                                              |                                                                                                                                            | Depresión, nerviosismo                                                                       |
| Trastornos del sistema nervioso                 |                                              | Parestesias, hipoestesia, agitación, insomnio, vasodilatación, mareos, ansiedad                                                            | Disgeusia                                                                                    |
| Trastornos oculares                             |                                              | Trastorno de la lagrimación, conjuntivitis                                                                                                 |                                                                                              |
| Trastornos del oído y del laberinto             |                                              | Acúfenos, otalgia                                                                                                                          |                                                                                              |

| Clase de órganos y sistemas                                       | Muy frecuente (≥10%)                   | Frecuente (≥1% - <10%)                                                                                               | Poco frecuente (≥0,1% - <1%)                                                                                                                       |
|-------------------------------------------------------------------|----------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Trastornos cardíacos                                              |                                        | Infarto de miocardio*, arritmia, fibrilación auricular*, taquicardia, trastorno cardíaco*                            | Insuficiencia ventricular izquierda*, taquicardia supraventricular*, taquicardia ventricular*, angina de pecho*, isquemia miocárdica*, bradicardia |
| Trastornos vasculares                                             |                                        | Hipertensión arterial, hipotensión ortostática, hipotensión arterial                                                 |                                                                                                                                                    |
| Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos               |                                        | Broncoespasmo, enfermedad respiratoria, dolor torácico, disnea, tos, rinitis                                         | Asma, bronquiolitis obliterante, trastorno pulmonar, hipoxia                                                                                       |
| Trastornos gastrointestinales                                     | Náuseas                                | Vómitos, diarrea, dolor abdominal, disfagia, estomatitis, estreñimiento, dispepsia, anorexia, irritación de garganta | Distensión abdominal                                                                                                                               |
| Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo                     | Prurito, exantema                      | Urticaria, alopecia*, sudación, sudores nocturnos                                                                    |                                                                                                                                                    |
| Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo            |                                        | Hipertonía, mialgias, artralgia, dolor de espalda, dolor de cuello, dolor                                            |                                                                                                                                                    |
| Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración | Fiebre, escalofríos, astenia, cefalea  | Dolor tumoral, rubefacción, malestar general, síndromeseudogripal                                                    | Dolor en el lugar de la infusión                                                                                                                   |
| Exploraciones complementarias                                     | Disminución de la concentración de IgG |                                                                                                                      |                                                                                                                                                    |

La frecuencia de cada término se basó en reacciones de todos los grados (de leve a grave), salvo los términos marcados con «+», en los que el recuento se basó sólo en las reacciones graves (grado ≥3 según los Criterios Comunes de Toxicidad del Instituto Nacional del Cáncer [NCI]). Sólo se indica la frecuencia más alta observada en los estudios.

MabThera i.v. en combinación con quimioterapia en el LNH y la LLC

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

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

| Clase de órganos y sistemas                                             | Muy frecuente<br>(≥10%)                                              | Frecuente<br>(≥1% - <10%)                   |
|-------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------|
| Infecciones e infestaciones                                             | Bronquitis                                                           | Bronquitis aguda, sinusitis<br>hepatitis B* |
| Trastornos de la sangre y del<br>sistema linfático                      | Neutropenia <sup>#</sup> ,<br>neutropenia febril,<br>trombocitopenia | Pancitopenia,<br>granulocitopenia           |
| Trastornos de la piel y del<br>tejido subcutáneo                        | Alopecia                                                             | Trastorno cutáneo                           |
| Trastornos generales y<br>alteraciones en el lugar de<br>administración |                                                                      | Fatiga, tiritona                            |

\* Incluye la reactivación y las infecciones primarias; la frecuencia se basa en un régimen de R-FC en la LLC recidivante o resistente al tratamiento.  
El cálculo de la frecuencia se basó únicamente en las reacciones graves, definidas en ensayos clínicos como de grado ≥3 según los criterios comunes de toxicidad del NCI.  
Sólo se indica la frecuencia más alta observada en cualquiera de los ensayos.  
<sup>#</sup> Instauración prolongada o retardada de la neutropenia después de conducir un ciclo de R-FC en pacientes con LLC sin tratamiento previo o con LLC recidivante o resistente al tratamiento.

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

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

Información adicional sobre determinadas reacciones adversas graves

Formulación intravenosa

Reacciones relacionadas con la administración:

Monoterapia: tratamiento durante 4 semanas

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

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

Se han observado reacciones graves relacionadas con la infusión hasta en el 12% de todos los pacientes en el primer ciclo de tratamiento con MabThera en combinación con quimioterapia. La incidencia de síntomas relacionados con la infusión disminuyó sustancialmente en las infusiones ulteriores, y en el octavo ciclo fue <1%. Se han descrito otras reacciones, como dispepsia, exantema, hipertensión arterial, taquicardia y ciertos rasgos del síndrome de lisis tumoral. También se han notificado casos aislados de infarto de miocardio, fibrilación auricular, edema pulmonar y trombocitopenia aguda reversible.



### Formulación intravenosa

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

En un estudio (U4391g) realizado para caracterizar la seguridad de las infusiones de 90 minutos de MabThera i.v. en pacientes que toleraron bien la primera infusión convencional de MabThera i.v., la incidencia de RRI de grado 3-4 el día de la infusión de MabThera i.v. de 90 minutos del ciclo 2 o el día siguiente fue del 1,1% en los 363 pacientes evaluables (IC 95%: 0,3-2,8%). La incidencia de RRI de grado 3 y 4 en cualquier ciclo (ciclos 2-8) con la infusión de 90 minutos fue del 2,8% (IC 95%: 1,3-5,0%). No se observaron RRI agudas mortales.

### Infecciones

Monoterapia: tratamiento durante 4 semanas

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

Terapia de mantenimiento (LNH) hasta 2 años

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

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

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

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

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

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

### Eventos hemáticos

Monoterapia: tratamiento durante 4 semanas

Acta No. 16 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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

Terapia de mantenimiento (LNH) hasta 2 años

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

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

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

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

Eventos cardiovasculares

Monoterapia: tratamiento durante 4 semanas

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

Terapia de mantenimiento (LNH) hasta 2 años

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

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

En el estudio de R-CHOP, la incidencia de arritmias cardíacas de grado 3 y 4 —sobre todo arritmias supraventriculares del tipo de la taquicardia y el aleteo auricular o la fibrilación auricular— fue mayor en el grupo de R-CHOP (6,9% de los pacientes) que en el grupo de CHOP (1,5% de los pacientes). Todas estas arritmias se presentaron en el contexto de una infusión de MabThera i.v. o se asociaron a factores predisponentes, como fiebre, infección,

Acta No. 16 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



infarto agudo de miocardio o enfermedades respiratorias o cardiovasculares preexistentes (v. 2.4 Advertencias y precauciones). No se observaron diferencias entre los grupos de R-CHOP y CHOP en la incidencia de otros eventos cardíacos de grado 3 y 4, como insuficiencia cardíaca, miocardiopatía o manifestaciones de arteriopatía coronaria.

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

#### Concentraciones de IgG

##### Terapia de mantenimiento (LNH) hasta 2 años

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

#### Eventos nerviosos

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

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

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

#### Subpoblaciones

##### Monoterapia: tratamiento durante 4 semanas

##### Pacientes ancianos ( $\geq 65$ años):

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

##### Tratamiento de combinación

##### Pacientes ancianos ( $\geq 65$ años):

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

##### Pacientes con gran masa tumoral:

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

Acta No. 16 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

Retratamiento con monoterapia:

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

Experiencia en los ensayos clínicos en la artritis reumatoide

Formulación intravenosa

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

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

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

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

| Clase de órganos y sistemas                                                                              | Muy frecuente                                                 | Frecuente                                                                                                                                                                                                                                                                 |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Infecciones e infestaciones                                                                              | Infección de las vías respiratorias altas, infección urinaria | Bronquitis, sinusitis, gastroenteritis, tiña de los pies                                                                                                                                                                                                                  |
| Trastornos del sistema inmunitario/<br>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración | Reacciones relacionadas con la infusión                       | Reacciones relacionadas con la infusión*: hipertensión arterial, náuseas, exantema, pirexia, prurito, urticaria, irritación de garganta, sofocos, hipotensión arterial, rinitis, escalofríos intensos, taquicardia, fatiga, dolor bucofaringeo, edema periférico, eritema |
| Trastornos del metabolismo y de la nutrición                                                             |                                                               | Hipercolesterolemia                                                                                                                                                                                                                                                       |

| Clase de órganos y sistemas                            | Muy frecuente | Frecuente                                                                                          |
|--------------------------------------------------------|---------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Trastornos del sistema nervioso                        | Cefalea       | Parestesias, migraña, mareos, ciática                                                              |
| Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo          |               | Alopecia                                                                                           |
| Trastornos psiquiátricos                               |               | Depresión, ansiedad                                                                                |
| Trastornos gastrointestinales                          |               | Dispepsia, diarrea, reflujo gastroesofágico, úlcera bucal, dolor en la región superior del abdomen |
| Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo |               | Artralgia y dolor musculoesquelético, artrosis, bursitis                                           |

† Esta tabla incluye todos los eventos con una diferencia de incidencia  $\geq 2\%$  en el grupo de MabThera en comparación con el placebo.  
\* Además, entre los eventos médicamente significativos notificados como infrecuentemente asociados a RRI se encuentran los siguientes: edema generalizado, broncoespasmo, sibilancias, edema laríngeo, edema angioneurótico, prurito generalizado, anafilaxia, reacción anafilactoide.

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

Múltiples ciclos:

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

Información adicional sobre determinadas reacciones adversas

Reacciones relacionadas con la infusión:

En los estudios clínicos en la AR, las RA más frecuentes tras la administración de MabThera i.v. fueron las RRI. De los 3.095 pacientes tratados con MabThera i.v., 1.077 (35%) presentaron al menos una RRI. La inmensa mayoría de las RRI fueron de grado 1-2 según los criterios NCI-CTC. En los estudios clínicos,  $<1\%$  (14 de 3.095) de los pacientes con AR que habían recibido una infusión de MabThera i.v., en cualquier dosis, sufrieron una RRI grave. No hubo ninguna RRI de grado 4 según los criterios NCI-CTC ni ningún fallecimiento por RRI en los estudios clínicos. La proporción de eventos de grado 3 según los criterios NCI-CTC y de RRI que implicaron la retirada disminuyó en cada ciclo, y fue raro que se produjeran del ciclo 3 en adelante.

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

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

Infecciones:

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

Neoplasias malignas:

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

Experiencia en ensayos clínicos en vasculitis asociada a ANCA.

Formulación intravenosa

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

Todas las RA enumeradas en la tabla 4 fueron eventos adversos con una incidencia  $\geq 10\%$  en el grupo tratado con MabThera i.v. Las RA de la tabla 4 fueron muy frecuentes (frecuencia  $\geq 1/10$ ).

Tabla 4 Incidencia de RA muy frecuentes ( $\geq 10\%$ ) en pacientes con VAA tratados con MabThera i.v. en el estudio clínico hasta el mes 6\*

| Reacciones adversas                                               | Rituximab<br>n = 99 | Ciclofosfamida<br>n = 98 |
|-------------------------------------------------------------------|---------------------|--------------------------|
| Infecciones e infestaciones                                       |                     |                          |
| Infecciones*                                                      | 61 (61,6%)          | 46 (46,9%)               |
| Trastornos gastrointestinales                                     |                     |                          |
| Náuseas                                                           | 18 (18,2%)          | 20 (20,4%)               |
| Diarrea                                                           | 17 (17,2%)          | 12 (12,2%)               |
| Trastornos del sistema nervioso                                   |                     |                          |
| Cefalea                                                           | 17 (17,2%)          | 19 (19,4%)               |
| Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo            |                     |                          |
| Espasmos musculares                                               | 17 (17,2%)          | 15 (15,3%)               |
| Artralgias                                                        | 13 (13,1%)          | 9 (9,2%)                 |
| Trastornos de la sangre y del sistema linfático                   |                     |                          |
| Anemia                                                            | 16 (16,2%)          | 20 (20,4%)               |
| Leucopenia                                                        | 10 (10,1%)          | 26 (26,5%)               |
| Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración |                     |                          |
| Edema periférico                                                  | 16 (16,2%)          | 6 (6,1%)                 |
| Fatiga                                                            | 13 (13,1%)          | 21 (21,4%)               |
| Trastornos psiquiátricos                                          |                     |                          |
| Insomnio                                                          | 14 (14,1%)          | 12 (12,2%)               |
| Exploraciones complementarias                                     |                     |                          |
| ALT elevada                                                       | 13 (13,1%)          | 15 (15,3%)               |
| Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos               |                     |                          |
| Tos                                                               | 13 (13,1%)          | 11 (11,2%)               |
| Epistaxis                                                         | 11 (11,1%)          | 6 (6,1%)                 |
| Disnea                                                            | 10 (10,1%)          | 11 (11,2%)               |

| Reacciones adversas                                  | Rituximab<br>n = 99 | Ciclofosfamida<br>n = 98 |
|------------------------------------------------------|---------------------|--------------------------|
| Trastornos vasculares                                |                     |                          |
| Hipertensión arterial                                | 12 (12,1%)          | 5 (5,1%)                 |
| Trastornos del sistema inmunitario                   |                     |                          |
| Reacciones relacionadas con la infusión <sup>b</sup> | 12 (12,1%)          | 11 (11,2%)               |
| Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo        |                     |                          |
| Exantema                                             | 10 (10,1%)          | 17 (17,3%)               |

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

<sup>a</sup> Las infecciones más frecuentes en el grupo del rituximab fueron las infecciones de las vías respiratorias altas, las infecciones urinarias y el herpes zóster.

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

Información adicional sobre determinadas reacciones adversas

Reacciones relacionadas con la infusión:

Acta No. 16 de 2019 SEMNNIMB  
 EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
 ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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

#### Infecciones:

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

#### Neoplasias malignas:

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

#### Alteraciones analíticas

##### Formulación intravenosa

##### Pacientes con artritis reumatoide

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

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

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

##### Pacientes con vasculitis asociada a ANCA

Se ha observado hipogammaglobulinemia (IgA, IgG o IgM por debajo del límite inferior de la normalidad) en pacientes con GPA o PAM tratados con MabThera i.v. Al cabo de 6 meses, el 27%, 58% y 51% de los pacientes del grupo del MabThera i.v. con valores iniciales normales de inmunoglobulinas presentaban cifras bajas de IgA, IgG e IgM, respectivamente, en comparación con el 25%, 50% y 46% en el grupo de la ciclofosfamida. En los pacientes con



cifras bajas de IgA, IgG o IgM no aumentó la tasa de infecciones en general ni de infecciones graves.

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

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

#### Interacciones:

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

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

La coadministración de metotrexato no tuvo ningún efecto en la farmacocinética de MabThera i.v. en los pacientes con AR.

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

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

Vía de administración: Intravenosa

#### Dosificación y Grupo etario: Instrucciones generales

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

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.

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).

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

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. 16 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.

Dosis habitual

Formulación intravenosa

Tratamiento inicial:

Monoterapia por vía intravenosa

La dosis recomendada de MabThera i.v. como monoterapia en pacientes adultos es de 375 mg/m<sup>2</sup> 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/m<sup>2</sup> de superficie corporal por ciclo, durante un total de:

8 ciclos de R i.v. CVP (21 días/ciclo);

8 ciclos de R i.v. MCP (28 días/ciclo);

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

6 ciclos de R i.v. CHVP-interferón (21 días/ciclo).

Infusiones intravenosas posteriores alternativas de 90 minutos:

Los pacientes que no sufran ningún evento adverso de grado 3 o 4 relacionado con la infusión en el ciclo 1 pueden recibir una infusión alternativa de 90 minutos en el ciclo 2. La infusión alternativa puede iniciarse a una velocidad de administración del 20% de la dosis total en los 30 primeros minutos y el 80% restante en los 60 minutos siguientes, con un 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 régimen de tratamiento (hasta el ciclo 6 o el ciclo 8). Los pacientes que padezcan una enfermedad cardiovascular clínicamente significativa o cuya cifra de linfocitos circulantes sea >5.000/mm<sup>3</sup> 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<sup>2</sup> de superficie corporal, administrada en infusión i.v. 1 vez por semana durante 4 semanas.

Acta No. 16 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



#### 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<sup>2</sup> 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<sup>2</sup> de superficie corporal una vez cada 3 meses hasta la progresión de la enfermedad o durante un periodo máximo de 2 años (8 infusiones en total).

#### Linfoma no hodgkiniano difuso de linfocitos B grandes:

##### Formulación intravenosa

En pacientes con linfoma no hodgkiniano difuso de linfocitos B grandes, MabThera i.v. debe usarse en combinación con el régimen de quimioterapia CHOP (ciclofosfamida, doxorubicina, prednisona y vincristina). La dosis recomendada de MabThera i.v. es de 375 mg/m<sup>2</sup> 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 régimen de tratamiento (hasta el ciclo 6 o el ciclo 8). Los pacientes que padezcan una enfermedad cardiovascular clínicamente significativa o cuya cifra de linfocitos circulantes sea >5.000/mm<sup>3</sup> antes del ciclo 2 no deben recibir la infusión de 90 minutos.

#### Leucemia linfocítica crónica

##### Formulaciones intravenosa

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 ×10<sup>9</sup>/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 citocinas.

#### Artritis reumatoide (AR):

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

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 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):

La dosis recomendada de MabThera i.v. para el tratamiento de la VAA es de 375 mg/m<sup>2</sup> de superficie corporal, administrados en infusión i.v. 1 vez por semana durante 4 semanas.

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

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

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. 2019007870 emitido mediante Acta No. 07 de 2019 SEMNNIMB, numeral 3.6.1, 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 CDS 28.0 de Julio de 2016, aprobado mediante Resolución 2018041348 de 26-Sep-2018 y Resolución 2018049769 de 16-Nov-2018 allegado mediante radicado No. 20191028861
- Información para prescribir versión CDS 28.0 de Julio de 2016, aprobado mediante Resolución 2018041348 de 26-Sep-2018 y Resolución 2018049769 de 16-Nov-2018 allegado mediante radicado No. 20191028861

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada por el interesado y dado que presentó respuesta satisfactoria a los requerimientos emitidos en el Acta No. 07 de 2019 SEMNNIMB, numeral 3.6.1, 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:

Acta No. 16 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



**Composición:**

Cada mL de solución contiene 10mg de Rituximab

**Forma farmacéutica:**

Solución concentrada para infusión

Solución inyectable

**Indicaciones:**

Linfoma no hodgkiniano:

MabThera I.V./S.C. está indicado para el tratamiento de:

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

**Leucemia linfocítica crónica:**

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

**Artritis reumatoide**

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

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

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

**Vasculitis asociada a ANCA (VAA):**

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

**Contraindicaciones:**

MabThera está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida al rituximab, a cualquiera de sus excipientes o a las proteínas murinas.

**Precauciones y advertencias:**

**Advertencias y precauciones generales:**

Acta No. 16 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



## **Pacientes con linfoma no hodgkiniano y leucemia linfocítica crónica**

### **Reacciones relacionadas con la infusión/administración**

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

#### **□ Reacciones relacionadas con la infusión de MabThera I.V.:**

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

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

### **Reacciones de hipersensibilidad y anafilaxia**

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

#### **Eventos pulmonares:**

Entre los eventos pulmonares se encuentran la hipoxia, la infiltración pulmonar y la insuficiencia respiratoria aguda. Algunos de estos eventos han sido precedidos por broncoespasmo y disnea agudos. En algunos casos, los síntomas empeoraron con el tiempo, mientras que en otros se produjo una mejoría inicial seguida por un deterioro clínico. Así pues, los pacientes que sufran eventos pulmonares u otros síntomas graves relacionados con la infusión deben ser vigilados estrechamente hasta que los síntomas se resuelvan por completo. Los pacientes con antecedentes de insuficiencia pulmonar o con infiltración tumoral pulmonar son los que corren mayor riesgo de tener desenlaces desfavorables, por lo que se los tratará con gran precaución. La

Acta No. 16 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



insuficiencia respiratoria aguda puede acompañarse de eventos como infiltración o edema intersticial pulmonar, que pueden observarse en la radiografía de tórax. El síndrome suele manifestarse 1 o 2 horas después de iniciar la primera infusión. En caso de eventos pulmonares graves, se suspenderá inmediatamente la administración de MabThera y se instaurará tratamiento sintomático intensivo.

