

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

ACTA No. 04 DE 2017 PRIMERA PARTE

SESIÓN ORDINARIA

20, 21, 22 y 23 DE NOVIEMBRE DE 2017

- 1. VERIFICACIÓN DEL QUÓRUM**
- 2. REVISIÓN DEL ACTA ANTERIOR**
- 3. TEMAS A TRATAR**
 - 3.1 MEDICAMENTOS DE SÍNTESIS**
 - 3.1.1 MOLÉCULAS NUEVAS**
 - 3.1.2 MODIFICACIÓN DE INDICACIONES**
 - 3.2 MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS**
 - 3.2.1 MOLÉCULAS NUEVAS**
 - 3.2.2 MOLÉCULAS COMPETIDORAS (REGISTRO SANITARIO NUEVO)**
 - 3.2.3 RENOVACIONES**
 - 3.2.4 MODIFICACIÓN DE INDICACIONES**
 - 3.2.7 NUEVA CONCENTRACIÓN**
 - 3.2.9 MODIFICACIÓN DE CONTRAINDICACIONES, PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS**
 - 3.3 CONSULTAS, DERECHOS DE PETICIÓN, AUDIENCIAS Y VARIOS**
 - 3.4 ACLARACIONES**

DESARROLLO DEL ORDEN DEL DÍA

1. VERIFICACIÓN DE QUÓRUM

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

Jorge Eliecer Olarte Caro
Jesualdo Fuentes González
Manuel José Martínez Orozco
Mario Francisco Guerrero Pabón
Fabio Ancizar Aristizábal Gutiérrez
Jose Gilberto Orozco Díaz
Claudia Yaneth Niño Cordero
Johanna Andrea Garcia Cortes
Laura Angélica Pineda Velandia
Rosana Ramirez Pedreros
Mayra Alejandra Gómez Leal
Francisco Javier Sierra Esteban

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

Gicel Karina López González

2. REVISIÓN DEL ACTA DE LA SESIÓN ANTERIOR

Acta No. 03 de 2017 SEMNNIMB se revisa y se aprueba.

3.1 MEDICAMENTOS DE SÍNTESIS

3.1.1 MOLÉCULAS NUEVAS

3.1.1.1 CYSTADROPS® 0.55%

Expediente : 20124069
Radicado : 2017029071 / 2017122788
Fecha : 28/08/2017
Interesado : Recordati Rare Diseases SAS
Fabricante : Orphan Europe SARL

Composición: Cada mL contiene 3.8mg de Cisteamina Clorhidrato

Forma farmacéutica: Solución Oftálmica

Indicaciones: Cystadrops® está indicado para el tratamiento de los depósitos corneales de cristales de cistina en adultos y niños con cistinosis a partir de los 2 años de edad.

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

Precauciones y advertencias: Cystadrops® contiene cloruro de benzalconio, el cual puede provocar irritación ocular.

El cloruro de benzalconio, utilizado comúnmente como preservativo en los productos oftálmicos, también se ha asociado con queratopatía punctata y/o queratopatía ulcerativa tóxica. Es necesario controlar al paciente.

Lentes de contacto

Es sabido que el cloruro de benzalconio altera el color de los lentes de contacto blandos. Se debe evitar el contacto con los lentes de contacto blandos. Se debe advertir a los pacientes sobre la necesidad de retirarse los lentes antes de administrar el colirio y esperar al menos 15 minutos antes de devolverlos al ojo.

Fertilidad, embarazo y lactancia

La dosis total diaria recomendada de cisteamina ocular no es superior a aproximadamente 0.4% de la dosis más alta recomendada de cisteamina oral en cualquier grupo de edad. Por tanto, la exposición sistémica a la cisteamina después de su administración ocular es menor que después de la administración oral. Aunque no se prevén efectos durante el embarazo y la lactancia debido a que la exposición sistémica a la cisteamina es insignificante, se deben tomar precauciones con el tratamiento concomitante con cisteamina oral.

Embarazo

No hay datos adecuados sobre el uso de cisteamina en mujeres gestantes. Los estudios en animales han demostrado toxicidad reproductiva, incluida la teratogénesis. Se desconoce el posible riesgo para los seres humanos. También se desconoce el efecto de la cistinosis no tratada sobre el embarazo.

Por tanto, no se debe utilizar cisteamina oral durante el embarazo, en particular durante el primer trimestre a menos que sea claramente necesaria.

Si se diagnostica o se planea un embarazo, es preciso reconsiderar cuidadosamente el tratamiento y se debe advertir a la paciente sobre el posible riesgo teratogénico de la cisteamina.

Lactancia

Se desconoce la excreción de la cisteamina en la leche humana. Sin embargo, debido a los resultados de los estudios en animales gestantes y sus neonatos, las mujeres que toman cisteamina oral no deben lactar.

Fertilidad

No existen datos sobre el efecto de la cisteamina para la fertilidad. Los estudios en animales han demostrado una reducción de la fertilidad.

Reacciones adversas:

Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas más comunes son dolor ocular, hiperemia ocular, prurito ocular, mayor producción de lágrimas, visión borrosa o irritación de los ojos. La mayoría de estas reacciones adversas son transitorias además de leves o moderadas.

Lista tabulada de reacciones adversas

Las reacciones adversas que aparecen a continuación se reportaron durante los ensayos clínicos y el programa NPU con Cystadrops® en Francia. Las reacciones adversas se enumeran según la clase de órganos por sistemas y por frecuencia (por paciente).

La definición de las frecuencias es la siguiente: muy común ($\geq 1/10$), común ($\geq 1/100$ hasta $<1/10$), poco común ($\geq 1/1.000$ hasta $<1/100$), rara ($\geq 1/10.000$ hasta $<1/100$), muy rara ($<1/10.000$), desconocida (no se puede calcular a partir de los datos disponibles).

Clase de órganos por sistemas	Reacciones adversas
Trastornos oculares	<u>Muy comunes:</u> dolor ocular, visión borrosa, irritación ocular, hiperemia ocular, prurito ocular, aumento de la producción de lágrimas, depósito <u>Comunes:</u> sensación anormal en el ojo, ojo seco, sensación de cuerpo extraño en el ojo, edema palpebral, irritación palpebral, dificultad visual, orzuelo
Trastornos generales y condiciones del sitio de aplicación	<u>Muy comunes:</u> molestia en el sitio de aplicación (principalmente ojos y pestañas pegados) <u>Comunes:</u> dolor en el sitio de aplicación

Población pediátrica

La frecuencia, el tipo y la severidad de las reacciones adversas son iguales trátase de niños o de adultos. En el programa NPU de Francia se hizo el seguimiento a 69 pacientes pediátricos durante los ensayos clínicos. De ellos, 19 tenían menos de 6 años, 21 tenían entre 6 y 12 años, y 29 tenían entre 12 y 18 años.

Interacciones: No se han realizado estudios de interacción.

Puesto que la dosis total diaria recomendada de base de cisteamina no supera el 0.4% de la dosis más alta recomendada de base de cisteamina oral en cualquier grupo etario, no se prevén interacciones con productos medicinales administrados por vía oral.

Vía de administración: Oftálmica

Dosificación y Grupo etario: El tratamiento con Cystadrops® debe iniciarse bajo supervisión de un médico con experiencia en el manejo de la cistinosis.

Posología

La dosis recomendada es una gota en cada ojo 4 veces al día durante las horas de vigilia. El intervalo recomendado entre cada aplicación es de 4 horas. La dosis de podrá disminuir progresivamente (hasta una dosis mínima total al día de 1 gota en cada ojo) dependiendo de los resultados del examen oftalmológico (ej., depósitos corneales de cristales de cistina, fotofobia).

En caso de omitirse una aplicación, se debe instruir a paciente que continúe el tratamiento con la siguiente aplicación.

La dosis no debe superar 4 gotas al día en cada ojo.

Hay acumulación de cristales de cistina en la córnea cuando se suspende la aplicación de Cystadrops®. No se debe suspender el tratamiento.

Población pediátrica

Cystadrops® se puede utilizar en pacientes pediátricos después de los 2 años de edad a la misma dosis utilizada en adultos.

No se han establecido la seguridad y la eficacia de Cystadrops® en niños menores de 2 años de edad. No hay datos disponibles.

Método de administración

Para uso ocular.

Para facilitar la administración se le debe solicitar al paciente que, antes de aplicar las gotas de Cystadrops®, las traiga a temperatura ambiente.

Para evitar los ojos pegados al despertar, se debe aconsejar al paciente que se aplique la última gota del día al menos 30 minutos antes de irse a dormir.

Para evitar la contaminación de la punta del gotero y de la solución, se debe evitar el contacto de la punta del gotero con los párpados, las áreas vecinas u otras superficies.

Se debe advertir al paciente que debe desechar el frasco después de 7 días de uso.

En caso de terapia concomitante con otros productos oculares de uso tópico, es preciso dejar un intervalo de 10 minutos entre aplicaciones sucesivas. Los ungüentos de uso oftálmico deben ser los últimos en aplicarse

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Historial comercial: El medicamento está siendo comercializado en Francia con un permiso temporal desde septiembre del año 2013 6 en enero del año 2017 recibió la autorización de comercialización.

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

- Evaluación farmacológica.
- Declaración de nueva entidad química, con protección de datos bajo el decreto 2085 de 2002.
- Inserto allegado mediante radicado No. 2017029071.
- Información para prescribir allegada mediante radicado No. 2017029071
- Plan de Gestión del Riesgo versión 6.0

Adicionalmente presenta alcance mediante radicado No. 2017122788 con el fin de presentar resumen de los estudios clínicos.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar la evaluación farmacológica del producto de la referencia con la siguiente información:

Composición: Cada mL contiene 3.8mg de Cisteamina Clorhidrato

Forma farmacéutica: Solución Oftálmica

Indicaciones: Cystadrops® está indicado para el tratamiento de los depósitos corneales de cristales de cistina en adultos y niños con cistinosis a partir de los 2 años de edad.

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

Precauciones y advertencias: Cystadrops® contiene cloruro de benzalconio, el cual puede provocar irritación ocular.

El cloruro de benzalconio, utilizado comúnmente como preservativo en los productos oftálmicos, también se ha asociado con queratopatía punctata y/o queratopatía ulcerativa tóxica. Es necesario controlar al paciente.

Lentes de contacto

Es sabido que el cloruro de benzalconio altera el color de los lentes de contacto blandos. Se debe evitar el contacto con los lentes de contacto

blandos. Se debe advertir a los pacientes sobre la necesidad de retirarse los lentes antes de administrar el colirio y esperar al menos 15 minutos antes de devolverlos al ojo.

Fertilidad, embarazo y lactancia

La dosis total diaria recomendada de cisteamina ocular no es superior a aproximadamente 0.4% de la dosis más alta recomendada de cisteamina oral en cualquier grupo de edad. Por tanto, la exposición sistémica a la cisteamina después de su administración ocular es menor que después de la administración oral. Aunque no se prevén efectos durante el embarazo y la lactancia debido a que la exposición sistémica a la cisteamina es insignificante, se deben tomar precauciones con el tratamiento concomitante con cisteamina oral.

Embarazo

No hay datos adecuados sobre el uso de cisteamina en mujeres gestantes. Los estudios en animales han demostrado toxicidad reproductiva, incluida la teratogénesis. Se desconoce el posible riesgo para los seres humanos. También se desconoce el efecto de la cistinosis no tratada sobre el embarazo.

Por tanto, no se debe utilizar cisteamina oral durante el embarazo, en particular durante el primer trimestre a menos que sea claramente necesaria.

Si se diagnostica o se planea un embarazo, es preciso reconsiderar cuidadosamente el tratamiento y se debe advertir a la paciente sobre el posible riesgo teratogénico de la cisteamina.

Lactancia

Se desconoce la excreción de la cisteamina en la leche humana. Sin embargo, debido a los resultados de los estudios en animales gestantes y sus neonatos, las mujeres que toman cisteamina oral no deben lactar.

Fertilidad

No existen datos sobre el efecto de la cisteamina para la fertilidad. Los estudios en animales han demostrado una reducción de la fertilidad.

Reacciones adversas:

Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas más comunes son dolor ocular, hiperemia ocular, prurito ocular, mayor producción de lágrimas, visión borrosa o irritación de los ojos. La mayoría de estas reacciones adversas son transitorias además de leves o moderadas.

Lista tabulada de reacciones adversas

Las reacciones adversas que aparecen a continuación se reportaron durante los ensayos clínicos y el programa NPU con Cystadrops® en Francia. Las reacciones adversas se enumeran según la clase de órganos por sistemas y por frecuencia (por paciente).

La definición de las frecuencias es la siguiente: muy común ($\geq 1/10$), común ($\geq 1/100$ hasta $<1/10$), poco común ($\geq 1/1.000$ hasta $<1/100$), rara ($\geq 1/10.000$ hasta $<1/100$), muy rara ($<1/10.000$), desconocida (no se puede calcular a partir de los datos disponibles).

Clase de órganos por sistemas	Reacciones adversas
Trastornos oculares	Muy comunes: dolor ocular, visión borrosa, irritación ocular, hiperemia ocular, prurito ocular, aumento de la producción de lágrimas, depósito Comunes: sensación anormal en el ojo, ojo seco, sensación de cuerpo extraño en el ojo, edema palpebral, irritación palpebral, dificultad visual, orzuelo
Trastornos generales y condiciones del sitio de aplicación	Muy comunes: molestia en el sitio de aplicación (principalmente ojos y pestañas pegados) Comunes: dolor en el sitio de aplicación

Población pediátrica

La frecuencia, el tipo y la severidad de las reacciones adversas son iguales trátase de niños o de adultos. En el programa NPU de Francia se hizo el seguimiento a 69 pacientes pediátricos durante los ensayos clínicos. De ellos, 19 tenían menos de 6 años, 21 tenían entre 6 y 12 años, y 29 tenían entre 12 y 18 años.

Interacciones: No se han realizado estudios de interacción.

Puesto que la dosis total diaria recomendada de base de cisteamina no supera el 0.4% de la dosis más alta recomendada de base de cisteamina oral en cualquier grupo etario, no se prevén interacciones con productos medicinales administrados por vía oral.

Vía de administración: Oftálmica

Dosificación y Grupo etario: El tratamiento con Cystadrops® debe iniciarse bajo supervisión de un médico con experiencia en el manejo de la cistinosis.

Posología

La dosis recomendada es una gota en cada ojo 4 veces al día durante las horas de vigilia. El intervalo recomendado entre cada aplicación es de 4 horas. La dosis podrá disminuir progresivamente (hasta una dosis mínima total al día de 1 gota en cada ojo) dependiendo de los resultados del examen oftalmológico (ej., depósitos corneales de cristales de cistina, fotofobia).

En caso de omitirse una aplicación, se debe instruir a paciente que continúe el tratamiento con la siguiente aplicación.

La dosis no debe superar 4 gotas al día en cada ojo.

Hay acumulación de cristales de cistina en la córnea cuando se suspende la aplicación de Cystadrops®. No se debe suspender el tratamiento.

Población pediátrica

Cystadrops® se puede utilizar en pacientes pediátricos después de los 2 años de edad a la misma dosis utilizada en adultos.

No se han establecido la seguridad y la eficacia de Cystadrops® en niños menores de 2 años de edad. No hay datos disponibles.

Método de administración

Para uso ocular.

Para facilitar la administración se le debe solicitar al paciente que, antes de aplicar las gotas de Cystadrops®, las traiga a temperatura ambiente.

Para evitar los ojos pegados al despertar, se debe aconsejar al paciente que se aplique la última gota del día al menos 30 minutos antes de irse a dormir.

Para evitar la contaminación de la punta del gotero y de la solución, se debe evitar el contacto de la punta del gotero con los párpados, las áreas vecinas u otras superficies.

Se debe advertir al paciente que debe desechar el frasco después de 7 días de uso.

En caso de terapia concomitante con otros productos oculares de uso tópico, es preciso dejar un intervalo de 10 minutos entre aplicaciones sucesivas. Los ungüentos de uso oftálmico deben ser los últimos en aplicarse

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Norma farmacológica: 11.1.4.0.N10

La Sala recomienda aprobar el inserto allegado mediante radicado No. 2017029071 y la información para prescribir allegada mediante radicado No. 2017029071.

Así mismo, la Sala no recomienda la protección de la información no divulgada para el producto de la referencias a la luz del Decreto 2085 de 2002, teniendo en cuenta que el principio activo cisteamina no corresponde a una nueva entidad química ya que el principio activo se encuentra incluido en normas farmacológicas y adicionalmente es un derivado de la cisteína.

En cuanto al Plan de Gestión de Riesgo presentado se deben aclarar, describir y allegar las estrategias educativas a nivel local para médicos prescriptores y pacientes teniendo en cuenta la importancia del uso adecuado del medicamento.

Finalmente, se debe remitir al grupo de farmacovigilancia del Invima el informe con el avance del estudio de seguridad post-autorización con etiqueta abierta, para evaluar la seguridad de Cystadrops® en pacientes pediátricos y adultos con cistinosis durante el uso a largo plazo.

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.

3.1.1.2 MAVIRET

Expediente : 20133528
Radicado : 2017132636
Fecha : 14/09/2017
Interesado : AbbVie S.A.S.

Composición: Cada tableta contiene 100 mg de Glecaprevir en una capa y 40 mg de Pibrentasvir en la otra

Forma farmacéutica: Tabletas recubiertas

Indicaciones: Maviret se prescribe para el tratamiento de pacientes adultos con infección crónica por el genotipo 1, 2, 3, 4, 5 o 6 del virus de la hepatitis C (VHC)

Contraindicaciones: MAVIRET está contraindicado en pacientes con:

- Insuficiencia hepática grave (Child-Pugh C).
- Atazanavir y rifampicina

Precauciones y advertencias:

Riesgo de reactivación del virus de la hepatitis B:

Se han reportado casos de reactivación del virus de la hepatitis B (VHB) durante el tratamiento con agentes antivirales de acción directa contra el VHC en pacientes con infección concomitante por VHB/VHC, que resulta, en algunos de ellos, en insuficiencia hepática o muerte. La reactivación del VHB se caracteriza por un aumento súbito de la replicación del virus que se manifiesta como un aumento de la concentración sérica del ADN del VHB. En pacientes con infección por VHB resuelta (HBsAg negativo y anti-HBc positivo), puede ocurrir reaparición de HBsAg. Por lo general, pruebas anormales de la función hepática siguen a la reactivación del VHB, es decir, los niveles de aminotransferasas y/o bilirrubina aumentan.

Se deben practicar exámenes de VHB en todos los pacientes antes de iniciar el tratamiento. Los pacientes coinfectados con VHB/VHC, incluidos aquellos con

infección por VHB anterior, están en riesgo de reactivación del VHB y, por lo tanto, deben ser controlados y manejados de acuerdo con las guías clínicas actuales.

Pacientes que han recibido trasplante hepático

No se ha evaluado la seguridad ni la eficacia de Maviret en pacientes que han recibido trasplante de hígado. El tratamiento con Maviret, en concordancia con la posología recomendada, debe administrarse con una evaluación de los beneficios potenciales, así como de los riesgos individuales para cada paciente

Reacciones adversas: La evaluación de seguridad para Maviret en sujetos con enfermedad hepática compensada (con o sin cirrosis) se deriva de estudios de fase 2 y 3, en los que se evaluaron aproximadamente a 2.300 sujetos infectados con VHC de genotipo 1, 2, 3, 4, 5 o 6 y que recibieron Maviret por 8, 12 o 16 semanas.

La proporción total de sujetos que interrumpieron de manera permanente el tratamiento debido a reacciones adversas fue 0,1% para aquellos que recibieron Maviret.

Durante los estudios clínicos de fase 2 y 3, las reacciones adversas más comunes (en al menos 10% de los pacientes, y que fueron considerados eventos adversos posiblemente relacionados por el investigador) fueron cefalea y fatiga en los sujetos tratados con Maviret durante 8, 12 o 16 semanas.

Las reacciones adversas observadas en un 5% o más de los sujetos que recibieron 8, 12 o 16 semanas de tratamiento con Maviret fueron cefalea (13,2%), fatiga (11,4%) y náuseas (7,6%). Entre los sujetos que recibieron Maviret y que experimentaron reacciones adversas, el 80% presentó una reacción adversa de gravedad leve en severidad (Grado 1). En el estudio controlado con placebo, estas reacciones adversas ocurrieron con una frecuencia similar en sujetos tratados con el placebo, en comparación con los sujetos tratados con Maviret. En el estudio con control activo controlado con placebo, estas reacciones adversas ocurrieron con una frecuencia similar en sujetos tratados con sofosbuvir y daclatasvir el placebo, en comparación con los sujetos tratados con Maviret.

No hubo diferencias en la seguridad general de los sujetos que recibieron Maviret durante 8, 12 o 16 semanas. El tipo y la gravedad de las reacciones adversas en sujetos con cirrosis se equiparan a los observados en sujetos sin cirrosis.

Reacciones adversas en sujetos con deterioro renal grave, incluidos sujetos en diálisis

Se evaluó la seguridad de Maviret en 104 sujetos con enfermedad renal crónica (etapa 4 o 5, incluidos sujetos en diálisis) y e infección crónica con VHC genotipos 1, 2, 3, 4, 5 o 6 de infección crónica por VCH, con enfermedad hepática compensada (con o sin cirrosis) (EXPEDITION-4). Las reacciones adversas más comunes incluyeron prurito y fatiga en sujetos tratados con Maviret durante 12 semanas. Las reacciones adversas observadas en un 5% o más de sujetos que recibieron 12 semanas de tratamiento con MAVIRET fueron prurito (17,3%), fatiga (11,5%), náuseas (8,7%), astenia (6,7%) y cefalea (5,8%). Entre los sujetos que recibieron Maviret y que experimentaron reacciones adversas, el 55% presentó una reacción adversa de gravedad leve en severidad. Ningún sujeto experimentó una reacción adversa grave. La proporción total de sujetos que interrumpieron de manera permanente el tratamiento debido a reacciones adversas fue 1,9%.

Interacciones: Posibilidad de que Maviret afecte otros medicamentos:

Glecaprevir y pibrentasvir son inhibidores de la P-glicoproteína (P-gp), de la proteína de resistencia al cáncer de mama (BCRP) y del polipéptido transportador de aniones orgánicos (OATP) 1B1/3. La administración conjunta de MAVIRET puede aumentar la concentración plasmática de medicamentos que son sustratos de P-gp, BCRP, OATP1B1 u OATP1B3. Glecaprevir y pibrentasvir son inhibidores débiles del citocromo P450 (CYP) 3A, CYP1A2, y uridina glucuronosiltransferasa (UGT) 1A1. No se esperan interacciones significativas cuando MAVIRET se administra junto con sustratos de CYP3A, CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, UGT1A1 o UGT1A4.

Posibilidad de que otros medicamentos afecten Maviret:

Glecaprevir y pibrentasvir son sustratos de P-gp y/o BCRP. Glecaprevir es un sustrato de OATP1B1/3. La administración conjunta de MAVIRET con medicamentos que inhiben P-gp, BCRP, o OATP1B1/3 puede aumentar las concentraciones plasmáticas de glecaprevir y pibrentasvir.

La administración conjunta de Maviret con medicamentos que inducen P-gp/CYP3A puede disminuir las concentraciones plasmáticas de glecaprevir y pibrentasvir.

Interacciones medicamentosas potenciales y establecidas

La Tabla 3. Muestra el efecto de la administración conjunta de MAVIRET en concentraciones de medicamentos concomitantes, así como el efecto de medicamentos concomitantes sobre glecaprevir y pibrentasvir.

Clase de Medicamento Concomitante: Nombre del medicamento	Efecto sobre la Concentración	Comentarios clínicos
Antiarrítmicos:		
Digoxina	↑ digoxina	Se deberían reducir las dosis de digoxina en un 50% cuando se administra junto con MAVIRET
Anticoagulantes:		
Dabigatrán etexilato	↑ dabigatrán	No se recomienda la administración conjunta
Anticonvulsivantes:		
Carbamazepina	↓ glecaprevir ↓ pibrentasvir	La administración conjunta puede causar un efecto terapéutico reducido de MAVIRET, por lo tanto, no se recomienda
Productos que contienen etinilestradiol:		
Medicamentos que contienen etinilestradiol tales como anticonceptivos orales combinados	↔ glecaprevir ↔ pibrentasvir	La administración conjunta de MAVIRET con productos que contengan etinilestradiol puede incrementar el riesgo de aumentos de la ALT, por lo tanto, no se recomienda.
Productos herbales:		
Hierba de San Juan (<i>Hypericum perforatum</i>)	↓ glecaprevir ↓ pibrentasvir	La administración conjunta puede causar un efecto terapéutico reducido de MAVIRET, por lo tanto, no se recomienda
Agentes antivirales del VIH:		
Darunavir Lopinavir Ritonavir	↑ glecaprevir ↑ pibrentasvir	No se recomienda la administración conjunta

Efavirenz	↓glecaprevir ↓ pibrentasvir	La administración conjunta puede causar un efecto terapéutico reducido de MAVIRET, por lo tanto, no se recomienda
Inhibidores de la HMG-CoA reductasa		
Pravastatina Rosuvastatina	↑pravastatina ↑ rosuvastatina	La dosis de pravastatina se debe reducir en un 50%, y la de rosuvastatina no debe exceder los 10 mg por día cuando se administran de manera conjunta con MAVIRET.
Atorvastatina Lovastatina Simvastatina	↑atorvastatina ↑lovastatina ↑ simvastatina	No se recomienda el uso concomitante. Considere terapias alternativas tales como pravastatina o rosuvastatina.
Inmunosupresores:		
Ciclosporina	↑glecaprevir ↑ pibrentasvir	No se recomienda el uso de MAVIRET en pacientes que requieren dosis estables de ciclosporinas > 100 mg por día. Se puede iniciar MAVIRET en pacientes que reciben ciclosporina ≤ 100 mg por día; las dosis de ciclosporina se pueden ajustar hasta 400 mg por día siguiendo el estándar terapéutico
↑= aumento; ↓= disminución; ↔= sin cambios. Ver también		
Medicamentos sin interacciones con MAVIRET clínicamente significativas Con MAVIRET no se requiere ajuste de dosis cuando MAVIRET se administra con los siguientes medicamentos: abacavir, amlodipina, buprenorfina, cafeína, dextrometorfano, dolutegravir, elvitegravir/cobicistato, emtricitabina, felodipina, lamivudina, lamotrigina, losartán, metadona, midazolam, naloxona, noretindrona u otros anticonceptivos de solo progestina, omeprazol, raltegravir, rilpivirina, sofosbuvir, tacrolimus, tenofovir alafenamida, fumarato de disoproxilo de tenofovir, tolbutamida y valsartán.		

Vía de administración: Oral

Dosificación y Grupo etario: Posología y administración

Maviret es un comprimido combinado de dosis fija de glecaprevir y pibrentasvir. La dosis oral recomendada para adultos de Maviret es de tres comprimidos tabletas una vez al día con los alimentos. Las tabletas de Maviret se deben ingerir completos y no se deben romper, triturar o morder.

Las Tablas 1 y 2 muestran la duración recomendada del tratamiento con MAVIRET, con base en la población de pacientes infectados por VHC y por VHC/VIH-1 de manera concomitante y que cursa con enfermedad hepática compensada (con o sin cirrosis), y con o sin insuficiencia renal, incluyendo los pacientes en diálisis.

Tabla 1. Duración recomendada para pacientes que no han recibido tratamiento

Población de pacientes	Duración total del tratamiento	
	Sin cirrosis	Cirrosis
GT 1-6	8 semanas	12 semanas

Tabla 2. Duración recomendada para pacientes que han recibido tratamiento previamente

Población de pacientes		Duración recomendada del tratamiento	
		Sin cirrosis	Cirrosis
Sin tratamiento previo con inhibidor de NS5A* GT 1, 2, 4-6		8 semanas	12 semanas
Con tratamiento previo con inhibidor de NS5A* GT 1, 2, 4-6		16 semanas	16 semanas
GT3 (con algún tratamiento previo)			
*tratamiento previo con PR, SOF + PR, SOF + R, SMV + SOF, SMV + PR, TVR + PR o BOC + PR.			

SOF: Sofosbuvir; PR: Esquemas que contienen interferón, interferón pegilado y ribavirina; R: Ritonavir; SMV: Simeprevir; TVR: elaprevir; BOC: Boceprevir

Insuficiencia hepática

No se necesita ajustar de la dosis de Maviret en pacientes con insuficiencia hepática leve (Child-Pugh A). No se recomienda el uso de Maviret en pacientes con insuficiencia hepática moderada (Child-Pugh B), y está contraindicado en pacientes con insuficiencia hepática grave (Child-Pugh C).

Insuficiencia renal

No se recomienda ajustar la dosis cuando se administra Maviret en pacientes con cualquier grado de insuficiencia renal, incluidos los pacientes en diálisis.

Uso pediátrico

No se ha establecido la seguridad y eficacia de Maviret en niños menores de 18 años de edad.

Uso Geriátrico

No se necesita ajustar la dosis de Maviret en pacientes geriátricos. En los estudios clínicos de Maviret, 328 pacientes tenían 65 años o más, y 47 individuos tenían 75 años o más. No se observaron diferencias generales en la seguridad o eficacia entre los pacientes geriátricos y los adultos jóvenes y ninguna otra experiencia clínica ha revelado diferencias entre las respuestas de ambos grupos poblacionales.

Pacientes que se han sometido a trasplante hepático

Maviret se puede administrar por un mínimo de 12 semanas en pacientes con trasplante de hígado. Se debe considerar la prolongación del tratamiento en los pacientes tratados previamente con inhibidores de NS5A o infectados por el genotipo 3 y con tratamiento previo.

Omisión de dosis

Si se omite una dosis y:

- Han pasado menos de 18 horas a partir de la hora habitual en que Maviret se debería haber tomado se aconseja al paciente que tome la dosis tan pronto como sea posible, y que tome la siguiente dosis a la hora habitual.
- Han pasado más de 18 horas a partir de la hora habitual en que Maviret se debería haber tomado se aconseja al paciente que no tome la dosis olvidada y que tome la siguiente dosis a la hora habitual

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Historial comercial: Los países en los que comercializa el producto y las indicaciones con las cuales fue autorizado son:

USA:

Mavyret is indicated for the treatment of adult patients with chronic hepatitis C virus (HCV) genotype 1, 2, 3, 4, 5 or 6 infection without cirrhosis or with compensated cirrhosis (Child-Pugh A). MAVYRET is also indicated for the treatment of adult patients with HCV genotype 1 infection, who previously have been treated with a regimen containing an HCV NS5A inhibitor or an NS3/4A protease inhibitor (PI), but not both [see Dosage and Administration (2.2) and Clinical Studies (14)].

EUROPA

(Alemania y Austria).

MAVIRET is indicated for the treatment of chronic hepatitis C virus (HCV) infection in adults.

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 CCDS05151216
- Información para prescribir Versión CCDS05151216

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar la evaluación farmacológica del producto de la referencia únicamente con la siguiente información:

Composición: Cada tableta contiene 100 mg de Glecaprevir en una capa y 40 mg de Pibrentasvir en la otra

Forma farmacéutica: Tabletas recubiertas

Indicaciones:

Mavyret es una combinación de dosis fija de glecaprevir, un inhibidor de la proteasa NS3 / 4A del virus de la hepatitis C (VHC) y pibrentasvir, un inhibidor del VHC NS5A, y está indicado para el tratamiento de pacientes con genotipo 1, 2, 3, 4, 5 o 6 del virus de la hepatitis C (VHC) sin cirrosis y con cirrosis compensada (Child-Pugh A). Mavyret también está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con infección por el genotipo 1 de VHC,

que previamente han sido tratados con un régimen que contiene un inhibidor de NS5A de VHC o un inhibidor de proteasa NS3 / 4A, pero no ambos

Contraindicaciones:

- Hipersensibilidad a las sustancias activas o a cualquiera de los excipientes
- Pacientes con insuficiencia hepática grave (Child-Pugh C)
- Uso concomitante con medicamentos que contienen atazanavir, atorvastatina, simvastatina, dabigatrán etexilato, productos con etinilestradiol e inductores potentes de la gp-P y el CYP3A (p. ej., rifampicina, carbamazepina, hierba de San Juan [*Hypericum perforatum*], fenobarbital, fenitoína y primidona)

Precauciones y advertencias:

Riesgo de reactivación del virus de la hepatitis B:

Se han reportado casos de reactivación del virus de la hepatitis B (VHB) durante el tratamiento con agentes antivirales de acción directa contra el VHC en pacientes con infección concomitante por VHB/VHC, que resulta, en algunos de ellos, en insuficiencia hepática o muerte. La reactivación del VHB se caracteriza por un aumento súbito de la replicación del virus que se manifiesta como un aumento de la concentración sérica del ADN del VHB. En pacientes con infección por VHB resuelta (HBsAg negativo y anti-HBc positivo), puede ocurrir reaparición de HBsAg. Por lo general, pruebas anormales de la función hepática siguen a la reactivación del VHB, es decir, los niveles de aminotransferasas y/o bilirrubina aumentan.

Se deben practicar exámenes de VHB en todos los pacientes antes de iniciar el tratamiento. Los pacientes coinfectados con VHB/VHC, incluidos aquellos con infección por VHB anterior, están en riesgo de reactivación del VHB y, por lo tanto, deben ser controlados y manejados de acuerdo con las guías clínicas actuales.

Pacientes que han recibido trasplante hepático

No se ha evaluado la seguridad ni la eficacia de Maviret en pacientes que han recibido trasplante de hígado. El tratamiento con Maviret, en concordancia con la posología recomendada, debe administrarse con una

evaluación de los beneficios potenciales, así como de los riesgos individuales para cada paciente

Reacciones adversas: La evaluación de seguridad para Maviret en sujetos con enfermedad hepática compensada (con o sin cirrosis) se deriva de estudios de fase 2 y 3, en los que se evaluaron aproximadamente a 2.300 sujetos infectados con VHC de genotipo 1, 2, 3, 4, 5 o 6 y que recibieron Maviret por 8, 12 o 16 semanas.

La proporción total de sujetos que interrumpieron de manera permanente el tratamiento debido a reacciones adversas fue 0,1% para aquellos que recibieron Maviret.

Durante los estudios clínicos de fase 2 y 3, las reacciones adversas más comunes (en al menos 10% de los pacientes, y que fueron considerados eventos adversos posiblemente relacionados por el investigador) fueron cefalea y fatiga en los sujetos tratados con Maviret durante 8, 12 o 16 semanas.

Las reacciones adversas observadas en un 5% o más de los sujetos que recibieron 8, 12 o 16 semanas de tratamiento con Maviret fueron cefalea (13,2%), fatiga (11,4%) y náuseas (7,6%). Entre los sujetos que recibieron Maviret y que experimentaron reacciones adversas, el 80% presentó una reacción adversa de gravedad leve en severidad (Grado 1). En el estudio controlado con placebo, estas reacciones adversas ocurrieron con una frecuencia similar en sujetos tratados con el placebo, en comparación con los sujetos tratados con Maviret. En el estudio con control activo controlado con placebo, estas reacciones adversas ocurrieron con una frecuencia similar en sujetos tratados con sofosbuvir y daclatasvir el placebo, en comparación con los sujetos tratados con Maviret.

No hubo diferencias en la seguridad general de los sujetos que recibieron Maviret durante 8, 12 o 16 semanas. El tipo y la gravedad de las reacciones adversas en sujetos con cirrosis se equiparan a los observados en sujetos sin cirrosis.

Reacciones adversas en sujetos con deterioro renal grave, incluidos sujetos en diálisis

Se evaluó la seguridad de Maviret en 104 sujetos con enfermedad renal crónica (etapa 4 o 5, incluidos sujetos en diálisis) y e infección crónica con

VHC genotipos 1, 2, 3, 4, 5 o 6 de infección crónica por VCH, con enfermedad hepática compensada (con o sin cirrosis) (EXPEDITION-4). Las reacciones adversas más comunes incluyeron prurito y fatiga en sujetos tratados con Maviret durante 12 semanas. Las reacciones adversas observadas en un 5% o más de sujetos que recibieron 12 semanas de tratamiento con MAVIRET fueron prurito (17,3%), fatiga (11,5%), náuseas (8,7%), astenia (6,7%) y cefalea (5,8%). Entre los sujetos que recibieron Maviret y que experimentaron reacciones adversas, el 55% presentó una reacción adversa de gravedad leve en severidad. Ningún sujeto experimentó una reacción adversa grave. La proporción total de sujetos que interrumpieron de manera permanente el tratamiento debido a reacciones adversas fue 1,9%.

Interacciones: Posibilidad de que Maviret afecte otros medicamentos:

Glecaprevir y pibrentasvir son inhibidores de la P-glicoproteína (P-gp), de la proteína de resistencia al cáncer de mama (BCRP) y del polipéptido transportador de aniones orgánicos (OATP) 1B1/3. La administración conjunta de MAVIRET puede aumentar la concentración plasmática de medicamentos que son sustratos de P-gp, BCRP, OATP1B1 u OATP1B3. Glecaprevir y pibrentasvir son inhibidores débiles del citocromo P450 (CYP) 3A, CYP1A2, y uridina glucuronosiltransferasa (UGT) 1A1. No se esperan interacciones significativas cuando MAVIRET se administra junto con sustratos de CYP3A, CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, UGT1A1 o UGT1A4.

Posibilidad de que otros medicamentos afecten Maviret:

Glecaprevir y pibrentasvir son sustratos de P-gp y/o BCRP. Glecaprevir es un sustrato de OATP1B1/3. La administración conjunta de MAVIRET con medicamentos que inhiben P-gp, BCRP, o OATP1B1/3 puede aumentar las concentraciones plasmáticas de glecaprevir y pibrentasvir.

La administración conjunta de Maviret con medicamentos que inducen P-gp/CYP3A puede disminuir las concentraciones plasmáticas de glecaprevir y pibrentasvir.

Interacciones medicamentosas potenciales y establecidas

La Tabla 3. Muestra el efecto de la administración conjunta de MAVIRET en concentraciones de medicamentos concomitantes, así como el efecto de medicamentos concomitantes sobre glecaprevir y pibrentasvir.

Clase de Medicamento Concomitante: Nombre del medicamento	Efecto sobre la Concentración	Comentarios clínicos
Antiarrítmicos:		
Digoxina	↑ digoxina	Se deberían reducir las dosis de digoxina en un 50% cuando se administra junto con MAVIRET
Anticoagulantes:		
Dabigatrán etexilato	↑ dabigatrán	No se recomienda la administración conjunta
Anticonvulsivantes:		
Carbamazepina	↓ glecaprevir ↓ pibrentasvir	La administración conjunta puede causar un efecto terapéutico reducido de MAVIRET, por lo tanto, no se recomienda
Productos que contienen etinilestradiol:		
Medicamentos que contienen etinilestradiol tales como anticonceptivos orales combinados	↔ glecaprevir ↔ pibrentasvir	La administración conjunta de MAVIRET con productos que contengan etinilestradiol puede incrementar el riesgo de aumentos de la ALT, por lo tanto, no se recomienda.
Productos herbales:		
Hierba de San Juan (<i>Hypericum perforatum</i>)	↓ glecaprevir ↓ pibrentasvir	La administración conjunta puede causar un efecto terapéutico reducido de MAVIRET, por lo tanto, no se recomienda
Agentes antivirales del VIH:		
Darunavir Lopinavir Ritonavir	↑ glecaprevir ↑ pibrentasvir	No se recomienda la administración conjunta

Efavirenz	↓glecaprevir ↓ pibrentasvir	La administración conjunta puede causar un efecto terapéutico reducido de MAVIRET, por lo tanto, no se recomienda
Inhibidores de la HMG-CoA reductasa		
Pravastatina Rosuvastatina	↑pravastatina ↑ rosuvastatina	La dosis de pravastatina se debe reducir en un 50%, y la de rosuvastatina no debe exceder los 10 mg por día cuando se administran de manera conjunta con MAVIRET.
Atorvastatina Lovastatina Simvastatina	↑atorvastatina ↑lovastatina ↑ simvastatina	No se recomienda el uso concomitante. Considere terapias alternativas tales como pravastatina o rosuvastatina.
Inmunosupresores:		
Ciclosporina	↑glecaprevir ↑ pibrentasvir	No se recomienda el uso de MAVIRET en pacientes que requieren dosis estables de ciclosporinas > 100 mg por día. Se puede iniciar MAVIRET en pacientes que reciben ciclosporina ≤ 100 mg por día; las dosis de ciclosporina se pueden ajustar hasta 400 mg por día siguiendo el estándar terapéutico
↑= aumento; ↓= disminución; ↔= sin cambios. Ver también		
Medicamentos sin interacciones con MAVIRET clínicamente significativas Con MAVIRET no se requiere ajuste de dosis cuando MAVIRET se administra con los siguientes medicamentos: abacavir, amlodipina, buprenorfina, cafeína, dextrometorfano, dolutegravir, elvitegravir/cobicistato, emtricitabina, felodipina, lamivudina, lamotrigina, losartán, metadona, midazolam, naloxona, noretindrona u otros anticonceptivos de solo progestina, omeprazol, raltegravir, rilpivirina, sofosbuvir, tacrolimus, tenofovir alafenamida, fumarato de disoproxilo de tenofovir, tolbutamida y valsartán.		

Vía de administración: Oral

Dosificación y Grupo etario: Posología y administración

Maviret es un comprimido combinado de dosis fija de glecaprevir y pibrentasvir.

La dosis oral recomendada para adultos de Maviret es de tres comprimidos tabletas una vez al día con los alimentos. Las tabletas de Maviret se deben ingerir completos y no se deben romper, triturar o morder.

Las Tablas 1 y 2 muestran la duración recomendada del tratamiento con MAVIRET, con base en la población de pacientes infectados por VHC y por VHC/VIH-1 de manera concomitante y que cursa con enfermedad hepática compensada (con o sin cirrosis), y con o sin insuficiencia renal, incluyendo los pacientes en diálisis.

Tabla 1. Duración recomendada para pacientes que no han recibido tratamiento

Población de pacientes	Duración total del tratamiento	
	Sin cirrosis	Cirrosis
GT 1-6	8 semanas	12 semanas

Tabla 2. Duración recomendada para pacientes que han recibido tratamiento previamente

Población de pacientes	Duración recomendada del tratamiento	
	Sin cirrosis	Cirrosis
Con tratamiento previo con PRS* GT 1,2,4,5,6	8 semanas	12 semanas
Con tratamiento previo con PRS* GT 3	16 semanas	16 semanas
Con tratamiento previo con inhibidor de NS5A** GT 1	16 semanas	16 semanas
Con tratamiento previo con inhibidor de NS3 / 4A GT 1	12 semanas	12 semanas
* PRS = experiencia de tratamiento previo con regímenes que contienen interferón, interferón pegilado, ribavirina y / o sofosbuvir, pero no		

tratamiento previo con un inhibidor de NS3 / 4A PI o NS5A de HCV		
**tratamiento previo con PR, SOF + PR, SOF + R, SMV + SOF, SMV + PR, TVR + PR o BOC + PR.		

SOF: Sofosbuvir; PR: Esquemas que contienen interferón, interferón pegilado y ribavirina; R: Ritonavir; SMV: Simeprevir; TVR: elaprevir; BOC: Boceprevir

SOF: Sofosbuvir; PR: Esquemas que contienen interferón, interferón pegilado y ribavirina; R: Ritonavir; SMV: Simeprevir; TVR: elaprevir; BOC: Boceprevir

Insuficiencia hepática

No se necesita ajustar de la dosis de Maviret en pacientes con insuficiencia hepática leve (Child-Pugh A). No se recomienda el uso de Maviret en pacientes con insuficiencia hepática moderada (Child-Pugh B), y está contraindicado en pacientes con insuficiencia hepática grave (Child-Pugh C).

Insuficiencia renal

No se recomienda ajustar la dosis cuando se administra Maviret en pacientes con cualquier grado de insuficiencia renal, incluidos los pacientes en diálisis.

Uso pediátrico

No se ha establecido la seguridad y eficacia de Maviret en niños menores de 18 años de edad.

Uso Geriátrico

No se necesita ajustar la dosis de Maviret en pacientes geriátricos. En los estudios clínicos de Maviret, 328 pacientes tenían 65 años o más, y 47 individuos tenían 75 años o más. No se observaron diferencias generales en la seguridad o eficacia entre los pacientes geriátricos y los adultos jóvenes y ninguna otra experiencia clínica ha revelado diferencias entre las respuestas de ambos grupos poblacionales.

Pacientes que se han sometido a trasplante hepático

Maviret se puede administrar por un mínimo de 12 semanas en pacientes con trasplante de hígado. Se debe considerar la prolongación del tratamiento en los pacientes tratados previamente con inhibidores de NS5A o infectados por el genotipo 3 y con tratamiento previo.

Omisión de dosis

Si se omite una dosis y:

- Han pasado menos de 18 horas a partir de la hora habitual en que Maviret se debería haber tomado se aconseja al paciente que tome la dosis tan pronto como sea posible, y que tome la siguiente dosis a la hora habitual.
- Han pasado más de 18 horas a partir de la hora habitual en que Maviret se debería haber tomado se aconseja al paciente que no tome la dosis olvidada y que tome la siguiente dosis a la hora habitual

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Norma farmacológica: 4.1.3.0.N30

Adicionalmente, la Sala considera que el interesado debe ajustar el inserto y la información para prescribir al presente concepto y retirar de estos documentos en el ítem de dosificación pacientes transplantados, teniendo en cuenta que no allegan estudios.

Así mismo, la Sala recomienda la protección de la información no divulgada para el producto de la referencia a la luz del Decreto 2085 de 2002, teniendo en cuenta que los principios activos Glecaprevir y Pibrentasvir son nuevas entidades químicas y el interesado demostró ante la Dirección de medicamentos y productos biológicos haber incurrido en un esfuerzo considerable en el desarrollo del producto.

En cuanto al plan de gestión de riesgos la Sala considera que el interesado debe allegar las medidas educativas para los profesionales de salud y la planeación de un Programa de seguimiento a pacientes para monitorización de los riesgos identificados y potenciales.

Así mismo, el interesado debe remitir al grupo de farmacovigilancia del Invima un informe de los avances de los estudios en curso, mencionados en las actividades de Farmacovigilancia adicionales.

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 EPCLUSA®

Expediente : 20126648
Radicado : 2017059302
Fecha : 28/04/2017
Interesado : Gador S.A.S.

Composición: Cada tableta contiene 400mg de Sofosbuvir + 100mg de Velpatasvir

Forma farmacéutica: Tabletas recubiertas

Indicaciones: Epclusa está indicado para el tratamiento del virus de la hepatitis C (VHC) crónica de genotipo 1, 2, 3, 4, 5 o 6 en adultos:

- Pacientes sin cirrosis y pacientes con cirrosis compensada – Epclusa durante 12 semanas.
- Pacientes con cirrosis descompensada (Child-Pugh-Turcotte B o C): Epclusa + ribavirina durante 12 semanas.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a los principios activos o a alguno de los excipientes.

Uso con inductores potentes de la gpP y del CYP

Medicamentos que son inductores potentes de la glucoproteína P (GPP) o del citocromo P450 (CYP; rifampicina, rifabutina, hierba de San Juan [*Hypericum perforatum*], carbamazepina, fenobarbital y fenitoína). La administración concomitante reducirá significativamente las concentraciones plasmáticas de sofosbuvir o velpatasvir y puede provocar la disminución de la eficacia de Epclusa

Precauciones y advertencias: Epclusa no se debe administrar de forma simultánea con otros medicamentos que contengan sofosbuvir.

Bradicardia intensa y bloqueo cardíaco

Se han observado casos de bradicardia intensa y bloqueo cardíaco cuando sofosbuvir utilizado en combinación con otro antiviral de acción directa (AAD) se utiliza junto con amiodarona, con o sin otros medicamentos para disminuir la frecuencia cardíaca. El mecanismo no está establecido.

El uso concomitante de amiodarona fue limitado durante el desarrollo clínico de sofosbuvir asociado a AAD. Los casos son potencialmente mortales, por lo que la

amiodarona solo se debe administrar a pacientes que toman Epclusa cuando no se toleren o estén contraindicados otros tratamientos antiarrítmicos alternativos.

Si el uso concomitante de amiodarona se considera necesario, se recomienda una estrecha vigilancia de los pacientes cuando se inicie la administración de Epclusa. Los pacientes con alto riesgo de bradiarritmia se deben monitorizar de forma continua durante 48 horas en un entorno clínico adecuado.

Debido a la prolongada vida media de la amiodarona, también se debe monitorizar adecuadamente a aquellos pacientes que hayan dejado de tomar amiodarona pocos meses antes y vayan a comenzar el tratamiento con Epclusa.

A todos los pacientes que reciben Epclusa en combinación con amiodarona, con o sin otros medicamentos para disminuir la frecuencia cardíaca, se les debe indicar cuáles son los síntomas de bradicardia y bloqueo cardíaco, e indicarles que acudan urgentemente al médico si experimentan dichos síntomas.

Pacientes en los que anteriormente ha fracasado el tratamiento con una pauta terapéutica que contiene NS5A.

No se dispone de datos clínicos para respaldar la eficacia de sofosbuvir/velpatasvir para el tratamiento de pacientes en quienes ha fracasado el tratamiento con una pauta terapéutica que contiene otro inhibidor de NS5A. No obstante, de acuerdo a las variantes asociadas a resistencia (VAR) de la NS5A que suelen observarse en los pacientes en quienes ha fracasado el tratamiento con otras pautas terapéuticas que contienen inhibidores de NS5A, la farmacología in vitro de velpatasvir y los resultados del tratamiento con sofosbuvir/velpatasvir en pacientes sin exposición previa a NS5A y con VAR de la NS5A basales incluidos en los estudios ASTRAL, se puede contemplar el tratamiento con Epclusa + RBV durante 24 semanas para los pacientes en quienes ha fracasado el tratamiento con una pauta terapéutica que contiene NS5A, considerados de alto riesgo de progresión de la enfermedad clínica y que carecen de opciones de tratamiento alternativo.

Insuficiencia renal

No es necesario ajustar la dosis de Epclusa en los pacientes con insuficiencia renal leve o moderada. No se ha evaluado la seguridad de Epclusa en los pacientes con insuficiencia renal grave (TFGe <30 mL/min/1,73 m²) o NT que precisa hemodiálisis. Cuando se utilice EPCLUSA en combinación con ribavirina, consultar también la Ficha Técnica de la ribavirina para los pacientes con aclaramiento de creatinina <50 mL/min.

Uso con inductores moderados de la gpP o del CYP

Los medicamentos que son inductores moderados de la gpP o del CYP (p. ej., oxcarbazepina, modafinilo o efavirenz) pueden reducir las concentraciones plasmáticas de sofosbuvir o velpatasvir, con la consiguiente disminución del efecto terapéutico de Epclusa. No se recomienda la administración concomitante de dichos medicamentos con Epclusa.

Uso con ciertas pautas terapéuticas antirretrovirales contra el VIH

Epclusa ha demostrado aumentar la exposición al tenofovir, especialmente cuando se usa junto con una pauta terapéutica contra el VIH que contiene tenofovir disoproxil fumarato y un potenciador farmacocinético (ritonavir o cobicistat). No se ha establecido la seguridad de tenofovir disoproxil fumarato en el marco de Epclusa y un potenciador farmacocinético. Se deben contemplar los riesgos y beneficios potenciales asociados a la administración concomitante de EPCLUSA con el comprimido combinado a dosis fija que contiene elvitegravir/cobicistat/emtricitabina/tenofovir disoproxil fumarato o tenofovir disoproxil fumarato administrado de forma conjunta con un inhibidor de la proteasa del VIH potenciado (p. ej. atazanavir o darunavir), especialmente en pacientes con mayor riesgo de disfunción renal. Los pacientes que reciben EPCLUSA de forma concomitante con elvitegravir/cobicistat/emtricitabina/tenofovir disoproxil fumarato o con tenofovir disoproxil fumarato y un inhibidor de la proteasa del VIH potenciado requieren una vigilancia especial en cuanto a reacciones adversas relacionadas con el tenofovir. Consultar la Ficha Técnica del tenofovir disoproxil fumarato, emtricitabina/tenofovir disoproxil fumarato o elvitegravir/cobicistat/emtricitabina/tenofovir disoproxil fumarato para obtener recomendaciones acerca de la monitorización renal.

Coinfección por VHC/VHB (virus de la hepatitis B)

Se han notificado casos de reactivación del virus de la hepatitis B (VHB), durante el tratamiento con antivirales de acción directa contra el VHC, incluyendo regímenes que contienen sofosbuvir. Se debe realizar una detección del VHB en todos los pacientes antes del inicio del tratamiento con Epclusa. Los pacientes coinfectados por VHC/VHB tienen riesgo de sufrir una reactivación del VHB y, por lo tanto, se les debe vigilar y tratar de acuerdo con las guías clínicas actuales.

Cirrosis de clase C de CPT

No se ha evaluado la seguridad y eficacia de Epclusa en pacientes con cirrosis de clase C de CPT.

Pacientes receptores de un trasplante hepático

No se ha evaluado la seguridad y eficacia de Epclusa en el tratamiento de la infección por el VHC en pacientes receptores de un trasplante hepático. El tratamiento con Epclusa de conformidad con la posología recomendada debe basarse en una evaluación de los posibles beneficios y riesgos para cada paciente en concreto.

Reacciones adversas: Resumen del perfil de seguridad

La evaluación de la seguridad de Epclusa se basó en los datos combinados de los estudios clínicos de fase 3 de pacientes con infección por el VHC de genotipos 1, 2, 3, 4, 5 o 6 (con o sin cirrosis compensada), entre ellos 1.035 pacientes que recibieron Epclusa durante 12 semanas.

El porcentaje de pacientes que suspendieron permanentemente el tratamiento debido a acontecimientos adversos fue del 0,2 % y el porcentaje de pacientes que experimentaron algún acontecimiento adverso grave fue del 3,2 % para los pacientes que recibieron Epclusa durante 12 semanas. En los estudios clínicos, la cefalea, la fatiga y la náuseas fueron los acontecimientos adversos surgidos durante el tratamiento más frecuentes (incidencia ≥ 10 %) notificados en pacientes tratados con Epclusa durante 12 semanas. Estos y otros acontecimientos adversos se notificaron con una frecuencia similar en los pacientes tratados con placebo en comparación con los pacientes tratados con Epclusa.

Pacientes con cirrosis descompensada

El perfil de seguridad de Epclusa se ha evaluado en un estudio abierto en el que los pacientes con cirrosis de clase B de CPT recibieron Epclusa durante 12 semanas ($n = 90$), Epclusa + RBV durante 12 semanas ($n = 87$) o Epclusa durante 24 semanas ($n = 90$). Los acontecimientos adversos observados fueron acordes con las secuelas clínicas previstas de la hepatopatía descompensada o con el perfil de toxicidad conocido de la ribavirina para los pacientes que reciben Epclusa en combinación con ribavirina.

Entre los 87 pacientes tratados con Epclusa + RBV durante 12 semanas, un 23 % y un 7 % de los pacientes presentaron disminuciones de la hemoglobina a menos de 10 g/dl y 8,5 g/dl, respectivamente, durante el tratamiento. La ribavirina se interrumpió en el 15 % de los pacientes tratados con Epclusa + RBV durante 12 semanas debido a acontecimientos adversos.

Descripción de ciertas reacciones adversas

Arritmias cardíacas

Se han observado casos de bradicardia intensa y bloqueo cardíaco cuando sofosbuvir es utilizado en combinación con otro antiviral de acción directa se utiliza junto con amiodarona u otros medicamentos para disminuir la frecuencia cardíaca.

Interacciones: Dado que Epclusa contiene sofosbuvir y velpatasvir, toda interacción que se haya identificado de forma individual con estos principios activos se puede producir con Epclusa.

Posibilidad de que Epclusa afecte a otros medicamentos

Velpatasvir es un inhibidor del transportador de fármacos gpP, de la proteína de resistencia de cáncer de mama (PRCM) del polipéptido transportador de aniones orgánicos (PTAO) 1B1 y PTAO1B3. La administración concomitante de Epclusa con medicamentos que son sustratos de estos transportadores puede aumentar la exposición a dichos medicamentos. Ver en la tabla 2 ejemplos de interacciones con sustratos sensibles de la gpP (digoxina), PRCM (rosuvastatina) y PTAO (pravastatina).

Posibilidad de que otros medicamentos afecten a Epclusa

Sofosbuvir y velpatasvir son sustratos de los transportadores de fármacos gpP y PRCM. Velpatasvir también es sustrato del transportador de fármacos PTAO1B. In vitro se observó un recambio metabólico lento del velpatasvir por CYP2B6, CYP2C8 y CYP3A4. Los medicamentos que son inductores potentes de la gpP o del CYP2B6, CYP2C8 o CYP3A4 (p. ej., rifampicina, rifabutina, hierba de San Juan, carbamazepina, fenobarbital y fenitoína) pueden reducir las concentraciones plasmáticas de sofosbuvir o velpatasvir, con la consiguiente disminución del efecto terapéutico de sofosbuvir/velpatasvir. El uso de dichos medicamentos con Epclusa está contraindicado. Los medicamentos que son inductores moderados de la gpP o del CYP (p. ej., oxcarbazepina, modafinilo o efavirenz) pueden reducir la concentración plasmática de sofosbuvir o velpatasvir, con la consiguiente disminución del efecto terapéutico de Epclusa. No se recomienda la administración concomitante de dichos medicamentos con Epclusa. La administración concomitante con medicamentos que inhiben la gpP o la PRCM puede aumentar las concentraciones plasmáticas de sofosbuvir o velpatasvir. Los medicamentos que inhiben la PTAO, CYP2B6, CYP2C8 o CYP3A4 pueden aumentar la concentración plasmática de velpatasvir. No se prevén interacciones medicamentosas clínicamente significativas con Epclusa mediadas por inhibidores de la gpP, PRCM, PTAO o CYP450; Epclusa se puede administrar de forma concomitante con los inhibidores de la gpP, PRCM, PTAO y CYP.

Pacientes tratados con antagonistas de la vitamina K

Dado que la función hepática puede cambiar durante el tratamiento con Epclusa, se recomienda un estrecho seguimiento de los valores de INR (Razón Internacional Normalizada INR, por sus siglas en inglés).

Interacciones entre Epclusa y otros medicamentos

En la tabla 2 se facilita una lista de las interacciones medicamentosas establecidas o que pueden ser clínicamente significativas (donde el intervalo de confianza [IC] del 90 % del cociente de las medias geométricas de mínimos cuadrados [MGMC] estuvo dentro “↔”, se extendió por encima “↑”, o se extendió por debajo “↓” de los límites de interacción predeterminados). Las interacciones medicamentosas descritas se basan en estudios realizados con sofosbuvir/velpatasvir o velpatasvir y sofosbuvir como medicamentos individuales, o son interacciones medicamentosas previstas que pueden ocurrir con sofosbuvir/velpatasvir. La tabla no es totalmente incluyente.

Tabla 2: Interacciones entre Epclusa y otros medicamentos

Medicamento por área terapéutica/posible mecanismo de interacción	Efectos sobre las concentraciones del medicamento. Cociente medio (intervalo de confianza del 90%) ^{a,b}				Recomendación relativa a la administración concomitante con EPCLUSA
	Activo	C _{máx}	AUC	C _{mín}	
MEDICAMENTOS REDUCTORES DE LA ACIDEZ					
					La solubilidad del velpatasvir disminuye a medida que aumenta el pH. Se prevé que los medicamentos que aumentan el pH gástrico disminuyan la concentración de velpatasvir.
Antiácidos					
P. ej.: hidróxido de aluminio o magnesio, carbonato de calcio (Aumento del pH gástrico)	Interacción no estudiada. Previsto. ↔ Sofosbuvir ↓ Velpatasvir				Se recomienda dejar un intervalo de separación de 4 horas entre la administración del antiácido y la de EPCLUSA.