#### **Lisis tumoral rápida:**

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

#### **Trastornos cardiovasculares:**

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

#### **Control del hemograma:**

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

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

#### **Infecciones:**

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

#### **Hepatitis B:**

Se han notificado casos de reactivación de la hepatitis B, incluidos casos de hepatitis fulminante, algunos de ellos mortales, en sujetos que recibían tratamiento con MabThera i.v., si bien la mayoría de estos sujetos estaban expuestos también a quimioterapia citotóxica. Tanto el estado de la enfermedad subyacente como la quimioterapia citotóxica constituían factores de confusión de los informes.

Acta No. 16 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 MabThera, se deben realizar a todos los pacientes pruebas de detección del virus de la hepatitis B (VHB). Como mínimo se debe determinar el estado del paciente respecto al antígeno de superficie del virus de la hepatitis B (HBsAg) y respecto al anticuerpo contra el antígeno nuclear del virus de la hepatitis B (HBcAb). A estos se pueden añadir otros marcadores apropiados conforme a las pautas locales. No se debe tratar con MabThera a los pacientes con hepatitis B activa. Los pacientes con resultados positivos en las pruebas serológicas de la hepatitis B deben consultar a expertos en hepatopatías antes de iniciar el tratamiento; por otra parte, se los debe controlar y tratar conforme a las pautas médicas locales para prevenir la reactivación de la hepatitis B.

#### **Leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP):**

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

#### **Reacciones cutáneas:**

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

#### **Vacunación:**

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

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

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

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

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

#### **Reacciones relacionadas con la infusión:**

MabThera I.V. se asocia a reacciones relacionadas con la infusión (RRI), que pueden relacionarse con la liberación de citocinas y de otros mediadores químicos. Antes de cada infusión de MabThera I.V. se administrará siempre premedicación con un analgésico/antipirético y un antihistamínico. En los pacientes con AR, la premedicación

Acta No. 16 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



con glucocorticoides debe administrarse antes de cada infusión de MabThera I.V., a fin de reducir la frecuencia y la gravedad de las reacciones relacionadas con la infusión.

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

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

#### Reacciones de hipersensibilidad y anafilaxia

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

#### Trastornos cardiovasculares:

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

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

#### Infecciones:

Considerando el mecanismo de acción de MabThera y sabiendo que los linfocitos B desempeñan una función importante en el mantenimiento de la respuesta inmunitaria normal, los pacientes pueden correr mayor riesgo de infecciones después del tratamiento con MabThera I.V.. MabThera I.V. no debe administrarse a pacientes con infección activa o inmunodeficiencia grave (por ejemplo: en caso de cifras muy bajas de linfocitos CD4 o CD8). Los médicos deben ser cautos cuando consideren la posibilidad de administrar MabThera I.V. a pacientes con antecedentes de infecciones recidivantes o crónicas o con enfermedades de fondo que puedan aumentar su predisposición a contraer infecciones graves. A los pacientes que sufran una infección

Acta No. 16 de 2019 SEMNNMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



después del tratamiento con MabThera I.V. se los someterá a una pronta evaluación y se les administrará el tratamiento adecuado.

#### **Hepatitis B:**

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

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

#### **Reacciones cutáneas:**

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

#### **Leucoencefalopatía multifocal progresiva:**

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

#### **Vacunación:**

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

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

En un estudio aleatorizado, los pacientes con AR tratados con MabThera I.V. y metotrexato tuvieron, en comparación con los pacientes que sólo recibieron metotrexato, tasas de respuesta comparables al antígeno de recuerdo del tétanos (39% frente al 42%), menores tasas de respuesta a la vacuna antineumocócica de polisacáridos (43% frente al 82% a 2 serotipos neumocócicos por lo menos) y al

Acta No. 16 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

neoantígeno KLH (34% frente al 80%) cuando se administraron al menos 6 meses después de MabThera I.V. Si fuera preciso utilizar vacunas elaboradas con virus no vivos durante el tratamiento con MabThera I.V., su aplicación debería finalizar al menos 4 semanas antes de empezar el siguiente ciclo de MabThera I.V.

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

**Pacientes con AR sin tratamiento previo con metotrexato**

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

**Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas**

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

**Reacciones adversas:  
Ensayos clínicos**

**Experiencia obtenida en ensayos clínicos de hematooncología**

**Formulación intravenosa**

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

**MabThera I.V. en monoterapia y en la terapia de mantenimiento**

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

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

| Clase de órganos y sistemas                     | Muy frecuente (≥10%)                         | Frecuente (≥1% - <10%)                                                                                                                     | Poco frecuente (≥0,1% - <1%)                                                                 |
|-------------------------------------------------|----------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------|
| Infecciones e infestaciones                     | Infecciones bacterianas, infecciones víricas | Septicemia, neumonía*, infección febril*, herpes zóster*, infección respiratoria*, infecciones micóticas, infecciones de causa desconocida |                                                                                              |
| Trastornos de la sangre y del sistema linfático | Neutropenia, leucopenia                      | Anemia, trombocitopenia                                                                                                                    | Trastornos de la coagulación, anemia aplásica transitoria, anemia hemolítica, linfadenopatía |
| Trastornos del sistema inmunitario              | Angioedema                                   | Hipersensibilidad                                                                                                                          |                                                                                              |
| Trastornos del metabolismo y de la nutrición    |                                              | Hiperglucemia, disminución del peso, edema periférico, edema facial, LDH elevada, hipocalcemia                                             |                                                                                              |
| Trastornos psiquiátricos                        |                                              |                                                                                                                                            | Depresión, nerviosismo                                                                       |
| Trastornos del sistema nervioso                 |                                              | Parestesias, hipoestesia, agitación, insomnio, vasodilatación, mareos, ansiedad                                                            | Disgeusia                                                                                    |
| Trastornos oculares                             |                                              | Trastorno de la lagrimación, conjuntivitis                                                                                                 |                                                                                              |
| Trastornos del oído y del laberinto             |                                              | Acúfenos, otalgia                                                                                                                          |                                                                                              |

| Clase de<br>órganos y<br>sistemas                                             | Muy frecuente<br>(≥10%)                      | Frecuente<br>(≥1% - <10%)                                                                                                        | Poco frecuente<br>(≥0,1% - <1%)                                                                                                                                               |
|-------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Trastornos<br>cardíacos                                                       |                                              | Infarto de miocardio*,<br>arritmia, fibrilación<br>auricular*, taquicardia,<br>trastorno cardíaco*                               | Insuficiencia<br>ventricular<br>izquierda*,<br>taquicardia<br>supraventricular*,<br>taquicardia<br>ventricular*, angina<br>de pecho*, isquemia<br>miocárdica*,<br>bradicardia |
| Trastornos<br>vasculares                                                      |                                              | Hipertensión arterial,<br>hipotensión ortostática,<br>hipotensión arterial                                                       |                                                                                                                                                                               |
| Trastornos<br>respiratorios,<br>torácicos y<br>mediastínicos                  |                                              | Broncoespasmo,<br>enfermedad respiratoria,<br>dolor torácico, disnea, tos,<br>rinitis                                            | Asma, bronquiolitis<br>obliterante,<br>trastorno pulmonar,<br>hipoxia                                                                                                         |
| Trastornos<br>gastrointestinales                                              | Náuseas                                      | Vómitos, diarrea, dolor<br>abdominal, disfagia,<br>estomatitis, estreñimiento,<br>dispepsia, anorexia,<br>irritación de garganta | Distensión<br>abdominal                                                                                                                                                       |
| Trastornos de la<br>piel y del tejido<br>subcutáneo                           | Prurito,<br>exantema                         | Urticaria , alopecia*,<br>sudación, sudores<br>nocturnos                                                                         |                                                                                                                                                                               |
| Trastornos<br>musculoesquelé-<br>ticos y del tejido<br>conjuntivo             |                                              | Hipertonía, mialgias,<br>artralgia, dolor de espalda,<br>dolor de cuello, dolor                                                  |                                                                                                                                                                               |
| Trastornos<br>generales y<br>alteraciones en<br>el lugar de<br>administración | Fiebre,<br>escalofríos,<br>astenia, cefalea  | Dolor tumoral, rubefacción,<br>malestar general, síndrome<br>seudogripal                                                         | Dolor en el lugar de<br>la infusión                                                                                                                                           |
| Exploraciones<br>complementarias                                              | Disminución de<br>la concentración<br>de IgG |                                                                                                                                  |                                                                                                                                                                               |

La frecuencia de cada término se basó en reacciones de todos los grados (de leve a grave), salvo los términos marcados con «+», en los que el recuento se basó sólo en las reacciones graves (grado ≥3 según los Criterios Comunes de Toxicidad del Instituto Nacional del Cáncer [NCI]). Sólo se indica la frecuencia más alta observada en los estudios.

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

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

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

| Clase de órganos y sistemas                                             | Muy frecuente<br>(≥10%)                                              | Frecuente<br>(≥1% - <10%)                   |
|-------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------|
| Infecciones e infestaciones                                             | Bronquitis                                                           | Bronquitis aguda, sinusitis<br>hepatitis B* |
| Trastornos de la sangre y del<br>sistema linfático                      | Neutropenia <sup>#</sup> ,<br>neutropenia febril,<br>trombocitopenia | Pancitopenia,<br>granulocitopenia           |
| Trastornos de la piel y del<br>tejido subcutáneo                        | Alopecia                                                             | Trastorno cutáneo                           |
| Trastornos generales y<br>alteraciones en el lugar de<br>administración |                                                                      | Fatiga, tiritona                            |

\* Incluye la reactivación y las infecciones primarias; la frecuencia se basa en un régimen de R-FC en la LLC recidivante o resistente al tratamiento.  
El cálculo de la frecuencia se basó únicamente en las reacciones graves, definidas en ensayos clínicos como de grado ≥3 según los criterios comunes de toxicidad del NCI.  
Sólo se indica la frecuencia más alta observada en cualquiera de los ensayos.  
<sup>#</sup> Instauración prolongada o retardada de la neutropenia después de conducir un ciclo de R-FC en pacientes con LLC sin tratamiento previo o con LLC recidivante o resistente al tratamiento.

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

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

Información adicional sobre determinadas reacciones adversas graves

Formulación intravenosa

Reacciones relacionadas con la administración:

Monoterapia: tratamiento durante 4 semanas

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

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

Se han observado reacciones graves relacionadas con la infusión hasta en el 12% de todos los pacientes en el primer ciclo de tratamiento con MabThera en combinación con quimioterapia. La incidencia de síntomas relacionados con la infusión disminuyó sustancialmente en las infusiones ulteriores, y en el octavo ciclo fue <1%. Se han descrito otras reacciones, como dispepsia, exantema, hipertensión arterial, taquicardia y ciertos rasgos del síndrome de lisis tumoral. También se han notificado casos aislados de infarto de miocardio, fibrilación auricular, edema pulmonar y trombocitopenia aguda reversible.

Acta No. 16 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



## Formulación intravenosa

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

En un estudio (U4391g) realizado para caracterizar la seguridad de las infusiones de 90 minutos de MabThera I.V. en pacientes que toleraron bien la primera infusión convencional de MabThera I.V., la incidencia de RRI de grado 3-4 el día de la infusión de MabThera I.V. de 90 minutos del ciclo 2 o el día siguiente fue del 1,1% en los 363 pacientes evaluables (IC 95%: 0,3-2,8%). La incidencia de RRI de grado 3 y 4 en cualquier ciclo (ciclos 2-8) con la infusión de 90 minutos fue del 2,8% (IC 95%: 1,3-5,0%). No se observaron RRI agudas mortales.

## Infecciones

Monoterapia: tratamiento durante 4 semanas

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

Terapia de mantenimiento (LNH) hasta 2 años

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

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

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

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

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



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

#### Eventos hemáticos

**Monoterapia: tratamiento durante 4 semanas**

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

**Terapia de mantenimiento (LNH) hasta 2 años**

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

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

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

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

#### Eventos cardiovasculares

**Monoterapia: tratamiento durante 4 semanas**

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

**Terapia de mantenimiento (LNH) hasta 2 años**

La incidencia de trastornos cardíacos de grado 3 y 4 fue comparable en los dos grupos de tratamiento. Se registraron eventos cardíacos como eventos adversos graves en <1% de los pacientes del grupo de observación y en el 3% de los pacientes tratados

Acta No. 16 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



con MabThera I.V.: fibrilación auricular (1%), infarto de miocardio (1%), insuficiencia ventricular izquierda (<1%), isquemia miocárdica (<1%).

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

En el estudio de R-CHOP, la incidencia de arritmias cardíacas de grado 3 y 4 —sobre todo arritmias supraventriculares del tipo de la taquicardia y el aleteo auricular o la fibrilación auricular— fue mayor en el grupo de R-CHOP (6,9% de los pacientes) que en el grupo de CHOP (1,5% de los pacientes). Todas estas arritmias se presentaron en el contexto de una infusión de MabThera I.V. o se asociaron a factores predisponentes, como fiebre, infección, infarto agudo de miocardio o enfermedades respiratorias o cardiovasculares preexistentes (v. 2.4 Advertencias y precauciones). No se observaron diferencias entre los grupos de R-CHOP y CHOP en la incidencia de otros eventos cardíacos de grado 3 y 4, como insuficiencia cardíaca, miocardiopatía o manifestaciones de arteriopatía coronaria.

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

### Concentraciones de IgG

Terapia de mantenimiento (LNH) hasta 2 años

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

### Eventos nerviosos

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

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

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

### Subpoblaciones

Monoterapia: tratamiento durante 4 semanas

Pacientes ancianos (≥65 años):

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

Tratamiento de combinación

Acta No. 16 de 2019 SEMNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

**Pacientes ancianos (≥65 años):**

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

**Pacientes con gran masa tumoral:**

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

**Retratamiento con monoterapia:**

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

**Experiencia en los ensayos clínicos en la artritis reumatoide**

**Formulación intravenosa**

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

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

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

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

| Clase de órganos y sistemas                                                                              | Muy frecuente                                                 | Frecuente                                                                                                                                                                                                                                                                 |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Infecciones e infestaciones                                                                              | Infección de las vías respiratorias altas, infección urinaria | Bronquitis, sinusitis, gastroenteritis, tiña de los pies                                                                                                                                                                                                                  |
| Trastornos del sistema inmunitario/<br>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración | Reacciones relacionadas con la infusión                       | Reacciones relacionadas con la infusión*: hipertensión arterial, náuseas, exantema, pirexia, prurito, urticaria, irritación de garganta, sofocos, hipotensión arterial, rinitis, escalofríos intensos, taquicardia, fatiga, dolor bucofaríngeo, edema periférico, eritema |
| Trastornos del metabolismo y de la nutrición                                                             |                                                               | Hipercolesterolemia                                                                                                                                                                                                                                                       |

| Clase de órganos y sistemas                            | Muy frecuente | Frecuente                                                                                          |
|--------------------------------------------------------|---------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Trastornos del sistema nervioso                        | Cefalea       | Parestesias, migraña, mareos, ciática                                                              |
| Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo          |               | Alopecia                                                                                           |
| Trastornos psiquiátricos                               |               | Depresión, ansiedad                                                                                |
| Trastornos gastrointestinales                          |               | Dispepsia, diarrea, reflujo gastroesofágico, úlcera bucal, dolor en la región superior del abdomen |
| Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo |               | Artralgia y dolor musculoesquelético, artrosis, bursitis                                           |

† Esta tabla incluye todos los eventos con una diferencia de incidencia ≥2% en el grupo de MabThera en comparación con el placebo.  
\* Además, entre los eventos médicamente significativos notificados como infrecuentemente asociados a RRI se encuentran los siguientes: edema generalizado, broncoespasmo, sibilancias, edema laríngeo, edema angioneurótico, prurito generalizado, anafilaxia, reacción anafilactoide.

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

Múltiples ciclos:

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

Información adicional sobre determinadas reacciones adversas

Reacciones relacionadas con la infusión:

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

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

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

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

**Infecciones:**

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

**Neoplasias malignas:**

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

**Experiencia en ensayos clínicos en vasculitis asociada a ANCA.**

**Formulación intravenosa**

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

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

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

| Reacciones adversas                                               | Rituximab<br>n = 99 | Ciclofosfamida<br>n = 98 |
|-------------------------------------------------------------------|---------------------|--------------------------|
| Infecciones e infestaciones                                       |                     |                          |
| Infecciones*                                                      | 61 (61,6%)          | 46 (46,9%)               |
| Trastornos gastrointestinales                                     |                     |                          |
| Náuseas                                                           | 18 (18,2%)          | 20 (20,4%)               |
| Diarrea                                                           | 17 (17,2%)          | 12 (12,2%)               |
| Trastornos del sistema nervioso                                   |                     |                          |
| Cefalea                                                           | 17 (17,2%)          | 19 (19,4%)               |
| Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo            |                     |                          |
| Espasmos musculares                                               | 17 (17,2%)          | 15 (15,3%)               |
| Artralgias                                                        | 13 (13,1%)          | 9 (9,2%)                 |
| Trastornos de la sangre y del sistema linfático                   |                     |                          |
| Anemia                                                            | 16 (16,2%)          | 20 (20,4%)               |
| Leucopenia                                                        | 10 (10,1%)          | 26 (26,5%)               |
| Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración |                     |                          |
| Edema periférico                                                  | 16 (16,2%)          | 6 (6,1%)                 |
| Fatiga                                                            | 13 (13,1%)          | 21 (21,4%)               |
| Trastornos psiquiátricos                                          |                     |                          |
| Insomnio                                                          | 14 (14,1%)          | 12 (12,2%)               |
| Exploraciones complementarias                                     |                     |                          |
| ALT elevada                                                       | 13 (13,1%)          | 15 (15,3%)               |
| Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos               |                     |                          |
| Tos                                                               | 13 (13,1%)          | 11 (11,2%)               |
| Epistaxis                                                         | 11 (11,1%)          | 6 (6,1%)                 |
| Disnea                                                            | 10 (10,1%)          | 11 (11,2%)               |

| Reacciones adversas                                  | Rituximab<br>n = 99 | Ciclofosfamida<br>n = 98 |
|------------------------------------------------------|---------------------|--------------------------|
| Trastornos vasculares                                |                     |                          |
| Hipertensión arterial                                | 12 (12,1%)          | 5 (5,1%)                 |
| Trastornos del sistema inmunitario                   |                     |                          |
| Reacciones relacionadas con la infusión <sup>b</sup> | 12 (12,1%)          | 11 (11,2%)               |
| Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo        |                     |                          |
| Exantema                                             | 10 (10,1%)          | 17 (17,3%)               |

\* El diseño del estudio permitía el cambio de tratamiento o tratamiento según el criterio del médico, y 13 pacientes de cada grupo recibieron un segundo tratamiento durante el periodo de estudio de 6 meses.  
\* Las infecciones más frecuentes en el grupo del rituximab fueron las infecciones de las vías respiratorias altas, las infecciones urinarias y el herpes zóster.  
<sup>b</sup> Los términos notificados más frecuentemente en el grupo del rituximab fueron el síndrome de liberación de citocinas, la rubefacción, la irritación de garganta y el temblor.