Antagonistas de los receptores de H ₂					
Famotidina (40 mg en dosis única)/ sofosbuvir/velpatasvir (400/100 mg en dosis única) ^c	SOF	↔	↔		Los antagonistas de los receptores H ₂ se pueden administrar simultáneamente o de forma escalonada con EPCLUSA a una dosis que no supere niveles posológicos similares a famotidina 40 mg dos veces al día.
Famotidina administrada simultáneamente con Epclusa ^d					
Cimetidina ^e	VEL	↓	↓		
Nizatidina ^e		0,80 (0,70, 0,91)	0,81 (0,71, 0,91)		
Ranitidina ^e (Aumento del pH gástrico)					
Famotidina (40 mg en dosis única)/ sofosbuvir/velpatasvir (400/100 mg en dosis única) ^c	SOF	↓	↓		
Famotidina administrada 12 horas antes de EPCLUSA ^d		0,77 (0,68, 0,87)	0,80 (0,73, 0,88)		
(Aumento del pH gástrico)	VEL	↔	↔		
Inhibidores de la bomba de protones					
Omeprazol (20 mg una vez al día)/ sofosbuvir/velpatasvir (400/100 mg en dosis única en ayunas) ^c	SOF	↓ 0,66 (0,55, 0,78)	↓ 0,71 (0,60, 0,83)		No se recomienda la administración concomitante con inhibidores de la bomba de protones. Si se considera necesaria la administración concomitante, entonces EPCLUSA se debe administrar con alimentos y se debe tomar
Omeprazol administrado	VEL	↓	↓		

simultáneamente con EPCLUSA ^d Lansoprazol ^e Rabeprazol ^e Pantoprazol ^e Esomeprazol ^e (Aumento del pH gástrico)		0,63 (0,50, 0,78)	0,64 (0,52, 0,79)		4 horas antes del inhibidor de la bomba de protones a dosis máximas similares a omeprazol 20 mg.
Omeprazol (20 mg una vez al día)/ sofosbuvir/velpatasvir (400/100 mg en dosis única con alimento) ^c	SOF	↓ 0,79 (0,68, 0,92)	↔		
Omeprazol administrado 4 horas después de EPCLUSA ^d (Aumento del pH gástrico)	VEL	↓ 0,67 (0,58, 0,78)	↓ 0,74 (0,63, 0,86)		
ANTIARRÍTMICOS					
Amiodarona	Interacción no estudiada. Se desconoce el efecto sobre las concentraciones de amiodarona, velpatasvir y sofosbuvir.			Utilizar solo si no hay otra alternativa disponible. Se recomienda una estrecha vigilancia si este medicamento se administra junto con EPCLUSA.	
Digoxina	Interacción estudiada solo con velpatasvir. <i>Previsto:</i> ↔ Sofosbuvir			La administración concomitante de EPCLUSA con digoxina puede aumentar la concentración de digoxina. Es preciso obrar con cautela y se recomienda	
Digoxina (0,25 mg en dosis	Efecto sobre la exposición al				

única) ^f /velpatasvir (100 mg en dosis única)	velpatasvir-no estudiado. <i>Previsto:</i> ↔ Velpatasvir				monitorizar la concentración terapéutica de digoxina cuando se administre de forma concomitante con EPCLUSA.
(Inhibición de la gpP)	<i>Observado:</i> Digoxina	↑ 1,9 (1,7, 2,1)	↑ 1,3 (1,1, 1,6)		
ANTICOAGULANTES					
Dabigatrán etexilato	Interacción no estudiada. <i>Previsto:</i> ↑ Dabigatrán ↔ Sofosbuvir ↔ Velpatasvir				Se recomienda monitorización clínica, en busca de signos de hemorragia y anemia, cuando se administre dabigatrán etexilato de forma concomitante con EPCLUSA. Una prueba de coagulación ayuda a identificar a los pacientes con mayor riesgo de hemorragia debido al aumento de la exposición al dabigatrán.
(Inhibición de la gpP)					
Antagonistas de la vitamina K	Interacción no estudiada.				Se recomienda un estrecho seguimiento de <i>INR</i> con todos los antagonistas de la vitamina K. Esto se debe a que la función hepática cambia durante el tratamiento con Epclusa.
ANTIEPILEPTICOS					
Carbamazepina	Interacción no estudiada.				EPCLUSA está contraindicado con carbamazepina, fenobarbital y fenitoína, potentes inductores de la gpP y del CYP.
Fenitoína	<i>Previsto:</i> ↓ Sofosbuvir				
Fenobarbital	↓ Velpatasvir				
(Inducción de la gpP y los CYP)					

Oxcarbazepina (Inducción de la gpP y los CYP)	Interacción no estudiada. <i>Previsto:</i> ↓ Sofosbuvir ↓ Velpatasvir	Se prevé que la administración concomitante de EPCLUSA con oxcarbazepina reduzca la concentración de sofosbuvir y velpatasvir, con la consiguiente disminución del efecto terapéutico de EPCLUSA. No se recomienda la administración concomitante.			
ANTIFÚNGICOS					
Ketoconazol	Interacción estudiada solo con velpatasvir. <i>Previsto:</i> ↔ Sofosbuvir	No es necesario ajustar la dosis de EPCLUSA ni de ketoconazol.			
Ketoconazol (200 mg dos veces al día)/velpatasvir (100 mg en dosis única) ^d (Inhibición de la gpP y los CYP)	Efecto sobre la exposición al ketoconazol no estudiado. <i>Previsto:</i> ↔ Ketoconazol				
Itraconazol	<i>Observado:</i> VEL		↑	↑	
Voriconazol			1,3	1,7	
Posaconazol			(1,0,	(1,4,	
Isavuconazol			1,6)	2,2)	
ANTIMICOBACTERIANOS					
Rifampicina (600 mg una vez al día)/sofosbuvir (400 mg en dosis única) ^d (Inducción de la gpP y los CYP)	Efecto sobre la exposición a la rifampicina no estudiado. <i>Previsto:</i> ↔ Rifampicina	EPCLUSA está contraindicado con rifampicina, un potente inductor de la gpP y del CYP.			
	<i>Observado:</i> SOF	↓	↓		

		0,23 (0,19, 0,29)	0,28 (0,24, 0,32)		
Rifampicina (600 mg una vez al día)/velpatasvir (100 mg en dosis única) (Inducción de la gpP y los CYP)	Efecto sobre la exposición a la rifampicina no estudiado. <i>Previsto:</i> ↔ Rifampicina				
	<i>Observado:</i> VEL	↓ 0,29 (0,23, 0,37)	↓ 0,18 (0,15, 0,22)		
Rifabutina Rifapentina (Inducción de la gpP y los CYP)	Interacción no estudiada. <i>Previsto:</i> ↓ Sofosbuvir ↓ Velpatasvir				EPCLUSA está contraindicado con rifapentina, un potente inductor de la gpP y del CYP. Se prevé que la administración concomitante de EPCLUSA con rifapentina reduzca la concentración de sofosbuvir y velpatasvir, con la consiguiente disminución del efecto terapéutico de EPCLUSA. No se recomienda la administración concomitante.
FÁRMACOS ANTIVIRALES CONTRA EL VIH: INHIBIDORES DE LA TRANSCRIPTASA INVERSA					
Tenofovir disoproxil fumarato	EPCLUSA ha demostrado aumentar la exposición al tenofovir (inhibición de la gpP). El aumento de la exposición al tenofovir (AUC y C _{máx}) fue alrededor del 40-80% durante el tratamiento concomitante con EPCLUSA y tenofovir disoproxil fumarato/emtricitabina como parte de diversas pautas terapéuticas contra el VIH. Los pacientes que reciben tenofovir disoproxil fumarato y EPCLUSA de forma concomitante se deben vigilar en cuanto a				

	reacciones adversas relacionadas con el tenofovir disoproxil fumarato. Consultar la Ficha Técnica de los productos que contienen tenofovir disoproxil fumarato para obtener recomendaciones acerca de la monitorización renal.				
Efavirenz/emtricitabina/ tenofovir disoproxil fumarato (600/200/300 mg una vez al día)/sofosbuvir/velpatasvir (400/100 mg una vez al día) ^{c, d}	Efavirenz	↔	↔	↔	Se prevé que la administración concomitante de EPCLUSA con efavirenz/emtricitabina/tenofovir disoproxil fumarato reduzca la concentración de velpatasvir. No se recomienda la administración concomitante de EPCLUSA con pautas que contengan efavirenz.
	SOF	↑ 1,2 (1,1, 1,7)	↔		
	VEL	↓ 0,53 (0,43, 0,64)	↓ 0,47 (0,39, 0,57)	↓ 0,43 (0,36, 0,52)	
Emtricitabina/ rilpivirina /tenofovir disoproxil fumarato (200/25/300 mg una vez al día)/sofosbuvir/velpatasvir (400/100 mg una vez al día) ^{c, d}	Rilpivirina	↔	↔	↔	No es necesario ajustar la dosis de EPCLUSA ni de emtricitabina/ rilpivirina/tenofovir disoproxil fumarato.
	SOF	↔	↔		
	VEL	↔	↔	↔	
FÁRMACOS ANTIVIRALES CONTRA EL VIH: INHIBIDORES DE LA PROTEASA DEL VIH					
Atazanavir potenciado con ritonavir (300/100 mg una vez al día) + emtricitabina/tenofovir disoproxil fumarato (200/300 mg una vez al día)/sofosbuvir/velpatasvir (400/100 mg una vez al día) ^{c, d}	Atazanavir	↔	↔	↑ 1,4 (1,2, 1,6)	No es necesario ajustar la dosis de EPCLUSA ni de atazanavir (potenciado con ritonavir) o emtricitabina/tenofovir disoproxil fumarato.
	Ritonavir	↔		↑ 1,3 (1,5, 1,4)	
	SOF	↔	↔		
	VEL	↑ 1,6	↑ 2,4	↑ 4,0	

		(1,4, 1,7)	(2,2, 2,6)	(3,6 , 4,5)	
Darunavir potenciado con ritonavir (800 mg/100 mg una vez al día) + emtricitabina/tenofovir disoproxil fumarato (200/300 mg una vez al día)/ sofosbuvir/velpatasvir (400/100 mg una vez al día) ^{c, d}	Darunavir	↔	↔	↔	No es necesario ajustar la dosis de EPCLUSA ni de darunavir (potenciado con ritonavir) o emtricitabina/tenofovir disoproxil fumarato.
	Ritonavir	↔	↔	↔	
	SOF	↓ 0,62 (0,54, 0,71)	↓ 0,72 (0,66, 0,80)		
	VEL	↓ 0,76 (0,65, 0,89)	↔	↔	
Lopinavir potenciado con ritonavir (4 x 200 mg/ 50 mg una vez al día) + emtricitabina/tenofovir disoproxil fumarato (200/300 mg una vez al día)/ sofosbuvir/velpatasvir (400/100 mg una vez al día) ^{c, d}	Lopinavir	↔	↔	↔	No es necesario ajustar la dosis de EPCLUSA ni de lopinavir (potenciado con ritonavir) o emtricitabina/tenofovir disoproxil fumarato.
	Ritonavir	↔	↔	↔	
	SOF	↓ 0,59 (0,49, 0,71)	↓ 0,7 (0,6, 0,8)		
	VEL	↓ 0,70 (0,59, 0,83)	↔	↑ 1,6 (1,4, 1,9)	
FÁRMACOS ANTIVIRALES CONTRA EL VIH: INHIBIDORES DE LA INTEGRASA					
Raltegravir (400 mg dos veces al día) ^g + emtricitabina/tenofovir disoproxil fumarato (200/300 mg una vez al día)/ sofosbuvir/velpatasvir	Raltegravir	↔	↔	↓ 0,79 (0,42, 1,5)	No es necesario ajustar la dosis de EPCLUSA ni de raltegravir o emtricitabina/tenofovir disoproxil fumarato.

(400/100 mg una vez al día) ^{c, d}	SOF	↔	↔		
	VEL	↔	↔	↔	
Elvitegravir/cobicistat/emtricitabina/tenofovir alafenamida fumarato (150/150/200 mg/10 mg una vez al día)/sofosbuvir/velpatasvir (400/100 mg una vez al día) ^{c, d}	Elvitegravir	↔	↔	↔	No es necesario ajustar la dosis de EPCLUSA ni de elvitegravir/cobicistat/emtricitabina/tenofovir alafenamida fumarato.
	Cobicistat	↔	↔	↑ 2,0 (1,7, 2,5)	
	Tenofovir alafenamida	↔	↔		
	SOF	↔	↑ 1,4 (1,2, 1,5)		
	VEL	↑ 1,3 (1,2, 1,5)	↑ 1,5 (1,4, 1,7)	↑ 1,6 (1,4, 1,8)	
Elvitegravir/cobicistat/emtricitabina/tenofovir disoproxil fumarato (150/150/200 mg/300 mg una vez al día)/sofosbuvir/velpatasvir (400/100 mg una vez al día) ^{c, d}	Elvitegravir	↔	↔	↔	No es necesario ajustar la dosis de EPCLUSA ni de elvitegravir/cobicistat/emtricitabina/tenofovir disoproxil fumarato.
	Cobicistat	↔	↑ 1,2 (1,2, 1,3)	↑ 1,7 (1,5, 1,9)	
	SOF	↔	↔		
	VEL	↔	↔	↑ 1,4 (1,2,	

				1,5)	
Dolutegravir (50 mg una vez al día)/sofosbuvir/ velpatasvir (400/100 mg una vez al día)	Dolutegravir	↔	↔	↔	No es necesario ajustar la dosis de EPCLUSA ni de dolutegravir.
	SOF	↔	↔		
	VEL	↔	↔	↔	
SUPLEMENTOS A BASE DE PLANTAS					
Hierba de San Juan (Inducción de la gpP y los CYP)	Interacción no estudiada. <i>Previsto:</i> ↓ Sofosbuvir ↓ Velpatasvir			EPCLUSA está contraindicado con hierba de San Juan, un potente inductor de la gpP y del CYP.	
INHIBIDORES DE LA HMG-CoA REDUCTASA					
Rosuvastatina	Interacción estudiada solo con velpatasvir. <i>Previsto:</i> ↔ Sofosbuvir			La administración concomitante de EPCLUSA con rosuvastatina aumenta la concentración de rosuvastatina, lo que se asocia con un incremento del riesgo de miopatía, incluida rabdomiólisis. La rosuvastatina se puede administrar con EPCLUSA a una dosis que no supere los 10 mg.	
Rosuvastatina (10 mg en dosis única)/velpatasvir (100 mg una vez al día) ^d (Inhibición de la PTAO1B y de la PRCM)	Observado: Rosuvastatina	↑ 2,6 (2,3, 2,9)	↑ 2,7 (2,5, 2,9)		
	Efecto sobre la exposición al velpatasvir no estudiado. <i>Previsto:</i> ↔ Velpatasvir				
Pravastatina	Interacción estudiada solo con velpatasvir. <i>Previsto:</i> ↔ Sofosbuvir			No es necesario ajustar la dosis de EPCLUSA ni de pravastatina.	

Pravastatina (40 mg en dosis única)/velpatasvir (100 mg una vez al día) ^d (Inhibición de la PTAO1B)	Observado: Pravastatina	↑ 1,3 (1,1, 1,5)	↑ 1,4 (1,2, 1,5)		
	Efecto sobre la exposición al velpatasvir no estudiado. Previsto: ↔ Velpatasvir				
Otras estatinas	Previsto: ↑ Estatinas				No se pueden excluir las interacciones con otros inhibidores de la HMG-CoA reductasa. Cuando se administran de forma concomitante con EPCLUSA, se debe instituir una vigilancia cuidadosa de las reacciones adversas a las estatinas y contemplar la administración de una dosis reducida de estatinas si es necesario.
ANALGÉSICOS NARCÓTICOS					
Metadona (Tratamiento de mantenimiento con metadona [30 a 130 mg diarios])/sofosbuvir (400 mg una vez al día) ^d	R-metadona	↔	↔	↔	No es necesario ajustar la dosis de EPCLUSA ni de metadona.
	S-metadona	↔	↔	↔	
	SOF	↔	↑ 1,3 (1,0, 1,7)		
Metadona	Interacción estudiada solo con sofosbuvir.				

	Previsto: ↔ Velpatasvir				
INMUNODEPRESORES					
Ciclosporina (600 mg en dosis única)/sofosbuvir (400 mg en dosis única) ^f	Ciclosporina	↔	↔		No es necesario ajustar la dosis de EPCLUSA ni de ciclosporina.
	SOF	↑ 2,5 (1,9, 3,5)	↑ 4,5 (3,3, 6,3)		
Ciclosporina (600 mg en dosis única) ^f / velpatasvir (100 mg en dosis única) ^d	Ciclosporina	↔	↓ 0,88 (0,78, 1,0)		
	VEL	↑ 1,6 (1,2, 2,0)	↑ 2,0 (1,5, 2,7)		
Tacrolimús (5 mg en dosis única) ^f / sofosbuvir (400 mg en dosis única) ^d	Tacrolimús	↓ 0,73 (0,59, 0,90)	↑ 1,1 (0,84, 1,4)		No es necesario ajustar la dosis de EPCLUSA ni de tacrolimús.
	SOF	↓ 0,97 (0,65, 1,4)	↑ 1,1 (0,81, 1,6)		
Tacrolimús	Efecto sobre la exposición al velpatasvir no estudiado. Previsto: ↔ Velpatasvir				

Abreviaturas usadas en esta tabla:

SOF - Sofosbuvir

VEL - Velpatasvir

- a. Cociente de medias (IC del 90%) de la farmacocinética de los medicamentos administrados de forma concomitante con los medicamentos del estudio solos o combinados. Ausencia de efecto = 1,00.
- b. Todos los estudios de interacciones se realizaron en voluntarios sanos.
- c. Administrado como EPCLUSA.
- d. Límites de ausencia de interacción farmacocinética del 70-143%.
- e. Estos son medicamentos dentro de una clase donde se pudieron predecir interacciones similares.
- f. Límite de bioequivalencia/equivalencia del 80-125%.
- g. Límites de ausencia de interacción farmacocinética del 50-200%.

Vía de administración: Oral

Dosificación y Grupo etario: El tratamiento con Epclusa debe ser iniciado y controlado por un médico con experiencia en el tratamiento de los pacientes con infección por el VHC.

Posología

La dosis recomendada de Epclusa es de un comprimido administrado por vía oral una vez al día, acompañado o no de alimentos.

Tabla 3: Tratamiento y duración recomendados para todos los genotipos de VHC

Población de pacientes ^a	Tratamiento y duración	
Pacientes sin cirrosis y pacientes con cirrosis compensada	Epclusa durante 12 semanas. Se puede contemplar la adición de ribavirina en los pacientes infectados por el genotipo 3 con cirrosis compensada.	
Pacientes con cirrosis descompensada	Epclusa + ribavirina durante 12 semanas.	

a. Incluye pacientes coinfectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) y pacientes con VHC recurrente después de un trasplante hepático.

Cuando se utilice en combinación con ribavirina, consulte también la Ficha Técnica del medicamento que contiene ribavirina.

Se recomienda la siguiente posología cuando se divide ribavirina en dos dosis diarias y se administra con alimentos:

Tabla 4: Guía para la posología de ribavirina cuando se administra con EPCLUSA a pacientes con cirrosis descompensada

Paciente	Dosis de ribavirina	
Cirrosis de clase B de Child-Pugh-Turcotte (CPT) antes del trasplante.	1.000 mg al día para los pacientes <75 kg y 1.200 mg para los que pesen ≥75 kg.	
Cirrosis de clase C de CPT antes del trasplante	Dosis inicial de 600 mg, que se puede ajustar hasta un máximo de 1.000/1.200 mg (1.000 mg para pacientes que pesen <75 kg y 1.200 mg para pacientes que pesen ≥75 kg) si se tolera bien. Si la dosis inicial no se tolera bien, la dosis se debe reducir del modo clínicamente indicado basándose en los niveles de hemoglobina.	
Cirrosis de clase B o C de CPT después del trasplante		

Si se utiliza ribavirina en los pacientes infectados por el genotipo 3 con cirrosis compensada (antes o después del trasplante) la dosis recomendada de ribavirina es de 1.000/1.200 mg (1.000 mg para pacientes que pesen <75 kg y 1.200 mg para pacientes que pesen ≥75 kg).

Para las modificaciones de la dosis de ribavirina, consulte la Ficha Técnica del medicamento que contiene ribavirina.

Se debe indicar a los pacientes que si vomitan en un plazo de 3 horas después de la administración, deben tomar un comprimido adicional de Epclusa. Si vomitan en un periodo posterior a las 3 horas después de la administración, no hace falta tomar ninguna dosis adicional de Epclusa.

Si se omite una dosis de Epclusa y no han transcurrido 18 horas desde la hora habitual de administración, se debe indicar a los pacientes que tomen el comprimido lo antes posible y a continuación los pacientes deben tomar la siguiente dosis a la hora habitual. Si han transcurrido más de 18 horas desde la hora habitual de administración y se ha omitido la dosis de Epclusa, se debe indicar entonces a los pacientes que esperen y tomen la siguiente dosis de Epclusa a la hora habitual. Se debe indicar a los pacientes que no tomen una dosis doble de Epclusa.

Pacientes en los que anteriormente ha fracasado el tratamiento con una pauta terapéutica que contiene NS5A

Se puede contemplar Epclusa + ribavirina durante 24 semanas.

Pacientes de edad avanzada

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

Insuficiencia renal

No es necesario ajustar la dosis de Epclusa en los pacientes con insuficiencia renal leve o moderada. No se ha evaluado la seguridad y eficacia de Epclusa en los pacientes con insuficiencia renal grave (tasa de filtración glomerular estimada [TFGe] <30 mL/min/1,73 m²) o nefropatía terminal (NT) que precisa hemodiálisis.

Insuficiencia hepática

No es necesario ajustar la dosis de Epclusa en los pacientes con insuficiencia hepática leve, moderada o grave (clases A, B o C de CPT). Se ha evaluado la

seguridad y eficacia de Epclusa en los pacientes con cirrosis de clase B de CPT, pero no en los pacientes con cirrosis de clase C de CPT.

Población pediátrica

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

Forma de administración

Por vía oral. Se debe indicar a los pacientes que traguén el comprimido entero, acompañado o no de alimentos. Debido a su sabor amargo, se recomienda no masticar ni machacar el comprimido recubierto

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Historial comercial: Ver Anexo 3: Folios 5118-5242

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 Código CO-FEB17-EU-OCT16-CCDSv3
- Información para prescribir Código CO-FEB17-EU-OCT16-CCDSv3

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar la evaluación farmacológica del producto de la referencia únicamente con la siguiente información:

Composición: Cada tableta contiene 400mg de Sofosbuvir + 100mg de Velpatasvir

Forma farmacéutica: Tabletas recubiertas

Indicaciones: EPCLUSA es una combinación de dosis fija de sofosbuvir, un inhibidor de la polimerasa NS5B análogo de nucleótido del virus de la hepatitis C (VHC) y velpatasvir, un inhibidor del VHC NS5A, y está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con genotipo 1, 2, 3, 3, 4, 5 ó 6 del

virus de la hepatitis C (VHC) crónica: • sin cirrosis o con cirrosis compensada • con cirrosis descompensada para uso en combinación con ribavirina

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a los principios activos o a alguno de los excipientes.

Uso con inductores potentes de la gpP y del CYP

Medicamentos que son inductores potentes de la glucoproteína P (GPP) o del citocromo P450 (CYP; rifampicina, rifabutina, hierba de San Juan [*Hypericum perforatum*], carbamazepina, fenobarbital y fenitoína). La administración concomitante reducirá significativamente las concentraciones plasmáticas de sofosbuvir o velpatasvir y puede provocar la disminución de la eficacia de Epclusa

Precauciones y advertencias: Epclusa no se debe administrar de forma simultánea con otros medicamentos que contengan sofosbuvir.

Bradicardia intensa y bloqueo cardíaco

Se han observado casos de bradicardia intensa y bloqueo cardíaco cuando sofosbuvir utilizado en combinación con otro antiviral de acción directa (AAD) se utiliza junto con amiodarona, con o sin otros medicamentos para disminuir la frecuencia cardíaca. El mecanismo no está establecido.

El uso concomitante de amiodarona fue limitado durante el desarrollo clínico de sofosbuvir asociado a AAD. Los casos son potencialmente mortales, por lo que la amiodarona solo se debe administrar a pacientes que toman Epclusa cuando no se toleren o estén contraindicados otros tratamientos antiarrítmicos alternativos.

Si el uso concomitante de amiodarona se considera necesario, se recomienda una estrecha vigilancia de los pacientes cuando se inicie la administración de Epclusa. Los pacientes con alto riesgo de bradiarritmia se deben monitorizar de forma continua durante 48 horas en un entorno clínico adecuado.

Debido a la prolongada vida media de la amiodarona, también se debe monitorizar adecuadamente a aquellos pacientes que hayan dejado de tomar amiodarona pocos meses antes y vayan a comenzar el tratamiento con Epclusa.

A todos los pacientes que reciben Epclusa en combinación con amiodarona, con o sin otros medicamentos para disminuir la frecuencia cardíaca, se les debe indicar cuáles son los síntomas de bradicardia y bloqueo cardíaco, e indicarles que acudan urgentemente al médico si experimentan dichos síntomas.

Pacientes en los que anteriormente ha fracasado el tratamiento con una pauta terapéutica que contiene NS5A.

No se dispone de datos clínicos para respaldar la eficacia de sofosbuvir/velpatasvir para el tratamiento de pacientes en quienes ha fracasado el tratamiento con una pauta terapéutica que contiene otro inhibidor de NS5A. No obstante, de acuerdo a las variantes asociadas a resistencia (VAR) de la NS5A que suelen observarse en los pacientes en quienes ha fracasado el tratamiento con otras pautas terapéuticas que contienen inhibidores de NS5A, la farmacología in vitro de velpatasvir y los resultados del tratamiento con sofosbuvir/velpatasvir en pacientes sin exposición previa a NS5A y con VAR de la NS5A basales incluidos en los estudios ASTRAL, se puede contemplar el tratamiento con Epclusa + RBV durante 24 semanas para los pacientes en quienes ha fracasado el tratamiento con una pauta terapéutica que contiene NS5A, considerados de alto riesgo de progresión de la enfermedad clínica y que carecen de opciones de tratamiento alternativo.

Insuficiencia renal

No es necesario ajustar la dosis de Epclusa en los pacientes con insuficiencia renal leve o moderada. No se ha evaluado la seguridad de Epclusa en los pacientes con insuficiencia renal grave (TFGe <30 mL/min/1,73 m²) o NT que precisa hemodiálisis. Cuando se utilice EPCLUSA en combinación con ribavirina, consultar también la Ficha Técnica de la ribavirina para los pacientes con aclaramiento de creatinina <50 mL/min.

Uso con inductores moderados de la gpP o del CYP

Los medicamentos que son inductores moderados de la gpP o del CYP (p. ej., oxcarbazepina, modafinilo o efavirenz) pueden reducir las concentraciones plasmáticas de sofosbuvir o velpatasvir, con la consiguiente disminución del efecto terapéutico de Epclusa. No se recomienda la administración concomitante de dichos medicamentos con Epclusa.

Uso con ciertas pautas terapéuticas antirretrovirales contra el VIH

Epclusa ha demostrado aumentar la exposición al tenofovir, especialmente cuando se usa junto con una pauta terapéutica contra el VIH que contiene tenofovir disoproxil fumarato y un potenciador farmacocinético (ritonavir o cobicistat). No se ha establecido la seguridad de tenofovir disoproxil fumarato en el marco de Epclusa y un potenciador farmacocinético. Se deben contemplar los riesgos y beneficios potenciales asociados a la administración concomitante de EPCLUSA con el comprimido combinado a dosis fija que contiene elvitegravir/cobicistat/emtricitabina/tenofovir disoproxil fumarato o tenofovir disoproxil fumarato administrado de forma conjunta con un inhibidor de la proteasa del VIH potenciado (p. ej. atazanavir o darunavir), especialmente en pacientes con mayor riesgo de disfunción renal. Los pacientes que reciben EPCLUSA de forma concomitante con elvitegravir/cobicistat/emtricitabina/tenofovir disoproxil fumarato o con tenofovir disoproxil fumarato y un inhibidor de la proteasa del VIH potenciado requieren una vigilancia especial en cuanto a reacciones adversas relacionadas con el tenofovir. Consultar la Ficha Técnica del tenofovir disoproxil fumarato, emtricitabina/tenofovir disoproxil fumarato o elvitegravir/cobicistat/emtricitabina/tenofovir disoproxil fumarato para obtener recomendaciones acerca de la monitorización renal.

Coinfección por VHC/VHB (virus de la hepatitis B)

Se han notificado casos de reactivación del virus de la hepatitis B (VHB), durante el tratamiento con antivirales de acción directa contra el VHC, incluyendo regímenes que contienen sofosbuvir. Se debe realizar una detección del VHB en todos los pacientes antes del inicio del tratamiento con Epclusa. Los pacientes coinfectados por VHC/VHB tienen riesgo de sufrir una reactivación del VHB y, por lo tanto, se les debe vigilar y tratar de acuerdo con las guías clínicas actuales.

Cirrosis de clase C de CPT

No se ha evaluado la seguridad y eficacia de Epclusa en pacientes con cirrosis de clase C de CPT.

Pacientes receptores de un trasplante hepático

No se ha evaluado la seguridad y eficacia de Epclusa en el tratamiento de la infección por el VHC en pacientes receptores de un trasplante hepático. El tratamiento con Epclusa de conformidad con la posología recomendada debe basarse en una evaluación de los posibles beneficios y riesgos para cada paciente en concreto.

Reacciones adversas: Resumen del perfil de seguridad

La evaluación de la seguridad de Epclusa se basó en los datos combinados de los estudios clínicos de fase 3 de pacientes con infección por el VHC de genotipos 1, 2, 3, 4, 5 o 6 (con o sin cirrosis compensada), entre ellos 1.035 pacientes que recibieron Epclusa durante 12 semanas.

El porcentaje de pacientes que suspendieron permanentemente el tratamiento debido a acontecimientos adversos fue del 0,2 % y el porcentaje de pacientes que experimentaron algún acontecimiento adverso grave fue del 3,2 % para los pacientes que recibieron Epclusa durante 12 semanas. En los estudios clínicos, la cefalea, la fatiga y la náuseas fueron los acontecimientos adversos surgidos durante el tratamiento más frecuentes (incidencia ≥ 10 %) notificados en pacientes tratados con Epclusa durante 12 semanas. Estos y otros acontecimientos adversos se notificaron con una frecuencia similar en los pacientes tratados con placebo en comparación con los pacientes tratados con Epclusa.

Pacientes con cirrosis descompensada

El perfil de seguridad de Epclusa se ha evaluado en un estudio abierto en el que los pacientes con cirrosis de clase B de CPT recibieron Epclusa durante 12 semanas (n = 90), Epclusa + RBV durante 12 semanas (n = 87) o Epclusa durante 24 semanas (n = 90). Los acontecimientos adversos observados fueron acordes con las secuelas clínicas previstas de la hepatopatía descompensada o con el perfil de toxicidad conocido de la ribavirina para los pacientes que reciben Epclusa en combinación con ribavirina.

Entre los 87 pacientes tratados con Epclusa + RBV durante 12 semanas, un 23 % y un 7 % de los pacientes presentaron disminuciones de la hemoglobina a menos de 10 g/dl y 8,5 g/dl, respectivamente, durante el tratamiento. La ribavirina se interrumpió en el 15 % de los pacientes tratados con Epclusa + RBV durante 12 semanas debido a acontecimientos adversos.

Descripción de ciertas reacciones adversas

Arritmias cardíacas

Se han observado casos de bradicardia intensa y bloqueo cardíaco cuando sofosbuvir es utilizado en combinación con otro antiviral de acción directa se utiliza junto con amiodarona u otros medicamentos para disminuir la frecuencia cardíaca.

Interacciones: Dado que Epclusa contiene sofosbuvir y velpatasvir, toda interacción que se haya identificado de forma individual con estos principios activos se puede producir con Epclusa.

Posibilidad de que Epclusa afecte a otros medicamentos

Velpatasvir es un inhibidor del transportador de fármacos gpP, de la proteína de resistencia de cáncer de mama (PRCM) del polipéptido transportador de aniones orgánicos (PTAO) 1B1 y PTAO1B3. La administración concomitante de Epclusa con medicamentos que son sustratos de estos transportadores puede aumentar la exposición a dichos medicamentos. Ver en la tabla 2 ejemplos de interacciones con sustratos sensibles de la gpP (digoxina), PRCM (rosuvastatina) y PTAO (pravastatina).

Posibilidad de que otros medicamentos afecten a Epclusa

Sofosbuvir y velpatasvir son sustratos de los transportadores de fármacos gpP y PRCM. Velpatasvir también es sustrato del transportador de fármacos PTAO1B. In vitro se observó un recambio metabólico lento del velpatasvir por CYP2B6, CYP2C8 y CYP3A4. Los medicamentos que son inductores potentes de la gpP o del CYP2B6, CYP2C8 o CYP3A4 (p. ej., rifampicina, rifabutina, hierba de San Juan, carbamazepina, fenobarbital y fenitoína) pueden reducir las concentraciones plasmáticas de sofosbuvir o velpatasvir, con la consiguiente disminución del efecto terapéutico de sofosbuvir/velpatasvir. El uso de dichos medicamentos con Epclusa está contraindicado. Los medicamentos que son inductores moderados de la gpP o del CYP (p. ej., oxcarbazepina, modafinilo o efavirenz) pueden reducir la concentración plasmática de sofosbuvir o velpatasvir, con la consiguiente disminución del efecto terapéutico de Epclusa. No se recomienda la administración concomitante de dichos medicamentos con Epclusa. La administración concomitante con medicamentos que inhiben la gpP o la PRCM puede aumentar las concentraciones plasmáticas de sofosbuvir o velpatasvir. Los medicamentos que inhiben la PTAO, CYP2B6, CYP2C8 o CYP3A4 pueden aumentar la concentración plasmática de velpatasvir. No se prevén interacciones medicamentosas clínicamente significativas con Epclusa mediadas por inhibidores de la gpP, PRCM, PTAO o CYP450; Epclusa se puede administrar de forma concomitante con los inhibidores de la gpP, PRCM, PTAO y CYP.

Pacientes tratados con antagonistas de la vitamina K

Dado que la función hepática puede cambiar durante el tratamiento con Epclusa, se recomienda un estrecho seguimiento de los valores de INR (Razón Internacional Normalizada INR, por sus siglas en inglés).

Interacciones entre Epclusa y otros medicamentos

En la tabla 2 se facilita una lista de las interacciones medicamentosas establecidas o que pueden ser clínicamente significativas (donde el intervalo de confianza [IC] del 90 % del cociente de las medias geométricas de mínimos cuadrados [MGMC] estuvo dentro “↔”, se extendió por encima “↑”, o se extendió por debajo “↓” de los límites de interacción predeterminados). Las interacciones medicamentosas descritas se basan en estudios realizados con sofosbuvir/velpatasvir o velpatasvir y sofosbuvir como medicamentos individuales, o son interacciones medicamentosas previstas que pueden ocurrir con sofosbuvir/velpatasvir. La tabla no es totalmente incluyente.

Tabla 2: Interacciones entre Epclusa y otros medicamentos

Medicamento por área terapéutica/posible mecanismo de interacción	Efectos sobre las concentraciones del medicamento. Cociente medio (intervalo de confianza del 90%) ^{a,b}				Recomendación relativa a la administración concomitante con EPCLUSA
	Activo	C _{máx}	AUC	C _{mín}	
MEDICAMENTOS REDUCTORES DE LA ACIDEZ					
					La solubilidad del velpatasvir disminuye a medida que aumenta el pH. Se prevé que los medicamentos que aumentan el pH gástrico disminuyan la concentración de velpatasvir.
Antiácidos					
P. ej.: hidróxido de aluminio o magnesio, carbonato de calcio (Aumento del pH gástrico)	Interacción no estudiada. Previsto. ↔ Sofosbuvir ↓ Velpatasvir				Se recomienda dejar un intervalo de separación de 4 horas entre la administración del antiácido y la de EPCLUSA
Antagonistas de los receptores de H ₂					

Famotidina (40 mg en dosis única)/ sofosbuvir/velpatasvir (400/100 mg en dosis única) ^c	SOF	↔	↔	Los antagonistas de los receptores H ₂ se pueden administrar simultáneamente o de forma escalonada con EPCLUSA a una dosis que no supere niveles posológicos similares a famotidina 40 mg dos veces al día.
Famotidina administrada simultáneamente con Epclusa ^d Cimetidina ^e Nizatidina ^e Ranitidina ^e (Aumento del pH gástrico)	VEL	↓ 0,80 (0,70, 0,91)	↓ 0,81 (0,71, 0,91)	
Famotidina (40 mg en dosis única)/ sofosbuvir/velpatasvir (400/100 mg en dosis única) ^c	SOF	↓ 0,77 (0,68, 0,87)	↓ 0,80 (0,73, 0,88)	
Famotidina administrada 12 horas antes de EPCLUSA ^d (Aumento del pH gástrico)	VEL	↔	↔	
Inhibidores de la bomba de protones				
Omeprazol (20 mg una vez al día)/ sofosbuvir/velpatasvir (400/100 mg en dosis única en ayunas) ^c	SOF	↓ 0,66 (0,55, 0,78)	↓ 0,71 (0,60, 0,83)	No se recomienda la administración concomitante con inhibidores de la bomba de protones. Si se considera necesaria la administración concomitante, entonces EPCLUSA se debe administrar con alimentos y se debe tomar 4 horas antes del inhibidor de la bomba de protones a dosis máximas similares a omeprazol 20 mg.
Omeprazol administrado simultáneamente con EPCLUSA ^d Lansoprazol ^e Rabeprazol ^e Pantoprazol ^e Esomeprazol ^e (Aumento del pH gástrico)	VEL	↓ 0,63 (0,50, 0,78)	↓ 0,64 (0,52, 0,79)	
Omeprazol (20 mg una vez al día)/ sofosbuvir/velpatasvir (400/100 mg en dosis única con alimento) ^c	SOF	↓ 0,79 (0,68, 0,92)	↔	
Omeprazol administrado 4 horas después de EPCLUSA ^d (Aumento del pH gástrico)	VEL	↓ 0,67 (0,58, 0,78)	↓ 0,74 (0,63, 0,86)	

ANTIARRÍTMICOS				
Amiodarona	Interacción no estudiada. Se desconoce el efecto sobre las concentraciones de amiodarona, velpatasvir y sofosbuvir.		Utilizar solo si no hay otra alternativa disponible. Se recomienda una estrecha vigilancia si este medicamento se administra junto con EPCLUSA.	
Digoxina	Interacción estudiada solo con velpatasvir. Previsto: ↔ Sofosbuvir		La administración concomitante de EPCLUSA con digoxina puede aumentar la concentración de digoxina. Es preciso obrar con cautela y se recomienda monitorizar la concentración terapéutica de digoxina cuando se administre de forma concomitante con EPCLUSA.	
Digoxina (0,25 mg en dosis única) ^f /velpatasvir (100 mg en dosis única)	Efecto sobre la exposición al velpatasvir-no estudiado. Previsto: ↔ Velpatasvir			
(Inhibición de la gpP)	Observado: Digoxina	↑ 1,9 (1,7, 2,1)		
ANTICOAGULANTES				
Dabigatrán etexilato	Interacción no estudiada. Previsto: ↑ Dabigatrán ↔ Sofosbuvir ↔ Velpatasvir		Se recomienda monitorización clínica, en busca de signos de hemorragia y anemia, cuando se administre dabigatrán etexilato de forma concomitante con EPCLUSA. Una prueba de coagulación ayuda a identificar a los pacientes con mayor riesgo de hemorragia debido al aumento de la exposición al dabigatrán.	
(Inhibición de la gpP)				
Antagonistas de la vitamina K	Interacción no estudiada.		Se recomienda un estrecho seguimiento de <i>INR</i> con todos los antagonistas de la vitamina K. Esto se debe a que la función hepática cambia durante el tratamiento con Epclusa.	
ANTIEPILEPTICOS				
Carbamazepina Fenitoína Fenobarbital	Interacción no estudiada. Previsto: ↓ Sofosbuvir ↓ Velpatasvir		EPCLUSA está contraindicado con carbamazepina, fenobarbital y fenitoína, potentes inductores de la gpP y del CYP.	
(Inducción de la gpP y los CYP)				
Oxcarbazepina	Interacción no estudiada.		Se prevé que la	

(Inducción de la gpP y los CYP)	Previsto: ↓ Sofosbuvir ↓ Velpatasvir	administración concomitante de EPCLUSA con oxcarbazepina reduzca la concentración de sofosbuvir y velpatasvir, con la consiguiente disminución del efecto terapéutico de EPCLUSA. No se recomienda la administración concomitante.		
ANTIFÚNGICOS				
Ketoconazol	Interacción estudiada solo con velpatasvir. Previsto: ↔ Sofosbuvir	No es necesario ajustar la dosis de EPCLUSA ni de ketoconazol.		
Ketoconazol (200 mg dos veces al día)/velpatasvir (100 mg en dosis única) ^d (Inhibición de la gpP y los CYP)	Efecto sobre la exposición al ketoconazol no estudiado. Previsto: ↔ Ketoconazol			
Itraconazol Voriconazol Posaconazol Isavuconazol	Observado : VEL ↑ 1,3 (1,0, 1,6) ↑ 1,7 (1,4, 2,2)			
ANTIMICOBACTERIANOS				
Rifampicina (600 mg una vez al día)/sofosbuvir (400 mg en dosis única) ^d (Inducción de la gpP y los CYP)	Efecto sobre la exposición a la rifampicina no estudiado. Previsto: ↔ Rifampicina	EPCLUSA está contraindicado con rifampicina, un potente inductor de la gpP y del CYP.		
	Observado: SOF ↓ 0,23 (0,19, 0,29) ↓ 0,28 (0,24, 0,32)			
Rifampicina (600 mg una vez al día)/velpatasvir (100 mg en dosis única) (Inducción de la gpP y los CYP)	Efecto sobre la exposición a la rifampicina no estudiado. Previsto: ↔ Rifampicina			
	Observado: VEL ↓ 0,29 (0,23, 0,37) ↓ 0,18 (0,15, 0,22)			
Rifabutina Rifapentina	Interacción no estudiada. Previsto: ↓ Sofosbuvir	EPCLUSA está contraindicado con rifapentina, un potente inductor de la gpP y del CYP.		

(Inducción de la gpP y los CYP)	↓ Velpatasvir				Se prevé que la administración concomitante de EPCLUSA con rifapentina reduzca la concentración de sofosbuvir y velpatasvir, con la consiguiente disminución del efecto terapéutico de EPCLUSA. No se recomienda la administración concomitante.
FÁRMACOS ANTIVIRALES CONTRA EL VIH: INHIBIDORES DE LA TRANSCRIPTASA INVERSA					
Tenofovir disoproxil fumarato	EPCLUSA ha demostrado aumentar la exposición al tenofovir (inhibición de la gpP). El aumento de la exposición al tenofovir (AUC y C _{máx}) fue alrededor del 40-80% durante el tratamiento concomitante con EPCLUSA y tenofovir disoproxil fumarato/emtricitabina como parte de diversas pautas terapéuticas contra el VIH. Los pacientes que reciben tenofovir disoproxil fumarato y EPCLUSA de forma concomitante se deben vigilar en cuanto a reacciones adversas relacionadas con el tenofovir disoproxil fumarato. Consultar la Ficha Técnica de los productos que contienen tenofovir disoproxil fumarato para obtener recomendaciones acerca de la monitorización renal.				
Efavirenz/emtricitabina/tenofovir disoproxil fumarato (600/200/300 mg una vez al día)/sofosbuvir/velpatasvir (400/100 mg una vez al día) ^{c, d}	Efavirenz	↔	↔	↔	Se prevé que la administración concomitante de EPCLUSA con efavirenz/emtricitabina/tenofovir disoproxil fumarato reduzca la concentración de velpatasvir. No se recomienda la administración concomitante de EPCLUSA con pautas que contengan efavirenz.
	SOF	↑ 1,2 (1,1, 1,7)	↔		
	VEL	↓ 0,53 (0,43, 0,64)	↓ 0,47 (0,39, 0,57)	↓ 0,43 (0,36 0,52)	
Emtricitabina/rilpivirina/tenofovir disoproxil fumarato (200/25/300 mg una vez al día)/sofosbuvir/velpatasvir (400/100 mg una vez al día) ^{c, d}	Rilpivirina	↔	↔	↔	No es necesario ajustar la dosis de EPCLUSA ni de emtricitabina/rilpivirina/tenofovir disoproxil fumarato.
	SOF	↔	↔		
	VEL	↔	↔	↔	
FÁRMACOS ANTIVIRALES CONTRA EL VIH: INHIBIDORES DE LA PROTEASA DEL VIH					
Atazanavir potenciado con ritonavir (300/100 mg una vez al día) + emtricitabina/tenofovir disoproxil fumarato (200/300 mg una vez al día)	Atazanavir	↔	↔	↑ 1,4 (1,2, 1,6)	No es necesario ajustar la dosis de EPCLUSA ni de atazanavir (potenciado con ritonavir) o emtricitabina/tenofovir
	Ritonavir	↔		↑	

día)/sofosbuvir/ velpatasvir (400/100 mg una vez al día) ^{c, d}				1,3 (1,5, 1,4)	disoproxil fumarato.
	SOF	↔	↔		
	VEL	↑ 1,6 (1,4, 1,7)	↑ 2,4 (2,2, 2,6)	↑ 4,0 (3,6 , 4,5)	
Darunavir potenciado con ritonavir (800 mg/100 mg una vez al día) + emtricitabina/tenofovir disoproxil fumarato (200/300 mg una vez al día)/ sofosbuvir/velpatasvir (400/100 mg una vez al día) ^{c, d}	Darunavir	↔	↔	↔	No es necesario ajustar la dosis de EPCLUSA ni de darunavir (potenciado con ritonavir) o emtricitabina/tenofovir disoproxil fumarato.
	Ritonavir	↔	↔	↔	
	SOF	↓ 0,62 (0,54, 0,71)	↓ 0,72 (0,66, 0,80)		
	VEL	↓ 0,76 (0,65, 0,89)	↔	↔	
Lopinavir potenciado con ritonavir (4 x 200 mg/ 50 mg una vez al día) + emtricitabina/tenofovir disoproxil fumarato (200/300 mg una vez al día)/ sofosbuvir/velpatasvir (400/100 mg una vez al día) ^{c, d}	Lopinavir	↔	↔	↔	No es necesario ajustar la dosis de EPCLUSA ni de lopinavir (potenciado con ritonavir) o emtricitabina/tenofovir disoproxil fumarato.
	Ritonavir	↔	↔	↔	
	SOF	↓ 0,59 (0,49, 0,71)	↓ 0,7 (0,6, 0,8)		
	VEL	↓ 0,70 (0,59, 0,83)	↔	↑ 1,6 (1,4, 1,9)	
FÁRMACOS ANTIVIRALES CONTRA EL VIH: INHIBIDORES DE LA INTEGRASA					
Raltegravir (400 mg dos veces al día) ^g + emtricitabina/tenofovir disoproxil fumarato (200/300 mg una vez al día)/ sofosbuvir/velpatasvir (400/100 mg una vez al día) ^{c, d}	Raltegravir	↔	↔	↓ 0,79 (0,42 1,5)	No es necesario ajustar la dosis de EPCLUSA ni de raltegravir o emtricitabina/tenofovir disoproxil fumarato.
	SOF	↔	↔		
	VEL	↔	↔	↔	
Elvitegravir/cobicistat/emtric itabina/tenofovir alafenamida fumarato (150/150/200 mg/ 10 mg una vez al día)/sofosbuvir/velpatasvir (400/100 mg una vez al día) ^{c, d}	Elvitegravi r	↔	↔	↔	No es necesario ajustar la dosis de EPCLUSA ni de elvitegravir/cobicistat/emtric itabina/tenofovir alafenamida fumarato.
	Cobicistat	↔	↔	↑ 2,0 (1,7, 2,5)	
	Tenofovir alafenamid a	↔	↔		
	SOF	↔	↑		

			1,4 (1,2, 1,5)		
	VEL	↑ 1,3 (1,2, 1,5)	↑ 1,5 (1,4, 1,7)	↑ 1,6 (1,4, 1,8)	
Elvitegravir/cobicistat/emtricitabina/tenofovir disoproxil fumarato (150/150/200 mg/ 300 mg una vez al día)/sofosbuvir/velpatasvir (400/100 mg una vez al día) ^{c, d}	Elvitegravir	↔	↔	↔	No es necesario ajustar la dosis de EPCLUSA ni de elvitegravir/cobicistat/emtricitabina/tenofovir disoproxil fumarato.
	Cobicistat	↔	↑ 1,2 (1,2, 1,3)	↑ 1,7 (1,5, 1,9)	
	SOF	↔	↔		
	VEL	↔	↔	↑ 1,4 (1,2, 1,5)	
Dolutegravir (50 mg una vez al día)/sofosbuvir/ velpatasvir (400/100 mg una vez al día)	Dolutegravir	↔	↔	↔	No es necesario ajustar la dosis de EPCLUSA ni de dolutegravir.
	SOF	↔	↔		
	VEL	↔	↔	↔	
SUPLEMENTOS A BASE DE PLANTAS					
Hierba de San Juan (Inducción de la gpP y los CYP)	Interacción no estudiada. <i>Previsto:</i> ↓ Sofosbuvir ↓ Velpatasvir				EPCLUSA está contraindicado con hierba de San Juan, un potente inductor de la gpP y del CYP.
INHIBIDORES DE LA HMG-CoA REDUCTASA					
Rosuvastatina	Interacción estudiada solo con velpatasvir. <i>Previsto:</i> ↔ Sofosbuvir				La administración concomitante de EPCLUSA con rosuvastatina aumenta la concentración de rosuvastatina, lo que se asocia con un incremento de riesgo de miopatía, incluida rabdomiólisis. La rosuvastatina se puede administrar con EPCLUSA a una dosis que no supere los 10 mg.
Rosuvastatina (10 mg en dosis única)/velpatasvir (100 mg una vez al día) ^d (Inhibición de la PTA01B y de la PRCM)	Observado: Rosuvastatina	↑ 2,6 (2,3, 2,9)	↑ 2,7 (2,5, 2,9)		
	Efecto sobre la exposición al velpatasvir no estudiado. <i>Previsto:</i> ↔ Velpatasvir				
Pravastatina	Interacción estudiada solo con velpatasvir. <i>Previsto:</i> ↔ Sofosbuvir				No es necesario ajustar la dosis de EPCLUSA ni de pravastatina.
Pravastatina (40 mg en	Observado:				

dosis única)/velpatasvir (100 mg una vez al día) ^d (Inhibición de la PTAO1B)	Pravastatina	↑ 1,3 (1,1, 1,5)	↑ 1,4 (1,2, 1,5)		Efecto sobre la exposición al velpatasvir no estudiado. <i>Previsto:</i> ↔ Velpatasvir
Otras estatinas	<i>Previsto:</i> ↑ Estatinas				No se pueden excluir las interacciones con otros inhibidores de la HMG-CoA reductasa. Cuando se administran de forma concomitante con EPCLUSA, se debe instituir una vigilancia cuidadosa de las reacciones adversas a las estatinas y contemplar la administración de una dosis reducida de estatinas si es necesario.
ANALGÉSICOS NARCÓTICOS					
Metadona (Tratamiento de mantenimiento con metadona [30 a 130 mg diarios])/sofosbuvir (400 mg una vez al día) ^d	R-metadona	↔	↔	↔	No es necesario ajustar la dosis de EPCLUSA ni de metadona.
	S-metadona	↔	↔	↔	
	SOF	↔	↑ 1,3 (1,0, 1,7)		
Metadona	Interacción estudiada solo con sofosbuvir. <i>Previsto:</i> ↔ Velpatasvir				
INMUNODEPRESORES					
Ciclosporina (600 mg en dosis única)/sofosbuvir (400 mg en dosis única) ^f	Ciclosporina	↔	↔		No es necesario ajustar la dosis de EPCLUSA ni de ciclosporina.
	SOF	↑ 2,5 (1,9, 3,5)	↑ 4,5 (3,3, 6,3)		
Ciclosporina (600 mg en dosis única) ^f / velpatasvir (100 mg en dosis única) ^d	Ciclosporina	↔	↓ 0,88 (0,78, 1,0)		
	VEL	↑ 1,6 (1,2, 2,0)	↑ 2,0 (1,5, 2,7)		

Tacrolimús (5 mg en dosis única) ^{f/} sofosbuvir (400 mg en dosis única) ^d	Tacrolimús	↓ 0,73 (0,59, 0,90)	↑ 1,1 (0,84, 1,4)		No es necesario ajustar la dosis de EPCLUSA ni de tacrolimús.
	SOF	↓ 0,97 (0,65, 1,4)	↑ 1,1 (0,81, 1,6)		
Tacrolimús	Efecto sobre la exposición al velpatasvir no estudiado. <i>Previsto:</i> ↔ Velpatasvir				

Abreviaturas usadas en esta tabla:

SOF - Sofosbuvir

VEL - Velpatasvir

- Cociente de medias (IC del 90%) de la farmacocinética de los medicamentos administrados de forma concomitante con los medicamentos del estudio solos o combinados. Ausencia de efecto = 1,00.
- Todos los estudios de interacciones se realizaron en voluntarios sanos.
- Administrado como EPCLUSA.
- Límites de ausencia de interacción farmacocinética del 70-143%.
- Estos son medicamentos dentro de una clase donde se pudieron predecir interacciones similares.
- Límite de bioequivalencia/equivalencia del 80-125%.
- Límites de ausencia de interacción farmacocinética del 50-200%.

Fertilidad, embarazo y lactancia:

Embarazo

No hay datos o estos son limitados (datos en menos de 300 embarazos) relativos al uso de sofosbuvir, velpatasvir o Epclusa en mujeres embarazadas.

Sofosbuvir

Los estudios en animales no sugieren efectos perjudiciales directos ni indirectos en términos de toxicidad para la reproducción

No se han podido estimar por completo los márgenes de exposición alcanzados para el sofosbuvir en la rata con respecto a la exposición en los seres humanos a la dosis clínica recomendada

Velpatasvir

Los estudios en animales han mostrado una posible relación con la toxicidad para la reproducción

Como medida de precaución, no se recomienda el uso de Epclusa durante el embarazo.

Lactancia

Se desconoce si sofosbuvir, los metabolitos de sofosbuvir o velpatasvir se excretan en la leche materna.

Los datos farmacocinéticos disponibles en animales muestran que velpatasvir y los metabolitos de sofosbuvir se excretan en la leche.

No se puede excluir el riesgo en recién nacidos/niños. Por tanto, Epclusa no debe utilizarse durante la lactancia

Fertilidad

No se dispone de datos en seres humanos sobre el efecto de Epclusa sobre la fertilidad. Los estudios en animales no sugieren efectos perjudiciales de sofosbuvir o velpatasvir sobre la fertilidad.

Si se administra ribavirina de forma concomitante con Epclusa, consultar la Ficha Técnica de la ribavirina para obtener recomendaciones detalladas acerca del embarazo, la anticoncepción y la lactancia.

Vía de administración: Oral

Dosificación y Grupo etario: El tratamiento con Epclusa debe ser iniciado y controlado por un médico con experiencia en el tratamiento de los pacientes con infección por el VHC.

Posología

La dosis recomendada de Epclusa es de un comprimido administrado por vía oral una vez al día, acompañado o no de alimentos.

Tabla 3: Tratamiento y duración recomendados para todos los genotipos de VHC

Población de pacientes ^a	Tratamiento y duración	
Pacientes sin cirrosis y pacientes con cirrosis compensada	Epclusa durante 12 semanas. Se puede contemplar la adición de ribavirina en los pacientes infectados por el genotipo 3 con cirrosis compensada.	
Pacientes con cirrosis descompensada	Epclusa + ribavirina durante 12 semanas.	

a. Incluye pacientes coinfectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) y pacientes con VHC recurrente después de un trasplante hepático.

Cuando se utilice en combinación con ribavirina, consulte también la Ficha Técnica del medicamento que contiene ribavirina.

Se recomienda la siguiente posología cuando se divide ribavirina en dos dosis diarias y se administra con alimentos:

Tabla 4: Guía para la posología de ribavirina cuando se administra con EPCLUSA a pacientes con cirrosis descompensada

Paciente	Dosis de ribavirina	
Cirrosis de clase B de Child-Pugh-Turcotte (CPT) antes del trasplante.	1.000 mg al día para los pacientes <75 kg y 1.200 mg para los que pesen ≥75 kg.	
Cirrosis de clase C de CPT antes del trasplante Cirrosis de clase B o C de CPT después del trasplante	Dosis inicial de 600 mg, que se puede ajustar hasta un máximo de 1.000/1.200 mg (1.000 mg para pacientes que pesen <75 kg y 1.200 mg para pacientes que pesen ≥75 kg) si se tolera bien. Si la dosis inicial no se tolera bien, la dosis se debe reducir del modo clínicamente indicado basándose en los niveles de hemoglobina.	

Si se utiliza ribavirina en los pacientes infectados por el genotipo 3 con cirrosis compensada (antes o después del trasplante) la dosis recomendada de ribavirina es de 1.000/1.200 mg (1.000 mg para pacientes que pesen <75 kg y 1.200 mg para pacientes que pesen ≥75 kg).

Para las modificaciones de la dosis de ribavirina, consulte la Ficha Técnica del medicamento que contiene ribavirina.

Se debe indicar a los pacientes que si vomitan en un plazo de 3 horas después de la administración, deben tomar un comprimido adicional de Epclusa. Si vomitan en un periodo posterior a las 3 horas después de la administración, no hace falta tomar ninguna dosis adicional de Epclusa.

Si se omite una dosis de Epclusa y no han transcurrido 18 horas desde la hora habitual de administración, se debe indicar a los pacientes que tomen el comprimido lo antes posible y a continuación los pacientes deben tomar la siguiente dosis a la hora habitual. Si han transcurrido más de 18 horas desde la hora habitual de administración y se ha omitido la dosis de Epclusa, se debe indicar entonces a los pacientes que esperen y tomen la siguiente dosis de Epclusa a la hora habitual. Se debe indicar a los pacientes que no tomen una dosis doble de Epclusa.

Pacientes en los que anteriormente ha fracasado el tratamiento con una pauta terapéutica que contiene NS5A

Se puede contemplar Epclusa + ribavirina durante 24 semanas.

Pacientes de edad avanzada

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

Insuficiencia renal

No es necesario ajustar la dosis de Epclusa en los pacientes con insuficiencia renal leve o moderada. No se ha evaluado la seguridad y eficacia de Epclusa en los pacientes con insuficiencia renal grave (tasa de filtración glomerular estimada [TFGe] <30 mL/min/1,73 m²) o nefropatía terminal (NT) que precisa hemodiálisis.

Insuficiencia hepática

No es necesario ajustar la dosis de Epclusa en los pacientes con insuficiencia hepática leve, moderada o grave (clases A, B o C de CPT). Se ha evaluado la seguridad y eficacia de Epclusa en los pacientes con cirrosis de clase B de CPT, pero no en los pacientes con cirrosis de clase C de CPT.

Población pediátrica

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

Forma de administración

Por vía oral. Se debe indicar a los pacientes que traguen el comprimido entero, acompañado o no de alimentos. Debido a su sabor amargo, se recomienda no masticar ni machacar el comprimido recubierto

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Norma farmacológica: 4.1.3.0.N30

Así mismo, la Sala recomienda la protección de la información no divulgada para el producto de la referencia a la luz del Decreto 2085 de 2002, teniendo en cuenta que el principio activo velpatasvir es una nueva entidad química y el interesado demostró ante la Dirección de medicamentos y productos biológicos haber incurrido en un esfuerzo considerable en el desarrollo del producto.

En cuanto al plan de gestión de riesgos la Sala considera que el interesado debe allegar las medidas educativas para los profesionales de salud y la planeación de un Programa de pacientes para monitorización de los riesgos identificados y potenciales.

Así mismo, el interesado debe remitir al grupo de farmacovigilancia del Invima el informe de avances de los estudios en curso, mencionados en el plan de farmacovigilancia.

Adicionalmente, la Sala considera que el interesado debe ajustar el inserto y la información para prescribir al presente concepto.

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

3.1.1.4 STIVARGA®

Expediente : 20123627
Radicado : 2017023567 / 2017122485
Fecha : 28/08/2017
Interesado : Bayer S.A
Fabricante : Bayer Pharma AG

Composición: Cada comprimido recubierto contiene 40 mg de Regorafenib

Forma farmacéutica: Comprimidos Recubiertos

Indicaciones: Stivarga está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con carcinoma hepatocelular (HCC) que han recibido tratamiento previo con terapia sistémica.

Contraindicaciones: No hay contraindicación para el uso de Sitavrga

Precauciones y Advertencias: Efectos hepáticos

Con frecuencia, se han observado alteraciones en las pruebas de la función hepática (alanina aminotransferasa [ALT]), aspartato aminotransferasa [AST] y bilirrubina) en pacientes tratados con Stivarga. Se han informado alteraciones en la prueba de la función hepática (Grado 3 a 4) y disfunción hepática con manifestaciones clínicas (incluidos desenlaces mortales) en una pequeña proporción de pacientes.

Se recomienda realizar pruebas de la función hepática (ALT, AST y bilirrubina) antes del inicio del tratamiento con Stivarga y monitorear atentamente (al menos cada dos semanas) durante los primeros 2 meses de tratamiento. Posteriormente, el monitoreo periódico debe continuar al menos una vez por mes y según resulte indicado desde el punto de vista clínico.

Regorafenib es un inhibidor de la uridindifosfato glucuronosil transferasa (UGT) 1A1 . Puede aparecer hiperbilirrubinemia indirecta (no conjugada) leve en pacientes con síndrome de Gilbert.

Para los pacientes en los que se observó deterioro de las pruebas de la función hepática relacionado con el tratamiento con Stivarga (es decir, donde no es evidente ninguna causa alternativa, como una colestasis pos hepática o la

progresión de la enfermedad), debe seguirse la modificación de la dosis y el asesoramiento sobre monitoreo en la Tabla 2.

Regorafenib se elimina principalmente por vía hepática.

Se recomienda efectuar un monitoreo meticuloso de la seguridad general en los pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada. No se recomienda el uso de Stivarga en pacientes con insuficiencia hepática grave (Child-Pugh C) ya que no se ha estudiado Stivarga en esta población y la exposición podría aumentar en estos pacientes.

Pacientes con tumores KRAS mutado

En pacientes con tumores KRAS mutado se observó una mejoría significativa de la supervivencia libre de progresión y se documentó un efecto numéricamente menor de la supervivencia global. Con base en la considerable toxicidad relacionada con el tratamiento, se recomienda a los médicos evaluar cuidadosamente los beneficios y riesgos cuando se prescriba regorafenib en pacientes con tumores KRAS mutado.

Hemorragia

Stivarga se ha asociado con un aumento de la incidencia de eventos hemorrágicos, algunos de los cuales fueron mortales. Se deben monitorear los hemogramas y los parámetros de coagulación en pacientes con afecciones que los predisponen al sangrado y en los que son tratados con anticoagulantes (p. ej., warfarina y otros cumarínicos (femprocoumona) u otros medicamentos concomitantes que aumentan el riesgo de sangrado. En caso de sangrado grave que necesite intervención médica urgente, debe considerarse la suspensión permanente de Stivarga.

Se ha informado perforación gastrointestinal (incluidos desenlaces mortales) y fístulas en pacientes tratados con Stivarga. Se sabe que estos eventos también son complicaciones comunes relacionadas con la enfermedad en los pacientes con neoplasias intraabdominales. Se recomienda la interrupción de Stivarga en pacientes que presentan perforación gastrointestinal o fístula. Se desconoce si es seguro reiniciar la terapia con Stivarga después de una perforación gastrointestinal o fístula.