Información adicional sobre determinadas reacciones adversas

Reacciones relacionadas con la infusión:

Acta No. 16 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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

#### Infecciones:

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

#### Neoplasias malignas:

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

#### Alteraciones analíticas

##### Formulación intravenosa

##### Pacientes con artritis reumatoide

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

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

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

##### Pacientes con vasculitis asociada a ANCA

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

Acta No. 16 de 2019 SEMNINMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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

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

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

#### Interacciones:

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

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

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

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

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

Vía de administración: Intravenosa

Dosificación y Grupo etario:

#### Instrucciones generales

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

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.

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).

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



#### 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

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.

#### Dosis habitual

#### Formulación intravenosa

##### Tratamiento inicial:

##### Monoterapia por vía intravenosa

La dosis recomendada de MabThera I.V. como monoterapia en pacientes adultos es de 375 mg/m<sup>2</sup> 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/m<sup>2</sup> de superficie corporal por ciclo, durante un total de:

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

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

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

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

##### Infusiones intravenosas posteriores alternativas de 90 minutos:

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

Acta No. 16 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



tratamiento (hasta el ciclo 6 o el ciclo 8). Los pacientes que padezcan una enfermedad cardiovascular clínicamente significativa o cuya cifra de linfocitos circulantes sea  $>5.000/\text{mm}^3$  antes del ciclo 2 no deben recibir la infusión de 90 minutos.

**Retratamiento después de la recidiva:**

Los pacientes que hayan respondido inicialmente a MabThera I.V. pueden recibir MabThera I.V. en una dosis de  $375 \text{ mg/m}^2$  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  $375 \text{ mg/m}^2$  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  $375 \text{ mg/m}^2$  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).

**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 régimen de quimioterapia CHOP (ciclofosfamida, doxorubicina, prednisona y vincristina). La dosis recomendada de MabThera I.V. es de  $375 \text{ mg/m}^2$  de superficie corporal, administrada el día 1 de cada ciclo de quimioterapia durante 8 ciclos, después de la administración I.V. del componente glucocorticoide de CHOP.

**Infusiones intravenosas posteriores alternativas de 90 minutos:**

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

**Leucemia linfocítica crónica**

**Formulaciones intravenosa**

A fin de aminorar el riesgo de síndrome de lisis tumoral en los pacientes con LLC, se recomienda la profilaxis con una hidratación adecuada y la administración de uricostáticos, que comenzará 48 antes de iniciar el tratamiento. En los pacientes con LLC cuya cifra de linfocitos sea  $>25 \times 10^9/\text{l}$ , se recomienda administrar prednisona o prednisolona, en dosis de  $100 \text{ mg}$  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 citocinas.

**Artritis reumatoide (AR):**

Acta No. 16 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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

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 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):**

La dosis recomendada de MabThera I.V. para el tratamiento de la VAA es de 375 mg/m<sup>2</sup> de superficie corporal, administrados en infusión I.V. 1 vez por semana durante 4 semanas.

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

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

**Condición de venta:** Venta con fórmula médica

**Norma Farmacológica:** 6.0.0.0.N10

Así mismo se recomienda aprobar el plan de gestión de riesgos, PGR versión 17.1 del producto de la referencia.

Adicionalmente, la Sala recomienda ratificar la aprobación del inserto versión CDS 28.0 de Julio de 2016 y la Información para prescribir versión CDS 28.0 de Julio de 2016 allegados mediante radicado No. 20191028861



**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.**

### **3.6.21 ADCETRIS**

Expediente : 20058697  
Radicado : 20191157294  
Fecha : 15/08/2019  
Interesado : Takeda S.A.S

Composición:  
Cada vial contiene 50 mg de Brentuximab vedotina

Forma farmacéutica: Polvo para concentrado para solución para perfusión

#### **Indicaciones:**

Adcetris® está indicado en el tratamiento de pacientes adultos con Linfoma de Hodgkin recurrente o refractario a trasplante autólogo o después de la falla de al menos dos regímenes terapéuticos en pacientes que no son candidatos a trasplante autólogo.

Adcetris® está indicado en el tratamiento de pacientes adultos con linfoma anaplásico de células grandes (LACG) sistémico recurrente o refractario después de la falla de al menos un régimen terapéutico.

Adcetris® está indicado para el tratamiento de pacientes con Linfoma de Hodgkin en riesgo de recaída o progresión tras Trasplante Autólogo de Células Madre (TACM).

Adcetris® está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con linfoma cutáneo de células T (LCCT) CD30+ tras, al menos, un tratamiento sistémico.

#### **Contraindicaciones:**

El uso combinado de bleomicina y Adcetris® por toxicidad pulmonar.

#### **Precauciones y advertencias:**

##### **Leucoencefalopatía Multifocal Progresiva**

La infección por virus JC (JCV) que produce leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP) y muerte puede ocurrir en pacientes tratados con Adcetris®. Se ha notificado LMP en pacientes que recibieron Adcetris® después de recibir múltiples regímenes de quimioterapia anteriores. La LMP es una enfermedad desmielinizante rara del sistema nervioso central que resulta de la reactivación de JCV latente y es a menudo fatal.

Los nuevos signos o síntomas neurológicos, cognitivos o conductuales nuevos o que empeoran pueden ser sugestivos de LMP. La dosificación de Adcetris® debe realizarse para un caso sospechoso de LMP. La evaluación sugerida de LMP incluye la consulta de neurología, imágenes de resonancia magnética del cerebro mejoradas con gadolinio y análisis del líquido cefalorraquídeo para el ADN de JCV por reacción en cadena de la polimerasa o una biopsia cerebral para evidencia de JCV. La dosificación de Adcetris® debe interrumpirse permanentemente si se confirma el diagnóstico de LMP.

El médico debe estar particularmente alerta a los síntomas indicativos de LMP que el paciente no puede notar (por ejemplo, síntomas cognitivos, neurológicos o psiquiátricos).

Acta No. 16 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



## Toxicidad Pulmonar

Se han notificado casos de toxicidad pulmonar, incluyendo neumonitis, enfermedad pulmonar intersticial y síndrome de dificultad respiratoria aguda (ARDS), algunos con resultados fatales, en pacientes que recibieron Adcetris®. Aunque no se ha establecido una asociación causal con Adcetris®, no se puede descartar el riesgo de toxicidad pulmonar. En caso de síntomas pulmonares nuevos o que empeoren (p. Ej., tos, disnea), debe realizarse una evaluación diagnóstica inmediata y los pacientes deben ser tratados adecuadamente. Considere la posibilidad de mantener la dosis de Adcetris® durante la evaluación y hasta la mejora sintomática.

## Infecciones graves e infecciones oportunistas

Se han notificado infecciones serias y oportunistas como neumonía, bacteriemia y sepsis / shock séptico (incluyendo los resultados fatales) en pacientes tratados con Adcetris®. Los pacientes deben ser cuidadosamente monitorizados durante el tratamiento para la aparición de posibles infecciones bacterianas, fúngicas o virales.

## Reacciones relacionadas con la infusión

Las reacciones relacionadas con la perfusión pueden ocurrir con Adcetris®. Vigilar cuidadosamente a los pacientes durante la infusión. Si se produce una reacción relacionada con la infusión, se debe interrumpir la infusión y se debe instituir una gestión médica adecuada. Los pacientes que han experimentado una reacción anterior relacionada con la infusión deben ser premedicados para las infusiones posteriores. La premedicación puede incluir paracetamol (acetaminofeno), un antihistamínico y un corticosteroide.

Se ha reportado anafilaxia con Adcetris®. Vigilar cuidadosamente a los pacientes durante la infusión. Si ocurre anafilaxia, suspender inmediatamente la administración de Adcetris® y administrar la terapia médica apropiada. Hay datos limitados con el retratamiento de pacientes que han experimentado una reacción anafiláctica con Adcetris®.

## Neuropatía periférica

El tratamiento comercial puede causar neuropatía periférica, tanto sensorial como motora. La neuropatía periférica inducida por Adcetris® es típicamente acumulativa y generalmente reversible. En ensayos clínicos, la mayoría de los pacientes presentaron mejoría o resolución de algunos de sus síntomas. Los pacientes deben ser monitorizados para detectar síntomas de neuropatía, tales como hipoestesia, hiperestesia, parestesia, malestar, sensación de ardor, dolor neuropático o debilidad. Los pacientes que experimentan neuropatía periférica nueva o agravada pueden requerir un retraso y un cambio en la dosis de Adcetris® o discontinuación del uso de Adcetris®. La neuropatía parecía estar mitigada por el aplazamiento en la dosis y la subsiguiente reducción o discontinuación de Adcetris®.

## Toxicidad Hematológica

Se puede presentar anemia de grado 3 o grado 4, trombocitopenia y neutropenia prolongada ( $\geq 1$  semana) con Adcetris®. Se ha notificado neutropenia febril con tratamiento con Adcetris®. Los conteos sanguíneos completos deben ser monitoreados antes de la administración de cada dosis del Adcetris®. Los pacientes deben ser Vigilados de cerca por la fiebre. Si se desarrolla neutropenia de Grado 3 o 4, manéjese mediante modificación de la dosis o discontinuación.

## Síndrome de Lisis Tumoral

Acta No. 16 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Se ha reportado síndrome de lisis tumoral con Adcetris®. Los pacientes con tumor de rápida proliferación y alta carga tumoral están en riesgo de síndrome de lisis tumoral. Estos pacientes deben ser monitoreados de cerca y tomar las medidas apropiadas.

#### Síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica

El síndrome de Stevens-Johnson (SJS) y la necrólisis epidérmica tóxica (TEN) han sido reportados con Adcetris®.

Se han reportado resultados fatales. Si ocurre SJS o TEN, descontinúe el Adcetris® y administre la terapia médica apropiada.

#### Complicaciones Gastrointestinales

Se han notificado complicaciones gastrointestinales (GI), incluyendo obstrucción intestinal, íleo, enterocolitis, colitis neutropénica, erosión, úlcera, perforación y hemorragia, algunas con resultados fatales en pacientes tratados con Adcetris®. Algunos casos de perforaciones gastrointestinales fueron reportados en pacientes con afectación gastrointestinal del linfoma subyacente. En el caso de nuevos o empeoramiento de los síntomas gastrointestinales, realice una evaluación diagnóstica inmediata y tratar adecuadamente.

#### Hepatotoxicidad

Se ha reportado hepatotoxicidad en forma de elevaciones de alanina aminotransferasa (ALT) y aspartato aminotransferasa (AST) con Adcetris®. También se han producido casos graves de hepatotoxicidad, incluyendo resultados fatales. Las enfermedades hepáticas preexistentes, las comorbilidades y los medicamentos concomitantes también pueden aumentar el riesgo. La función hepática debe ser monitoreada rutinariamente en pacientes que reciben Adcetris®. Los pacientes que experimentan hepatotoxicidad pueden requerir un retraso, cambio en la dosis o interrupción de Adcetris®.

#### Uso durante el embarazo

Adcetris® puede causar daño fetal cuando se administra a mujeres embarazadas.

#### Reacciones adversas:

##### Experiencia en Ensayos Clínicos

En el conjunto de datos agrupados de Adcetris® como monoterapia en los estudios de LH, LACG y LCCT (SG035- 0003, SG035-0004, SGN35-005, SGN35-006, C25001 y C25007), las reacciones adversas más frecuentes ( $\geq 10\%$ ) fueron: neuropatía sensitiva periférica, náuseas, fatiga, diarrea, pirexia, infección del tracto respiratorio superior, neutropenia, erupción cutánea, tos, vómitos, artralgia, neuropatía motora periférica, reacciones relacionadas con la perfusión, prurito, estreñimiento, disnea, disminución de peso, mialgia y dolor abdominal.

Los datos de seguridad en los pacientes tratados con ADCETRIS (SGN35-006) fueron contrarios a los observados en los estudios combinados de fase 2 pivotal, con la excepción de la neuropatía motora periférica, con una mayor incidencia (28% vs 9 % En los estudios de fase 2 pivotaes) y fue principalmente Grado 2. Los pacientes también presentaron una mayor incidencia de artralgia, anemia de Grado 3 y dolor de espalda en comparación con los pacientes observados en los estudios combinados de fase 2 pivotal.

Las reacciones adversas para Adcetris® se enumeran por el Sistema de Clasificación de Órganos y Término Preferido del MedDRA. Dentro de cada sistema de clasificación de órganos, las reacciones adversas se enumeran en categorías de frecuencia de: muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ); frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $<1/10$ ); poco frecuentes ( $\geq 1/1.000$  a  $<1/100$ ).

Reacciones adversas para Adcetris®

| Clase de sistema de órganos                                       | Reacciones adversas                                           |
|-------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------|
| Infecciones e infestaciones                                       |                                                               |
| Muy frecuentes                                                    | Infección del tracto respiratorio superior                    |
| Trastornos de la sangre y del sistema linfático                   |                                                               |
| Muy frecuentes                                                    | Neutropenia                                                   |
| Frecuentes                                                        | Anemia, trombocitopenia                                       |
| Trastornos del metabolismo y de la nutrición                      |                                                               |
| Frecuentes                                                        | Hiperglucemia                                                 |
| Poco Frecuentes                                                   | Síndrome de Lisis Tumoral                                     |
| Trastornos del sistema nervioso                                   |                                                               |
| Muy Frecuentes                                                    | Neuropatía sensitiva periférica, Neuropatía motora periférica |
| Frecuentes                                                        | Vértigo                                                       |
| Poco frecuentes                                                   | Polineuropatía desmielinizante                                |
| Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos               |                                                               |
| Muy frecuentes                                                    | Tos, disnea                                                   |
| Desórdenes gastrointestinales                                     |                                                               |
| Muy común                                                         | Náuseas, diarrea, vómitos, estreñimiento, dolor abdominal*    |
| Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo                     |                                                               |
| Muy frecuentes                                                    | Erupción cutánea *, prurito                                   |
| Frecuentes                                                        | Alopecia                                                      |
| Poco frecuentes                                                   | Síndrome de Stevens-Johnson                                   |
| Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo            |                                                               |
| Muy frecuentes                                                    | Artralgia, mialgia                                            |
| Frecuentes                                                        | Dolor de espalda                                              |
| Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración |                                                               |
| Muy frecuentes                                                    | Fatiga, pirexia, reacciones relacionadas con la infusión*     |
| Frecuentes                                                        | Resfriado                                                     |
| Investigaciones                                                   |                                                               |
| Muy Frecuentes                                                    | Reducción de peso                                             |
| * Representa agrupación de términos preferidos                    |                                                               |

Descripción de las Reacciones Adversas Seleccionadas  
Se han notificado las siguientes reacciones adversas en pacientes tratados con Adcetris® y se describen en detalle en la sección Advertencias especiales y precauciones especiales de uso:

- Leucoencefalopatía multifocal progresiva (incluyendo resultados fatales)
  - Toxicidad pulmonar (incluyendo resultados fatales)
  - Infecciones graves e infecciones oportunistas (incluyendo resultados fatales)
- Reacciones relacionadas con la perfusión incluyendo anafilaxia
- Neuropatía periférica
  - Toxicidades hematológicas incluyendo neutropenia febril
  - Síndrome de lisis tumoral
  - Síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica (incluyendo resultados fatales)
  - Complicaciones gastrointestinales (incluyendo resultados fatales)
  - Hepatotoxicidad (incluyendo los resultados fatales)

También se ha reportado pancreatitis aguda (incluyendo resultados fatales) en pacientes que reciben Adcetris®. Considere el diagnóstico de pancreatitis aguda para pacientes que presenten dolor abdominal nuevo o que empeora.



#### Descontinuaciones

Los eventos adversos condujeron a la interrupción del tratamiento en el 24% de los pacientes. Los eventos adversos que condujeron a la interrupción del tratamiento en  $\geq 2\%$  de los pacientes incluyeron neuropatía sensitiva periférica y neuropatía motora periférica. Quince por ciento de los pacientes interrumpieron debido a neuropatía periférica. Ningún paciente interrumpió el tratamiento debido a la neutropenia.

#### Modificaciones de dosis

La neutropenia condujo a retrasos en la dosis en el 14% de los pacientes. Ningún paciente requirió reducción de dosis para neutropenia. La neuropatía periférica provocó retrasos en la dosis en 17% de los pacientes. La neuropatía periférica condujo a una reducción de la dosis en el 15% de los pacientes.

#### Inmunogenicidad

En ensayos clínicos, los pacientes fueron sometidos a pruebas periódicas de detección de anticuerpos contra Adcetris® utilizando un inmunoensayo electroquimioluminiscente sensible. Hubo una mayor incidencia de reacciones relacionadas con la infusión observada en pacientes con anticuerpos persistentemente positivos a Adcetris® en relación con los pacientes que probaron transitoriamente positivos o negativos.

La presencia de anticuerpos contra Adcetris® no se correlacionó con una reducción clínicamente significativa de los niveles de Adcetris® en suero y no resultó en una disminución en la eficacia de Adcetris®.

#### Interacciones:

##### Inhibidores, inductores y sustratos de CYP3A4

La co-administración de Adcetris® con ketoconazol, un inhibidor fuerte de la CYP3A4 y de la P-gp, no alteró la exposición a Adcetris®; Sin embargo, se observó un aumento moderado en la exposición al MMAE. Los pacientes que están recibiendo inhibidores fuertes del CYP3A4 e inhibidores de la P-gp concomitantemente con Adcetris® deben ser monitoreados de cerca para detectar eventos adversos.

La coadministración del Adcetris® con rifampicina, un inductor fuerte de CYP3A4, no alteró la exposición a Adcetris®; Sin embargo, se observó una reducción moderada de la exposición al MMAE. No se espera que la coadministración de Adcetris® con los inductores de CYP3A4 tenga un impacto sobre la seguridad o la eficacia.

La coadministración de midazolam, un sustrato de CYP3A4, con Adcetris® no alteró el metabolismo del midazolam; Por lo tanto, no se espera que Adcetris® altere la exposición a los fármacos metabolizados por las enzimas CYP3A4.

#### Vía de administración: Intravenosa

#### Dosificación y Grupo etario:

La dosis recomendada es 1,8 mg / kg administrada como una infusión intravenosa durante 30 minutos cada 3 semanas.

Para los pacientes con Linfoma de Hodgkin con riesgo de recaída o progresión después de TACM (Trasplante Autólogo de Células Madre), el tratamiento con Adcetris® debe comenzar después de la recuperación del TACM basándose en el juicio médico. Estos pacientes deben recibir hasta 16 ciclos.

Los pacientes con LCCT deben recibir hasta 16 ciclos.

Acta No. 16 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

La dosis inicial recomendada en pacientes con insuficiencia renal grave es de 1,2 mg / kg administrada como infusión intravenosa durante 30 minutos cada 3 semanas. Los pacientes con insuficiencia renal deben ser monitoreados de cerca para detectar eventos adversos.

La dosis inicial recomendada en pacientes con insuficiencia hepática es de 1,2 mg / kg administrada como una infusión intravenosa durante 30 minutos cada 3 semanas. Los pacientes con insuficiencia hepática deben ser monitoreados de cerca para detectar eventos adversos.

No administrar en inyección intravenosa rápida o en bolo.

Si el peso del paciente es superior a 100 kg, el cálculo de la dosis debe basarse en un peso de 100 kg.

Continúe el tratamiento hasta la progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable.

Los pacientes con r/r LH o LACG que logren estabilizar su enfermedad o mejoren deben recibir un mínimo de 8 ciclos.

Hay experiencia clínica con el tratamiento de estos pacientes durante 16 ciclos (aproximadamente 1 año).

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 con el fin de continuar con el proceso de renovación de Registro Sanitarios para el producto de la referencia.

- Evaluación farmacológica
- Inserto versión CCDS V. 6.0
- Información para prescribir versión CCDS V. 6.0

**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.

**3.6.22 AVAXIM 160 U**

Expediente : 213330  
Radicado : 20181223746 / 20191089411 / 20191131677  
Fecha : 11/07/2019  
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.

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.

Acta No. 16 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



#### 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

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

Acta No. 16 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

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 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 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. 20181223746
- Información para prescribir allegado mediante radicado No. 20181223746

**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.

**3.6.23 OMNITROPE SOLUCIÓN INYECTABLE EN CARTUCHO DE 15 mg / 1,5 ml**

Expediente : 20062121  
Radicado : 20191177760  
Fecha : 12/09/2019

Acta No. 16 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

Interesado : Novartis de Colombia S.A.

Composición:

Cada mL contiene 10mg de Somatropina Recombinante

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones:

Lactantes, niños y adolescentes:

Trastorno del crecimiento debido a secreción insuficiente de la hormona del crecimiento (GH).

Trastorno del crecimiento asociado al síndrome de Turner.

Trastorno del crecimiento asociado a insuficiencia renal crónica.

Trastorno del crecimiento (puntuación de la desviación estándar actual de la talla (SDS)  $<-2,5$  y SDS  $<-1$  ajustada para los padres) en niños y adolescentes nacidos con baja talla para su edad gestacional (PEG), con un peso al nacer y/o longitud por debajo de  $-2$  desviaciones estándar (DE), que no alcanzaron el estirón de crecimiento (velocidad de crecimiento (VC) SDS  $<0$  durante el último año) a los cuatro años de edad o más. El síndrome de Prader – Willi (SPW) para la mejoría del crecimiento y composición corporal. El diagnóstico de SPW debe ser conformado por pruebas genéticas apropiadas.

Adultos:

Terapia de sustitución en los adultos con deficiencia pronunciada de la hormona de crecimiento. Se define como pacientes con deficiencia grave de la hormona de crecimiento en la edad adulta, a los pacientes con patología pituitaria hipotalámica conocida y con, por lo menos, una deficiencia hormonal de pituitaria conocida que no sea prolactina. Estos pacientes deben someterse a una prueba dinámica única, para así diagnosticar o excluir una deficiencia de la hormona del crecimiento. En los pacientes con un comienzo de deficiencia GH aislada en la niñez (sin pruebas de enfermedad hipotálamo-hipofisaria o de la irradiación craneal), se recomiendan dos pruebas dinámicas, excepto en aquellos que presenten concentraciones bajas de IGI-I (SDS  $<-2$ ) que pueden ser considerados para recibir una sola prueba. El punto de corte de la prueba dinámica debe ser escrito.

Contraindicaciones:

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a la somatropina o a alguno de los excipientes. La somatropina no debe usarse cuando existan indicios de actividad tumoral, debiendo completarse el tratamiento antitumoral antes de iniciar el tratamiento con somatropina. La somatropina no debe usarse en la promoción del crecimiento en los pacientes con hepáfisis cerradas. Los pacientes con enfermedad crítica aguda que presenten complicaciones después de cirugía cardíaca, abdominal, traumatismos múltiples por accidente, insuficiencia respiratoria aguda o enfermedades similares, no deben ser tratados con somatropina.

Precauciones y advertencias:

Precauciones: solo debe recibir este medicamento de un médico que tenga experiencia con la hormona de crecimiento y que haya confirmado su diagnóstico. Mantener fuera del alcance y de la vista de los niños. No utilice Omnitrope® después de la fecha de caducidad que aparece en la etiqueta y en el cartón después de cad. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica. O conservar y transportar refrigerado (entre  $2^{\circ}\text{C}$  y  $8^{\circ}\text{C}$ ). O no congelar. O conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz. O después de la administración de la primera inyección, el cartucho debe permanecer en el inyector de pluma y debe conservarse en una nevera, a una temperatura de  $2$  a  $8^{\circ}\text{C}$ , y solo debe usarse durante un máximo de 28 días.

Acta No. 16 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](http://www.invima.gov.co)





No usar Omnitrope® si se observa que la solución está turbia. Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que no necesita. De esta forma ayudará a proteger el medio ambiente.

**Advertencias:** sensibilidad a la insulina. Omnitrope® puede inducir un estado de resistencia a la insulina, y en algunos pacientes hiperglucemia. Por consiguiente, los pacientes deben ser observados para evidencias de intolerancia a la glucosa. En casos raros, se pueden cumplir los criterios de diagnóstico para diabetes mellitus de tipo II como resultado de la terapia de somatropina, pero los factores de riesgo como la obesidad (incluyendo pacientes obesos PWS), historia clínica de la familia, tratamiento con esteroides, o deterioro preexistente de la tolerancia a la glucosa han estado presentes en la mayoría de los casos donde se presentó esta situación. En pacientes con diabetes mellitus ya manifestada, la terapia antidiabética podría requerir un ajuste cuando se instituye la somatropina. Hipertensión intracraneal benigna en caso de dolor de cabeza severo o recurrente, problemas visuales, náusea y/o vómito, se recomienda una fundoscopia para edema de papila. Si se confirma el edema de papila, se debe considerar un diagnóstico de hipertensión craneal benigna y, si es apropiado, el tratamiento con la hormona de crecimiento debe ser discontinuado. En el momento actual, las evidencias son insuficientes para hacer recomendaciones específicas sobre la continuación del tratamiento de hormonas de crecimiento en pacientes con hipotensión intracraneal resuelta. Sin embargo, la experiencia clínica ha mostrado que la re-institución de la terapia es frecuentemente posible sin recurrencia de la hipertensión intracraneal. Si se retoma el tratamiento con hormona de crecimiento, se debe proceder al monitoreo cuidadoso de la hipertensión intracraneal. Función tiroidea durante el tratamiento con Omnitrope®, se ha observado una conversión mejorada de T4 a T3 que puede resultar en una reducción en la concentración de T4 sérica y un aumento en la concentración de T3 sérica. En general, los niveles de hormona tiroidea periférica han permanecido dentro de los rangos de referencia para sujetos sanos. Los efectos de Omnitrope® en los niveles de hormona tiroidea pueden tener relevancia clínica en pacientes con hipotiroidismo subclínico central en quienes el hipotiroidismo teóricamente se pueda desarrollar.

En contraste, en pacientes que reciben terapia de remplazo con tiroxina, se puede presentar hipertiroidismo leve. Es, por este motivo, particularmente recomendable hacer pruebas de función tiroidea tras el inicio del tratamiento con Omnitrope® y tras los ajustes de dosis. Según algunos reportes, Omnitrope® reduce los niveles de cortisol sérico, posiblemente por afectar las proteínas transportadoras o por aumentar la depuración hepática. La relevancia clínica de estos hallazgos puede ser limitada. Sin embargo, la terapia de remplazo de corticosteroides debe ser optimizada antes de iniciar la terapia de Omnitrope® en la deficiencia de la hormona de crecimiento, secundaria al tratamiento de una enfermedad maligna, se recomienda dar atención a los signos de relapso de la malignidad. En pacientes con perturbaciones endocrinas, incluyendo la deficiencia de hormona de crecimiento, puede presentarse deslizamiento de la epífisis de la cadera más frecuentemente que en la población general. Los pacientes que presenten cojera durante el tratamiento con somatropina deben ser examinados clínicamente.

#### Reacciones adversas:

Los pacientes con deficiencia de la hormona de crecimiento se caracterizan por el déficit de volumen extracelular. Cuando se inicia el tratamiento con somatropina, este déficit es rápidamente corregido. En pacientes adultos, las reacciones adversas relacionadas con la retención de líquidos, como sean el edema periférico, rigidez musculoesquelética, artralgia, mialgia y parestesia son comunes. En general estos eventos adversos son leves a moderados, presentándose en los primeros meses de tratamiento y desapareciendo espontáneamente o con la reducción de la dosis.

Acta No. 16 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La incidencia de estos efectos adversos está relacionada con la dosis administrada, la edad de los pacientes, y posiblemente inversamente relacionada con la edad del paciente en el inicio de la deficiencia de hormona de crecimiento. Estos efectos adversos son poco comunes en los niños.

Somatropina ha dado origen a la formación de anticuerpos en aproximadamente el 1% de los pacientes. La capacidad de unión de estos anticuerpos ha sido baja y no se han observado cambios clínicos asociados con su formación.

Los efectos no deseados han sido observados y reportados durante el tratamiento con somatropina con las frecuencias a continuación: Muy común ( $\geq 1/10$ ); común ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ); poco común ( $\geq 1/1,000$  a  $< 1/100$ ); rara ( $\geq 1/10,000$  a  $< 1/1,000$ ); muy rara ( $< 1/10,000$ ), no conocido (no puede ser estimado de la data disponible)

Ensayos clínicos en niños con déficit de hormona de crecimiento

Tratamiento a largo término de niños con problemas de crecimiento debido a insuficiente secreción de hormona de crecimiento

Neoplasmas benignos, malignos y no especificados (incluyendo quistes y pólipos)  
Poco común: Leucemia<sup>†</sup>

Desordenes del metabolismo y la nutrición  
No conocido: diabetes mellitus Tipo 2

Perturbaciones del sistema nervioso  
No conocido: Parestesia\*, hipertensión benigna intracraneal

Perturbaciones músculo esqueléticas y del tejido conectivo  
Poco comunes: Artralgia\*  
No conocidas: Mialgia\*, rigidez musculo esquelética\*

Perturbaciones generales y condiciones en el sitio de administración  
Muy comunes: Reacción en el sitio de inyección\$  
No conocidas: Edema periférico\*

Investigaciones  
No conocidas: Decrecimiento de cortisol sanguíneo<sup>‡</sup>

\* En general, estos efectos adversos son leves a moderados, surgen en los primeros meses de tratamiento, y disminuyen espontáneamente o con reducción de dosis. La incidencia de estos eventos adversos se relaciona con la dosis administrada, la edad de los pacientes, y está posiblemente relacionado de manera inversa a la edad de los pacientes en el inicio de la deficiencia de la hormona de crecimiento.

\$ Han sido reportados reacciones transitorias en niños en el lugar de la inyección

‡ Significancia Clínica no conocida.

† Reportados en niños con deficiencia de hormona de crecimiento tratados con somatropina, pero a incidencia parece ser similar en niños sin deficiencia de hormona de crecimiento.

Ensayos clínicos en niños con síndrome de Turner

Tratamiento a largo plazo en niños con alteraciones del crecimiento debido al síndrome de Turner

Acta No. 16 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incluidos quistes y pólipos)

No conocidas: Leucemia<sup>†</sup>

Trastornos del metabolismo y la nutrición

No conocidas: Diabetes mellitus tipo 2

Trastornos del sistema nervioso

No conocidas: Parestesia\*, hipertensión intracraneal benigna

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo y trastornos óseos

Muy comunes: Artralgia\*

No conocidas: Mialgia\*, rigidez musculoesquelética\*

Trastornos generales y afecciones en el lugar de administración

No conocidas: Edema periférico\*, reacciones en el lugar de inyección<sup>\$</sup>

Investigaciones complementarias

No conocidas: Disminución de cortisol en sangre <sup>‡</sup>

\* En general, estos efectos adversos son leves a moderados, surgen en los primeros meses de tratamiento y remiten en forma espontánea o con la reducción de la dosis. La incidencia de estos efectos adversos está relacionada con la dosis administrada, la edad de los pacientes, y posiblemente inversamente relacionados con la edad de los pacientes al inicio de la deficiencia de la hormona del crecimiento.

\$ Se informaron reacciones transitorias en el lugar de inyección.

‡ Se desconoce la significación clínica.

† Informado en niños con déficit de la hormona del crecimiento tratados con somatropina, pero la incidencia parece similar a la observada en niños sin déficit de la hormona del crecimiento.

Ensayos clínicos en niños con insuficiencia renal crónica

Tratamiento a largo termino de niños con deficiencia de crecimiento debida a insuficiencia renal crónica

Neoplasmas benignos, malignos y no especificados (incluyendo quistes y pólipos)

No conocido: Leucemia <sup>†</sup>

Desordenes del metabolismo y la nutrición

No conocido: diabetes mellitus Tipo 2

Perturbaciones del sistema nervioso

No conocido: Parestesia\*, hipertensión benigna intracraneal

Perturbaciones músculo esqueléticas y del tejido conectivo

No conocidas: Artralgia\*, Mialgia\*, rigidez musculo esquelética\*

Perturbaciones generales y condiciones en el sitio de administración

Comunes: Reacción en el sitio de inyección<sup>\$</sup>

No conocidas: Edema periférico\*

Investigaciones

Acta No. 16 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



No conocidas: Decrecimiento de cortisol sanguíneo ‡

\* En general, estos efectos adversos son leves a moderados, surgen en los primeros meses de tratamiento, y disminuyen espontáneamente o con reducción de dosis. La incidencia de estos eventos adversos se relaciona con la dosis administrada, la edad de los pacientes, y está posiblemente relacionado de manera inversa a la edad de los pacientes en el inicio de la deficiencia de la hormona de crecimiento.

\$ Han sido reportados reacciones transitorias en niños en el lugar de la inyección

‡ Significancia Clínica no conocida.

† Reportados en niños con deficiencia de hormona de crecimiento tratados con somatropina, pero a incidencia parece ser similar en niños sin deficiencia de hormona de crecimiento.

Ensayos clínicos en niños con SGA

Tratamiento a largo termino de niños con perturbaciones del crecimiento debidas a nacidos pequeños para la edad gestacional

Neoplasmas benignos, malignos y no especificados (incluyendo quistes y pólipos)

No conocido: Leucemia †

Desordenes del metabolismo y la nutrición

No conocido: diabetes mellitus Tipo 2

Perturbaciones del sistema nervioso

No conocido: Parestesia\*, hipertensión benigna intracraneal

Perturbaciones músculo esqueléticas y del tejido conectivo

Poco común: Artralgia\*

No conocidas: Mialgia\*, rigidez musculo esquelética\*

Perturbaciones generales y condiciones en el sitio de administración

Comunes: Reacción en el sitio de inyección\$

No conocidas: Edema periférico\*

Investigaciones

No conocidas: Decrecimiento de cortisol sanguíneo ‡

\* En general, estos efectos adversos son leves a moderados, surgen en los primeros meses de tratamiento, y disminuyen espontáneamente o con reducción de dosis. La incidencia de estos eventos adversos se relaciona con la dosis administrada, la edad de los pacientes, y está posiblemente relacionado de manera inversa a la edad de los pacientes en el inicio de la deficiencia de la hormona de crecimiento.

\$ Han sido reportados reacciones transitorias en niños en el lugar de la inyección

‡ Significancia Clínica no conocida.

† Reportados en niños con deficiencia de hormona de crecimiento tratados con somatropina, pero a incidencia parece ser similar en niños sin deficiencia de hormona de crecimiento.

Ensayos clinicos en PWS

Tratamiento a largo término y mejora de la postura corporal de niños con perturbación de crecimiento debida a síndrome de Prader-Willi



Neoplasmas benignos, malignos y no especificados (incluyendo quistes y pólipos)  
No conocido: Leucemia<sup>†</sup>

Desordenes del metabolismo y la nutrición  
No conocido: diabetes mellitus Tipo 2

Perturbaciones del sistema nervioso  
Común: Parestesia\*, hipertensión benigna intracraneal

Perturbaciones músculo esqueléticas y del tejido conectivo  
Común: Artralgia\*, Mialgia\*,  
No conocidas: rigidez musculo esquelética\*

Perturbaciones generales y condiciones en el sitio de administración  
Comunes: Edema periférico\*  
No conocidas: Reacción en el sitio de inyección<sup>\$</sup>

Investigaciones  
No conocidas: Decrecimiento de cortisol sanguíneo<sup>‡</sup>

\* En general, estos efectos adversos son leves a moderados, surgen en los primeros meses de tratamiento, y disminuyen espontáneamente o con reducción de dosis. La incidencia de estos eventos adversos se relaciona con la dosis administrada, la edad de los pacientes, y está posiblemente relacionado de manera inversa a la edad de los pacientes en el inicio de la deficiencia de la hormona de crecimiento.

\$ Han sido reportados reacciones transitorias en niños en el lugar de la inyección

‡ Significancia Clínica no conocida.

† Reportados en niños con deficiencia de hormona de crecimiento tratados con somatropina, pero a incidencia parece ser similar en niños sin deficiencia de hormona de crecimiento.

#### Ensayos clínicos en adultos con GHD

#### Terapia de reemplazo en adultos con deficiencia de hormona de crecimiento

Desordenes del metabolismo y la nutrición  
No conocido: diabetes mellitus Tipo 2

Perturbaciones del sistema nervioso  
Comun: Parestesia\*, síndrome del túnel carpal  
No conocidas: hipertensión craneal benigna

Perturbaciones músculo esqueléticas y del tejido conectivo  
Muy Común: Artralgia\*,  
Común: Mialgia\*, rigidez musculo esquelética\*

Perturbaciones generales y condiciones en el sitio de administración  
Muy Comunes: Edema periférico\*  
No conocidas: Reacción en el sitio de inyección<sup>\$</sup>

Investigaciones  
No conocidas: Decrecimiento de cortisol sanguíneo<sup>‡</sup>

\* En general, estos efectos adversos son leves a moderados, surgen en los primeros meses de tratamiento, y disminuyen espontáneamente o con reducción de dosis. La incidencia de estos eventos adversos se relaciona con la dosis administrada, la edad de

Acta No. 16 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



los pacientes, y está posiblemente relacionado de manera inversa a la edad de los pacientes en el inicio de la deficiencia de la hormona de crecimiento.

\$ Han sido reportados reacciones transitorias en niños en el lugar de la inyección

‡ Significancia Clínica no conocida.

#### Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

##### Reducción de niveles de cortisol sérico

Se ha reportado que Somatropina reduce los niveles de cortisol sérico, posiblemente por afectar las proteínas transportadoras o por afectar el clearance hepático. La relevancia clínica de estos hallazgos puede ser limitada. No obstante, el reemplazo de la terapia de corticosteroides debe ser optimizada antes del inicio de la terapia con somatropina.

##### Síndrome de Prader-Willi

En la experiencia de post-mercadeo se han reportado casos raros de muerte súbita en pacientes afectados por el síndrome de Prader-Willi tratados con somatropina, aunque no ha sido demostrada una relación causal.

##### Leucemia

Casos de leucemia (raros o muy raros) han sido reportados en niños con deficiencia de hormona de crecimiento tratados con somatropina e incluidos en la experiencia post-mercadeo. No obstante, no hay evidencia de un riesgo incrementado de leucemia sin factores de predisposición, tales como radiación al cerebro o a la cabeza.

##### Deslizamiento de la epífisis capital femoral y la enfermedad de Legg-Calvé-Perthes

Deslizamiento de la epífisis capital femoral y la enfermedad de Legg-Calvé-Perthes han sido reportados en niños tratados con hormona de crecimiento.

Deslizamiento de la epífisis capital femoral ocurre más frecuentemente en casos de desórdenes endocrinos y Legg-Calvé-Perthes es más frecuente en casos de estatura corta. Pero se desconoce si estas dos patologías, son más frecuentes o no cuando hay tratamiento con somatropina. El diagnóstico debe ser considerado en un niño con falta de confort o dolor en cadera o rodilla.

##### Otras reacciones adversas

Otras reacciones adversas pueden ser consideradas como efectos de clase de somatropina, tales como posible hiperglicemia causada por sensibilidad disminuida a la insulina, decrecimiento de los niveles de tiroxina libre e hipertensión craneal benigna.