Isquemia e infarto cardíacos

Stivarga se ha asociado con un aumento de la incidencia de isquemia e infarto de miocardio.

Los pacientes con antecedentes de enfermedad cardíaca isquémica deben ser monitoreados para detectar signos y síntomas clínicos de isquemia de miocardio. En pacientes que presentan isquemia y/o infartos cardíacos, se recomienda la interrupción de Stivarga hasta su resolución. La decisión de reiniciar la terapia con Stivarga debe tomarse en función de una cuidadosa consideración de los beneficios y riesgos potenciales del paciente individual. Stivarga debe ser suspendido permanentemente si no hay resolución.

No se observó ninguna diferencia entre Stivarga y el placebo en la incidencia de arritmias cardíacas o insuficiencia cardíaca clínicamente relevantes.

Síndrome de leucoencefalopatía posterior reversible (SLPR o PRES)

Los signos y los síntomas del RPLS incluyen convulsiones, cefalea, alteración del estado mental, trastorno visual o ceguera cortical, con o sin hipertensión asociada. Un diagnóstico de RPLS requiere confirmación por diagnóstico por imágenes del cerebro. En pacientes que presentan RPLS, se recomienda la suspensión de Stivarga, junto con el control de la hipertensión y el tratamiento médico de apoyo de otros síntomas. No se conoce la seguridad de recomenzar la terapia con Stivarga en pacientes que anteriormente experimentaron RPLS.

Hipertensión arterial

Stivarga ha sido asociado con un aumento en la incidencia de la hipertensión arterial. Se debe controlar la presión arterial antes del comienzo del tratamiento con Stivarga. Se recomienda monitorear la presión arterial y tratar la hipertensión conforme a la práctica médica estándar. En casos de hipertensión grave o persistente a pesar del tratamiento médico adecuado, Stivarga debe interrumpirse temporalmente y/o se debe reducir la dosis a criterio del médico tratante. En caso de crisis hipertensiva, debe suspenderse la administración de Stivarga.

Complicaciones de la cicatrización de heridas

No se han realizado estudios formales sobre el efecto de Stivarga en la cicatrización de heridas. Sin embargo, debido a que los medicamentos con propiedades antiangiogénicas pueden suprimir la cicatrización de heridas o interferir en ellas, se recomienda la interrupción temporal de Stivarga por razones de precaución en pacientes que se realizarán procedimientos quirúrgicos mayores. La experiencia clínica es limitada en cuanto al momento de reiniciar la terapia después de una intervención quirúrgica mayor. Por lo tanto, la decisión de reanudar la terapia con Stivarga después de una intervención quirúrgica mayor debe fundarse en el criterio clínico respecto de la cicatrización adecuada de la herida.

Toxicidad dermatológica

La reacción cutánea mano-pie (HFSR/síndrome de eritrodisestesia palmoplantar) y la erupción representan las reacciones adversas dermatológicas a medicamentos observadas con mayor frecuencia con Stivarga. Las medidas para la prevención de la HFSR incluyen control de los callos y uso de almohadillas para los zapatos, y guantes para evitar ejercer presión en las palmas de las manos y las plantas de los pies. El tratamiento de la HFSR puede incluir el uso de cremas queratolíticas (p. ej., cremas a base de urea, ácido salicílico o ácido alfa hidroxil aplicadas con moderación solo en las áreas afectadas) y cremas humectantes (aplicadas en forma abundante) para el alivio sintomático. Se deben considerar la reducción de la dosis y/o la interrupción temporal de Stivarga o, en casos graves o persistentes, la suspensión permanente de Stivarga.

Alteraciones bioquímicas y metabólicas en los análisis de laboratorio

Stivarga ha sido asociado con un aumento de la incidencia de alteraciones electrolíticas (incluidas hipofosfatemia, hipocalcemia, hiponatremia e hipocalemia) y alteraciones metabólicas (incluidos aumentos en la hormona estimulante de la tiroides, la lipasa y la amilasa). Las alteraciones, por lo general, son de gravedad leve a moderada, no están asociadas con manifestaciones clínicas y no requieren interrupciones o reducciones de la dosis. Se recomienda monitorear los parámetros bioquímicos y metabólicos durante el tratamiento con Stivarga e implementar una terapia de reemplazo adecuada de acuerdo con la práctica clínica estándar, si fuera necesario. Se deben considerar la interrupción o la reducción de la dosis, o la suspensión permanente de Stivarga en caso de alteraciones significativas persistentes o recurrentes.

Precauciones específicas de la enfermedad – Carcinoma hepatocelular (HCC)

En el estudio fundamental de fase III con control de placebo, los pacientes recibieron una terapia previa con sorafenib. No hay datos suficientes sobre los pacientes que suspendieron la terapia con sorafenib debido a la toxicidad relacionada con el sorafenib, o sólo fue tolerado en dosis bajas (<400 mg diarios) de sorafenib. La tolerabilidad de Stivarga en estos pacientes no ha sido establecida.

Embarazo

No existen datos sobre el uso de regorafenib en mujeres embarazadas.

En función de su mecanismo de acción, se sospecha que el regorafenib causa lesiones fetales cuando se administra durante el embarazo.

Los estudios en animales han demostrado que hay toxicidad reproductiva. No debe utilizarse Stivarga durante el embarazo, a menos que sea sumamente necesario y después de una consideración minuciosa de los beneficios para la madre y el riesgo para el feto.

Lactancia

Se desconoce si el regorafenib o sus metabolitos se excretan en la leche humana. En ratas, regorafenib o los metabolitos se excretan en la leche.

No puede descartarse el riesgo para el niño en período de lactancia. El regorafenib podría dañar el crecimiento y el desarrollo del lactante.

Debe suspenderse la lactancia durante el tratamiento con Stivarga.

Fertilidad

No existen datos sobre el efecto de Stivarga en la fertilidad humana. Los resultados de los estudios en animales indican que el regorafenib puede alterar la fertilidad masculina y femenina.

Mujeres con capacidad de concebir/anticoncepción

Se debe informar a las mujeres con capacidad de concebir que regorafenib puede causar daño al feto. Las mujeres con capacidad de concebir y los hombres deben asegurarse de usar un método anticonceptivo eficaz durante el tratamiento y hasta 8 semanas después de finalizado el tratamiento.

Efectos sobre la capacidad de conducir o usar máquinas

Reacciones Adversas:

Resumen del perfil de seguridad

El perfil de seguridad general de Stivarga se basa en datos de más de 4,800 pacientes tratados en ensayos clínicos, incluidos 636 en un estudio clínico de fase III controlado con placebo en pacientes con cáncer colorrectal (CRC) metastásico, 132 pacientes con tumores del estroma gastrointestinal (GIST) y 374 pacientes con carcinoma hepatocelular (HCC).

Las reacciones adversas al fármaco observadas con mayor frecuencia (= 30%) en pacientes que recibieron Stivarga son dolor, reacción cutánea mano- pie, astenia/fatiga, diarrea, disminución del apetito y de la ingesta de alimentos, hipertensión e infección.

Las reacciones adversas al fármaco más serias en los pacientes que recibieron Stivarga son lesión hepática grave, hemorragia, perforación e infección gastrointestinal

Lista tabulada de reacciones adversas

Las reacciones adversas al fármaco informadas en ensayos clínicos en pacientes tratados con Stivarga se presentan en la Tabla 3. Están clasificadas según la Clase de sistema u órgano. Se utiliza el término más apropiado del MedDRA para describir una determinada reacción y sus sinónimos y afecciones relacionadas.

Las reacciones adversas al fármaco se agrupan de acuerdo con su frecuencia. Los grupos de frecuencia se definen según la siguiente convención: muy frecuentes: $\square \geq 1/10$; frecuentes: $\square \geq 1/100$ a $< 1/10$; poco frecuentes: $= 1/1,000$ a $\square \square 1/100$; raros: $\square \geq 1/10,000$ a $< 1/1,000$. Dentro de cada grupo de frecuencia, los eventos adversos se presentan en orden de gravedad decreciente.

Tabla 3: Reacciones adversas al fármaco informadas en ensayos clínicos en pacientes tratados con Stivarga:

Clase de sistema u órgano (MedDRA)	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras
Infecciones e infestaciones	Infección*			
Neoplasias benignas, malignas e inespecíficas (incluidos quistes y pólipos)				Queratoacantoma/carcinoma cutáneo de células escamosas
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Trombocitopenia a Anemia	Leucopenia		
Trastornos del sistema inmunológico			Reacción de hipersensibilidad	

Clase de sistema u órgano (MedDRA)	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras
Trastornos endocrinos		Hipotiroidismo		
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Disminución del apetito y de la ingesta de alimentos	Hipocalcemia Hipofosfatemia Hipocalcemia Hiponatremia Hipomagnesemia Hiperuricemia		
Trastornos del sistema nervioso		Cefalea Temblores		Síndrome de leucoencefalopatía posterior reversible (SLPR)
Trastornos cardíacos			Infarto de miocardio Isquemia de miocardio	
Trastornos vasculares	Hemorragia* Hipertensión		Crisis hipertensiva	
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Disfonía			
Trastornos gastrointestinales	Diarrea	Trastornos del gusto	Perforación gastrointestinal	

Clase de sistema u órgano (MedDRA)	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras
s	Estomatitis Vómitos Náuseas	Boca seca Reflujo gastroesofágico Gastroenteritis	al* Fístula gastrointestinal	
Trastornos hepatobiliares	Hiperbilirrubinemia Incremento de transaminasas	Aumento de las transaminasas	Lesión hepática grave*	
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Reacción cutánea mano - pie** Erupción	Alopecia Piel seca Erupción exfoliativa	Trastorno de las uñas Eritema multiforme	Síndrome de Stevens-Johnson Necrólisis epidérmica tóxica
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo		Rigidez musculoesquelética		
Trastornos renales y urinarios		Proteinuria		
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Astenia/fatiga Dolor Fiebre Inflamación de la mucosa			
Investigaciones	Pérdida de peso	Aumento de la		

Clase de sistema u órgano (MedDRA)	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras
		amilasa Aumento de la lipasa Índice internacional normalizado anómalo		

* Se han informado casos mortales

** Síndrome de eritrodisestesia palmoplantar en la terminología del MedDRA.

De acuerdo con los criterios de la lesión hepática inducida por medicamentos (DILI)

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Hemorragia

En los estudios clínicos de fase III controlados con placebo, la incidencia general de hemorragia fue del 18.2% en pacientes tratados con Stivarga y el 9.5% en pacientes que recibieron placebo. La mayoría de los casos de sangrado en pacientes tratados con Stivarga fueron de gravedad leve a moderada (Grados 1 y 2: 15.2%), más notablemente epistaxis (6.1%). Los eventos mortales en pacientes tratados con Stivarga fueron poco frecuentes (0.7%) e involucraron los eventos cerebrales, respiratorios, gastrointestinales y genitourinarios.

Infecciones

En los ensayos de fase III controlados con placebo, se observaron infecciones con más frecuencia en los pacientes tratados con Stivarga en comparación con los pacientes que recibieron placebo (todos los grados: 31.6% comparado con 17.2%). La mayoría de las infecciones en los pacientes tratados con Stivarga fueron de gravedad de leve a moderada (Grados 1 y 2: 23.0%) e incluyeron infecciones del aparato urinario (5.7%), nasofaringitis (4.0%) así como también infecciones mucocutáneas e infecciones sistémicas por hongos (3.3%) así como neumonía (2.6%). Se observaron desenlaces mortales asociados con la infección con mayor frecuencia en los pacientes tratados con Stivarga (1.0%) n

comparación con los pacientes que recibieron placebo (0.3%), y fueron principalmente eventos respiratorios.

Reacción cutánea mano- pie

En los ensayos clínicos de fase III controlados con placebo, las reacciones cutáneas de manos y pies (HFSR) se observaron con más frecuencia en pacientes tratados con Stivarga en comparación con los pacientes que recibían placebo (todos los grados: 51.4% frente a 6.5% para CRC, 66.7% frente a 15.2% para GIST y 51.3% frente a 7.3% para HCC). En la mayoría de los casos de HFSR en pacientes tratados con Stivarga se presentaron durante el primer ciclo de tratamiento y fueron de gravedad leve a moderada (Grados 1 y 2: 34.3% para CRC, 44.7% para GIST y 38.8% para HCC). La incidencia de HFSR de Grado 3 fue del 17.1% (CRC), 22.0% (GIST) y del 12.3% (HCC). Se observó una mayor incidencia de HFSR en pacientes asiáticos tratados con Stivarga (todos los grados: 74.8% para CRC, 88.2% para GIST y 66.5% para HCC y grado 3: 20.5% para CRC, 23.5% para GIST y 13.5% para HCC)

Hipertensión

En los ensayos de fase III controlado con placebo, la incidencia general de hipertensión fue superior en pacientes tratados con Stivarga en comparación con los pacientes que reciben placebo (29.6% frente al 7.5% para CRC, 59.1% frente al 27.3% para GIST y el 31.0% frente al 6.2% para HCC). En la mayoría de los casos de hipertensión en pacientes tratados con Stivarga se presentaron durante el primer ciclo de tratamiento y fueron de gravedad leve a moderada (Grados 1 y 2: 20.9 % para CRC, 31.1%, para GIST y 15.8% para HCC). La incidencia de hipertensión de Grado 3 fue del 8.7% (CRC), del 27.3% (GIST) y del 15.2% (HCC). Se informó un caso de hipertensión de Grado 4 en el ensayo de GIST.

Lesión hepática grave

En la mayoría de los casos de lesión hepática grave, la disfunción hepática tuvo una aparición dentro de los primeros dos meses de tratamiento, y se caracterizó por un patrón hepatocelular de lesión con elevaciones de transaminasa $>20 \times \text{ULN}$, seguida de un aumento de la bilirrubina. En los ensayos clínicos, se observó una mayor incidencia de lesión hepática grave con desenlace mortal en pacientes japoneses (~1.5%) tratados con Stivarga en comparación con los pacientes que no eran japoneses ($<0.1\%$).

Alteraciones en los análisis de laboratorio

Las alteraciones de laboratorio emergentes del tratamiento observadas en los ensayos de fase III controlados con placebo se muestran en la Tabla 4, Tabla 4a , Tabla 5 y en la Tabla 6:

Tabla 4: Alteraciones en los análisis de laboratorio emergentes del tratamiento informadas en el ensayo de fase III controlado con placebo en pacientes con CCR metastásico (CORRECT)

Parámetro de laboratorio (en % de muestras investigadas)	Stivarga más la MAA§ (N=500)			Placebo más la MAA§ (N=253)		
	Todos los grados*	Grado 3*	Grado 4*	Todos los grados*	Grado 3*	Grado 4*
Trastornos de la sangre y del sistema linfático						
Disminución de la hemoglobina	78.5	4.7	0.6	66.3	2.8	0
Disminución del recuento plaquetario	40.5	2.4	0.4	16.8	0.4	0
Disminución del recuento de neutrófilos	2.8	0.6	0	0	0	0
Disminución del recuento de linfocitos	54.1	9.3	0	34.8	3.6	0.4
Trastornos del metabolismo y de la nutrición						
Disminución del calcio	59.3	1.0	0.2	18.3	1.2	0
Disminución del potasio	25.7	4.3	0	8.3	0.4	0
Disminución del fosfato	57.4	30.5	0.6	11.1	3.6	0
Trastornos hepatobiliares						
Aumento de la bilirrubina	44.6	9.6	2.6	17.1	5.2	3.2

Aumento de la AST	65.0	5.3	0.6	45.6	4.4	0.8
Aumento de la ALT	45.2	4.9	0.6	29.8	2.8	0.4
Trastornos renales y urinarios						
Proteinuria	83.6	1.8	0	61.0	0.8	0
Investigaciones						
Incremento del Índice internacional normalizado (INR)**	23.7	4.2	-	16.6	1.6	-
Aumento de la lipasa	46.0	9.4	2.0	18.7	2.8	1.6
Aumento de la amilasa	25.5	2.2	0.4	16.7	2.0	0.4

§ Mejor atención de apoyo

* Criterios terminológicos comunes para eventos adversos (CTCAE), Versión

3.0

** Índice internacional normalizado

Sin grado 4 denotado en CTCAE, Versión 3.0

En comparación con el ensayo clínico de fase III global en pacientes con CRC (CORRECT), en el que se inscribieron principalmente pacientes caucásicos (~80%), se observó una mayor incidencia de aumentos en las enzimas hepáticas en pacientes tratados con Stivarga en el ensayo clínico de fase III en pacientes asiáticos con CRC (CONCUR), en el que se inscribieron principalmente pacientes de Asia Oriental (>90%).

Interacciones: Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción

Inhibidores/inductores del CYP3A4

Los datos in vitro indican que el regorafenib es metabolizado tanto por el citocromo CYP3A4 como por la Uridina Difosfato Glucuronosiltransferasa UGT1A9.

La administración de ketoconazol (400 mg durante 18 días), un inhibidor potente del CYP3A4, con una dosis única de regorafenib (160 mg el día 5) resultó en un aumento en la exposición media del regorafenib (ABC) de aproximadamente un 33%, y una disminución en la exposición media de los metabolitos activos, M-2 (N-óxido) y M-5 (N-óxido y N-desmetil) de aproximadamente un 90%. Se recomienda evitar el uso concomitante de inhibidores fuertes de la actividad de CYP3A4 (p.

ej., claritromicina, jugo de toronja, itraconazol, ketoconazol, posaconazol, telitromicina y voriconazol) ya que no se ha estudiado su influencia en la exposición en estado estable de regorafenib y sus metabolitos (M-2 y M-5).

La administración de rifampicina (600 mg durante 9 días), un inductor potente del CYP3A4, con una dosis única de regorafenib (160 mg el día 7) resultó en una disminución de la exposición media del regorafenib (ABC) de aproximadamente un 50%, un aumento de 3 a 4 veces la exposición media del metabolito activo M-5, y ningún cambio en la exposición del metabolito activo M-2. Otros inductores potentes de la actividad del CYP3A4 (p. ej., fenitoína, carbamazepina, fenobarbital) también pueden aumentar el metabolismo de regorafenib. Dado que una reducción de las concentraciones plasmáticas de regorafenib puede provocar una disminución de la eficacia, deben evitarse los inductores potentes del CYP3A4 o debe considerarse la posibilidad de elegir un medicamento concomitante alternativo sin potencial para inducir el CYP3A4 o con un potencial mínimo de hacerlo.

Sustratos de la UGT1A1 y la UGT1A9

Los datos in vitro indican que regorafenib así como su metabolito activo M-2 inhibe la glucuronidación mediada por uridina difosfato glucuronosiltransferasas UGT1A1 y UGT1A9, mientras que el M-5 solo inhibe UGT1A1 en concentraciones que se obtienen in vivo en estado estable.

La administración de regorafenib con una pausa de 5 días antes de la administración de irinotecán produjo un incremento de aproximadamente el 44% en la exposición media (ABC) de SN-38, un sustrato de la UGT1A1 y un metabolito activo del irinotecán. También se observó un aumento en el ABC de irinotecán de aproximadamente 28%. Esto indica que la administración concomitante de regorafenib puede aumentar la exposición sistémica a los sustratos de UGT1A1 y UGT1A9.

Proteína de resistencia al cáncer de mama (BCRP) y sustratos de glucoproteína-P

La administración de regorafenib (160 mg durante 14 días) antes de la administración de una sola dosis de rosuvastatina (5 mg), un sustrato de BCRP, resultó en un aumento de 3.8 veces en la exposición media (AUC) de rosuvastatina y un incremento de 4.6 veces en la C_{máx}.

Esto indica que la co-administración de regorafenib puede incrementar las concentraciones plasmáticas de otros sustratos de BCRP concomitantemente (p. ej., metotrexato, fluvastatina, atorvastatina). Por lo tanto, se recomienda monitorear

estrechamente a los pacientes para detectar signos y síntomas de aumento de la exposición a sustratos de BCRP.

Sustratos selectivos de las isoformas del CYP

Los datos in vitro indican que el regorafenib es un inhibidor competitivo de los citocromos CYP2C8, CYP2C9, CYP2B6 en concentraciones que se alcanzan in vivo en estado estable (concentración plasmática pico de 8.1 micromolar). La potencia inhibitoria in vitro hacia el CYP3A4 y CYP2C19 fue menos pronunciada.

Se llevó a cabo un estudio clínico de sustrato por sonda para evaluar el efecto de 14 días de dosis con 160 mg de regorafenib en la farmacocinética de los sustratos por sonda de CYP2C8 (rosiglitazona), CYP2C9 (S-warfarina), CYP 2C19 (omeprazol) y CYP3A4 (midazolam).

Los datos farmacocinéticos indican que el regorafenib puede administrarse concomitantemente con sustratos de CYP2C8, CYP2C9, CYP3A4 y CYP2C19 sin una interacción medicamentosa clínicamente significativa.

Dosificación y Grupo Etario:

Posología y forma de administración

Posología

La dosis recomendada es de 160 mg de regorafenib (4 comprimidos de Stivarga cada uno con 40 mg de regorafenib), administrado por vía oral una vez por día durante 3 semanas de terapia seguidas de 1 semana sin terapia para completar un ciclo de 4 semanas.

Stivarga debe tomarse a la misma hora todos los días. Los comprimidos deben tragarse enteros con agua después de una comida ligera.

Si se omite una dosis de Stivarga, debe tomarse el mismo día tan pronto como el paciente lo recuerde. El paciente no debe tomar dos dosis el mismo día para compensar una dosis omitida. El tratamiento debe continuar mientras se observe un beneficio o hasta que ocurra una toxicidad inaceptable.

Tabla 1: Modificaciones de la dosis

Es posible que se requieran interrupciones y/o reducciones de la dosis en función de la seguridad y la tolerabilidad individuales. Las modificaciones de la dosis se

aplicarán en pasos de 40 mg (un comprimido). La dosis diaria más baja recomendada es de 80 mg. La dosis diaria máxima es de 160mg.

Para modificaciones de la dosis y medidas recomendadas en caso de una reacción cutánea mano-pie (HFSR)/ síndrome de eritrodisestesia palmoplantar)

Grado de toxicidad cutánea	Aparición	Modificación de la dosis y medidas recomendadas
Grado 1	Cualquiera	Mantener la dosis e, inmediatamente, implementar medidas de apoyo para un alivio sintomático.
Grado 2	1ª aparición	Disminuir la dosis en 40 mg (un comprimido) e, inmediatamente, implementar medidas de apoyo Si no aparece ninguna mejora a pesar de la reducción de la dosis, interrumpir la terapia durante al menos 7 días, hasta que la toxicidad se resuelva a un Grado de 0 a 1. Se permite volver a aumentar la dosis en forma escalonada a criterio del médico tratante.
	Ninguna mejoría en el término de 7 días o 2ª aparición	Al reanudar el tratamiento, disminuir la dosis en 40 mg (un comprimido). Se permite volver a aumentar la dosis en forma escalonada a criterio del médico tratante.
	3ª aparición	Interrumpir la terapia hasta que la toxicidad se resuelva a un grado de 0 a 1. Al reanudar el tratamiento, disminuir la dosis en

Grado 3		40 mg (un comprimido). Se permite volver a aumentar la dosis en forma escalonada a criterio del médico tratante
	4ª aparición	Suspender el tratamiento
	1ª aparición	Implementar medidas de apoyo inmediatamente. Interrumpir la terapia durante al menos 7 días, hasta que la toxicidad se resuelva a un grado de 0 a 1. Al reanudar el tratamiento, disminuir la dosis en 40 mg (un comprimido). Se permite volver a aumentar la dosis en forma escalonada a discreción del médico tratante
	2ª aparición	Implementar medidas de apoyo inmediatamente. Interrumpir la terapia durante al menos 7 días, hasta que la toxicidad se resuelva a un grado de 0 a 1. Al reanudar el tratamiento, disminuir la dosis en 40 mg (un comprimido).
	3.ª aparición	Suspender el tratamiento

Para modificaciones de la dosis y medidas recomendadas en caso de deterioro de las pruebas de función hepática relacionado con el tratamiento con Stivarga consulte la Tabla 2.

Tabla 2: Modificaciones de la dosis y medidas recomendadas en caso de alteraciones en las pruebas de función hepática relacionadas con el medicamento.

Elevaciones observadas de alanina aminotransferasa (ALT) y/o aspartato aminotransferasa (AST)	Aparición	Modificación de la dosis y medidas recomendadas
---	-----------	---

≤ 5 veces límite superior de lo normal (upper limit of normal, ULN) (máximo Grado 2)	Cualquier aparición	Continuar el tratamiento con Stivarga. Monitorear la función hepática semanalmente hasta que las transaminasas regresen a < 3 veces el ULN (Grado 1) o al valor inicial.
> 5 veces el ULN ≤ 20 veces el ULN (Grado 3)	1ª aparición	Interrumpir el tratamiento con Stivarga. Monitorear las transaminasas semanalmente hasta que regresen a < 3 veces el ULN o al valor inicial. Reiniciar: Si el beneficio potencial supera el riesgo de hepatotoxicidad, reiniciar el tratamiento con Stivarga, reducir la dosis en 40 mg (un comprimido) y monitorear la función hepática semanalmente durante al menos 4 semanas.
	Reaparición	Suspender el tratamiento con Stivarga de manera permanente.
> 20 veces el ULN (Grado 4)	Cualquier aparición	Suspender el tratamiento con Stivarga de manera permanente.
> 3 veces el ULN (Grado 2 o mayor) con bilirrubina > 2 veces el ULN	Cualquier aparición	Suspender el tratamiento con Stivarga de manera permanente. Monitorear la función hepática semanalmente hasta que se resuelva o regrese al valor inicial. <u>Excepción:</u> los pacientes con síndrome de Gilbert que presentan transaminasas elevadas deben ser tratados según las recomendaciones descritas anteriormente para la elevación de ALT y/o AST respectiva observada.

Pacientes con insuficiencia hepática

El regorafenib se elimina principalmente por vía hepática. No se observaron diferencias clínicamente importantes entre los pacientes con insuficiencia hepática leve (Child-Pugh A) o moderada (Child-Pugh B) en comparación con los pacientes con función hepática normal. No se requiere ajustar la dosis en los pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada.

Se recomienda el monitoreo atento de la seguridad general en estos pacientes. No se recomienda el uso de Stivarga en pacientes con insuficiencia hepática grave (Child-Pugh C), ya que no se ha estudiado a Stivarga en esta población.

Pacientes con insuficiencia renal

Los datos clínicos disponibles indican una exposición similar de regorafenib y sus metabolitos M-2 y M-5 en pacientes con insuficiencia renal leve, moderada o grave en comparación con los pacientes con función renal normal. No se dispone de datos clínicos para pacientes con insuficiencia renal leve, moderada o grave.

Diferencias étnicas

En los estudios clínicos, no se observaron diferencias relevantes en la exposición o la eficacia entre los pacientes de diferentes grupos étnicos. No es necesario ajustar la dosis según la etnia. Se observó mayor incidencia de reacción cutánea mano- pie (HFSR), anomalías graves en la prueba de la función hepática y disfunción hepática en pacientes asiáticos (particularmente en japoneses) tratados con Stivarga en

Vía de Administración: Oral

Condición de Venta: Venta con fórmula médica / Uso Institucional

Historial comercial:

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2017009095, emitido mediante Acta No. 12 de 2017, 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 09 / 17 de Octubre de 2016.
- Información para prescribir versión 09 / 17 de Octubre de 2016

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora aplaza la emisión de éste concepto por cuanto la solicitud realizada mediante radicado número 2017122485 del 28/08/2017 requiere ser estudiada junto con el alcance allegado por el interesado mediante radicado número 2017164227 del 10/11/2017 que contiene información adicional, dados los lineamientos para la radicación de trámites.

**3.1.1.5 LATUDA 20 mg
LATUDA 40 mg
LATUDA 80 mg**

Expediente : 20122576
Radicado : 2017011349 / 2017129621
Fecha : 08/09/2017
Interesado : Daiichi Sankyo Brasil Farmacêutica Ltda.

Composición:

Cada tableta contiene 20mg de clorhidrato de lurasidona
Cada tableta contiene 40mg de clorhidrato de lurasidona
Cada tableta contiene 80mg de clorhidrato de lurasidona

Forma farmacéutica: Tabletas Recubiertas

Indicaciones: Latuda® es indicada para el tratamiento de adultos con esquizofrenia.

Latuda® también es adecuada para el tratamiento de adultos con episodios depresivos asociados con el trastorno bipolar I (depresión bipolar), como monoterapia o como terapia adyuvante con litio o valproato

Contraindicaciones: Hipersensibilidad conocida al clorhidrato de lurasidona o cualquiera de los componentes de la formulación.

Contraindicada con el uso concomitante de:

- Inhibidores potentes del CYP3A4 (p. ej., ketoconazol).
- Inductores potentes del CYP3A4 (p. ej., rifampicina).

Precauciones y advertencias: Antes de tomar Latuda®, se debe informar al médico si el paciente o su familia tiene o ha tenido:

- Psicosis relacionada con la demencia (especialmente en los adultos mayores);
- Síndrome neuroléptico maligno, (reacción a algún medicamento con el aumento repentino de la temperatura corporal, presión arterial extremadamente alta y convulsiones severas);
- Discinesia tardía (reacción a algún medicamento que causa movimientos anormales de la lengua, u otros movimientos incontrolados de la cara (boca, lengua, mejillas o la mandíbula) que también puede afectar brazos y piernas);

- Enfermedad de la sangre con un número reducido de leucocitos (por ejemplo, leucopenia y neutropenia);
- Comportamiento o pensamientos suicidas;
- Diabetes o elevación de azúcar en la sangre;
- Altos niveles de prolactina;
- Altos niveles de colesterol total, triglicéridos o colesterol LDL, o bajos niveles de colesterol HDL;
- Valores de presión arterial extremadamente bajas que ocurren después de que uno se quede de pie durante un largo período o cuando uno se levanta después de estar sentado o acostado;
- Condiciones que podrían predisponer al paciente a la hipotensión, tales como problemas cardíacos (p. ej., insuficiencia cardíaca, historial de infarto de miocardio, isquemia, historial de problemas de ritmo cardíaco con anomalías de conducción (arritmia o condición conocida como prolongación de intervalo QT), problemas vasculares cerebrales (p. ej., ACV), deshidratación, hipovolemia (reducción del volumen de la sangre) y el tratamiento con medicamentos antihipertensivos;
- Crises convulsivas;
- Problemas de hígado o riñón;
- Cualesquiera otras condiciones médicas.

Latuda® no es recomendado para uso durante el embarazo o la lactancia. No se sabe si Latuda® pasa a la leche materna. Sin embargo, si es necesario tomar Latuda® durante el embarazo o la lactancia, la paciente y su médico deben discutir los beneficios y riesgos de tomarlo.

Este medicamento no debe ser utilizado por mujeres embarazadas sin las orientaciones de un médico.