##### Interacciones:

El tratamiento concomitante con glucocorticoides inhibe los efectos promotores de crecimiento de la somatropina. Los pacientes con deficiencia de corticotropina (ACTH) deben ajustar cuidadosamente su terapia de reemplazo de glucocorticoides para evitar cualquier efecto inhibitorio sobre el crecimiento.

La hormona del crecimiento disminuye la conversión de cortisona a cortisol y puede desenmascarar hipoadrenalismo central no detectado previamente o volver inefectiva la dosis baja de reemplazo de glucocorticoides.

En mujeres tratadas con reemplazo estrogénico oral, puede requerirse una dosis más alta de hormona del crecimiento para alcanzar la meta del tratamiento.

Los datos de un estudio de interacción realizado con pacientes con deficiencia de hormona de crecimiento sugiere que la administración de somatropina puede aumentar la depuración de compuestos que se sabe son metabolizados por las isoenzimas de citocromo P450. La

Acta No. 16 de 2019 SEMNINMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



depuración de compuestos metabolizados por el citocromo P 450 3A4 (por ejemplo, esteroides sexuales, corticoesteroides, anticonvulsivantes y ciclosporina) puede aumentar especialmente, conllevando a menores niveles plasmáticos de estos compuestos. El significado clínico de este hecho no es conocido.

Vía de administración: Subcutánea

Dosificación y Grupo etario:

Es posible que las mujeres requieran dosis más altas que los hombres, si bien con el tiempo los hombres muestran una sensibilidad creciente a IGF-I. Esto significa que existe un riesgo que las mujeres, en especial las que reciben terapia estrogénica oral, estén infratratadas, mientras que los hombres estén sobretratados.

Sólo debe recibir este medicamento de un médico que tenga experiencia con la hormona de crecimiento y que haya confirmado su diagnóstico.

Dosificación recomendada

La dosis depende de su tamaño, de la afección para la que recibe tratamiento y de lo bien que funcione la hormona de crecimiento en usted. Todas las personas son diferentes. El médico le aconsejará acerca de su dosis individualizada de Omnitrope® 15 mg/1.5 ml en miligramos (mg) a partir de su peso corporal en kilogramos (kg) o por su superficie corporal, calculada a partir de su estatura y peso en metros cuadrados (m<sup>2</sup>), así como su pauta de tratamiento. No cambie la dosificación y la pauta de tratamiento sin consultarle al médico.

Niños con deficiencia de la hormona de crecimiento:

0,025 a 0,035 mg/kg de peso corporal al día o 0,7 a 1,0 mg/m<sup>2</sup> de superficie corporal al día. Pueden utilizarse dosis más altas. Cuando la deficiencia de hormona de crecimiento continúa durante la adolescencia, Omnitrope® 15 mg/1.5 ml debe continuarse hasta finalizar el desarrollo físico.

Niñas con síndrome de Turner:

0,045 a 0,050 mg/kg de peso corporal al día o 1,4 mg/m<sup>2</sup> de superficie corporal al día.

Niños con insuficiencia renal crónica:

0,045 a 0,050 mg/kg de peso corporal al día o 1,4 mg/m<sup>2</sup> de superficie corporal al día). Pueden ser necesarias dosis más altas si la velocidad de crecimiento es demasiado baja. Puede ser necesario un ajuste de la dosis después de seis meses de tratamiento.

Niños con síndrome de Prader-Willi:

0,035 mg/kg de peso corporal al día o 1,0 mg/m<sup>2</sup> de superficie corporal al día. La dosificación diaria no debe ser superior a 2,7 mg. El tratamiento no debe utilizarse en los niños que casi han dejado de crecer después de la pubertad.

Niños nacidos más pequeños o más ligeros que lo esperado y con un trastorno del crecimiento:

0,035 mg/kg de peso corporal al día o 1,0 mg/m<sup>2</sup> de superficie corporal al día. Es importante continuar el tratamiento hasta que se alcance la estatura final. El tratamiento debe suspenderse después del primer año si no responde, o si ha alcanzado la estatura final y dejado de crecer.

Adultos con deficiencia de la hormona de crecimiento:

Si la deficiencia de la hormona de crecimiento comienza durante la vida adulta, debe comenzar con 0,15 a 0,3 mg al día. Esta dosificación debe aumentarse gradualmente según los resultados de los análisis de sangre, así como la respuesta clínica y los efectos

Acta No. 16 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



secundarios. La dosis de mantenimiento diaria rara vez es superior a 1,0 mg diarios. Las mujeres pueden necesitar dosis más altas que los hombres. La dosificación debe vigilarse cada seis meses. Debe utilizarse la dosis mínima eficaz. Siga las instrucciones que le haya dado el médico.

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 (CDS V 07 02\_2018 – Febrero 2018) allegado mediante radicado No. 20191177760

**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.

### 3.6.24 HUMAN ALBUMIN 20%

Expediente : 19902443  
Radicado : 20181196099 / 20191108202 / 20191120069  
Fecha : 25/06/2019  
Interesado : Biotoscana Farma S.A.

Composición:  
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 cardíaca descompensada (deficiencia del músculo cardíaco grave)
- hipertensión (tensión arterial aumentada)

Acta No. 16 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- 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 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.

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 y dado que presentó respuesta satisfactoria a los requerimientos emitidos en el Acta No. 01 de 2019 SEMNNIMB, numeral 3.6.10, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas

Acta No. 16 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 continuar con el proceso de renovación del Registro Sanitario para el producto de la referencia, teniendo en cuenta que la información permite concluir que no se han presentado cambios que modifiquen el balance riesgo / beneficio del producto de la referencia, con la siguiente información:

**Composición:**

Cada mL contiene 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 cardíaco 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.

Acta No. 16 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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 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 transcurso 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):

Acta No. 16 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- **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.

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,

Acta No. 16 de 2019 SEMNMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

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

**Norma farmacológica:** 17.5.0.0.N10

Así mismo se recomienda aprobar el plan de gestión de riesgos, PGR versión 1.

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.

**3.6.25 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<sup>3.0</sup> CCID50, virus vivos atenuados antiparotiditis (cepa RIT 4385) mayor o igual que 10<sup>3.7</sup> CCID50, virus vivos atenuado antirubeola (cepa Wistar RA27/3) mayor o igual que 10<sup>3.0</sup> 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.

Acta No. 16 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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.

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 riesgobeneficio de la inmunización con Priorix deberá evaluarse cuidadosamente.

Acta No. 16 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

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.

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 (≥1/10)/ Común (≥1/100 a <1/10)/ Poco común (≥1/1,000 a <1/100)/ Ocasional (≥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 ≥38°C (rectal) o ≥37.5°C (axilar/oral)      |
|                                                                  | Común      | Dolor e inflamación en el sitio de la inyección, fiebre >39.5°C (rectal) o >39°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                       | Ocasional  | Reacciones anafilácticas                                                                                                    |

|                                                           |           |                                                                                                                                                                                                          |
|-----------------------------------------------------------|-----------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| inmune                                                    |           |                                                                                                                                                                                                          |
| 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 y dado que presentó respuesta satisfactoria a los requerimientos emitidos en el Acta No. 02 de 2019 numeral 3.6.2, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda continuar con el proceso de renovación del Registro Sanitario para el producto de la referencia, teniendo en cuenta que la información permite concluir que no se han presentado cambios que modifiquen el balance riesgo/beneficio del producto de la referencia, con la siguiente información:

**Composición:**

Cada vial reconstituido (1 dosis por 0.5 mL) contiene virus vivos atenuados antisarampión (cepa Swthwarz) mayor o igual que  $10^{3.0}$  CCID<sub>50</sub>, virus vivos atenuados antiparotiditis (cepa RIT 4385) mayor o igual que  $10^{3.7}$  CCID<sub>50</sub>, virus vivos atenuado antirubeola (cepa Wistar RA27/3) mayor o igual que  $10^{3.0}$  CCID<sub>50</sub>

**Forma farmacéutica:** Polvo para reconstituir a 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.**

Acta No. 16 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- **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 sicogénica 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.**
- **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.**

Acta No. 16 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

- **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 via 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 riesgobeneficio de la inmunización con Priorix® deberá evaluarse cuidadosamente.**
- **Existen datos limitados sobre el uso de en sujetos inmunodeprimidas; 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 periodo de estudio. 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 (≥1/10)/ Común (≥1/100 a <1/10)/ Poco común (≥1/1,000 a <1/100)/ Ocasional (≥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                       |

Acta No. 16 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

|                                                                  |            |                                                                                                                                   |
|------------------------------------------------------------------|------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 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”.

Acta No. 16 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



**Condición de venta:**

**Venta con fórmula médica.**

**Norma Farmacológica: 18.1.1.0.N30**

**Adicionalmente, la Sala recomienda aprobar el inserto versión GDS 014 &GDS015/IPI 10 (09/02/2017) e IPP versión GDS 014 &GDS015/IPI 10 (09/02/2017).**

**Así mismo, se aprueba el PGR VERSION 1.0**

**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.**

**3.6.26 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:**

Cancer De Mama

Cáncer de mama metastásico (CMM)

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.

Acta No. 16 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- 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  $\beta$  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 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**

Acta No. 16 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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  $\beta$ . 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)

Acta No. 16 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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/m<sup>2</sup>).

#### 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/m<sup>2</sup> (doxorubicina) o 360 mg/m<sup>2</sup> (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- $\alpha$  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.

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)

Acta No. 16 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



## 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  $\geq 3$ ) 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  $\geq 3$ ) fue del 0,5-6% en el grupo del trastuzumab y del 0,3-5% en el grupo de comparación.

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

Acta No. 16 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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  $\geq 3$  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  $\geq 3$  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  $\geq 3$  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  $\geq 3$  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  $\geq 3$  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  $\geq 3$  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) → Herceptin s.c. (ciclos 5-8), o Herceptin s.c. (ciclos 1-4) → 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 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

Acta No. 16 de 2019 SEMNINMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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- $\alpha$  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 Kadcyła (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

Acta No. 16 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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

Acta No. 16 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, 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. CONSULTAS, DERECHOS DE PETICIÓN, AUDIENCIAS Y VARIOS

#### 3.7.1 LYNPARZA 100 mg / LYMPARZA 150 mg (AUDIENCIA)

Radicado : 20191070667

Interesado : AstraZeneca Colombia S.A.S

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora audiencia con el fin de aclarar el racional de los datos presentados y las razones por las cuales estos soportan el uso del producto para el tratamiento de pacientes adultas con cáncer avanzado de ovario epitelial de alto grado, de trompa de falopio o peritoneal primario con mutación.

**La Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora recibió en las sesiones de Noviembre 18 de 2019 al interesado AstraZeneca Colombia S.A.S. con el fin de escuchar los argumentos en razón de los productos Lynparza 100 mg y Lynparza 150 mg.**

#### 3.7.2 XARELTO 2,5 mg COMPAS (AUDIENCIA)

Radicado : 20191104895

Interesado : Bayer S.A.

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora audiencia con el fin de Revisar la información de la indicación para el producto y el impacto de esta indicación en el sistema de salud de Colombia basado en el recurso de reposición.

**La Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora recibió en las sesiones de Noviembre 18 de 2019 al interesado Bayer S.A. con el fin de escuchar los argumentos en razón del producto Xarelto 2.5 mg.**

#### 3.7.3 REXULTI (BEXPIRAZOL) (AUDIENCIA)

Radicado : 20191106363

Interesado : Lundbeck Colombia S.A.S

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora audiencia con el fin de revisar nueva molécula, aprobación de evaluación farmacológica con protección de datos (inclusión en normas farmacológicas, aprobación del inserto e información para prescribir).

**La Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora recibió en las sesiones de Noviembre 18 de 2019 al interesado Lundbeck Colombia S.A.S con el fin de escuchar los argumentos en razón del producto Rexulti.**

Acta No. 16 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



### 3.7.4 AVASTIN CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA INFUSIÓN 400 mg/16mL

Expediente : 19956001

Radicado : 2016157251 / 20181221853 / 20191140903

Interesado : Productos Roche S.A.

Composición:

Cada vial (16mL) contiene 400mg de Bevacizumab

Forma farmacéutica: Polvo liofilizado para reconstituir a solución inyectable

Indicaciones:

1. asociación en la quimioterapia a base de fluoropirimidinas como tratamiento de primera línea en pacientes con carcinoma metastásico de colon o recto.
2. tratamiento de primera línea del cáncer renal avanzado y/o metastásico en combinación con interferón alfa-2a (inf).
3. avastin® en combinación con quimioterapia basada en platino, en primera línea en pacientes con cáncer de pulmón no microcítico (cpnm), no escamoso, irreseccable, localmente avanzado, metastásico o recurrente.
4. tratamiento de glioblastoma con enfermedad progresiva posterior a terapia previa.
5. avastin® (bevacizumab) en combinación con carboplatino y paclitaxel está indicado para el tratamiento adyuvante ("front line") de los pacientes adultos con cáncer epitelial de ovario estadio iii con citoreducción sub-óptima o no cirugía de cito-reducción y estadio iv.
6. avastin (bevacizumab) en asociación con quimioterapia basada en platinos (cisplatino) más paclitaxel o topotecán mas paclitaxel, está indicado como tratamiento del carcinoma de cuello uterino persistente, recidivante o metastásico"
7. avastin, en combinación con erlotinib, está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes con cpnm no escamoso avanzado, metastásico o recidivante e irreseccable con mutaciones activadoras del gen egfr.

Contraindicaciones:

Avastin está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida a: o cualquier componente del producto; o productos obtenidos en células ováricas de hámster chino u otros anticuerpos recombinantes humanos o humanizados. avastin está contraindicado en los pacientes con metástasis no tratadas en el sistema nervioso central (snc). Precauciones y advertencias: perforaciones gastrointestinales y fístulas: el tratamiento con avastin puede elevar el riesgo de perforación gastrointestinal y de la vesícula biliar. El tratamiento con avastin debe suspenderse definitivamente en caso de perforación gastrointestinal. Las pacientes que reciben avastin para el tratamiento del cáncer cervicouterino persistente, recidivante o metastásico pueden tener mayor riesgo de desarrollar fístulas entre la vagina y cualquier parte del tubo gastrointestinal (fístulas gastrointestinales-vaginales). fístula no gastrointestinales: los pacientes tratados con avastin pueden tener mayor riesgo de desarrollar fístulas. se suspenderá definitivamente la administración de avastin en pacientes con fístula traqueoesofágica o con cualquier tipo de fístula de grado 4. La información sobre el uso continuado de avastin en pacientes con otros tipos de fístulas es limitada. En caso de fístulas internas que no se localicen en el tubo digestivo, se debe considerar la suspensión del tratamiento con avastin. Hemorragia: en los pacientes tratados con avastin el riesgo de hemorragia, en particular de hemorragia asociada al tumor, es elevado. Se suspenderá definitivamente la administración de avastin en pacientes que sufran hemorragias de grado 3 o 4 durante el tratamiento. Se excluyó sistemáticamente de los ensayos clínicos con avastin a los pacientes que, según las pruebas de diagnóstico por imágenes o los signos y síntomas,

Acta No. 16 de 2019 SEMNINMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



presentaran metástasis del sistema nervioso central (snc), por lo que el riesgo de hemorragia del snc en tales pacientes no se ha evaluado prospectivamente en estudios clínicos aleatorizados. Se vigilará en los pacientes la presencia de signos y síntomas de hemorragia del snc, y se suspenderá la administración de avastin en caso de hemorragia intracraneal. no hay datos sobre el perfil de toxicidad de avastin en pacientes con diátesis hemorrágica congénita, coagulopatía adquirida o en tratamiento anticoagulante con dosis plenas de una tromboembolia anterior al inicio del tratamiento con avastin, puesto que tales pacientes fueron excluidos de los estudios clínicos. Por consiguiente, se requiere precaución antes de iniciar el tratamiento con avastin en tales pacientes. Sin embargo, no parece que en los pacientes que sufren una trombosis venosa durante el tratamiento con avastin sea mayor el riesgo de hemorragia de grado 3 o superior si reciben dosis plenas de warfarina y avastin simultáneamente. infecciones oculares graves tras la preparación de la solución para uso intravítreo no aprobado: se han descrito casos individuales y series de graves acontecimientos oculares adversos (endoftalmitis infecciosa y otros trastornos oculares inflamatorios inclusive) tras el uso intravítreo no aprobado de avastin preparado a partir de viales aprobados para la administración intravenosa en pacientes con cáncer. Algunos de estos acontecimientos han causado pérdida visual de diversos grados, incluida la ceguera permanente. Hemorragia pulmonar/hemoptisis: los pacientes con cpmn tratados con avastin pueden correr un riesgo de hemorragia pulmonar/hemoptisis grave o, en algunos casos, letal. Los pacientes con historia reciente de hemorragia pulmonar/hemoptisis ( $> 1/2$  cucharilla de sangre roja) no deben recibir avastin. Hipertensión arterial: entre los pacientes tratados con avastin se ha observado un aumento de la incidencia de hipertensión. De los datos clínicos sobre seguridad se infiere que la incidencia de la hipertensión probablemente depende de la dosis. La hipertensión preexistente debe controlarse adecuadamente antes de empezar el tratamiento con avastin. No hay datos sobre el efecto de avastin en pacientes con hipertensión no controlada en el momento de comenzar el tratamiento con este medicamento. Se recomienda vigilar la tensión arterial durante el tratamiento con avastin. en la mayoría de los casos, la hipertensión se controló adecuadamente con un tratamiento antihipertensivo estándar ajustado a la situación particular del paciente afectado. El tratamiento con avastin debe suspenderse definitivamente si una hipertensión clínicamente importante no puede controlarse de modo adecuado con un tratamiento antihipertensivo o si el paciente sufre una crisis hipertensiva o una encefalopatía hipertensiva. síndrome de encefalopatía posterior reversible (slpr): en raras ocasiones se han descrito en pacientes tratados con avastin signos y síntomas compatibles con el síndrome de leucoencefalopatía posterior reversible (slpr), un raro trastorno neurológico que se manifiesta clínicamente con los siguientes signos y síntomas (entre otros): convulsiones, cefalea, estado mental alterado, deterioro visual o ceguera cortical, con o sin hipertensión asociada. El diagnóstico de slpr requiere la confirmación por técnicas de imagen cerebral, preferiblemente la resonancia magnética (rm). En pacientes con slpr se recomienda el tratamiento de los síntomas específicos, incluido el control de la hipertensión, junto con la retirada de avastin. Se desconocen los efectos toxicológicos de reiniciar la administración de avastin en los pacientes que hayan experimentado antes el SLPR. tromboembolia arterial: en los estudios clínicos, la incidencia de episodios tromboembólicos arteriales (accidentes cerebrovasculares, accidentes isquémicos transitorios e infarto agudo de miocardio) fue superior en los pacientes tratados con avastin + quimioterapia que en los que recibieron quimioterapia sola. Avastin se suspenderá definitivamente en caso de eventos de tromboembolia arterial. Los pacientes tratados con avastin + quimioterapia que tengan más de 65 años o antecedentes de tromboembolia arterial corren un mayor riesgo de sufrir un episodio de tromboembolia arterial mientras reciben avastin. El tratamiento de tales pacientes con avastin exige precaución. tromboembolia venosa: los pacientes tratados con avastin pueden correr el riesgo de sufrir un episodio de tromboembolia venosa, incluida una embolia pulmonar. Las pacientes que reciben avastin como tratamiento del cáncer cervicouterino persistente, recidivante o metastásico pueden tener mayor riesgo de sufrir eventos tromboembólicos venosos: se suspenderá la administración de avastin en los pacientes con episodios de tromboembolia venosa potencialmente mortales (grado 4), como embolia pulmonar. Si ésta es de grado = 3, se los vigilará estrechamente. insuficienciacardiaca

Acta No. 16 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



congestiva: en los estudios clínicos se han descrito episodios compatibles con insuficiencia cardíaca congestiva (icc). Las observaciones clínicas iban desde descenso asintomático de la fracción de eyección ventricular izquierda a icc sintomática, con necesidad de tratamiento u hospitalización. la administración de avastin a pacientes con una cardiopatía clínicamente importante, por ejemplo una coronariopatía preexistente, o icc preexistente exige especial precaución. la mayoría de los pacientes que sufrieron icc presentaban carcinoma de mama metastásico y habían recibido previamente tratamiento con antraciclinas o radioterapia de la pared torácica izquierda o tenían otros factores de riesgo de icc. en los pacientes del estudio avf3694g tratados con antraciclinas y que no habían recibido antraciclinas previamente no se elevó la incidencia de icc de todos los grados en el grupo de antraciclina + bevacizumab en comparación con los que habían recibido antraciclinas solamente. Tanto en el estudio avf3694g como en avf3693g, episodios de icc de grado 3 o superior fueron algo más frecuentes entre los pacientes tratados con bevacizumab en combinación con quimioterapia que entre los que recibieron quimioterapia sola. Esta observación concuerda con los resultados de otros estudios del carcinoma de mama metastásico sin tratamiento antraciclínico concomitante. neutropenia: se ha observado un incremento de las tasas de neutropenia, neutropenia febril e infección con neutropenia grave (incluidos algunos fallecimientos) en los pacientes tratados con ciertos regímenes quimioterápicos mielotóxicos + avastin en comparación con la quimioterapia sola. cicatrización de heridas: avastin puede afectar negativamente al proceso de cicatrización de las heridas. El tratamiento con avastin no debe iniciarse hasta que hayan transcurrido al menos 28 días desde una intervención de cirugía mayor o hasta que la herida quirúrgica haya cicatrizado por completo. En caso de complicaciones de la cicatrización durante el tratamiento con avastin, éste debe retirarse temporalmente hasta la plena cicatrización de la herida. La administración de avastin debe suspenderse de forma transitoria ante una intervención quirúrgica programada. en raras ocasiones se han notificado casos de fascitis necrotizante, algunos de ellos mortales, en pacientes tratados con avastin; generalmente fueron secundarios a complicaciones de la cicatrización de heridas, perforación gastrointestinal o formación de fístulas. En pacientes que desarrollen una fascitis necrotizante se interrumpirá la administración de avastin y se instaurará cuanto antes el tratamiento pertinente. Proteinuria: en los estudios clínicos, la incidencia de proteinuria fue mayor en los pacientes tratados con avastin en combinación con quimioterapia que en los que recibieron quimioterapia sola. Proteinuria de grado 4 (síndrome nefrótico) fue poco frecuente en los pacientes tratados con avastin. En caso de proteinuria de grado 4, la administración de avastin debe suspenderse definitivamente. Reacciones de hipersensibilidad, reacciones a la infusión: los pacientes pueden sufrir reacciones a la infusión/de hipersensibilidad. Se recomienda observar estrechamente a los pacientes durante la administración de bevacizumab y tras la misma, como corresponde a cualquier infusión de un anticuerpo monoclonal humanizado terapéutico. En caso de que se produzca una reacción, se debe retirar la infusión e instaurar las medidas terapéuticas adecuadas. No se considera necesaria la premedicación sistemática. insuficiencia ovárica / fecundidad: avastin puede alterar la fecundidad femenina. Por tanto, antes de comenzar el tratamiento con avastin de mujeres con capacidad de procrear deben analizarse con ellas estrategias para preservar la fecundidad.

**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. 2019028117 respectivamente, con el fin de:

Revocar la Resolución No. 2019028117 del 09 de Julio del 2019 que niega la modificación al registro sanitario para el producto Avastin Concentrado Para Solución Para Infusión 400mg/16mL, solicitud radicada bajo el No. 2016157251 del 4 de noviembre de 2016, y en consecuencia se sirvan aprobar la información para prescribir e inserto CDS 35.0 de octubre de 2016 del producto Avastin Concentrado Para Solución Para Infusión 400mg/16mL

Acta No. 16 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



**CONCEPTO:** Revisada la documentación y dado que el interesado acepta el retiro de la indicación relacionada con el tratamiento de glioblastoma multiforme por presentar un balance riesgo/beneficio desfavorable, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda dar por terminado el llamado a revisión de oficio. Por tanto, las nuevas indicaciones que deben figurar en el Registro corresponden a las actualmente aprobadas exceptuando “tratamiento de glioblastoma con enfermedad progresiva posterior a terapia previa”.

En cuanto al inserto y la información para prescribir, la Sala recomienda negarlos dado que el recurso no es la oportunidad procesal para allegar dichos documentos actualizados.

En consistencia con lo anterior, la Sala le recuerda interesado que debe surtir una nueva modificación en el sentido de allegar el inserto e información para prescribir actualizados en el sentido de retirar la indicación “tratamiento de glioblastoma con enfermedad progresiva posterior a terapia previa”, la cual como se señaló anteriormente no debe figurar como aprobada en el Registro.

### **3.7.5 AVASTIN CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA INFUSIÓN 100 mg / mL**

Expediente : 19956000  
Radicado : 2016157250 / 20181221853 / 20191124489  
Interesado : Productos Roche S.A.

Composición:  
Cada vial (4mL) contiene 100mg de Bevacizumab

Forma farmacéutica: Polvo liofilizado para reconstituir a solución inyectable

Indicaciones:

1. asociación en la quimioterapia a base de fluoropirimidinas como tratamiento de primera línea en pacientes con carcinoma metastásico de colon o recto.
2. tratamiento de primera línea del cáncer renal avanzado y/o metastásico en combinación con interferón alfa-2a (inf).
3. avastin® en combinación con quimioterapia basada en platino, en primera línea en pacientes con cáncer de pulmón no microcítico (cpnm), no escamoso, irresecable, localmente avanzado, metastásico o recurrente.
4. tratamiento de glioblastoma con enfermedad progresiva posterior a terapia previa.
5. avastin® (bevacizumab) en combinación con carboplatino y paclitaxel está indicado para el tratamiento adyuvante ("front line") de los pacientes adultos con cáncer epitelial de ovario estadio iii con citoreducción sub-óptima o no cirugía de cito-reducción y estadio iv.
6. avastin (bevacizumab) en asociación con quimioterapia basada en platinos (cisplatino) más paclitaxel o topotecán mas paclitaxel, está indicado como tratamiento del carcinoma de cuello uterino persistente, recidivante o metastásico"
7. avastin, en combinación con erlotinib, está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes con cpnm no escamoso avanzado, metastásico o recidivante e irresecable con mutaciones activadoras del gen egfr.

Contraindicaciones:

Avastin está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida a: o cualquier componente del producto; o productos obtenidos en células ováricas de hámster chino u otros anticuerpos recombinantes humanos o humanizados. avastin está contraindicado en los

Acta No. 16 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



pacientes con metástasis no tratadas en el sistema nervioso central (snc). Precauciones y advertencias: perforaciones gastrointestinales y fístulas: el tratamiento con avastin puede elevar el riesgo de perforación gastrointestinal y de la vesícula biliar. El tratamiento con avastin debe suspenderse definitivamente en caso de perforación gastrointestinal. Las pacientes que reciben avastin para el tratamiento del cáncer cervicouterino persistente, recidivante o metastásico pueden tener mayor riesgo de desarrollar fístulas entre la vagina y cualquier parte del tubo gastrointestinal (fístulas gastrointestinales-vaginales). fístula no gastrointestinales: los pacientes tratados con avastin pueden tener mayor riesgo de desarrollar fístulas. se suspenderá definitivamente la administración de avastin en pacientes con fístula traqueoesofágica o con cualquier tipo de fístula de grado 4. La información sobre el uso continuado de avastin en pacientes con otros tipos de fístulas es limitada. En caso de fístulas internas que no se localicen en el tubo digestivo, se debe considerar la suspensión del tratamiento con avastin. Hemorragia: en los pacientes tratados con avastin el riesgo de hemorragia, en particular de hemorragia asociada al tumor, es elevado. Se suspenderá definitivamente la administración de avastin en pacientes que sufran hemorragias de grado 3 o 4 durante el tratamiento. Se excluyó sistemáticamente de los ensayos clínicos con avastin a los pacientes que, según las pruebas de diagnóstico por imágenes o los signos y síntomas, presentaran metástasis del sistema nervioso central (snc), por lo que el riesgo de hemorragia del snc en tales pacientes no se ha evaluado prospectivamente en estudios clínicos aleatorizados. Se vigilará en los pacientes la presencia de signos y síntomas de hemorragia del snc, y se suspenderá la administración de avastin en caso de hemorragia intracraneal. no hay datos sobre el perfil de toxicidad de avastin en pacientes con diátesis hemorrágica congénita, coagulopatía adquirida o en tratamiento anticoagulante con dosis plenas de una tromboembolia anterior al inicio del tratamiento con avastin, puesto que tales pacientes fueron excluidos de los estudios clínicos. Por consiguiente, se requiere precaución antes de iniciar el tratamiento con avastin en tales pacientes. Sin embargo, no parece que en los pacientes que sufren una trombosis venosa durante el tratamiento con avastin sea mayor el riesgo de hemorragia de grado 3 o superior si reciben dosis plenas de warfarina y avastin simultáneamente. infecciones oculares graves tras la preparación de la solución para uso intravítreo no aprobado: se han descrito casos individuales y series de graves acontecimientos oculares adversos (endoftalmitis infecciosa y otros trastornos oculares inflamatorios inclusive) tras el uso intravítreo no aprobado de avastin preparado a partir de viales aprobados para la administración intravenosa en pacientes con cáncer. Algunos de estos acontecimientos han causado pérdida visual de diversos grados, incluida la ceguera permanente. hemorragia pulmonar/hemoptisis: los pacientes con cpnm tratados con avastin pueden correr un riesgo de hemorragia pulmonar/hemoptisis grave o, en algunos casos, letal. Los pacientes con historia reciente de hemorragia pulmonar/hemoptisis ( $> 1/2$  cucharilla de sangre roja) no deben recibir avastin. hipertensión arterial: entre los pacientes tratados con avastin se ha observado un aumento de la incidencia de hipertensión. De los datos clínicos sobre seguridad se infiere que la incidencia de la hipertensión probablemente depende de la dosis. La hipertensión preexistente debe controlarse adecuadamente antes de empezar el tratamiento con avastin. No hay datos sobre el efecto de avastin en pacientes con hipertensión no controlada en el momento de comenzar el tratamiento con este medicamento. Se recomienda vigilar la tensión arterial durante el tratamiento con avastin. en la mayoría de los casos, la hipertensión se controló adecuadamente con un tratamiento antihipertensivo estándar ajustado a la situación particular del paciente afectado. El tratamiento con avastin debe suspenderse definitivamente si una hipertensión clínicamente importante no puede controlarse de modo adecuado con un tratamiento antihipertensivo o si el paciente sufre una crisis hipertensiva o una encefalopatía hipertensiva. síndrome de encefalopatía posterior reversible (slpr): en raras ocasiones se han descrito en pacientes tratados con avastin signos y síntomas compatibles con el síndrome de leucoencefalopatía posterior reversible (slpr), un raro trastorno neurológico que se manifiesta clínicamente con los siguientes signos y síntomas (entre otros): convulsiones, cefalea, estado mental alterado, deterioro visual o ceguera cortical, con o sin hipertensión asociada. El diagnóstico de slpr requiere la confirmación por técnicas de imagen cerebral, preferiblemente la resonancia magnética (rm). En pacientes con slpr se recomienda el

Acta No. 16 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



tratamiento de los síntomas específicos, incluido el control de la hipertensión, junto con la retirada de avastin. Se desconocen los efectos toxicológicos de reiniciar la administración de avastin en los pacientes que hayan experimentado antes el slpr.tromboembolia arterial:en los estudios clínicos, la incidencia de episodios tromboembólicos arteriales (accidentes cerebrovasculares, accidentes isquémicos transitorios e infarto agudo de miocardio) fue superior en los pacientes tratados con avastin + quimioterapia que en los que recibieron quimioterapia sola. Avastin se suspenderá definitivamente en caso de eventos de tromboembolia arterial. Los pacientes tratados con avastin + quimioterapia que tengan más de 65 años o antecedentes de tromboembolia arterial corren un mayor riesgo de sufrir un episodio de tromboembolia arterial mientras reciben avastin. El tratamiento de tales pacientes con avastin exige precaución.tromboembolia venosa:los pacientes tratados con avastin pueden correr el riesgo de sufrir un episodio de tromboembolia venosa, incluida una embolia pulmonar. Las pacientes que reciben avastin como tratamiento del cáncer cervicouterino persistente, recidivante o metastásico pueden tener mayor riesgo de sufrir eventos tromboembólicos venosos:se suspenderá la administración de avastin en los pacientes con episodios de tromboembolia venosa potencialmente mortales (grado 4), como embolia pulmonar. Si ésta es de grado = 3, se los vigilará estrechamente.insuficiencia cardíaca congestiva:en los estudios clínicos se han descrito episodios compatibles con insuficiencia cardíaca congestiva (icc). Las observaciones clínicas iban desde descenso asintomático de la fracción de eyección ventricular izquierda a icc sintomática, con necesidad de tratamiento u hospitalización.la administración de avastin a pacientes con una cardiopatía clínicamente importante, por ejemplo una coronariopatía preexistente, o icc preexistente exige especial precaución.la mayoría de los pacientes que sufrieron icc presentaban carcinoma de mama metastásico y habían recibido previamente tratamiento con antraciclinas o radioterapia de la pared torácica izquierda o tenían otros factores de riesgo de icc.en los pacientes del estudio avf3694g tratados con antraciclinas y que no habían recibido antraciclinas previamente no se elevó la incidencia de icc de todos los grados en el grupo de antraciclina + bevacizumab en comparación con los que habíanrecibido antraciclinas solamente. Tanto en el estudio avf3694g como en avf3693g, episodios de icc de grado 3 o superior fueron algo más frecuentes entre los pacientes tratados con bevacizumab en combinación con quimioterapia que entre los que recibieron quimioterapia sola. Esta observación concuerda con los resultados de otros estudios del carcinoma de mama metastásico sin tratamiento antraciclínico concomitante.neutropenia:se ha observado un incremento de las tasas de neutropenia, neutropenia febril e infección con neutropenia grave (incluidos algunos fallecimientos) en los pacientes tratados con ciertos regímenes quimioterápicos mielotóxicos + avastin en comparación con la quimioterapia sola.cicatrización de heridas:avastin puede afectar negativamente al proceso de cicatrización de las heridas. El tratamiento con avastin no debe iniciarse hasta que hayan transcurrido al menos 28 días desde una intervención de cirugía mayor o hasta que la herida quirúrgica haya cicatrizado por completo. En caso de complicaciones de la cicatrización durante el tratamiento con avastin, éste debe retirarse temporalmente hasta la plena cicatrización de la herida. La administración de avastin debe suspenderse de forma transitoria ante una intervención quirúrgica programada.en raras ocasiones se han notificado casos de fascitis necrotizante, algunos de ellos mortales, en pacientes tratados con avastin; generalmente fueron secundarios a complicaciones de la cicatrización de heridas, perforación gastrointestinal o formación de fístulas. En pacientes que desarrollen una fascitis necrotizante se interrumpirá la administración de avastin y se instaurará cuanto antes el tratamiento pertinente.proteinuria:en los estudios clínicos, la incidencia de proteinuria fue mayor en los pacientes tratados con avastin en combinación con quimioterapia que en los que recibieron quimioterapia sola. Proteinuria de grado 4 (síndrome nefrótico) fue poco frecuente en los pacientes tratados con avastin. En caso de proteinuria de grado 4, la administración de avastin debe suspenderse definitivamente.reacciones de hipersensibilidad, reacciones a la infusión:los pacientes pueden sufrir reacciones a la infusión/de hipersensibilidad. Se recomienda observar estrechamente a los pacientes durante la administración de bevacizumab y tras la misma, como corresponde a cualquier infusión de un anticuerpo monoclonal humanizado terapéutico.

Acta No. 16 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



En caso de que se produzca una reacción, se debe retirar la infusión e instaurar las medidas terapéuticas adecuadas. No se considera necesaria la premedicación sistemática. insuficiencia ovárica / fecundidad: avastin puede alterar la fecundidad femenina. Por tanto, antes de comenzar el tratamiento con avastin de mujeres con capacidad de procrear deben analizarse con ellas estrategias para preservar la fecundidad.

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. 2019023609, con el fin de:

Revocar la Resolución No. 2019023609 del 11 de Junio del 2019 que niega la modificación al registro sanitario para el producto Avastin Concentrado Para Solución Para Infusión 100mg/4mL, solicitud radicada bajo el No. 2016157250 del 4 de noviembre de 2016, y en consecuencia se sirvan aprobar la información para prescribir e inserto CDS 35.0 de octubre de 2016 del producto Avastin Concentrado Para Solución Para Infusión 100mg/4mL

**CONCEPTO:** Revisada la documentación y dado que el interesado acepta el retiro de la indicación relacionada con el tratamiento de glioblastoma multiforme por presentar un balance riesgo/beneficio desfavorable, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda dar por terminado el llamado a revisión de oficio. Por tanto, las nuevas indicaciones que deben figurar en el Registro corresponden a las actualmente aprobadas exceptuando “tratamiento de glioblastoma con enfermedad progresiva posterior a terapia previa”

En cuanto al inserto y la información para prescribir, la Sala recomienda negarlos dado que el recurso no es la oportunidad procesal para allegar dichos documentos actualizados.

En consistencia con lo anterior, la Sala le recuerda interesado que debe surtir una nueva modificación en el sentido de allegar el inserto e información para prescribir actualizados en el sentido de retirar la indicación “tratamiento de glioblastoma con enfermedad progresiva posterior a terapia previa”, la cual como se señaló anteriormente no debe figurar como aprobada en el Registro.

### 3.7.6            INCONTIL 5mg                       INCONTIL 10mg

Expediente : 20138338 / 20138333  
Radicado :  
2017183288 / 20181268708  
2017183250 / 20181268707

Composición:

Cada tableta contiene 5mg de Succinato de Solifenacina

Cada tableta contiene 10mg de Succinato de Solifenacina

Forma farmacéutica: Tableta

Solicitud: La Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos y el peticionario (Lafrancol S.A.S.) solicita la evaluación de la respuesta al requerimiento numero 1 allegado en la respuesta al Auto No. 2018011949 y Auto No. 2018013068 respectivamente, del trámite de registro sanitario y si la misma soporta la solicitud de registro sanitario del competidor, hoy

Acta No. 16 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



en estudio bajo el expediente 20138338 (evaluación farmacológica y farmacéutica) se apoya de manera directa o indirecta en la información del innovador expediente 20096230 que hoy cuenta con registro sanitario y protección de datos vigente.

**CONCEPTO:** La Sala aclara que la información que sustentó la aprobación de la evaluación farmacológica concedida al titular Laboratorio Franco Colombiano-LaFranco S.A.S daba cuenta de la seguridad y eficacia del producto, sin embargo, la misma se basó en información divulgada del producto.

Cabe señalar que el producto Vesicare® con principio activo Solifenacina del titular Astellas Pharma US. INC, cuenta con registro sanitario con protección de datos vigente, de tal manera que la información presentada por LaFranco S.A.S. mediante el trámite de evaluación farmacológica, 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.