Reacciones adversas: Reacciones observadas durante los estudios de lurasidona en el tratamiento de esquizofrenia y trastorno bipolar:

Muy frecuentes ($\geq 10\%$): acatisia, dolor de cabeza, insomnio, náusea, parkinsonismo y somnolencia.

Frecuentes ($\geq 1\%$ y $<10\%$): agitación, ansiedad, dolor de espalda, prolactina elevada, CPK elevada, disminución de apetito, diarrea, mareos, distonia, dispepsia, sarpullido (rash), inquietud, salivación excesiva, vómitos y aumento de peso.

Poco frecuentes ($\geq 0,1\%$ y $<1\%$): sueños anormales, dolor abdominal, amenorrea, anemia, bloqueo AV de primer grado, triglicéridos elevados, bradicardia, disartria, disuria, dismenorrea, disfunción eréctil, gastritis, aumento de la sensibilidad,

pánico, prurito, hipotensión ortostática, trastornos del sueño, ideación suicida*, síncope, taquicardia, discinesia tardía, urticaria y vértigo.

*Ideación suicida puede incluir términos conceptualmente similares tales como intento de suicidio, depresión suicida y comportamiento suicida.

Raras ($\geq 0,01\%$ y $<0,1\%$): angina pectoris, angioedema, visión borrosa, dolor en el pecho, accidente cerebrovascular, ginecomastia, disfagia, galactorrea, leucopenia, neutropenia, síndrome neuroléptico maligno, insuficiencia renal aguda, rabdomiólisis, convulsiones, muerte súbita.

No conocida: hipersensibilidad.

Experiencia post-comercialización: hipersensibilidad. La hipersensibilidad puede incluir síntomas tales como hinchazón de la garganta, hinchazón de la lengua, urticaria y síntomas de angioedema

Interacciones: Informe a su médico o farmacéutico si está tomando o ha tomado recientemente o iniciará cualquier otro medicamento (con o sin fórmula médica), suplementos fitoterapéuticos y / o vitaminas. Esto es especialmente importante si está tomando:

- Cualquier medicamento que actúe en el cerebro, ya que los efectos de esta droga pueden ser negativamente aditivos con los efectos de Latuda® en su cerebro;
- Medicamentos que disminuyen la presión arterial, ya que este fármaco también puede reducir la presión arterial;
- Medicamentos para la enfermedad de Parkinson y el síndrome de piernas inquietas (p. ej., levodopa) ya que este fármaco puede reducir sus efectos;
- Medicamentos que contienen derivados de alcaloides del ergot (utilizados para tratar la migraña) y otros fármacos que incluyen la terfenadina y el astemizol (utilizados para tratar la fiebre del heno y otras condiciones alérgicas), cisaprida (utilizado para tratar problemas digestivos), pimozida (utilizado para tratar enfermedades psiquiátricas), quinidina (utilizado para tratar afecciones cardíacas), bepridil (utilizado para tratar el dolor en el pecho).

Informe a su médico si está tomando alguno de estos medicamentos, pues puede cambiar la dosis de este medicamento durante el tratamiento con Latuda®.

Los siguientes medicamentos pueden aumentar el nivel de lurasidona en la sangre:

- Atazanavir, darunavir/ritonavir, fosamprenavir (para tratar la infección por VIH);
- Diltiazem (para tratar presión arterial elevada);
- Ciprofloxacina, eritromicina (para tratar infecciones);
- Fluconazol (para tratar las infecciones por hongos);
- Verapamilo (para tratar presión arterial elevada o dolor en el pecho);
- Imatinibe (para tratar el cáncer en los tejidos que forman la sangre).

Los siguientes medicamentos pueden reducir el nivel de lurasidona en la sangre:

- Efavirenz, etravirina (para tratar la infección por VIH);
- Modafinilo (para el tratamiento de la somnolencia);
- Bosentana (para tratar la presión arterial elevada o úlceras en los dedos).

Informe a su médico si está tomando alguno de estos medicamentos, pues puede cambiar la dosis de Latuda®.

Durante el uso de Latuda®, se debe evitar:

- Pomelo (fruta o zumo), ya que esta fruta puede afectar a la cantidad de Latuda® en la sangre.
- Conducir, operar maquinaria o realizar otras actividades peligrosas hasta que sepa cómo Latuda® le afecta. Latuda® puede causar sueño.

Vía de administración: Oral

Dosificación y Grupo etario: Latuda® debe ser tomado exactamente de la manera orientada por el profesional de la salud. No cambie la dosis por su cuenta.

Latuda® debe ser tomada por vía oral con alimentos (por lo menos 350 calorías).

Tragar la (s) tableta (s) entera (s) con agua. Se debe tomar el medicamento regularmente todos los días a la misma hora del día, para que sea más fácil de recordarse. Se debe tomar este medicamento con alimentos o después de alimentarse

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Historial comercial: Australia, Canadá, Reino Unido, Holanda, Noruega, Dinamarca, Finlandia, Suecia, Suíza, Tawian, Estados Unidos.

Tiene el registro sanitario aprobado, sin embargo, todavía no se comercializa: Rusia, Singapur, Tailandia.

Indicaciones aprobadas: esquizofrenia y episodios depresivos asociados con el trastorno bipolar I (depresión bipolar).

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2017009416, emitido mediante Acta No. 12 de 2017, numeral 3.1.1.5, 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.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada y dado que el interesado presenta respuesta satisfactoria al requerimiento emitido en el Acta No. 12 de 2017, numeral 3.1.1.5., 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 contiene 20 mg de clorhidrato de lurasidona
Cada tableta contiene 40 mg de clorhidrato de lurasidona
Cada tableta contiene 80 mg de clorhidrato de lurasidona

Forma farmacéutica: Tabletas Recubiertas

Indicaciones: Latuda® es indicada para el tratamiento de adultos con esquizofrenia.

Latuda® también es adecuada para el tratamiento de adultos con episodios depresivos asociados con el trastorno bipolar I (depresión bipolar) como terapia adyuvante con litio o valproato

La indicación solicitada para enfermedad bipolar como monoterapia no se recomienda por cuanto no se anexan estudios clínicos con comparador activo.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad conocida al clorhidrato de lurasidona o cualquiera de los componentes de la formulación.

Contraindicada con el uso concomitante de:

- Inhibidores potentes del CYP3A4 (p. ej., ketoconazol).
- Inductores potentes del CYP3A4 (p. ej., rifampicina).

Precauciones y advertencias: Antes de tomar Latuda®, se debe informar al médico si el paciente o su familia tiene o ha tenido:

- Psicosis relacionada con la demencia (especialmente en los adultos mayores);
- Síndrome neuroléptico maligno, (reacción a algún medicamento con el aumento repentino de la temperatura corporal, presión arterial extremadamente alta y convulsiones severas);
- Discinesia tardía (reacción a algún medicamento que causa movimientos anormales de la lengua, u otros movimientos incontrolados de la cara (boca, lengua, mejillas o la mandíbula) que también puede afectar brazos y piernas);
- Enfermedad de la sangre con un número reducido de leucocitos (por ejemplo, leucopenia y neutropenia);
- Comportamiento o pensamientos suicidas;
- Diabetes o elevación de azúcar en la sangre;
- Altos niveles de prolactina;
- Altos niveles de colesterol total, triglicéridos o colesterol LDL, o bajos niveles de colesterol HDL;
- Valores de presión arterial extremadamente bajas que ocurren después de que uno se quede de pie durante un largo período o cuando uno se levanta después de estar sentado o acostado;
- Condiciones que podrían predisponer al paciente a la hipotensión, tales como problemas cardíacos (p. ej., insuficiencia cardíaca, historial de infarto de miocardio, isquemia, historial de problemas de ritmo cardíaco con anormalidades de conducción (arritmia o condición conocida como prolongación de intervalo QT), problemas vasculares cerebrales (p. ej., ACV), deshidratación, hipovolemia (reducción del volumen de la sangre) y el tratamiento con medicamentos antihipertensivos;
- Crises convulsivas;
- Problemas de hígado o riñón;
- Cualesquiera otras condiciones médicas.

Latuda® no es recomendado para uso durante el embarazo o la lactancia.
No se sabe si Latuda® pasa a la leche materna. Sin embargo, si es

necesario tomar Latuda® durante el embarazo o la lactancia, la paciente y su médico deben discutir los beneficios y riesgos de tomarlo.
Este medicamento no debe ser utilizado por mujeres embarazadas sin las orientaciones de un médico.

Reacciones adversas: Reacciones observadas durante los estudios de lurasidona en el tratamiento de esquizofrenia y trastorno bipolar:

Muy frecuentes ($\geq 10\%$): acatisia, dolor de cabeza, insomnio, náusea, parkinsonismo y somnolencia.

Frecuentes ($\geq 1\%$ y $< 10\%$): agitación, ansiedad, dolor de espalda, prolactina elevada, CPK elevada, disminución de apetito, diarrea, mareos, distonia, dispepsia, sarpullido (rash), inquietud, salivación excesiva, vómitos y aumento de peso.

Poco frecuentes ($\geq 0,1\%$ y $< 1\%$): sueños anormales, dolor abdominal, amenorrea, anemia, bloqueo AV de primer grado, triglicéridos elevados, bradicardia, disartria, disuria, dismenorrea, disfunción eréctil, gastritis, aumento de la sensibilidad, pánico, prurito, hipotensión ortostática, trastornos del sueño, ideación suicida*, síncope, taquicardia, discinesia tardía, urticaria y vértigo.

***Ideación suicida puede incluir términos conceptualmente similares tales como intento de suicidio, depresión suicida y comportamiento suicida.**

Raras ($\geq 0,01\%$ y $< 0,1\%$): angina pectoris, angioedema, visión borrosa, dolor en el pecho, accidente cerebrovascular, ginecomastia, disfagia, galactorrea, leucopenia, neutropenia, síndrome neuroléptico maligno, insuficiencia renal aguda, rabdomiólisis, convulsiones, muerte súbita.

No conocida: hipersensibilidad.

Experiencia post-comercialización: hipersensibilidad. La hipersensibilidad puede incluir síntomas tales como hinchazón de la garganta, hinchazón de la lengua, urticaria y síntomas de angioedema

Interacciones: Informe a su médico o farmacéutico si está tomando o ha tomado recientemente o iniciará cualquier otro medicamento (con o sin fórmula médica), suplementos fitoterapéuticos y / o vitaminas. Esto es especialmente importante si está tomando:

- Cualquier medicamento que actúe en el cerebro, ya que los efectos de esta droga pueden ser negativamente aditivos con los efectos de Latuda® en su cerebro;
- Medicamentos que disminuyen la presión arterial, ya que este fármaco también puede reducir la presión arterial;
- Medicamentos para la enfermedad de Parkinson y el síndrome de piernas inquietas (p. ej., levodopa) ya que este fármaco puede reducir sus efectos;
- Medicamentos que contienen derivados de alcaloides del ergot (utilizados para tratar la migraña) y otros fármacos que incluyen la terfenadina y el astemizol (utilizados para tratar la fiebre del heno y otras condiciones alérgicas), cisaprida (utilizado para tratar problemas digestivos), pimozida (utilizado para tratar enfermedades psiquiátricas), quinidina (utilizado para tratar afecciones cardíacas), bepridil (utilizado para tratar el dolor en el pecho).

Informe a su médico si está tomando alguno de estos medicamentos, pues puede cambiar la dosis de este medicamento durante el tratamiento con Latuda®.

Los siguientes medicamentos pueden aumentar el nivel de lurasidona en la sangre:

- Atazanavir, darunavir/ritonavir, fosamprenavir (para tratar la infección por VIH);
- Diltiazem (para tratar presión arterial elevada);
- Ciprofloxacina, eritromicina (para tratar infecciones);
- Fluconazol (para tratar las infecciones por hongos);
- Verapamilo (para tratar presión arterial elevada o dolor en el pecho);
- Imatinibe (para tratar el cáncer en los tejidos que forman la sangre).

Los siguientes medicamentos pueden reducir el nivel de lurasidona en la sangre:

- Efavirenz, etravirina (para tratar la infección por VIH);
- Modafinilo (para el tratamiento de la somnolencia);
- Bosentana (para tratar la presión arterial elevada o úlceras en los dedos).

Informe a su médico si está tomando alguno de estos medicamentos, pues puede cambiar la dosis de Latuda®.

Durante el uso de Latuda®, se debe evitar:

- Pomelo (fruta o zumo), ya que esta fruta puede afectar a la cantidad de Latuda® en la sangre.
- Conducir, operar maquinaria o realizar otras actividades peligrosas hasta que sepa cómo Latuda® le afecta. Latuda® puede causar sueño.

Vía de administración: Oral

Dosificación y Grupo etario: Latuda® debe ser tomado exactamente de la manera orientada por el profesional de la salud. No cambie la dosis por su cuenta.

Latuda® debe ser tomada por vía oral con alimentos (por lo menos 350 calorías).

Tragar la (s) tableta (s) entera (s) con agua. Se debe tomar el medicamento regularmente todos los días a la misma hora del día, para que sea más fácil de recordarse. Se debe tomar este medicamento con alimentos o después de alimentarse

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Así mismo, la Sala no recomienda la protección de la información no divulgada para el producto de la referencias a la luz del Decreto 2085 de 2002, teniendo en cuenta que el principio activo lurasidona no corresponde a una nueva entidad química ya que comparte el mismo farmacóforo ((1,2-benzothiazol-3-yl)piperazin-1-yl)methyl)) con otros principios activos como por ejemplo ziprasidona.

Norma farmacológica: 19.16.0.0.N10

Adicionalmente, la Sala recomienda negar el inserto y la información para prescribir ya que no se ajustan al presente concepto

En cuanto al plan de gestión de riesgos, la Sala recomienda aprobar la versión 4 actualizada, ya que el interesado presenta la información requerida en cuanto a la reclasificación del Síndrome neuroléptico maligno (NMS) de riesgo potencial a identificado, así como la actualización de otros riesgos y sus medidas de minimización.

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.

3.1.1.6 ORPHACOL

Expediente : 20121686
Radicado : 2016188803 / 2017132916
Fecha : 14/09/2017
Interesado : Valentech Pharma Colombia S.A.S.

Composición:

Cada Cápsula contiene 50mg de Ácido Cólico
Cada Cápsula contiene 250mg de Ácido Cólico

Forma farmacéutica: Cápsulas

Indicaciones: Orphacol está indicado para el tratamiento de errores congénitos en la síntesis de ácidos biliares primarios debido a una deficiencia de 3β -hidroxi- Δ^5 -C27-esteroide oxidoreductasa o una deficiencia de Δ^4 -3-oxoesteroide-5 β -reductasa en lactantes, niños y adolescentes desde 1 mes hasta 18 años de edad y adultos

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes. Uso concomitante de fenobarbital con ácido cólico.

Precauciones y advertencias: El tratamiento con ácido cólico debe interrumpirse si la función hepatocelular, medida por el tiempo de protrombina, no mejora en los 3 meses siguientes al inicio del tratamiento con ácido cólico. Se debe observar una reducción concomitante de la cifra total de ácidos biliares en orina. Ahora bien, el tratamiento debe interrumpirse antes si existen indicios claros de una insuficiencia hepática grave.

Hipertrigliceridemia familiar

Los pacientes con un diagnóstico nuevo o con antecedentes familiares de hipertrigliceridemia familiar pueden absorber mal el ácido cólico en el intestino. La dosis de ácido cólico en estos pacientes se debe determinar y ajustar como se describe arriba, aunque es posible que en estos pacientes sea necesaria y segura una dosis elevada, considerablemente por encima del límite diario de 500 mg establecido para los pacientes adultos.

Excipientes

Orphacol cápsulas contiene lactosa. Los pacientes con problemas hereditarios raros de intolerancia a la galactosa, deficiencia de lactasa de los lapones o malabsorción de glucosa-galactosa no deben tomar este medicamento.

Reacciones adversas: A continuación, se indican las reacciones adversas notificadas en los estudios publicados sobre el tratamiento con ácido cólico. La frecuencia de esas reacciones no se conoce (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

- Trastornos gastrointestinales: Diarrea
- Trastornos hepatobiliares: Elevación de las transaminasas, Cálculos biliares
- Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: Prurito

Se han notificado algunos casos de prurito y/o diarrea durante el tratamiento con Orphacol. Estas reacciones desaparecieron al reducir la dosis y sugieren una sobredosis. En los pacientes que presenten prurito y/o diarrea persistente debe investigarse la posibilidad de una sobredosis, para lo cual habrá que determinar la concentración de ácidos biliares en suero y/u orina.

Se han notificado cálculos biliares en pacientes sometidos a tratamiento de larga duración.

Población pediátrica

Los datos presentados sobre seguridad se refieren principalmente a pacientes pediátricos. Los estudios publicados no son suficientes para detectar diferencias en la seguridad del ácido cólico entre grupos de edad pediátrica ni entre pacientes pediátricos y adultos

Interacciones: El fenobarbital antagoniza el efecto del ácido cólico. El uso de fenobarbital está contraindicado en pacientes con deficiencia de 3β -hidroxi- Δ^5 -C27-esteroide oxidoreductasa o deficiencia de Δ^4 -3-oxoesteroide- 5β -reductasa tratados con ácido cólico. En estos pacientes deben utilizarse tratamientos alternativos.

La ciclosporina altera la farmacocinética del ácido cólico por inhibición de la absorción hepática y la secreción hepatobiliar de ácidos biliares, así como su farmacodinámica por inhibición de la colesterol 7α -hidroxilasa. Debe evitarse su administración conjunta. Si se considera necesaria la administración de ciclosporina, deberán vigilarse de cerca las concentraciones de ácidos biliares en suero y orina y ajustarse la dosis de ácido cólico en consecuencia.

Los secuestradores de ácidos biliares (colestiramina, colestipol, colesevelam) y algunos antiácidos (como el hidróxido de aluminio) se unen a los ácidos biliares y hacen que estos se eliminen. La administración de estos medicamentos reduce supuestamente el efecto del ácido cólico. La administración de secuestradores de ácidos biliares o antiácidos tiene que separarse de la administración de ácido cólico por un intervalo de 5 horas, sea cual sea el medicamento que se administre primero.

No se han estudiado los efectos de los alimentos en la biodisponibilidad del ácido cólico. Existe la posibilidad teórica de que la administración de ácido cólico conjuntamente con alimentos aumente su biodisponibilidad y mejore la tolerabilidad

Vía de administración: Oral

Dosificación y Grupo etario: Niños y adolescentes desde 1 mes hasta 18 años de edad y adultos.

La dosis tiene que ajustarse para cada paciente en una unidad especializada dependiendo de los perfiles cromatográficos de ácidos biliares en sangre y/u orina. La dosis diaria varía entre 5 y 15 mg/kg en lactantes, niños, adolescentes y adultos. En todos los grupos de edad, la dosis mínima es de 50 mg y se ajusta en incrementos de 50 mg. En adultos, la dosis diaria no debe sobrepasar los 500 mg.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Historial comercial: Orphacol® (50 y 250 mg) está aprobado por la Comisión Europea desde el 12 de septiembre del 2013. A la fecha se comercializa en Francia, España, Alemania, Reino Unido, Italia y Dinamarca.

Actualmente se encuentra bajo estudio la solicitud de registro ante el Ministerio de Salud de Argelia, la cual fue presentada el 10 de agosto del 2016

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2017009414, emitido mediante Acta No. 12 de 2017, numeral 3.1.1.6, con el fin de continuar con el proceso de aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- Evaluación farmacológica.

- Inserto allegado mediante radicado No. 2016188803
- Resumen de Características del Producto (SmPC) allegado mediante radicado No. 2016188803

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada sobre el producto ácido colico (ácido primario de bilis y un producto final del colesterol en los seres humanos) y dado que el interesado no presenta respuesta satisfactoria al requerimiento emitido en el Acta No. 12 de 2017, numeral 3.1.1.6., Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos recomienda negar la evaluación farmacológica del producto de la referencia, ya que no se presenta el resultado final del estudio clínico CAC-002-001 y la información de la epidemiología de los trastornos que implica la indicación de este producto es incompleta e insuficiente.

3.1.1.7 OLUMIANT™

Expediente : 20118103
Radicado : 2016153511
Fecha : 28/10/2016
Interesado : Eli Lilly Interamérica Inc.

Composición:

Cada Comprimido recubierto con película de liberación inmediata contiene 2mg de Baricitinib

Cada Comprimido recubierto con película de liberación inmediata contiene 4mg de Baricitinib

Forma farmacéutica: Comprimido recubierto con película de liberación inmediata

Indicaciones: Olumiant está indicado para el tratamiento de la artritis reumatoidea activa de moderada a severa en pacientes adultos con respuesta inadecuada o intolerancia a uno o más fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad. OLUMIANT se puede utilizar en monoterapia o en combinación con metotrexato.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección Fórmula Cualitativa.
Embarazo

Precauciones y advertencias: Infecciones

Baricitinib se asocia con un aumento en la tasa de infecciones tales como infecciones del tracto respiratorio superior en comparación con placebo. En pacientes naïve (sin tratamiento previo), la combinación con metotrexato (MTX) tuvo como resultado un aumento en la frecuencia de infecciones en comparación con baricitinib como monoterapia. Los riesgos y beneficios del tratamiento con OLUMIANTTM se deben considerar cuidadosamente antes de iniciar el tratamiento en pacientes con infecciones activas, crónicas o recurrentes. Si se desarrolla una infección, se debe vigilar cuidadosamente al paciente y el tratamiento con OLUMIANTTM se debe interrumpir temporalmente si el paciente no responde al tratamiento estándar. El tratamiento con OLUMIANTTM no se debe reanudar hasta que se resuelva la infección.

Tuberculosis

Los pacientes deben someterse a pruebas de detección de tuberculosis (TBC) antes de comenzar el tratamiento con OLUMIANTTM. No se debe administrar OLUMIANTTM a pacientes con TBC activa. Se debe considerar la administración de tratamiento antituberculoso antes de iniciar el tratamiento con OLUMIANTTM en pacientes con TBC previa latente no tratada.

Anomalías hematológicas

Se reportaron Recuento Absoluto de Neutrófilos (RAN) $< 1 \times 10^9$ células/L, Recuento Absoluto de Linfocitos (RAL) $< 0,5 \times 10^9$ células/L y hemoglobina < 8 g/dL en menos del 1% de los pacientes en los ensayos clínicos. El tratamiento no se debe iniciar o se debe interrumpir temporalmente en pacientes con un RAN $< 1 \times 10^9$ células/L, un RAL $< 0,5 \times 10^9$ células/L o hemoglobina < 8 g/dL observados durante el control rutinario del paciente

El riesgo de linfocitosis aumenta en pacientes de edad avanzada con artritis reumatoidea. Se han notificado casos raros de trastornos linfoproliferativos.

Reactivación viral

En los ensayos clínicos se reportó reactivación viral, incluyendo casos de reactivación del virus del herpes (por ejemplo, herpes zóster, herpes simple). Se notificó con más frecuencia herpes zóster en pacientes ≥ 65 años de edad que habían sido tratados previamente con DMARD biológicos y convencionales. Si un paciente desarrolla herpes zóster, el tratamiento con Olumianttm se debe interrumpir temporalmente hasta que se resuelva el episodio.

Antes de iniciar el tratamiento con Olumianttm se deben realizar pruebas de detección de hepatitis viral de acuerdo con las guías clínicas. Los pacientes con signos de infección activa por hepatitis B o C fueron excluidos de los ensayos clínicos. Se permitió la participación de pacientes que dieron positivo para el anticuerpo contra el virus de la hepatitis C pero negativo para el ARN del virus de la hepatitis C. A los pacientes con anticuerpo de superficie contra la hepatitis B y anticuerpo del núcleo (core) contra la hepatitis B, sin antígeno de superficie de la hepatitis B, también se les permitió participar; a estos pacientes se les debe hacer seguimiento de la expresión del ADN del virus de la hepatitis B (VHB). Si se detecta ADN del VHB, se debe consultar con un hepatólogo para determinar si está justificada la interrupción del tratamiento.

Vacunación

No se dispone de datos sobre la respuesta a la vacunación con vacunas vivas atenuadas o inactivadas en pacientes en tratamiento con baricitinib. No se recomienda el uso de vacunas vivas atenuadas durante el tratamiento con Olumianttm o inmediatamente antes de comenzar el mismo. En el caso de que se considere la vacunación contra varicela-zóster antes de comenzar el tratamiento con Olumianttm, se deben seguir las guías internacionales sobre la vacunación en pacientes con artritis reumatoidea.

Lípidos

En pacientes tratados con baricitinib se reportaron aumentos en los niveles de lípidos en sangre dependientes de la dosis en comparación con placebo. Los aumentos en el nivel de colesterol LDL disminuyeron hasta niveles previos al tratamiento en respuesta a la terapia con estatinas. Los niveles de lípidos se deben evaluar aproximadamente 12 semanas después de iniciar el tratamiento con Olumianttm y posteriormente los pacientes deben ser tratados de acuerdo a las guías clínicas internacionales de tratamiento de hiperlipidemia. No se ha determinado el efecto de estas elevaciones en los niveles de lípidos sobre la morbimortalidad cardiovascular.

Elevaciones de las transaminasas hepáticas

En menos del 1% de los pacientes de los ensayos clínicos se reportaron aumentos en la alanina transaminasa (ALT) y en la aspartato transaminasa (AST) ≥ 5 y ≥ 10 x límite superior normal (LSN). En pacientes naïve, la combinación con metotrexato tuvo como resultado un aumento de la frecuencia en las elevaciones de transaminasas hepáticas en comparación con la monoterapia con baricitinib. Si se observan aumentos de ALT o AST durante el control rutinario del paciente y se sospecha daño hepático inducido por medicamentos, se debe interrumpir

temporalmente el tratamiento con Olumiantm hasta que este diagnóstico se excluya.

Neoplasias malignas

El riesgo de neoplasias malignas incluyendo linfoma se incrementa en pacientes con artritis reumatoidea. Los medicamentos inmunomoduladores pueden aumentar el riesgo de neoplasias malignas incluyendo linfoma. Los datos clínicos son insuficientes para evaluar la incidencia potencial de neoplasias malignas tras la exposición a baricitinib. Las evaluaciones de seguridad a largo plazo están en curso.

Monitoreo de laboratorio

Tabla 4. Mediciones de laboratorio y guía de monitoreo

Medición de laboratorio	Acción	Guía de monitoreo
Niveles de lípidos	Los pacientes deben ser tratados de acuerdo a las guías clínicas internacionales de tratamiento de hiperlipidemia	12 semanas después de iniciar el tratamiento y posteriormente de acuerdo a las guías clínicas internacionales de tratamiento de hiperlipidemia
Recuento Absoluto de Neutrófilos (RAN)	El tratamiento se debe interrumpir si el RAN es $< 1 \times 10^9$ células/L y se puede reanudar una vez que el RAN vuelva a estar por encima de este valor	Antes de iniciar el tratamiento y posteriormente de acuerdo al control rutinario del paciente
Recuento Absoluto de Linfocitos (RAL)	El tratamiento se debe interrumpir si el RAL es $< 0,5 \times 10^9$ células/L y se puede reanudar una vez que el RAL vuelva a estar por encima de este valor	
Hemoglobina (Hb)	El tratamiento se debe interrumpir si la Hb es < 8 g/dL y se puede reanudar una vez que la Hb vuelva a estar por encima	

	de este valor	
Transaminasas hepáticas	El tratamiento se debe interrumpir temporalmente si se sospecha daño hepático inducido por medicamentos	

Medicamentos inmunosupresores

No se recomienda la combinación con DMARD biológicos u otros inhibidores de la Janus quinasa (JAK), dado que no se puede excluir un riesgo de inmunosupresión aditiva. Los datos sobre el uso de baricitinib con medicamentos inmunosupresores potentes son limitados (por ejemplo, azatioprina, tacrolimus, ciclosporina) y se debe tener precaución cuando se utilicen tales combinaciones.

Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

La vía JAK/STAT ha mostrado estar involucrada en la adhesión y polaridad celular, lo que puede afectar al desarrollo embrionario temprano. No hay datos suficientes acerca del uso de baricitinib en mujeres embarazadas. Los estudios en animales han mostrado toxicidad para la reproducción. Baricitinib fue teratogénico en ratas y conejos. Los estudios en animales indican que baricitinib puede producir un efecto adverso sobre el desarrollo óseo in utero a dosis elevadas.

Olumianttm está contraindicado durante el embarazo. Las mujeres en edad fértil tienen que utilizar un anticonceptivo eficaz durante y por lo menos 1 semana después del tratamiento. Si una paciente se queda embarazada durante el tratamiento con Olumianttm se debe informar a los padres del riesgo potencial para el feto.

Lactancia

Se desconoce si baricitinib/sus metabolitos se excretan en la leche humana. Los datos farmacodinámicos/toxicológicos disponibles en animales han mostrado la excreción de baricitinib en la leche.

No se puede excluir un riesgo para los recién nacidos/lactantes, y Olumianttm no se debe utilizar durante la lactancia. Se debe tomar una decisión sobre si interrumpir la lactancia o interrumpir el tratamiento con Olumianttm teniendo en cuenta el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio del tratamiento para la mujer.

Fertilidad

Los estudios en animales sugieren que el tratamiento con baricitinib tiene el potencial de disminuir la fertilidad femenina durante el tratamiento, pero no hubo efecto sobre la espermatogénesis masculina.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

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

Reacciones adversas: Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas al medicamentos (RAM) reportadas con más frecuencia que ocurrieron en $\geq 2\%$ de los pacientes tratados con Olumianttm en monoterapia o en combinación con DMARD sintéticos convencionales fueron aumento del colesterol LDL (33,6%), infecciones del tracto respiratorio superior (14,7%) y náuseas (2,8%). Las infecciones reportadas con el tratamiento con Olumianttm incluyeron herpes zóster.

Tabla de reacciones adversas

Un total de 3.464 pacientes fueron tratados con Olumianttm en ensayos clínicos en artritis reumatoidea, lo que representa 4.214 pacientes-año de exposición. De estos, 2.166 pacientes con artritis reumatoidea estuvieron expuestos a Olumianttm durante al menos un año. Se integraron seis ensayos controlados con placebo (997 pacientes recibieron 4 mg una vez al día y 1.070 pacientes recibieron placebo) con el fin de evaluar la seguridad de Olumianttm en comparación con placebo durante un periodo de hasta 16 semanas después de iniciar el tratamiento.

Tabla 5. Reacciones Adversas

Frecuencia estimada: Muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$).

Sistema de clasificación de órganos	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes
Infecciones e infestaciones	Infecciones del tracto respiratorio superior ^a	Herpes zóster Herpes simple ^b Gastroenteritis Infecciones del tracto urinario	
Trastornos de la sangre y del		Trombocitosis >600 x 10 ⁹ células/L ^c	Neutropenia <1 x 10 ⁹ células/L ^c

sistema linfático			
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Hipercolesterolemia ^c		Hipertrigliceridemia ^c
Trastornos gastrointestinales		Náuseas	
Trastornos hepatobiliares		Aumento de ALT $\geq 3 \times \text{LSN}^c$	Aumento de AST $\geq 3 \times \text{LSN}^c$
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo			Acné
Investigaciones			Aumento de peso Aumento de creatina fosfoquinasa $>5 \times \text{LSN}^c$

a Término combinado (sinusitis aguda, epiglotitis, laringitis, nasofaringitis, dolor orofaríngeo, faringitis, faringoamigdalitis, rinitis, sinusitis, amigdalitis, traqueítis, infección del tracto respiratorio superior).

b Término combinado (eccema herpético, herpes simple, herpes simple oftálmico, herpes oral).

c Incluye cambios detectados durante el monitoreo de laboratorio (ver sección Monitoreo de laboratorio).