### 3.7.7 XADAGO 50 mg COMPRIMIDOS RECUBIERTOS CON PELÍCULA XADAGO 100 mg COMPRIMIDOS RECUBIERTOS CON PELÍCULA

Expediente : 20123301

Radicado : 2017019314 / 2017092200 / 20191100043

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 conceptuar sobre la solicitud del interesado Zambom Colombia S.A. en retirar el segundo párrafo del ítem indicaciones del concepto emitido en Acta 02 de 2017 SEMNNIMB, numeral 3.1.1.3:

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

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora aclara el concepto emitido mediante Acta No. Acta 02 de 2017 SEMNNIMB, numeral 3.1.1.3, en el sentido de indicar que el texto de indicaciones debe figurar de la siguiente manera y no como aparece en el Acta mencionada:

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

De la misma manera, la Sala aclara que el texto **“No se recomienda en monoterapia. No hay estudios clínicos que demuestren ventaja terapéutica del producto frente a otros coadyuvantes disponibles para el tratamiento de la enfermedad de Parkinson”** debe ser ubicado en el ítem precauciones y advertencias del producto de la referencia.

### 3.7.8 CONSULTA EQUIVALENCIA EN FORMAS FARMACÉUTICAS

Radicado : 20191191334

Interesado : Abbott Laboratories

Acta No. 16 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 conceptuar sobre si son equivalentes las inclusiones en el Manual de Normas Farmacológicas para las formas farmacéuticas Polvos para suspensión y Gránulos para suspensión, esto teniendo en cuenta que ambos son reconstituidos para ser finalmente administrados en suspensión oral. Lo anterior basado en el concepto emitido mediante Acta No. 07 de 2018 numeral 3.3.7, en el cual se indica que formas farmacéuticas en las cuales no se modifique la liberación del producto y que sus concentraciones sean iguales, son equivalentes.

**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.

### 3.7.9 BETULINA

Interesado : Grupo de Apoyo a las Salas Especializadas de la Comisión Revisora

**Solicitud:** El grupo de Apoyo a las Salas Especializadas solicita a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora concepto para establecer si el producto de la referencia se trata de un medicamento o es un producto fitoterapéutico.

**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.

### 3.8 ACLARACIONES

#### 3.8.1 IRTAL 20 mg TABLETAS

Expediente : 20065416  
Radicado : 2017091017 / 20191045091  
Interesado : GrssqDmpb

Composición:  
Cada tableta recubierta contiene 20mg de Tadalafilo

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 la aclaración del concepto emitido en el Acta No. 08 de 2019 SEMNNIMB, numeral 3.8.1, respecto al llamado a revisión de oficio para los productos que contienen el principio activo Tadalafilo, para saber específicamente a que productos les aplica el llamado, ya que revisada las base de RS se encuentra que en su mayoría tienen muchas presentaciones comerciales, solo 3 productos tienen una sola presentación, de 1 o de 4 tabletas, y si se busca asegurar la posología considero más relevante evaluar si las tabletas son ranuradas con fines de dosificación, porque un producto puede tener muchas presentaciones pero no son ranuradas, resulta más difícil asegurar la posología.

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora aclara el concepto emitido mediante Acta 08 de 2019

Acta No. 16 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



SEMNNIMB, numeral 3.8.1, el cual debe figurar de la siguiente manera y no como aparece en el Acta mencionada:

Teniendo en cuenta la variabilidad posológica en los usos aprobados para los medicamentos que contienen Tadalafilo, la Sala llama a revisión de oficio a los productos que contengan este principio activo para que ajusten la información al siguiente esquema posológico:

#### Posología

##### Hombres adultos

En general, la dosis recomendada es de 10 mg tomados antes de la actividad sexual prevista, con o sin alimentos. En aquellos pacientes en los que Tadalafilo 10 mg no produzca el efecto adecuado, se puede probar con la dosis de 20 mg. Puede tomarse desde al menos 30 minutos antes de la actividad sexual. La frecuencia máxima de dosificación es de un comprimido una vez al día. Tadalafilo 10 y 20 mg se utilizarán antes de la actividad sexual prevista y no se recomienda su uso diario continuo. En pacientes que prevean un uso frecuente de Tadalafilo (es decir, por lo menos dos veces por semana) puede ser adecuado el uso diario de las dosis más bajas de Tadalafilo, teniendo en cuenta tanto la elección del paciente como el juicio clínico del médico. En estos pacientes la dosis recomendada es de 5 mg tomados una vez al día, aproximadamente a la misma hora. La dosis puede ser reducida a 2,5 mg una vez al día, dependiendo de la tolerabilidad del paciente. Debe reevaluarse periódicamente la idoneidad del uso continuado de este régimen de administración diaria

Y adecúen las formas farmacéuticas con diseños que permitan ajustar el producto al esquema posológico definido.

Por lo anterior, la Sala recomienda, a los titulares de los medicamentos que contengan tadalafilo y en las concentraciones altas (10 y 20 mg), que las tabletas sean diseñadas para ser fraccionadas, para facilitar ajustarse al espectro de posologías en las indicaciones aprobada.

#### 3.8.2 SYMBICORT® TURBUHALER® 160/4.5 µg/Dosis

Expediente : 19918906  
Radicado : 20191187150  
Interesado : AstraZeneca Colombia S.A.S

##### 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. 11 de 2019 SEMNNIMB numeral 3.4.1.7, respecto a:

1. En cuanto al concepto emitido en Acta No. 11 de 2019 SEMNNIMB numeral 3.4.1.7 sobre la solicitud de extender la indicación "... a partir de los 12 años de edad, para cualquier severidad del asma para lograr un control general, incluida la prevención y el rescate de los síntomas, y para reducir el riesgo de exacerbaciones, Symbicort® Turbuhaler® es adecuado para cualquier severidad del asma en la que el uso de

Acta No. 16 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



corticosteroides inhalados es apropiado”, el interesado solicita una aclaración, considerando:

La declaración de la Comisión Revisora hace referencia al hecho de que no hay pruebas suficientes de las ventajas de la asociación frente a la monoterapia, y de la terapia de rescate de SABA vs. LABA para las crisis asmáticas. El interesado está de acuerdo con esta afirmación; sin embargo, en la presentación de la referencia no solicitaron dicha indicación, ya que la indicación solicitada era:

Symbicort® Turbuhaler® está indicado en adultos y adolescentes (a partir de los 12 años) para tratamiento del asma para lograr su control general, incluyendo la prevención y rescate de los síntomas, como también la reducción del riesgo de exacerbaciones.

Symbicort® Turbuhaler® es adecuado para cualquier severidad del asma, cuando sea apropiado el uso de corticosteroides inhalados”.

Por lo tanto, el interesado solicita que se aclare esta declaración en el sentido de extender la justificación teniendo en cuenta la solicitud presentada. También es importante recordar que Symbicort es un producto combinado que contiene Budesonida y Formoterol, lo que está en línea con el concepto establecido en las pautas GINA, y es con el objetivo de evitar inhalar un SABA solo. Se prefiere usar siempre un broncodilatador junto con un ICS, con el fin de reducir la inflamación y al mismo tiempo proveer broncodilatación.

2. Con respecto a la inclusión de esta nueva indicación en otras pautas y por otras agencias, es de resaltar que, aunque actualmente la guía GINA es la guía más sólida que respalda esta indicación, GINA fue lanzada en 1993 en colaboración con el Instituto Nacional del Corazón, Pulmón y Sangre, los Institutos Nacionales de Salud de EE. UU y la Organización Mundial de la Salud.
3. El concepto también menciona que ninguna otra agencia incluye esta asociación; sin embargo, es de señalar que la indicación solicitada ya ha sido aprobada por las agencias de Australia, Brasil, Nueva Zelanda y Rusia, y actualmente está siendo revisada por otras más.
4. Del mismo modo, el interesado solicita a la Comisión Revisora que se pronuncie sobre las otras solicitudes manifestadas, en las que se proporcionaron datos que apoyan la eliminación de la restricción contenida en la información para prescribir actualmente aprobada, con respecto al uso preventivo de Symbicort® Turbuhaler® 160/4.5 µg/Dosis y una indicación extendida para el uso de Symbicort® Turbuhaler® 160/4.5 µg/Dosis para prevenir la broncoconstricción, con evidencia en estudios sobre broncoconstricción inducida por alérgenos o por el ejercicio, solicitada en la sección Posología y Método de Administración, con la siguiente redacción:

“...Symbicort es administrado a necesidad para el alivio de los síntomas del asma cuando ocurran, y para prevenir la broncoconstricción inducida por alérgenos o por ejercicio (o para prevenir síntomas en aquellas circunstancias reconocidas por el paciente como precipitantes de un ataque de asma). El componente formoterol en Symbicort Turbuhaler provee inicio rápido de acción (dentro de 1-3 minutos) con broncodilatación prolongada (al menos 12 horas después de una sola dosis) en obstrucción reversible de las vías aéreas. Se debe recomendar a los pacientes que siempre tengan Symbicort disponible para el alivio de los síntomas...”

Esto se solicita dado que en la declaración de la Comisión Revisora se refieren a estudios comparativos con monoterapia con esteroides inhalados, donde indica que “...no encuentra suficiente evidencia clínica de las ventajas de la asociación frente a la monoterapia con Budesonida, y las ventajas de usar un SABA versus un LABA como terapia de rescate para

Acta No. 16 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



crisis asmáticas” y no se pronuncian sobre los resultados disponibles en 2 estudios realizados por AstraZeneca que evaluaron la eficacia de Symbicort en la prevención de la hiperactividad inducida por el ejercicio. De forma similar, uno de los estudios evaluó los efectos de Symbicort 160/4.5 µg/inhalación (2 inhalaciones) administradas en 7 días consecutivos cuando se expusieron dosis bajas de alérgenos. Dos estudios de apoyo adicionales, patrocinados por investigadores evaluaron las propiedades broncoprotectoras de Symbicort en dosis única (320/9 µg/inhalación) y en dosis repetidas (160/4.5 µg/inhalación [2 inhalaciones] dos veces al día [bid]). Los datos y los estudios de apoyo para levantar la restricción del asma inducida por el ejercicio y la nueva dosis propuesta para el uso de Symbicort “según necesidad” para la prevención de la broncoconstricción inducida por alérgenos se incluyen en la presentación de referencia, la Comisión Revisora no se pronunció sobre estos estudios y la aplicación correspondiente.

5. Por otro lado, la Comisión Revisora no emitió concepto en cuanto a lo relacionado con las actualizaciones propuestas para las contraindicaciones, advertencias y precauciones, interacciones, efectos indeseables, ni al nuevo inserto a pacientes y la eliminación del inserto profesional.

**CONCEPTO:** La Sala considera que el interesado allega los mismos argumentos y documentación ya revisados, por tanto, la Sala no modifica su postura inicial, cuyo fundamento es que, si la terapia dual no ha mostrado ventajas sobre la monoterapia con corticoides inhalados en ciertos pacientes, no se justifica en ellos la terapia dual.

Adicionalmente, la Sala le recuerda al interesado que la recomendación de un medicamento en una guía como la guía GINA 2019 no necesariamente es evidencia que soporte la modificación de la indicación. La Sala considera que este concepto está en línea con la opinión expresada por otras agencias de referencia y otras guías de tratamiento reconocidas, por consiguiente, la Sala ratifica el concepto del acta 11 de 2019, numeral 3.4.1.7.

Por lo tanto, la Sala no recomienda aceptar la indicación en cuanto a la prevención de la broncoconstricción inducida por alérgenos o por el ejercicio.

En cuanto a modificación de advertencias y precauciones, la Sala recomienda aceptar adicional a las ya aprobadas, las siguientes:

“Si un paciente presenta síntomas como visión borrosa u otros trastornos visuales, debe considerarse la remisión a un oftalmólogo para que evalúe las posibles causas”

En reacciones adversas se acepta como lo solicita el interesado.

En interacciones, debe conservar el texto: “La coadministración de cobicistat así como ritonavir con glucocorticoides puede producir reacciones adversas relacionadas con supresión adrenal y síndrome de Cushing”

En cuanto a las contraindicaciones, se acepta como lo solicita el interesado.

### 3.8.3 SYMBICORT® TURBUHALER® 160/4.5 µg/Dosis

Expediente : 19918906  
Radicado : 20181241621 / 20191093345 / 20191108141  
Interesado : AstraZeneca Colombia S.A.S

Composición:

Acta No. 16 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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 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 cotenian 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:** La Sala remite al interesado al numeral 3.8.2 y adicionalmente le recuerda que debe mantener en el texto de interacciones lo alusivo al uso concomitante de ritonavir y cobicistat con glucocorticoides.

#### 3.8.4 PREMARIN® CREMA VAGINAL

Expediente : 229367  
Radicado : 20181155136  
Interesado : Grupo de Registros Sanitarios

Composición:  
Cada 100 g de crema contienen 62,5 mg de Estrógenos conjugados

Forma farmacéutica: Crema Vaginal

**Solicitud:** El Grupo de Registros Sanitarios 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. 08 de 2019 SEMNNIMB numeral 3.6.1, respecto al texto:

“Adicionalmente, revisando el estado del arte referido a los mecanismos de obtención, producción y comercialización del producto de la referencia, el buen conocimiento que existe para minimizar riesgos en producción, historial de uso, además de los enfoques de otras agencias regulatorias, la Sala aclara que los estrógenos conjugados serán considerados como medicamentos convencionales para asuntos de registro. Por tanto, deberán presentarse a evaluación farmacológica únicamente cuando se trate de una modificación de concentración, forma farmacéutica, indicación o posología”

**CONCEPTO:** Revisados los argumentos presentados por el grupo de Registros Sanitarios en cuanto a aspectos de calidad para los productos que contienen estrógenos conjugados naturales, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora aclara que el

Acta No. 16 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



concepto emitido en el Acta 08 de 2019, numeral 3.6.1 aplica únicamente para la evaluación farmacológica, es decir que el interesado en el trámite de Registro Sanitario y su renovación deberá cumplir los requisitos del Decreto 1782 de 2014 para su evaluación de calidad.

### 3.8.5 HYQVIA 100 mg/ 1mL

Expediente : 20091369  
Radicado : 20191049155  
Interesado : Takeda S.A. y Grupo de Registros Sanitarios de Medicamentos Biológicos

Composición:  
Cada mL contiene 100mg de Inmunoglobulina Humana Normal

Forma farmacéutica: Solución inyectable.

Indicaciones:

Tratamiento sustitutivo en adultos (= 18 años) en síndromes de inmunodeficiencia primaria como:

- hipogammaglobulinemia y agammaglobulinemia congénitas.
- inmunodeficiencia variable común.
- inmunodeficiencia combinada grave.

Déficits de las subclases de iga con infecciones recurrentes.

Tratamiento de sustitución en adultos (= 18 años) en mielomas o leucemias linfocíticas crónicas con hipogammaglobulinemia secundaria grave e infecciones recurrentes.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad a los principios activos o a alguno de los excipientes.

Hipersensibilidad a las inmunoglobulinas humanas, especialmente en casos muy raros de déficit de iga cuando el paciente tiene anticuerpos frente a la iga.

Hipersensibilidad sistémica a la hialuronidasa o a hialuronidasa humana recombinante.

No debe administrarse de forma intravenosa.

Solicitud: Los interesados solicitan a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora conceptuar si es procedente unificar la información del Acta No. 25 de 2015 SEMPB numeral 3.1.3.14, y el Acta No. 03 de 2017 SEMNNIMB numeral 3.1.3.19, y por ende indicaciones, precauciones, advertencias, interacciones, posología, grupo etéreo, inserto, IPP y demás información farmacológica para el producto Hyqvia, expediente 20091369. En caso contrario, se solicita se aclare cuáles son las indicaciones para el producto teniendo en cuenta que para la misma composición, concentración, forma farmacéutica y vía de administración posee dos evaluaciones farmacológicas diferentes en dos expedientes (20091369 y 20109713).

**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.

### 3.8.6 DOLEX FORTE NF

Expediente : 20071759

Acta No. 16 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

Radicado : 20191070052 / 20191091561  
Interesado : Grupo de apoyo de la Comisión Revisora

Composición:  
Cada tableta recubierta contiene 500 mg de Acetaminofén y 65 mg de Cafeína

Forma farmacéutica: Tabletas Recubiertas

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 aclarar el concepto emitido mediante Acta No. 12 de 2019 numeral 3.4.1.6., en el ítem de dosificación en cuanto a la pertinencia de las siguientes frases:

- Adultos (incluyendo personas de la tercera edad) y niños de 12 años en adelante:
- Si los síntomas persisten o no mejoran, el profesional de la salud autorizado, podrá recomendar 2 tabletas por toma, sin exceder 6 tabletas al día.

**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.

3.8.7 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 el uso proctológico “espasmo anal”:

- |    |                                                                                |     |   |
|----|--------------------------------------------------------------------------------|-----|---|
| 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 Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora aplaza la emisión de este concepto dado que requiere más estudio.

3.8.8 OGIVRI®

Acta No. 16 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

Expediente : 20142329  
Radicado : 20181051303  
Interesado : Grupo de Registros Sanitarios de Medicamentos Biológicos

Composición:  
Cada vial contiene 440mg de Trastuzumab

Forma farmacéutica: Polvo liofilizado para reconstituir a solución inyectable

Solicitud: El Grupo de Registros Sanitarios de Medicamentos Biológicos solicita a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora emitir concepto acerca de:

- Aclarar si para el producto OGIVRI® procede la contraindicación “- *Hipersensibilidad al trastuzumab, proteínas murinas o a alguno de los excipientes enumerados a continuación: L-histidina, L-histidina Clorhidrato, Trehalosa dihidrato, Polisorbato 20*” . Toda vez que los excipientes: Trehalosa Dihidrato y Polisorbato 20 no hacen parte de la formulación.
- En caso de no ser procedente la citada contraindicación, emitir aclaración del concepto dado en el numeral 3.2.2.6 del Acta 14 de 2018, y recomendar el llamado a revisión de oficio para el producto en referencia, en cuanto ajustar etiquetado, insertos e IPP.
- Emitir concepto en relación al inserto y la IPP presentados mediante radicado No.20191008468 del 18/01/2019, los cuales difieren en redacción en los ítems de indicaciones y contraindicaciones a lo referente a Acta 14 de 2018. Para tal fin se anexa el inserto e IPP que reposa en el expediente.

**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.

**3.8.9 LEVOCETIRIZINA DICLORHIDRATO 5 mg + MONTELUKAST 10 mg.**

Expediente : 20160675  
Radicado : 20191209715  
Interesado : Procaps S.A

Composición:  
Cada cápsula blanda de gelatina contiene 5 mg de Levocetirizina Diclorhidrato y una tableta recubierta con 10.4 mg de Montelukast Sódico equivalente a montelukast 10 mg en el interior de la cápsula.

Forma farmacéutica: Cápsula blanda

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora aclarar el concepto emitido mediante Acta No. 12 de 2019 numeral 3.1.5.1., en el ítem de forma farmacéutica, ya que el acta cita lo siguiente: “Forma farmacéutica: Cápsula blanda” siendo lo correcto “Forma farmacéutica: Cápsula de gelatina blanda con forma de dosificación unigel”, teniendo en cuenta la composición aprobada del producto: cada cápsula blanda de gelatina contiene 5 mg

Acta No. 16 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

de Levocetirizina Diclorhidrato y una tableta recubierta con 10.4 mg de Montelukast Sódico equivalente a montelukast 10 mg en el interior de la cápsula.

**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.

**3.8.10            OPDIVO® 100 mg/10 mL**  
**OPDIVO® 40 mg/4 mL**

Expediente        : 20091924 / 20108161  
Radicado           :  
20181131240 / 20191002949 / 20191022809  
20181131241 / 20191002954 / 20191022810  
Fecha               : 08/02/2019  
Interesado        : Biotoscana Farma S.A.

Composición:  
Cada 10mL contiene 100mg de Nivolumab  
Cada 4mL contiene 40mg de Nivolumab

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Solicitud: El Grupo de Apoyo a Salas de la Comisión Revisora solicita a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora aclarar si el concepto emitido en Acta No. 14 de 2019 numeral 3.4.2.8 para el expediente 20091924 correspondiente al producto OPDIVO® 100 mg/10 mL aplica también para el expediente 20108161 correspondiente al producto OPDIVO® 40 mg/4 mL.

**CONCEPTO:** La Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora aclara el concepto emitido en el Acta No. 14 de 2019 numeral 3.4.2.8, en el sentido de señalar que el concepto emitido para el producto OPDIVO® 100 mg/10 mL con expediente 20091924 también aplica para el producto OPDIVO® 40 mg/4 mL con expediente 20108161.

**3.9                    NUEVA CONCENTRACIÓN MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS**

**3.9.1                BENLYSTA SUBCUTÁNEO 200 mg / 1 mL**

Expediente        : 20168497  
Radicado           : 20191162681  
Fecha               : 23/08/2019  
Interesado        : Glaxosmithkline Colombia S.A.

Composición:  
Cada mL contiene 200mg de Belimumab

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones:



Benlysta está indicado como terapia complementaria en pacientes adultos con lupus eritematoso sistémico (LES) con anticuerpos positivos, con un alto grado de actividad de la enfermedad (por ejemplo, anticuerpos antiDNA de doble cadena positivos y bajo complemento), a pesar del tratamiento estándar y que no presente nefritis activa severa o lupus activo severo del sistema nervioso central.

#### Contraindicaciones:

Benlysta está contraindicado en pacientes que han demostrado anafilaxia a Benlysta.

#### Precauciones y advertencias:

Uso concomitante con tratamientos dirigidos a las células B y ciclofosfamida

No se ha estudiado Benlysta en combinación con otros tratamientos dirigidos a las células B o con ciclofosfamida intravenosa. Se debe tener precaución si se coadministra Benlysta con otros tratamientos dirigidos a las células B o con ciclofosfamida.

#### Hipersensibilidad y reacciones sistémicas relacionadas con la inyección

La administración de Benlysta puede ocasionar reacciones de hipersensibilidad y reacciones sistémicas relacionadas con la inyección que pueden ser graves o fatales. En caso de que se presente una reacción grave, debe interrumpirse la administración de Benlysta y administrarse un tratamiento médico apropiado. Los pacientes con historia de múltiples alergias a medicamentos o hipersensibilidad significativa pueden estar en mayor riesgo.

Las reacciones sistémicas relacionadas con la inyección y reacciones de hipersensibilidad ocurrieron con mayor frecuencia en las dos primeras dosis y tendieron a disminuir con las aplicaciones subsiguientes. Se ha observado un retraso en la aparición de reacciones de hipersensibilidad aguda. Los pacientes tratados con Benlysta deben ser prevenidos de los riesgos potenciales, los signos y síntomas de tales reacciones, y de la importancia de buscar inmediatamente atención médica. Los síntomas pueden incluir reacción anafiláctica, bradicardia, hipotensión, angioedema, y disnea. Se han observado e incluido reacciones y síntomas no agudos de hipersensibilidad retardada tales como exantema, náusea, fatiga, mialgia, cefalea, y edema facial.

#### Riesgo de infecciones

Como con otros agentes inmunomoduladores, el mecanismo de acción de Benlysta puede aumentar el riesgo de desarrollar infecciones. Se han reportado infecciones graves, incluyendo casos fatales, en pacientes con SLE recibiendo terapia inmunosupresora, incluyendo Benlysta. Los pacientes que desarrollen una infección al estar bajo tratamiento con Benlysta, deben ser monitoreados estrechamente, y debe considerarse la suspensión del inmunosupresor. Los médicos deben tener precaución al considerar el uso de Benlysta en pacientes con infecciones graves o crónicas.

#### Depresión y suicidio

En estudios clínicos controlados intravenosos y subcutáneos, los trastornos psiquiátricos (depresión, ideación y comportamiento suicida) se informaron con mayor frecuencia en pacientes que recibieron Benlysta, incluido un suicidio en un paciente que recibió 10 mg/kg y un suicidio en un paciente que recibió 1 mg/kg. Los médicos deben evaluar cuidadosamente el riesgo de depresión y suicidio considerando el historial médico del paciente y el estado psiquiátrico actual antes del tratamiento con Benlysta, y continuar monitoreando a los pacientes durante el tratamiento. Los médicos deben aconsejar a los pacientes (y cuidadores cuando corresponda) que se pongan en contacto con su proveedor de atención médica acerca de síntomas psiquiátricos nuevos o que empeoren. El riesgo y el beneficio de



continuar el tratamiento con Benlysta deben evaluarse cuidadosamente para los pacientes que desarrollan tales síntomas.

#### Leucoencefalopatía multifocal progresiva (PML por sus siglas en inglés)

La leucoencefalopatía multifocal progresiva (PML) resultante en deficiencias neurológicas, incluyendo casos fatales, ha sido reportada en pacientes con SLE que han recibido terapia inmunosupresora, incluyendo Benlysta. El diagnóstico de PML debe ser considerado en cualquier paciente con aparición nueva de signos o síntomas de deterioro neurológico. El paciente debe remitirse a un neurólogo o al especialista apropiado para su evaluación y si se confirma el diagnóstico de leucoencefalopatía multifocal progresiva, debe considerarse el suspender la terapia inmunosupresora, incluyendo Benlysta.

Por esta razón, el médico debe informar al paciente que la PML es una condición cerebral seria que amenaza la vida y que la posibilidad de adquirir PML puede ser mayor si el paciente es tratado con medicamentos que debiliten su sistema inmune incluyendo Belimumab. El médico debe recomendar al paciente que le informe inmediatamente si tiene pérdida de memoria, dificultad para pensar, hablar y/o caminar, pérdida de visión o problemas similares.

#### Riesgo de malignidades

Como con otros agentes inmunomoduladores, el mecanismo de acción de Benlysta puede aumentar el riesgo potencial de desarrollar malignidades. En estudios clínicos, no se observó diferencia alguna en la tasa de malignidades entre los grupos tratados con Benlysta y los grupos tratados con placebo.

#### Inmunización

No se deben administrar vacunas con microorganismos vivos 30 días antes, o de manera concurrente con Benlysta, ya que no se ha establecido su seguridad clínica. No hay datos disponibles acerca de la transmisión secundaria de infección de personas que reciben vacunas con microorganismos vivos a pacientes que están recibiendo Benlysta. Debido a su mecanismo de acción, Benlysta puede interferir con la respuesta a las inmunizaciones. Sin embargo, en un estudio para evaluar la respuesta a una vacuna 23 valente pneumocócica, las respuestas globales inmunológicas a los diferentes serotipos fueron similares en pacientes con SLE recibiendo belimumab comparado con aquellos no recibiendo tratamiento en el momento de la vacunación.

Existen datos limitados que sugieren que Benlysta no afecta significativamente la capacidad de mantener una respuesta inmune protectora a las inmunizaciones recibidas antes de la administración de Benlysta.

Benlysta no se ha estudiado en los siguientes grupos de pacientes, y no se recomienda su uso en:

- Lupus del sistema nervioso central activo grave.
- Nefritis lúpica activa grave.
- VIH.
- Pacientes con antecedentes o infección activa por virus de hepatitis B o C.
- Hipogammaglobulinemia (IgG <400 mg/dl) o deficiencia de IgA (IgA <10 mg/dl).

Antecedentes de trasplante de órgano mayor o trasplante de células madre hematopoyéticas/médula ósea o trasplante renal.

#### Reacciones adversas:

Se ha evaluado la seguridad de Benlysta en pacientes con SLE en tres estudios controlados con placebo y administración intravenosa pre-registro, un estudio controlado con placebo y

administración subcutánea y un estudio intravenoso post-comercialización controlado con placebo.

Los datos descritos a continuación reflejan la exposición a Benlysta (10 mg/kg por vía intravenosa durante un periodo de 1 hora los días 0, 14, 28, y luego cada 28 días durante 52 semanas) en 674 pacientes con SLE, incluyendo 472 expuestos hasta por 52 semanas y 556 pacientes expuestos a 200 mg de belimumab subcutáneo una vez a la semana durante 52 semanas. La información de seguridad presentada incluye datos posteriores a la semana 52 de algunos pacientes. También se incluye información de los reportes postmercadeo.

La mayoría de los pacientes también recibieron uno o más de los siguientes tratamientos concomitantes para el SLE: corticoesteroides, agentes inmunomoduladores, anti-maláricos, antiinflamatorios no esteroidales. Las reacciones adversas están listadas abajo por clase de sistema orgánico corporal MedDRA y por frecuencia. Las categorías de frecuencia utilizadas son:

- Muy común ≥ 1 en 10
- Común ≥ 1 en 100 y < 1 en 10
- No común ≥ 1 en 1,000 y < 1 en 100

| SOC según el MedDRA                                           | Muy común:                                                                             | Común:                                                                                                | No común:                                                                                |
|---------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------|
| <i>Infecciones e infestaciones</i>                            | Infecciones<br>Infecciones bacterianas, como bronquitis, infección del tracto urinario | Gastroenteritis vírica, faringitis, nasofaringitis, infección vírica del tracto respiratorio superior |                                                                                          |
| <i>Trastornos del sistema inmune</i>                          |                                                                                        | Reacción de hipersensibilidad *                                                                       | Reacción anafiláctica<br>Angioedema<br><br>Reacción de hipersensibilidad tardía no aguda |
| <i>Trastornos psiquiátricos</i>                               |                                                                                        | Depresión                                                                                             | Ideación suicida<br>Comportamiento suicida                                               |
| <i>Trastornos de la sangre y tejido linfático</i>             |                                                                                        | Leucopenia                                                                                            |                                                                                          |
| <i>Trastornos del sistema nervioso</i>                        |                                                                                        | Migraña                                                                                               |                                                                                          |
| <i>Trastornos gastrointestinales</i>                          | Diarrea y náuseas                                                                      |                                                                                                       |                                                                                          |
| <i>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</i> |                                                                                        | Dolor en las extremidades                                                                             |                                                                                          |
| <i>Trastornos de piel y</i>                                   |                                                                                        | Reacciones en el sitio                                                                                | Exantema                                                                                 |

Acta No. 16 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

|                                                               |  |                                                                                      |           |
|---------------------------------------------------------------|--|--------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| el tejido subcutáneo                                          |  | de la inyección **                                                                   | Urticaria |
| Trastornos<br>generales y en el<br>sitio de<br>administración |  | Pirexia<br><br>Reacciones sistémicas<br>relacionadas con la<br>Infusión o inyección* |           |

\* “Reacción de hipersensibilidad” considera un grupo de términos, incluyendo anafilaxia, que se puede manifestar como diferentes síntomas incluyendo hipotensión, angioedema, urticaria o exantema, prurito, y disnea. “Reacción sistémica relacionada con la Infusión o inyección” considera un grupo de términos y puede manifestarse con diferentes síntomas incluyendo bradicardia, mialgia, cefalea, exantema, urticaria, fiebre, hipotensión, hipertensión, mareo, y artralgia. Debido a la similitud de signos y síntomas, no es posible distinguir entre reacciones de hipersensibilidad y reacciones sistémicas relacionadas con la infusión o inyección en todos los casos.

\*\*Aplica sólo a la formulación subcutánea

Reacciones de hipersensibilidad: En 0.2% de los pacientes se reportaron reacciones de hipersensibilidad clínicamente significativas con Benlysta administrado subcutáneamente, las cuales requirieron la suspensión permanente del tratamiento.

En 0.4% de los pacientes se reportaron reacciones de hipersensibilidad clínicamente significativas con Benlysta administrado intravenosamente, las cuales requirieron la suspensión permanente del tratamiento. Estas reacciones generalmente se observaron el día de la infusión, y pacientes con una historia de múltiples alergias a medicamentos o reacciones de hipersensibilidad significativas pueden estar en un mayor riesgo. Después de la infusión de tratamiento apropiado, se han observado retrasos de varias horas en la presentación de reacciones de hipersensibilidad agudas, e incluso recurrencia de reacciones clínicamente significativas después de una resolución inicial de síntomas.

Se han observado e incluido reacciones y síntomas no agudos de hipersensibilidad retardada tales como exantema, náusea, fatiga, mialgia, cefalea, y edema facial.

Infecciones: En el estudio clínico de administración subcutánea, la incidencia global de infecciones fue de 55% en el grupo recibiendo Benlysta y 57% en el grupo recibiendo placebo. Solamente ocurrió infección bacteriana del tracto urinario en al menos el 3% de los pacientes recibiendo Benlysta y al menos 1% más frecuentemente que los pacientes recibiendo placebo. Infecciones graves ocurrieron en 4% de los pacientes recibiendo Benlysta y 5% de los pacientes recibiendo placebo; las infecciones oportunistas graves significaron 0.2% y 0% de ellas, respectivamente. Algunas infecciones fueron graves o fatales.

Trastornos psiquiátricos: en los estudios clínicos intravenosos pre-registro, se informaron eventos psiquiátricos serios en el 1.2% (8/674) de pacientes que recibieron Benlysta 10 mg/kg y el 0,4% (3/675) de los pacientes que recibieron placebo. Se notificó depresión seria en el 0.6% (4/674) de los pacientes que recibieron 10 mg/kg de Benlysta y en el 0.3% (2/675) de los pacientes que recibieron placebo. Se informó un suicidio en un paciente que recibió 10 mg/kg de Benlysta (y uno se informó en un paciente que recibió 1 mg/kg de Benlysta); no hubo informes en pacientes que recibieron placebo.

En un estudio aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, posterior a la comercialización con Benlysta 10 mg/kg administrado por vía intravenosa, se informaron eventos psiquiátricos serios en el 1.0% (20/2002) de los pacientes que recibieron Benlysta y el 0.3% (6/2001) de pacientes que recibieron placebo. Se notificó depresión seria en el 0.3% (7/2002) de los pacientes que recibieron Benlysta y en <0.1% (1/2001) que recibieron placebo. La incidencia global de ideación o conducta suicida seria o autolesión sin intención suicida fue del 0.7% (15/2002) en el grupo Benlysta y del 0.2% (5/2001) en el grupo placebo.

Acta No. 16 de 2019 SEMNINMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



En la Escala de Clasificación de Severidad de Suicidio de Columbia (SSRS-C), el 2.4% (48/1974) de los pacientes que recibieron Benlysta informaron de una ideación o comportamiento suicida en comparación con el 2.0% (39/1988) de los pacientes que recibieron placebo. No se reportó suicidio en ninguno de los grupos.

Los estudios intravenosos no excluyeron a pacientes con antecedentes de trastornos psiquiátricos.

En el estudio clínico subcutáneo, que excluyó a pacientes con antecedentes de trastornos psiquiátricos, se informaron eventos psiquiátricos serios en el 0.2% (1/556) de los pacientes que recibieron Benlysta y en ningún paciente que recibió placebo. No hubo eventos serios relacionados con la depresión ni se informaron suicidios en ninguno de los grupos. En la C-SSRS, el 1.3% (7/554) de los pacientes que recibieron Benlysta informaron de una ideación o comportamiento suicida y el 0.7% (2/277) de los pacientes que recibieron placebo.

Reacciones en el sitio de la inyección: En el estudio clínico subcutáneo, la frecuencia de reacciones en el sitio de la inyección fue 6.1% (34/556) y 2.5% (7/280) en pacientes recibiendo Benlysta y placebo, respectivamente. Estas reacciones en el sitio de la inyección (las más comunes dolor, exantema, hematoma, prurito, e induración) fueron de leve a moderada severidad. La mayoría no necesitó la discontinuación del medicamento.

#### Interacciones:

No se han realizado estudios de interacción farmacológica con Benlysta.

En estudios clínicos realizados en pacientes con SLE, la administración concomitante de mofetil micofenolato, azatioprina, hidroxiclороquina, metotrexato, medicamentos antiinflamatorios no esteroideos, aspirina e inhibidores de la HMG CoA reductasa, no tuvo un efecto significativo en las exposiciones a belimumab.

Vía de administración: Subcutánea

#### Dosificación y Grupo etario:

Debe considerarse la discontinuación del tratamiento con Benlysta si no hay mejoría en el control de la enfermedad después de 6 meses de tratamiento.

Las jeringas prellenadas o los auto-inyectores NO deben usarse para inyección intravenosa.

Se recomienda que para la primera inyección subcutánea de Benlysta se realice bajo la supervisión de un profesional del cuidado de la salud. El profesional del cuidado de la salud debe dar entrenamiento adecuado acerca de la técnica subcutánea y educación de los signos y síntomas de reacciones de hipersensibilidad. Un paciente puede auto aplicarse la inyección o el personal de apoyo puede administrar Benlysta después de que el profesional del cuidado de la salud determine que lo puede hacer.

Benlysta puede administrarse en inyección subcutánea en el abdomen o en el muslo. Cuando de inyecte en la misma región, se debe aconsejar a los pacientes usar un sitio diferente para la inyección cada semana; nunca aplicar inyecciones en áreas donde la piel este sensible, lesionada, enrojecida, o endurecida.

En caso de que no se aplique una dosis, esta debe ser administrada lo antes posible. De ahí en adelante, los pacientes pueden continuar su dosificación en su día usual de administración, o iniciar un nuevo esquema semanal de aplicación a partir del en que se administró la dosis que había faltado.

Si un paciente está cambiando de Benlysta vía intravenosa a Benlysta vía subcutánea, la primera dosis subcutánea se debe administrar de 1 a 4 semanas después de la última administración intravenosa.

Adultos

La dosis recomendada es 200 mg una vez a la semana en una inyección subcutánea en el abdomen o el muslo, preferiblemente el mismo día cada semana.

Niños

Benlysta no ha sido estudiado en pacientes menores de 18 años de edad. No existen datos acerca de la seguridad y eficacia de Benlysta en este grupo de edad.

Pacientes de edad avanzada

Aunque los datos son limitados, no se recomienda ajustar la dosis.

Insuficiencia renal

No se han realizado estudios formales de Benlysta en pacientes con insuficiencia renal. Benlysta ha sido estudiado en un número limitado de pacientes con SLE con insuficiencia renal. No se requiere ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal.

Insuficiencia hepática

No se han realizado estudios formales de Benlysta en pacientes con insuficiencia hepática. Sin embargo, no es probable que los pacientes con insuficiencia hepática requieran modificaciones de la dosis.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

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

- Evaluación farmacológica
- Inserto GDS13/IP102 allegado mediante radicado No. 20191162681
- Información para prescribir GDS13/IP102 allegado mediante radicado No. 20191162681

**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.

Siendo las 16:00 del día 21 de Noviembre 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

Acta No. 16 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

**MANUEL JOSÉ MARTÍNEZ OROZCO**  
Miembro SEMNNIMB

**MARIO FRANCISCO GUERRERO**  
Miembro SEMNNIMB

**FABIO ANCIZAR ARISTIZABAL**  
Miembro SEMNNIMB

**JOSE GILBERTO OROZCO DÍAZ**  
Miembro SEMNNIMB

**KERVIS ASID RODRIGUEZ VILLANUEVA**  
Miembro SEMNNIMB

**KENNY CRISTIAN DÍAZ BAYONA**  
Miembro SEMNNIMB

**SINDY PAHOLA PULGARIN MADRIGAL**  
Miembro SEMNNIMB

**ANA MARIA PEDROZA PASTRANA**  
Miembro SEMNNIMB

**LEIA ESTHER HIDALGO URREA**  
Secretaria SEMNNIMB

**JUDITH DEL CARMEN MESTRE ARELLANO**  
Directora Técnica de Medicamentos y  
Productos Biológicos  
Presidente SEMNNIMB