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Náuseas

En pacientes naïve, a lo largo de 52 semanas, la frecuencia de náuseas fue mayor para el tratamiento en combinación de metotrexato y Olumianttm (9,3%) en comparación con metotrexato solo (6,2%) u Olumianttm solo (4,4%). Las náuseas fueron más frecuentes durante las primeras 2 semanas de tratamiento.

Infecciones

En ensayos controlados de hasta 16 semanas, la tasa de incidencia de todas las infecciones (tasa de pacientes con acontecimientos ≥ 1 por 100 pacientes-año de exposición) fue de 101 con Olumianttm en comparación con 83 en el grupo placebo. La mayoría de las infecciones fueron de severidad leve a moderada. En ensayos que incluyeron ambas dosis, se reportaron infecciones en el 31,9%, 28,8% y 24,1% de los pacientes hasta las 16 semanas en los grupos de 4 mg, 2 mg y placebo, respectivamente. Las tasas de reporte para Olumianttm en comparación con placebo para las RAM relacionadas con infección fueron: infecciones del tracto respiratorio superior (14,7% vs. 11,7%), infecciones del tracto urinario (3,4% vs. 2,7%), gastroenteritis (1,6% vs. 0,8%), herpes simple (1,8% vs. 0,7%) y herpes zóster (1,4% vs. 0,4%). En pacientes naïve, hasta las 52

semanas, la frecuencia de infecciones del tracto respiratorio superior fue mayor para el tratamiento de combinación de metotrexato y Olumianttm (26,0%) en comparación con metotrexato solo (22,9%) u Olumianttm solo (22,0%). La tasa de infecciones serias con Olumianttm (1,1%) fue similar a placebo (1,2%). Para OLUMIANTTM, las infecciones serias más frecuentes fueron herpes zóster y celulitis. La tasa de infecciones serias permaneció estable durante la exposición a largo plazo. La tasa de incidencia global de infecciones serias en el programa de ensayos clínicos fue de 3,2 por 100 pacientes-año.

Elevaciones de las transaminasas hepáticas

En ensayos controlados hasta por 16 semanas, se observaron aumentos en la alanina transaminasa (ALT) y en la aspartato transaminasa (AST) $\geq 3 \times$ límite superior normal (LSN) en 1,4% y 0,8% de los pacientes tratados con OLUMIANTTM en comparación con 1,0% y 0,8% respectivamente de los pacientes tratados con placebo. La mayoría de los casos de elevaciones de las transaminasas hepáticas fueron asintomáticos y transitorios.

En pacientes naïve, la combinación de Olumianttm con medicamentos potencialmente hepatotóxicos, tales como metotrexato, tuvo como resultado un aumento en la frecuencia de estas elevaciones. Hasta por 52 semanas, la frecuencia de las elevaciones de ALT y AST $\geq 3 \times$ LSN fue mayor para el tratamiento de combinación de metotrexato y Olumianttm (7,5% y 3,8%) en comparación con metotrexato solo (2,9% y 0,5%) u Olumianttm solo (1,9% y 1,3%).

El patrón y la incidencia de elevación en ALT/AST permanecieron estables a lo largo del tiempo incluyendo en el estudio de extensión a largo plazo.

Elevaciones de lípidos

El tratamiento con baricitinib se asoció con aumentos dependientes de la dosis en los niveles de lípidos incluyendo colesterol total, triglicéridos, colesterol LDL y colesterol HDL. No hubo ningún cambio en el cociente LDL/HDL. Las elevaciones se observaron a las 12 semanas y se mantuvieron estables a partir de entonces en valores más altos que los valores basales, incluido en el estudio de extensión a largo plazo. En ensayos controlados hasta por 16 semanas, se observaron las siguientes tasas para Olumianttm vs. placebo:

- Colesterol total aumentado $\geq 5,17$ mmol/L: 49,1% vs. 15,8%, respectivamente
- Colesterol LDL aumentado $\geq 3,36$ mmol/L: 33,6% vs. 10,3%, respectivamente
- Colesterol HDL aumentado $\geq 1,55$ mmol/L: 42,7% vs. 13,8%, respectivamente
- Triglicéridos aumentados $\geq 5,65$ mmol/L: 0,4% vs. 0,5%, respectivamente

En ensayos que incluyeron ambas dosis se observó una relación con la dosis en el aumento del colesterol total $\geq 5,17$ mmol/L, reportado en 48,8%, 34,7% y 17,8% de los pacientes hasta por 16 semanas, en los grupos que recibieron 4 mg, 2 mg y placebo, respectivamente.

Las elevaciones en el colesterol LDL disminuyeron a los niveles previos al tratamiento en respuesta a la terapia con estatinas.

Creatina fosfoquinasa (CPK, por sus siglas en inglés)

En ensayos controlados hasta por 16 semanas fueron frecuentes los aumentos en los valores de CPK. Se produjeron aumentos significativos ($> 5 \times$ LSN) en el 0,8% de los pacientes tratados con Olumianttm y en el 0,3% de los pacientes tratados con placebo. Se observó una relación con la dosis en las elevaciones de CPK $\geq 5 \times$ LSN en el 1,5%, 0,8% y 0,6% de los pacientes a las 16 semanas en los grupos que recibieron 4 mg, 2 mg y placebo, respectivamente. La mayoría de los casos fueron transitorios y no precisaron la interrupción del tratamiento. En los ensayos clínicos no hubo casos confirmados de rabdomiolisis. Se observaron elevaciones de CPK a las 4 semanas y después permanecieron estables en un valor más alto que el basal, incluso en el estudio de extensión a largo plazo.

Neutropenia

En ensayos controlados hasta por 16 semanas, se produjeron descensos en los recuentos de neutrófilos por debajo de 1×10^9 células/L en el 0,3% de los pacientes tratados con Olumianttm en comparación con el 0% de los pacientes tratados con placebo. No hubo una relación clara entre los descensos de recuentos de neutrófilos y la aparición de infecciones serias. Sin embargo, en los ensayos clínicos, el tratamiento se interrumpió en los casos en los que se presentase un RAN $< 1 \times 10^9$ células/L. El patrón y la incidencia de los descensos en los recuentos de neutrófilos permanecieron estables en un valor inferior al valor basal a lo largo del tiempo incluso en el estudio de extensión a largo plazo.

Trombocitosis

En ensayos controlados hasta por 16 semanas, se produjeron aumentos en los recuentos de plaquetas por encima de 600×10^9 células/L en el 2,0% de los pacientes tratados con 4 mg de Olumianttm y en el 1,1% de los pacientes tratados con placebo. No se observó asociación entre el aumento de los recuentos de plaquetas y los acontecimientos adversos de naturaleza trombótica. El patrón y la incidencia de aumentos en los recuentos de plaquetas permanecieron estables en

un valor más alto que el basal a lo largo del tiempo incluso en el estudio de extensión a largo plazo.

Reporte de sospechas de reacciones adversas

Es importante reportar la sospecha de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continua de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a reportar las sospechas de reacciones adversas.

Interacciones: Interacciones farmacodinámicas

Medicamentos inmunosupresores:

No se ha estudiado la combinación con DMARD biológicos u otros inhibidores de la JAK. El uso de baricitinib con medicamentos inmunosupresores potentes tales como azatioprina, tacrolimus o ciclosporina estuvo limitado en los ensayos clínicos de baricitinib, y no se puede excluir un riesgo de inmunosupresión aditiva.

Potencial de otros medicamentos para afectar la farmacocinética de baricitinib

Transportadores

In vitro, baricitinib es un sustrato del transportador de aniones orgánicos (OAT)3, la glicoproteína-P (Pgp), la proteína de resistencia de cáncer de mama (BCRP) y la proteína de extrusión de multifármacos y toxinas (MATE)2-K. En un estudio de farmacología clínica, la dosificación de probenecid (un inhibidor de OAT3 con un fuerte potencial de inhibición) tuvo como resultado un aumento de aproximadamente 2 veces en el AUC(0-∞) de baricitinib sin cambio en su $t_{máx}$ o $C_{máx}$. En consecuencia, la dosis recomendada en pacientes que toman inhibidores de OAT3 con un fuerte potencial inhibidor, tales como probenecid, es de 2 mg una vez al día. No se han llevado a cabo estudios de farmacología clínica con inhibidores de OAT3 con menor potencial inhibidor. El profármaco leflunomida se transforma rápidamente en teriflunomida, que es un inhibidor de OAT3 débil y por tanto puede conducir a un aumento en la exposición a baricitinib. Dado que no se han realizado ensayos específicos de interacciones, se debe tener precaución cuando se administren leflunomida o teriflunomida de forma concomitante con baricitinib. El uso concomitante de los inhibidores de OAT3 ibuprofeno y diclofenaco puede conducir a un aumento en la exposición a baricitinib, sin embargo su potencial inhibidor de OAT3 es menor comparado con probenecid así que no se espera una interacción clínicamente relevante. La administración conjunta de baricitinib con ciclosporina (inhibidor de Pgp/BCRP) o metotrexato (sustrato de varios transportadores incluyendo OATP1B1, OAT1, OAT3, BCRP,

MRP2, MRP3 y MRP4) no tuvo efectos clínicamente significativos sobre la exposición a baricitinib.

Enzimas del citocromo P450

In vitro, baricitinib es un sustrato de la enzima (CYP)3A4 del citocromo P450, aunque menos del 10% de la dosis se metaboliza mediante oxidación. No hubo efecto clínicamente significativo sobre la farmacocinética de baricitinib en ensayos clínicos farmacológicos cuando se administró de forma conjunta baricitinib con ketoconazol (un potente inhibidor de CYP3A). La administración conjunta de baricitinib con fluconazol (inhibidor moderado de CYP3A/CYP2C19/CYP2C9) o rifampicina (potente inductor de CYP3A) no supuso cambios clínicamente significativos en la exposición a baricitinib.

Agentes modificadores del pH gástrico

La elevación del pH gástrico con omeprazol no tuvo efecto clínicamente significativo sobre la exposición a baricitinib.

Potencial de baricitinib para afectar a la farmacocinética de otros medicamentos Transportadores

In vitro, baricitinib inhibió a OAT1, OAT3, al transportador de cationes orgánicos (OCT) 1, OCT2, OATP1B3, BCRP y MATE1 y MATE2-K. Es poco probable que se produzcan cambios clínicamente significativos en la farmacocinética de medicamentos que son sustratos de estos transportadores, a excepción de los sustratos de OCT1. No se puede descartar que baricitinib sea un inhibidor de OCT1 clínicamente relevante, sin embargo, actualmente no existen sustratos selectivos de OCT1 conocidos para los cuales se puedan predecir interacciones clínicamente significativas. En estudios de farmacología clínica no hubo efectos clínicamente significativos sobre la exposición cuando se administró baricitinib con digoxina (sustrato de Pgp) o metotrexato (sustrato de varios transportadores) de forma conjunta.

Enzimas del citocromo P450

En estudios de farmacología clínica, la administración conjunta de baricitinib con los sustratos de CYP3A simvastatina, etinilestradiol o levonorgestrel no supuso cambios clínicamente significativos en la farmacocinética de estos medicamentos.

Vía de administración: Oral

Dosificación y Grupo etario: El tratamiento debe ser iniciado por médicos con experiencia en el diagnóstico y el tratamiento de la artritis reumatoidea.

Posología

La dosis recomendada de Olumiantm es de 4 mg una vez al día. Una dosis de 2 mg una vez al día es apropiada para pacientes ≥ 75 años de edad y puede ser apropiada para pacientes con antecedentes de infecciones crónicas o recurrentes. También se puede considerar la administración de una dosis de 2 mg una vez al día en pacientes que hayan alcanzado un control sostenido de la actividad de la enfermedad con 4 mg una vez al día y que sean elegibles para una disminución progresiva de la dosis.

El tratamiento no se debe iniciar en pacientes con un recuento absoluto de linfocitos (RAL) menor de $0,5 \times 10^9$ células/L, un recuento absoluto de neutrófilos (RAN) menor de 1×10^9 células/L, o que tengan un valor de hemoglobina menor de 8 g/dL. El tratamiento se puede iniciar una vez que los valores hayan aumentado por encima de estos límites.

Insuficiencia renal

La dosis recomendada es de 2 mg una vez al día en pacientes con depuración de creatinina entre 30 y 60 mL/min. No se recomienda el uso de Olumiantm en pacientes con depuración de creatinina < 30 mL/min.

Insuficiencia hepática

No se requiere un ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada. No se recomienda el uso de Olumiantm en pacientes con insuficiencia hepática severa.

Administración conjunta con inhibidores del OAT3

En pacientes que toman inhibidores del Transportador de Aniones Orgánicos 3 (OAT3, por sus siglas en inglés) con un fuerte potencial inhibidor, tales como probenecid, la dosis recomendada es de 2 mg una vez al día.

Pacientes de edad avanzada

La experiencia clínica en pacientes ≥ 75 años es muy limitada y en estos pacientes es apropiada una dosis de inicio de 2 mg.

Población pediátrica

No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia de Olumiantm en niños y adolescentes de 0 a 18 años. No se dispone de datos.

Modo de administración

Vía oral.

Olumiant se debe tomar una vez al día con o sin alimentos y se puede tomar en cualquier momento del día

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Historial comercial: Alemania / Abr-2017

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2017004553 emitido mediante Acta No. 03 de 2017 numeral 3.1.1.3. con el fin de continuar con el proceso de aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- Evaluación farmacológica.
- Protección de datos de la Información no divulgada según decreto 2085 de 2002.
- Inserto CDS26JAN16 PTC v8.0 (27Mar17)
- Información para prescribir CDS26JAN16 PTC v8.0 (27Mar17)

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada y dado que el interesado presenta respuesta satisfactoria al requerimiento emitido en el Acta No. 03 de 2017, numeral 3.1.1.3., la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar el producto de la referencia, únicamente con la siguiente información:

Composición:

Cada Comprimido recubierto con película de liberación inmediata contiene 2mg de Baricitinib

Cada Comprimido recubierto con película de liberación inmediata contiene 4mg de Baricitinib

Forma farmacéutica: Comprimido recubierto con película de liberación inmediata

Indicaciones: Olumiant está indicado para el tratamiento de la artritis reumatoide activa de moderada a grave en pacientes adultos que no han respondido de forma adecuada o que son intolerantes a fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (DMARD, por sus siglas en inglés) (incluyendo DMARD biológicos o sintéticos convencionales) en donde puede ser usado como monoterapia o en combinación con DMARD sintéticos convencionales.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección Fórmula Cualitativa-Cuantitativa.

Embarazo

Precauciones y advertencias: Infecciones

Baricitinib se asocia con un aumento en la tasa de infecciones tales como infecciones del tracto respiratorio superior en comparación con placebo. En pacientes naïve (sin tratamiento previo), la combinación con metotrexato (MTX) tuvo como resultado un aumento en la frecuencia de infecciones en comparación con baricitinib como monoterapia. Los riesgos y beneficios del tratamiento con OLUMIANT™ se deben considerar cuidadosamente antes de iniciar el tratamiento en pacientes con infecciones activas, crónicas o recurrentes. Si se desarrolla una infección, se debe vigilar cuidadosamente al paciente y el tratamiento con OLUMIANT™ se debe interrumpir temporalmente si el paciente no responde al tratamiento estándar. El tratamiento con OLUMIANT™ no se debe reanudar hasta que se resuelva la infección.

Tuberculosis

Los pacientes deben someterse a pruebas de detección de tuberculosis (TBC) antes de comenzar el tratamiento con OLUMIANT™. No se debe administrar OLUMIANT™ a pacientes con TBC activa. Se debe considerar la administración de tratamiento antituberculoso antes de iniciar el tratamiento con OLUMIANT™ en pacientes con TBC previa latente no tratada.

Anomalías hematológicas

Se reportaron Recuento Absoluto de Neutrófilos (RAN) $< 1 \times 10^9$ células/L, Recuento Absoluto de Linfocitos (RAL) $< 0,5 \times 10^9$ células/L y hemoglobina < 8 g/dL en menos del 1% de los pacientes en los ensayos clínicos. El tratamiento no se debe iniciar o se debe interrumpir temporalmente en

pacientes con un RAN $< 1 \times 10^9$ células/L, un RAL $< 0,5 \times 10^9$ células/L o hemoglobina < 8 g/dL observados durante el control rutinario del paciente

El riesgo de linfocitosis aumenta en pacientes de edad avanzada con artritis reumatoidea. Se han notificado casos raros de trastornos linfoproliferativos.

Reactivación viral

En los ensayos clínicos se reportó reactivación viral, incluyendo casos de reactivación del virus del herpes (por ejemplo, herpes zóster, herpes simple). Se notificó con más frecuencia herpes zóster en pacientes ≥ 65 años de edad que habían sido tratados previamente con DMARD biológicos y convencionales. Si un paciente desarrolla herpes zóster, el tratamiento con Olumianttm se debe interrumpir temporalmente hasta que se resuelva el episodio.

Antes de iniciar el tratamiento con Olumianttm se deben realizar pruebas de detección de hepatitis viral de acuerdo con las guías clínicas. Los pacientes con signos de infección activa por hepatitis B o C fueron excluidos de los ensayos clínicos. Se permitió la participación de pacientes que dieron positivo para el anticuerpo contra el virus de la hepatitis C pero negativo para el ARN del virus de la hepatitis C. A los pacientes con anticuerpo de superficie contra la hepatitis B y anticuerpo del núcleo (core) contra la hepatitis B, sin antígeno de superficie de la hepatitis B, también se les permitió participar; a estos pacientes se les debe hacer seguimiento de la expresión del ADN del virus de la hepatitis B (VHB). Si se detecta ADN del VHB, se debe consultar con un hepatólogo para determinar si está justificada la interrupción del tratamiento.

Vacunación

No se dispone de datos sobre la respuesta a la vacunación con vacunas vivas atenuadas o inactivadas en pacientes en tratamiento con baricitinib. No se recomienda el uso de vacunas vivas atenuadas durante el tratamiento con Olumianttm o inmediatamente antes de comenzar el mismo. En el caso de que se considere la vacunación contra varicela-zóster antes de comenzar el tratamiento con Olumianttm, se deben seguir las guías internacionales sobre la vacunación en pacientes con artritis reumatoidea.

Lípidos

En pacientes tratados con baricitinib se reportaron aumentos en los niveles de lípidos en sangre dependientes de la dosis en comparación con placebo.

Los aumentos en el nivel de colesterol LDL disminuyeron hasta niveles previos al tratamiento en respuesta a la terapia con estatinas. Los niveles de lípidos se deben evaluar aproximadamente 12 semanas después de iniciar el tratamiento con Olumiantm y posteriormente los pacientes deben ser tratados de acuerdo a las guías clínicas internacionales de tratamiento de hiperlipidemia. No se ha determinado el efecto de estas elevaciones en los niveles de lípidos sobre la morbilidad cardiovascular.

Elevaciones de las transaminasas hepáticas

En menos del 1% de los pacientes de los ensayos clínicos se reportaron aumentos en la alanina transaminasa (ALT) y en la aspartato transaminasa (AST) ≥ 5 y ≥ 10 x límite superior normal (LSN). En pacientes naïve, la combinación con metotrexato tuvo como resultado un aumento de la frecuencia en las elevaciones de transaminasas hepáticas en comparación con la monoterapia con baricitinib. Si se observan aumentos de ALT o AST durante el control rutinario del paciente y se sospecha daño hepático inducido por medicamentos, se debe interrumpir temporalmente el tratamiento con Olumiantm hasta que este diagnóstico se excluya.

Neoplasias malignas

El riesgo de neoplasias malignas incluyendo linfoma se incrementa en pacientes con artritis reumatoidea. Los medicamentos inmunomoduladores pueden aumentar el riesgo de neoplasias malignas incluyendo linfoma. Los datos clínicos son insuficientes para evaluar la incidencia potencial de neoplasias malignas tras la exposición a baricitinib. Las evaluaciones de seguridad a largo plazo están en curso.

Monitoreo de laboratorio

Tabla 4. Mediciones de laboratorio y guía de monitoreo

Medición de laboratorio	Acción	Guía de monitoreo
Niveles de lípidos	Los pacientes deben ser tratados de acuerdo a las guías clínicas internacionales de tratamiento de hiperlipidemia	12 semanas después de iniciar el tratamiento y posteriormente de acuerdo a las guías clínicas internacionales de tratamiento de hiperlipidemia
Recuento Absoluto de Neutrófilos	El tratamiento se debe interrumpir si el RAN es $< 1 \times 10^9$	Antes de iniciar el tratamiento y posteriormente de acuerdo al

(RAN)	células/L y se puede reanudar una vez que el RAN vuelva a estar por encima de este valor	control rutinario del paciente
Recuento Absoluto de Linfocitos (RAL)	El tratamiento se debe interrumpir si el RAL es $< 0,5 \times 10^9$ células/L y se puede reanudar una vez que el RAL vuelva a estar por encima de este valor	
Hemoglobina (Hb)	El tratamiento se debe interrumpir si la Hb es < 8 g/dL y se puede reanudar una vez que la Hb vuelva a estar por encima de este valor	
Transaminasas hepáticas	El tratamiento se debe interrumpir temporalmente si se sospecha daño hepático inducido por medicamentos	

Medicamentos inmunosupresores

No se recomienda la combinación con DMARD biológicos u otros inhibidores de la Janus quinasa (JAK), dado que no se puede excluir un riesgo de inmunosupresión aditiva. Los datos sobre el uso de baricitinib con medicamentos inmunosupresores potentes son limitados (por ejemplo, azatioprina, tacrolimus, ciclosporina) y se debe tener precaución cuando se utilicen tales combinaciones.

Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

La vía JAK/STAT ha mostrado estar involucrada en la adhesión y polaridad celular, lo que puede afectar al desarrollo embrionario temprano. No hay datos suficientes acerca del uso de baricitinib en mujeres embarazadas. Los estudios en animales han mostrado toxicidad para la reproducción. Baricitinib fue teratogénico en ratas y conejos. Los estudios en animales indican que baricitinib puede producir un efecto adverso sobre el desarrollo óseo in utero a dosis elevadas.

Olumiant™ está contraindicado durante el embarazo. Las mujeres en edad fértil tienen que utilizar un anticonceptivo eficaz durante y por lo menos 1 semana después del tratamiento. Si una paciente se queda embarazada

durante el tratamiento con Olumiantm se debe informar a los padres del riesgo potencial para el feto.

Lactancia

Se desconoce si baricitinib/sus metabolitos se excretan en la leche humana. Los datos farmacodinámicos/toxicológicos disponibles en animales han mostrado la excreción de baricitinib en la leche.

No se puede excluir un riesgo para los recién nacidos/lactantes, y Olumiantm no se debe utilizar durante la lactancia. Se debe tomar una decisión sobre si interrumpir la lactancia o interrumpir el tratamiento con Olumiantm teniendo en cuenta el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio del tratamiento para la mujer.

Fertilidad

Los estudios en animales sugieren que el tratamiento con baricitinib tiene el potencial de disminuir la fertilidad femenina durante el tratamiento, pero no hubo efecto sobre la espermatogénesis masculina.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

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

Reacciones adversas: Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas al medicamento (RAM) reportadas con más frecuencia que ocurrieron en $\geq 2\%$ de los pacientes tratados con Olumiantm en monoterapia o en combinación con DMARD sintéticos convencionales fueron aumento del colesterol LDL (33,6%), infecciones del tracto respiratorio superior (14,7%) y náuseas (2,8%). Las infecciones reportadas con el tratamiento con Olumiantm incluyeron herpes zóster.

Tabla de reacciones adversas

Un total de 3.464 pacientes fueron tratados con Olumiantm en ensayos clínicos en artritis reumatoidea, lo que representa 4.214 pacientes-año de exposición. De estos, 2.166 pacientes con artritis reumatoidea estuvieron expuestos a Olumiantm durante al menos un año. Se integraron seis ensayos controlados con placebo (997 pacientes recibieron 4 mg una vez al día y 1.070 pacientes recibieron placebo) con el fin de evaluar la seguridad de Olumiantm en comparación con placebo durante un periodo de hasta 16 semanas después de iniciar el tratamiento.

Tabla 5. Reacciones Adversas

Frecuencia estimada: Muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$).

Sistema de clasificación de órganos	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes
Infecciones e infestaciones	Infecciones del tracto respiratorio superior ^a	Herpes zóster Herpes simple ^b Gastroenteritis Infecciones del tracto urinario	
Trastornos de la sangre y del sistema linfático		Trombocitosis >600 x 10 ⁹ células/L ^c	Neutropenia <1 x 10 ⁹ células/L ^c
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Hipercolesterolemia ^c		Hipertrigliceridemia ^c
Trastornos gastrointestinales		Náuseas	
Trastornos hepatobiliares		Aumento de ALT ≥ 3 x LSN ^c	Aumento de AST ≥ 3 x LSN ^c
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo			Acné
Investigaciones			Aumento de peso Aumento de creatina fosfoquinasa >5 x LSN ^c

a Término combinado (sinusitis aguda, epiglotitis, laringitis, nasofaringitis, dolor orofaríngeo, faringitis, faringoamigdalitis, rinitis, sinusitis, amigdalitis, traqueítis, infección del tracto respiratorio superior).

b Término combinado (eccema herpético, herpes simple, herpes simple oftálmico, herpes oral).

c Incluye cambios detectados durante el monitoreo de laboratorio.

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Náuseas

En pacientes naïve, a lo largo de 52 semanas, la frecuencia de náuseas fue mayor para el tratamiento en combinación de metotrexato y Olumianttm (9,3%) en comparación con metotrexato solo (6,2%) u Olumianttm solo (4,4%).

Las náuseas fueron más frecuentes durante las primeras 2 semanas de tratamiento.

Infecciones

En ensayos controlados de hasta 16 semanas, la tasa de incidencia de todas las infecciones (tasa de pacientes con acontecimientos ≥ 1 por 100 pacientes-año de exposición) fue de 101 con Olumianttm en comparación con 83 en el grupo placebo. La mayoría de las infecciones fueron de severidad leve a moderada. En ensayos que incluyeron ambas dosis, se reportaron infecciones en el 31,9%, 28,8% y 24,1% de los pacientes hasta las 16 semanas en los grupos de 4 mg, 2 mg y placebo, respectivamente. Las tasas de reporte para Olumianttm en comparación con placebo para las RAM relacionadas con infección fueron: infecciones del tracto respiratorio superior (14,7% vs. 11,7%), infecciones del tracto urinario (3,4% vs. 2,7%), gastroenteritis (1,6% vs. 0,8%), herpes simple (1,8% vs. 0,7%) y herpes zóster (1,4% vs. 0,4%). En pacientes naïve, hasta las 52 semanas, la frecuencia de infecciones del tracto respiratorio superior fue mayor para el tratamiento de combinación de metotrexato y Olumianttm (26,0%) en comparación con metotrexato solo (22,9%) u Olumianttm solo (22,0%). La tasa de infecciones serias con Olumianttm (1,1%) fue similar a placebo (1,2%). Para OLUMIANTTM, las infecciones serias más frecuentes fueron herpes zóster y celulitis. La tasa de infecciones serias permaneció estable durante la exposición a largo plazo. La tasa de incidencia global de infecciones serias en el programa de ensayos clínicos fue de 3,2 por 100 pacientes-año.

Elevaciones de las transaminasas hepáticas

En ensayos controlados hasta por 16 semanas, se observaron aumentos en la alanina transaminasa (ALT) y en la aspartato transaminasa (AST) $\geq 3 \times$ límite superior normal (LSN) en 1,4% y 0,8% de los pacientes tratados con OLUMIANTTM en comparación con 1,0% y 0,8% respectivamente de los pacientes tratados con placebo. La mayoría de los casos de elevaciones de las transaminasas hepáticas fueron asintomáticos y transitorios.

En pacientes naïve, la combinación de Olumianttm con medicamentos potencialmente hepatotóxicos, tales como metotrexato, tuvo como resultado un aumento en la frecuencia de estas elevaciones. Hasta por 52 semanas, la frecuencia de las elevaciones de ALT y AST $\geq 3 \times$ LSN fue mayor para el tratamiento de combinación de metotrexato y Olumianttm (7,5% y 3,8%) en comparación con metotrexato solo (2,9% y 0,5%) u Olumianttm solo (1,9% y 1,3%).

El patrón y la incidencia de elevación en ALT/AST permanecieron estables a lo largo del tiempo incluyendo en el estudio de extensión a largo plazo.

Elevaciones de lípidos

El tratamiento con baricitinib se asoció con aumentos dependientes de la dosis en los niveles de lípidos incluyendo colesterol total, triglicéridos, colesterol LDL y colesterol HDL. No hubo ningún cambio en el cociente LDL/HDL. Las elevaciones se observaron a las 12 semanas y se mantuvieron estables a partir de entonces en valores más altos que los valores basales, incluido en el estudio de extensión a largo plazo. En ensayos controlados hasta por 16 semanas, se observaron las siguientes tasas para Olumianttm vs. placebo:

- Colesterol total aumentado $\geq 5,17$ mmol/L: 49,1% vs. 15,8%, respectivamente
- Colesterol LDL aumentado $\geq 3,36$ mmol/L: 33,6% vs. 10,3%, respectivamente
- Colesterol HDL aumentado $\geq 1,55$ mmol/L: 42,7% vs. 13,8%, respectivamente
- Triglicéridos aumentados $\geq 5,65$ mmol/L: 0,4% vs. 0,5%, respectivamente

En ensayos que incluyeron ambas dosis se observó una relación con la dosis en el aumento del colesterol total $\geq 5,17$ mmol/L, reportado en 48,8%, 34,7% y 17,8% de los pacientes hasta por 16 semanas, en los grupos que recibieron 4 mg, 2 mg y placebo, respectivamente.

Las elevaciones en el colesterol LDL disminuyeron a los niveles previos al tratamiento en respuesta a la terapia con estatinas.

Creatina fosfoquinasa (CPK, por sus siglas en inglés)

En ensayos controlados hasta por 16 semanas fueron frecuentes los aumentos en los valores de CPK. Se produjeron aumentos significativos (> 5 x LSN) en el 0,8% de los pacientes tratados con Olumianttm y en el 0,3% de los pacientes tratados con placebo. Se observó una relación con la dosis en las elevaciones de CPK ≥ 5 x LSN en el 1,5%, 0,8% y 0,6% de los pacientes a las 16 semanas en los grupos que recibieron 4 mg, 2 mg y placebo, respectivamente. La mayoría de los casos fueron transitorios y no precisaron la interrupción del tratamiento. En los ensayos clínicos no hubo casos confirmados de rabdomiolisis. Se observaron elevaciones de CPK a

las 4 semanas y después permanecieron estables en un valor más alto que el basal, incluso en el estudio de extensión a largo plazo.

Neutropenia

En ensayos controlados hasta por 16 semanas, se produjeron descensos en los recuentos de neutrófilos por debajo de 1×10^9 células/L en el 0,3% de los pacientes tratados con Olumiant™ en comparación con el 0% de los pacientes tratados con placebo. No hubo una relación clara entre los descensos de recuentos de neutrófilos y la aparición de infecciones serias. Sin embargo, en los ensayos clínicos, el tratamiento se interrumpió en los casos en los que se presentase un $RAN < 1 \times 10^9$ células/L. El patrón y la incidencia de los descensos en los recuentos de neutrófilos permanecieron estables en un valor inferior al valor basal a lo largo del tiempo incluso en el estudio de extensión a largo plazo.

Trombocitosis

En ensayos controlados hasta por 16 semanas, se produjeron aumentos en los recuentos de plaquetas por encima de 600×10^9 células/L en el 2,0% de los pacientes tratados con 4 mg de Olumiant™ y en el 1,1% de los pacientes tratados con placebo. No se observó asociación entre el aumento de los recuentos de plaquetas y los acontecimientos adversos de naturaleza trombótica. El patrón y la incidencia de aumentos en los recuentos de plaquetas permanecieron estables en un valor más alto que el basal a lo largo del tiempo incluso en el estudio de extensión a largo plazo.

Reporte de sospechas de reacciones adversas

Es importante reportar la sospecha de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continua de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a reportar las sospechas de reacciones adversas.

Interacciones: Interacciones farmacodinámicas

Medicamentos inmunosupresores:

No se ha estudiado la combinación con DMARD biológicos u otros inhibidores de la JAK. El uso de baricitinib con medicamentos inmunosupresores potentes tales como azatioprina, tacrolimus o ciclosporina estuvo limitado en los ensayos clínicos de baricitinib, y no se puede excluir un riesgo de inmunosupresión aditiva.

Potencial de otros medicamentos para afectar la farmacocinética de baricitinib

Transportadores

In vitro, baricitinib es un sustrato del transportador de aniones orgánicos (OAT)3, la glicoproteína-P (Pgp), la proteína de resistencia de cáncer de mama (BCRP) y la proteína de extrusión de multifármacos y toxinas (MATE)2-K. En un estudio de farmacología clínica, la dosificación de probenecid (un inhibidor de OAT3 con un fuerte potencial de inhibición) tuvo como resultado un aumento de aproximadamente 2 veces en el AUC(0-∞) de baricitinib sin cambio en su t_{max} o C_{max} . En consecuencia, la dosis recomendada en pacientes que toman inhibidores de OAT3 con un fuerte potencial inhibidor, tales como probenecid, es de 2 mg una vez al día. No se han llevado a cabo estudios de farmacología clínica con inhibidores de OAT3 con menor potencial inhibidor. El profármaco leflunomida se transforma rápidamente en teriflunomida, que es un inhibidor de OAT3 débil y por tanto puede conducir a un aumento en la exposición a baricitinib. Dado que no se han realizado ensayos específicos de interacciones, se debe tener precaución cuando se administren leflunomida o teriflunomida de forma concomitante con baricitinib. El uso concomitante de los inhibidores de OAT3 ibuprofeno y diclofenaco puede conducir a un aumento en la exposición a baricitinib, sin embargo su potencial inhibidor de OAT3 es menor comparado con probenecid así que no se espera una interacción clínicamente relevante. La administración conjunta de baricitinib con ciclosporina (inhibidor de Pgp/BCRP) o metotrexato (sustrato de varios transportadores incluyendo OATP1B1, OAT1, OAT3, BCRP, MRP2, MRP3 y MRP4) no tuvo efectos clínicamente significativos sobre la exposición a baricitinib.

Enzimas del citocromo P450

In vitro, baricitinib es un sustrato de la enzima (CYP)3A4 del citocromo P450, aunque menos del 10% de la dosis se metaboliza mediante oxidación. No hubo efecto clínicamente significativo sobre la farmacocinética de baricitinib en ensayos clínicos farmacológicos cuando se administró de forma conjunta baricitinib con ketoconazol (un potente inhibidor de CYP3A). La administración conjunta de baricitinib con fluconazol (inhibidor moderado de CYP3A/CYP2C19/CYP2C9) o rifampicina (potente inductor de CYP3A) no supuso cambios clínicamente significativos en la exposición a baricitinib.

Agentes modificadores del pH gástrico

La elevación del pH gástrico con omeprazol no tuvo efecto clínicamente significativo sobre la exposición a baricitinib.

Potencial de baricitinib para afectar a la farmacocinética de otros medicamentos

Transportadores

In vitro, baricitinib inhibió a OAT1, OAT3, al transportador de cationes orgánicos (OCT) 1, OCT2, OATP1B3, BCRP y MATE1 y MATE2-K. Es poco probable que se produzcan cambios clínicamente significativos en la farmacocinética de medicamentos que son sustratos de estos transportadores, a excepción de los sustratos de OCT1. No se puede descartar que baricitinib sea un inhibidor de OCT1 clínicamente relevante, sin embargo, actualmente no existen sustratos selectivos de OCT1 conocidos para los cuales se puedan predecir interacciones clínicamente significativas. En estudios de farmacología clínica no hubo efectos clínicamente significativos sobre la exposición cuando se administró baricitinib con digoxina (sustrato de Pgp) o metotrexato (sustrato de varios transportadores) de forma conjunta.

Enzimas del citocromo P450

En estudios de farmacología clínica, la administración conjunta de baricitinib con los sustratos de CYP3A simvastatina, etinilestradiol o levonorgestrel no supuso cambios clínicamente significativos en la farmacocinética de estos medicamentos.

Vía de administración: Oral

Dosificación y Grupo etario: El tratamiento debe ser iniciado por médicos con experiencia en el diagnóstico y el tratamiento de la artritis reumatoidea.

Posología

La dosis recomendada de Olumianttm es de 4 mg una vez al día. Una dosis de 2 mg una vez al día es apropiada para pacientes ≥ 75 años de edad y puede ser apropiada para pacientes con antecedentes de infecciones crónicas o recurrentes. También se puede considerar la administración de una dosis de 2 mg una vez al día en pacientes que hayan alcanzado un control sostenido de la actividad de la enfermedad con 4 mg una vez al día y que sean elegibles para una disminución progresiva de la dosis.

El tratamiento no se debe iniciar en pacientes con un recuento absoluto de linfocitos (RAL) menor de $0,5 \times 10^9$ células/L, un recuento absoluto de neutrófilos (RAN) menor de 1×10^9 células/L, o que tengan un valor de hemoglobina menor de 8 g/dL. El tratamiento se puede iniciar una vez que los valores hayan aumentado por encima de estos límites.

Insuficiencia renal

La dosis recomendada es de 2 mg una vez al día en pacientes con depuración de creatinina entre 30 y 60 mL/min. No se recomienda el uso de Olumianttm en pacientes con depuración de creatinina <30 mL/min.

Insuficiencia hepática

No se requiere un ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada. No se recomienda el uso de Olumianttm en pacientes con insuficiencia hepática severa.

Administración conjunta con inhibidores del OAT3

En pacientes que toman inhibidores del Transportador de Aniones Orgánicos 3 (OAT3, por sus siglas en inglés) con un fuerte potencial inhibidor, tales como probenecid, la dosis recomendada es de 2 mg una vez al día.

Pacientes de edad avanzada

La experiencia clínica en pacientes ≥ 75 años es muy limitada y en estos pacientes es apropiada una dosis de inicio de 2 mg.

Población pediátrica

No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia de Olumianttm en niños y adolescentes de 0 a 18 años. No se dispone de datos.

Modo de administración

Vía oral.

Olumiant se debe tomar una vez al día con o sin alimentos y se puede tomar en cualquier momento del día

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Norma farmacológica: 5.2.0.0.N10

La Sala recomienda negar el inserto y la información para prescribir ya que no se ajusta a la indicación del presente concepto

Finalmente, en cuanto al plan de gestión de riesgos la Sala considera que el interesado presentó respuesta satisfactoria al requerimiento.

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.

3.1.1.8 GENVOYA

Expediente : 20111795
Radicado : 2016090988 / 2016186288 / 2017059211
Fecha : 28/04/2017
Interesado : Stendhal Colombia S.A.S.
Fabricante : Patheon Inc.

Composición:

Cada tableta recubierta contiene 150 mg de elvitegravir, 150 mg de cobicistat, 200 mg de emtricitabina y tenofovir alafenamida fumarato equivalente a 10 mg de tenofovir alafenamida.

Forma farmacéutica: Tabletas Recubiertas

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora recurso de reposición contra la resolución No. 2017014407, por medio de la cual se aprueba la información farmacológica del producto de la referencia con el fin de solicitar:

1. Se pronuncie sobre la declaración del principio activo Tenofovir Alafenamida (TAF) como nueva entidad química.
2. Al momento de emitir el pronunciamiento sobre la declaración del principio activo Tenofovir Alafenamida (TAF) como nueva entidad química, tener presente el derecho constitucional del debido proceso,

de tal manera que se tenga la posibilidad de exponer los argumentos por los cuales considera que se debe declarar el principio activo Tenofovir Alafenamida (TAF) como nueva entidad química y en caso de que la decisión sea negativa, tener el derecho de controvertir la misma.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora no recomienda declarar como nueva entidad química al principio activo tenofovir alafenamida (TAF) ya que según lo establecido en el Decreto 2085 de 2002 no se considerará nueva entidad química modificaciones que impliquen cambios en la farmacocinética

3.1.2. MODIFICACIÓN DE INDICACIONES

3.1.2.1 NEOQUIPENYL®

Expediente : 57641
Radicado : 2017059337
Fecha : 28/04/2017
Interesado : Sanofi Aventis de Colombia S.A.

Composición: Cada tableta contiene Primaquina Fosfato 26.3 mg, equivalente a Primaquina Base 15 mg

Forma farmacéutica: Tableta

Indicaciones: Antipaludico, antimalarico, uso específico en casos de plasmodium vivax como preventivo de recidias.

Contraindicaciones:

- Hipersensibilidad a la primaquina.
- Deficiencia severa de g6pd
- Embarazo.
- No debe administrarse conjuntamente con quinacrina por incrementarse los riesgos de toxicidad.

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.
- Información para prescribir Versión: CCDS v3.0 LRC 23 Junio 2.016.
Revisión Febrero 2017

Nuevas indicaciones:

Antipalúdico. Antimalárico indicado para la cura radical de malaria por Plasmodium vivax y Plasmodium Ovale (prevención de recidivas).

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

Nuevas indicaciones:

Antipalúdico. Antimalárico indicado para la cura radical de malaria por Plasmodium vivax y Plasmodium Ovale (prevención de recidivas).

Adicionalmente, la Sala considera que el interesado debe mejorar la redacción en cuanto a la información contenida en la información para prescribir, que permita dar claridad en aspectos como: frecuencia de reacciones adversas y en el ítem de intoxicación existen errores de traducción cuando dicen manejo de la intoxicación, ya que en lugar de decir la administración debe incluir intentos apropiados debería decir el manejo debe incluir intentos apropiados.

3.1.2.2 PROZAC ® 20 mg CÁPSULAS

Expediente : 29593
Radicado : 2017132008
Fecha : 13/09/2017
Interesado : Eli Lilly Interamerica Inc

Composición: Cada capsula dura contiene 20mg de Fluoxetina

Forma farmacéutica: Capsula dura

Indicaciones: Antidepresivo, desordenes obsesivo compulsivos y bulimia. Desorden disforico premenstrual.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al medicamento. No utilizar en menores de 18 años. Embarazo y lactancia: algunos estudios epidemiológicos sugieren un aumento del riesgo de defectos cardiovasculares asociados con el uso de fluoxetina durante el primer semestre. El mecanismo es desconocido. En general, los datos sugieren que el riesgo de tener un bebé con un defecto cardiovascular después de la exposición materna con fluoxetina.

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

- Modificación de dosificación.
- Modificación de indicaciones.
- Modificación de contraindicaciones, precauciones y advertencias.
- Inserto versión CDS09AGO13 PTC v5.0 (20Jun17)
- Información para prescribir versión CDS09AGO13 PTC v5.0 (20Jun17)

Nueva dosificación:
Posología y modo de administración

Posología

Adultos

Episodios depresivos mayores

Adultos y pacientes de edad avanzada: La dosis recomendada es de 20 mg diarios. La posología se debe revisar y ajustar en caso necesario en las 3 a 4 semanas siguientes al inicio del tratamiento, y posteriormente de la forma que clínicamente se considere adecuada. Aunque a dosis más altas puede existir un incremento potencial de reacciones adversas, en algunos pacientes con una respuesta insuficiente a la dosis de 20 mg, se puede incrementar dicha dosis de forma gradual hasta un máximo de 60 mg. Se debe realizar el ajuste de la dosis cuidadosamente y de manera individual, para mantener a los pacientes con la menor dosis efectiva.

Los pacientes con depresión deben tratarse durante un periodo de tiempo suficiente de al menos 6 meses para asegurar que estén libres de síntomas.

Trastorno obsesivo-compulsivo

Adultos y pacientes de edad avanzada: La dosis recomendada es de 20 mg diarios. Aunque a dosis más altas pueda existir un incremento potencial de reacciones adversas, en algunos pacientes, si tras dos semanas la respuesta a 20 mg es insuficiente, la dosis se puede incrementar gradualmente hasta un máximo de 60 mg.

Si no se observa mejoría dentro de las 10 semanas, se debe reconsiderar el tratamiento con fluoxetina.

Si se ha obtenido una buena respuesta terapéutica, se puede continuar el tratamiento con un ajuste individual de la dosis. El TOC es una enfermedad crónica, y mientras no existan estudios controlados para responder a la pregunta de cuánto tiempo debe mantenerse el tratamiento con fluoxetina, es razonable mantener el tratamiento más allá de 10 semanas en aquellos pacientes con respuesta. Los ajustes de la dosis deberán realizarse cuidadosamente y de manera individual, para mantener al paciente con la menor dosis efectiva. La necesidad del tratamiento se debe reevaluar periódicamente. Algunos especialistas abogan por la psicoterapia conductual concomitante en aquellos pacientes con buena respuesta farmacológica.

No se ha demostrado la eficacia a largo plazo (más de 24 semanas) en el TOC.

Bulimia nerviosa

Adultos y pacientes de edad avanzada: Se recomienda una dosis de 60 mg/día. No se ha demostrado la eficacia a largo plazo (más de 3 meses) en la bulimia nerviosa.

Todas las indicaciones

La dosis recomendada se puede aumentar o disminuir. No se han evaluado sistemáticamente dosis por encima de 80 mg/día.

Pacientes de edad avanzada

Se recomienda precaución al incrementar la posología y la dosis diaria generalmente no debe exceder de 40 mg. La dosis máxima recomendada es de 60 mg/día.

Disfunción hepática

Se debe considerar una dosis menor o menos frecuente (p.ej. 20 mg cada dos días) en pacientes con disfunción hepática, o en pacientes en los cuales la medicación concomitante pueda interactuar potencialmente con Prozac®.

Síntomas de retirada al interrumpir el tratamiento con Prozac®: Se debe evitar la interrupción abrupta del tratamiento. Cuando se interrumpe el tratamiento con Prozac® la dosis debe ser reducida gradualmente durante un periodo de cómo mínimo de una a dos semanas con el fin de reducir el riesgo de aparición de síntomas de retirada. Si tras reducir la dosis o la interrupción del tratamiento aparecieran síntomas intolerables, deberá considerarse el reanudar la dosis prescrita anteriormente. Posteriormente el médico podrá continuar disminuyendo la dosis, pero más gradualmente.

Forma de administración

Para administración oral.

Fluoxetina puede ser administrada en dosis únicas o fraccionadas, durante o entre las comidas.

Cuando se suspende la administración, el principio activo permanecerá en el organismo durante semanas. Esto debe tenerse en cuenta al iniciar o interrumpir el tratamiento

Nuevas indicaciones:

Adultos:

Episodio depresivo mayor.

Trastorno obsesivo-compulsivo.

Bulimia nerviosa: Prozac® está indicado como complemento a la psicoterapia para la reducción de los atracones y las purgas.

Nuevas contraindicaciones:

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes

Fluoxetina está contraindicada en combinación con inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAOs, por ejemplo, iproniazida).

Fluoxetina está contraindicada en combinación con metoprolol cuando se utiliza en insuficiencia cardíaca.

Nuevas precauciones y advertencias:

Población pediátrica - Niños y adolescentes menores de 18 años

Los comportamientos suicidas (intentos de suicidio e ideas de suicidio), y la hostilidad (predominantemente agresión, comportamiento de confrontación e irritación) fueron observados con más frecuencia en ensayos clínicos con niños y adolescentes tratados con antidepresivos frente a aquellos tratados con placebo. Además, existen datos limitados sobre los efectos a largo plazo en seguridad en

niños y adolescentes, incluyendo efectos en el crecimiento, la maduración sexual y el desarrollo cognitivo, emocional y conductual.

En un ensayo clínico de 19 semanas de duración se observó una disminución en la ganancia de altura y peso en niños y adolescentes tratados con fluoxetina. No se ha establecido si puede afectar en alcanzar la talla normal adulta. No se puede descartar la posibilidad de un retraso en la pubertad.

En ensayos clínicos pediátricos se notificaron con frecuencia manía e hipomanía.

Suicidio/pensamientos suicidas o empeoramiento clínico

La depresión está asociada con un riesgo incrementado de pensamientos suicidas, autolesión y suicidio (acontecimientos relacionados con el suicidio). Este riesgo persiste hasta que tiene lugar una remisión significativa. Puesto que dicha mejoría puede no tener lugar durante las primeras semanas o más de tratamiento, se debe hacer un cuidadoso seguimiento de los pacientes hasta que dicha mejoría se produzca. Según la experiencia clínica general el riesgo de suicidio puede aumentar en las primeras etapas de la recuperación.

Otras alteraciones psiquiátricas para las que se prescribe Prozac® pueden también asociarse con un mayor riesgo de acontecimientos relacionados con el suicidio. Además, estas enfermedades pueden ser comórbidas al trastorno depresivo mayor. Las mismas precauciones consideradas al tratar pacientes con trastorno depresivo mayor deben por tanto considerarse cuando se esté tratando a pacientes con otros trastornos psiquiátricos.

Se sabe que los pacientes con antecedentes de acontecimientos relacionados con el suicidio y aquéllos que presenten un grado significativo de ideación suicida antes de iniciar el tratamiento tienen un mayor riesgo de pensamientos o intentos suicidas, con lo cual debe hacerse un cuidadoso seguimiento durante el tratamiento. Un meta-análisis de ensayos clínicos controlados con placebo de medicamentos antidepresivos en pacientes adultos con trastornos psiquiátricos mostró un riesgo incrementado en el comportamiento suicida con antidepresivos comparado con placebo en pacientes menores de 25 años.

Una supervisión estrecha de los pacientes y en particular de aquellos que presentan alto riesgo, debe acompañarse a la terapia farmacológica especialmente en el inicio del tratamiento y durante posteriores cambios de dosis. Los pacientes (y los cuidadores de los pacientes) deben ser alertados de la necesidad de controlar cualquier empeoramiento clínico, comportamiento o

pensamientos suicidas y cambios inusuales del comportamiento y buscar inmediatamente asesoramiento médico si estos síntomas aparecen.

Efectos cardiovasculares

Se han notificado durante el periodo post-comercialización casos de prolongación del intervalo QT y arritmias ventriculares incluyendo torsades de pointes.

Fluoxetina se debe utilizar con precaución en pacientes con enfermedades como el síndrome de QT largo congénito, antecedentes familiares de prolongación del QT u otras condiciones clínicas que predisponen a las arritmias (por ejemplo, hipopotasemia, hipomagnesemia, bradicardia, infarto agudo de miocardio o insuficiencia cardíaca descompensada) o aumento de la exposición a fluoxetina (por ejemplo, disfunción hepática), o uso concomitante con medicamentos que se sabe que inducen la prolongación del intervalo QT y/o torsades de pointes.

Si se tratan pacientes con enfermedad cardíaca estable, se debe considerar antes de iniciar el tratamiento una revisión electrocardiográfica.

Si aparecen signos de arritmia cardíaca durante el tratamiento con fluoxetina, el tratamiento debe suspenderse y debe realizarse un electrocardiograma.

Inhibidores de la monoaminooxidasa (por ejemplo, iproniazida)

Se han comunicado algunos casos de reacciones adversas graves y a veces mortales de pacientes en tratamiento con ISRS en combinación con un inhibidor de la monoaminooxidasa (IMAO).

Estos casos presentaron características semejantes al síndrome serotoninérgico (el cual puede confundirse con (o ser diagnosticado como) síndrome neuroléptico maligno). Ciproheptadina o dantroleno pueden ser de utilidad en los pacientes que experimenten estas reacciones. Los síntomas de una interacción de un medicamento con un IMAO incluyen: hipertermia, rigidez, mioclonia, inestabilidad autonómica con posibles fluctuaciones rápidas de los signos vitales, cambios en el estado mental que incluyen confusión, irritabilidad y agitación extrema que puede evolucionar hasta delirium o coma.

Por lo tanto, fluoxetina está contraindicada en combinación con un IMAO (. Debido a que el efecto de este último se mantiene durante dos semanas, el tratamiento con fluoxetina debe comenzarse 2 semanas tras la interrupción de un IMAO. Asimismo, deben transcurrir al menos 5 semanas desde la interrupción del tratamiento con fluoxetina antes de iniciar un tratamiento con un IMAO.

Síndrome serotoninérgico o acontecimientos del tipo síndrome neuroléptico maligno

En raras ocasiones, se ha notificado el desarrollo del síndrome serotoninérgico o acontecimientos del tipo síndrome neuroléptico maligno asociados al tratamiento con fluoxetina, particularmente cuando se administran en asociación con otros medicamentos serotoninérgicos (entre otros L-triptófano) y/o neurolépticos. Dado que estos síndromes pueden dar lugar a situaciones que amenazan potencialmente la vida, se debe interrumpir el tratamiento con fluoxetina si aparecen estas reacciones (caracterizadas por grupos de síntomas como hipertermia, rigidez, mioclonia, inestabilidad autonómica con posibles fluctuaciones rápidas de los signos vitales, cambios en el estado mental que incluye confusión, irritabilidad y agitación extrema evolucionando hasta delirium y coma) y se debe iniciar un tratamiento sintomático de sostén.

Manía

Los antidepresivos se deben utilizar con precaución en pacientes con historial de manía/hipomanía. Como con otros antidepresivos, el tratamiento con fluoxetina se debe interrumpir en cualquier paciente que esté iniciando una fase maniaca.

Hemorragia

Ha habido casos de hemorragia cutánea tipo equimosis y púrpura con ISRS. La equimosis se ha comunicado como acontecimiento infrecuente durante el tratamiento con fluoxetina. Se han comunicado raramente otras manifestaciones hemorrágicas (p. ej. hemorragias ginecológicas, hemorragia gastrointestinal y otras hemorragias cutáneas o mucosas). Se recomienda precaución en pacientes en tratamiento con ISRS particularmente en uso concomitante con anticoagulantes orales, medicamentos que se saben que afectan a la función plaquetaria (p. ej. antipsicóticos atípicos tales como clozapina, fenotiazinas, la mayoría de antidepresivos tricíclicos, aspirina, AINES) u otros medicamentos que pueden incrementar el riesgo de hemorragia, así como en pacientes con un historial de trastornos hemorrágicos.

Convulsiones

Las convulsiones son un riesgo potencial de los medicamentos antidepresivos. Por lo tanto, como con otros antidepresivos, fluoxetina se debe introducir con precaución en pacientes con historial de convulsiones. El tratamiento se debe interrumpir en cualquier paciente que desarrolle convulsiones o que experimente un incremento en la frecuencia de las convulsiones. Fluoxetina se debe evitar en pacientes con trastornos convulsivos inestables/epilepsia y debe realizarse un estrecho seguimiento en aquellos pacientes con epilepsia controlada.

Terapia electroconvulsiva (TEC)

Se han comunicado raramente casos de convulsiones prolongadas en pacientes en tratamiento con fluoxetina que recibieron tratamiento con TEC, por ello se recomienda precaución.

Tamoxifeno

Fluoxetina es un inhibidor potente de CYP2D6 y puede dar lugar a concentraciones reducidas de endoxifeno, uno de los metabolitos activos más importantes de tamoxifeno. Por lo tanto, debe evitarse la administración de fluoxetina durante el tratamiento con tamoxifeno siempre que sea posible.

Acatisia/Inquietud psicomotora

El uso de fluoxetina se ha asociado con el desarrollo de acatisia, caracterizada por una inquietud subjetivamente desagradable o preocupante, y por la necesidad de movimiento, a menudo acompañada por la incapacidad de permanecer sentado o estar quieto. Esto es más probable que se produzca en las primeras semanas de tratamiento. En aquellos pacientes que desarrollan esta sintomatología, el aumento de la dosis puede ser perjudicial.

Diabetes

En pacientes con diabetes, el tratamiento con un ISRS puede alterar el control glucémico. Ha aparecido hipoglucemia durante el tratamiento con fluoxetina y se ha desarrollado hiperglucemia al interrumpir el tratamiento. Puede ser necesario el ajuste de dosis de insulina y/o antidiabéticos orales.

Función hepática/renal

Fluoxetina es metabolizada en gran parte por el hígado y excretada por los riñones. Se recomienda una dosis más baja p. ej. dosis a días alternos en pacientes con disfunción hepática significativa. Cuando se administró fluoxetina 20 mg/día durante 2 meses, aquellos pacientes con insuficiencia renal grave (tasa de filtración glomerular < 10 mL/min) que necesitaban diálisis no mostraron diferencias en los niveles plasmáticos de fluoxetina o norfluoxetina comparados con pacientes control con una función renal normal.

Erupción cutánea y reacciones alérgicas

Se han comunicado casos de erupción cutánea, reacciones anafilactoides y reacciones sistémicas progresivas, en ocasiones graves (afectando a la piel, los riñones, el hígado, o los pulmones). Se debe interrumpir el tratamiento con

fluoxetina cuando aparezca una erupción cutánea u otra reacción alérgica para las cuales no se pueda encontrar otra etiología.

Pérdida de peso

Los pacientes en tratamiento con fluoxetina pueden experimentar pérdida de peso que normalmente es proporcional al peso basal.

Síntomas de retirada tras la interrupción del tratamiento con ISRS

Los síntomas de retirada cuando se interrumpe el tratamiento son frecuentes, especialmente cuando el tratamiento se interrumpe de forma abrupta. En los ensayos clínicos, los acontecimientos adversos observados al interrumpir el tratamiento tuvieron lugar en aproximadamente un 60% de los pacientes en ambos grupos, el de fluoxetina y el de placebo. De estos efectos adversos, el 17% del grupo de fluoxetina y el 12% del grupo de placebo fueron de índole grave.

El riesgo de aparición de los síntomas de retirada puede depender de varios factores, incluyendo la duración y dosis del tratamiento y del patrón de reducción de la dosis. Mareos, alteraciones sensoriales (incluyendo parestesia), trastornos del sueño (incluyendo insomnio y sueños intensos), astenia, agitación o ansiedad, náuseas y/o vómitos, temblores y dolor de cabeza son las reacciones más comúnmente notificadas. Generalmente estos síntomas son de naturaleza leve a moderada, sin embargo, en algunos pacientes pueden ser graves en cuanto a intensidad. Los síntomas de retirada suelen aparecer en los primeros días tras la discontinuación del tratamiento. Generalmente estos síntomas son autolimitados y suelen desaparecer en dos semanas, si bien en algunos pacientes pueden tener una duración más prolongada (2-3 meses o más). Se aconseja por lo tanto que la dosis de Prozac® se disminuya gradualmente a lo largo de un periodo de como mínimo de una a dos semanas cuando se interrumpa el tratamiento, de acuerdo con las necesidades del paciente.

Midriasis

Se han descrito casos de midriasis en asociación con fluoxetina, por lo que se debe tener especial cuidado cuando se prescriba fluoxetina a pacientes con presión intraocular elevada, o a pacientes con riesgo de glaucoma agudo de ángulo estrecho.

Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

Algunos estudios epidemiológicos sugieren un aumento del riesgo de defectos cardiovasculares asociados al uso de fluoxetina durante el primer trimestre de

embarazo. El mecanismo por el que se producen es desconocido. En general, los datos sugieren que el riesgo de que el neonato sufra un defecto cardiovascular tras la exposición materna a fluoxetina es del orden de 2/100 comparado con una tasa esperada para estos defectos en la población general de aproximadamente 1/100.

Datos epidemiológicos sugieren que el uso de los ISRS en el embarazo, especialmente en la etapa final del mismo, puede aumentar el riesgo de hipertensión pulmonar persistente en el neonato (HPPN). El riesgo observado fue de aproximadamente 5 casos por cada 1.000 embarazos. En la población general, ocurren 1 o 2 casos de HPPN por cada 1.000 nacimientos.

Fluoxetina no debe utilizarse durante el embarazo a menos que la situación clínica de la mujer requiera tratamiento con fluoxetina y justifique el riesgo potencial para el feto. Se debe evitar la interrupción abrupta del tratamiento durante el embarazo. Se debe tener precaución, si se utiliza fluoxetina durante el embarazo, especialmente durante la última etapa del embarazo o justo antes del parto ya que se han notificado algunos efectos en neonatos: irritabilidad, temblor, hipotonía, llanto persistente, dificultad para mamar o para dormir.

Estos síntomas pueden indicar tanto efectos serotoninérgicos como síndrome de retirada.

El inicio y la duración de estos síntomas puede estar relacionado con la larga vida media de la fluoxetina (4 a 6 días) y de su metabolito activo, norfluoxetina (4-16 días).

Lactancia

Se sabe que fluoxetina y su metabolito, norfluoxetina, se excretan en la leche materna. Se han comunicado reacciones adversas en lactantes alimentados con leche materna. Si el tratamiento con fluoxetina se considera necesario, se debe considerar la interrupción de la lactancia materna; no obstante, si se continúa con la lactancia, se debería prescribir la menor dosis efectiva de fluoxetina.

Fertilidad

Datos en animales han mostrado que fluoxetina puede afectar a la calidad del esperma.

Informes de casos en humanos con algunos ISRS han demostrado que un efecto en la calidad del esperma es reversible.

Hasta el momento no se ha observado impacto en la fertilidad humana.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de Prozac® sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante. Aunque se ha visto que fluoxetina no afecta el funcionamiento psicomotor en voluntarios sanos, cualquier psicofármaco puede alterar el juicio y/o ciertas habilidades. Se debe aconsejar a los pacientes que eviten conducir o manejar maquinaria peligrosa hasta que tengan una certeza razonable de que sus habilidades no se ven afectadas.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe justificar con evidencia técnico científica el retiro de la indicación “desorden disfórico premenstrual” dado que la misma fue solicita inicialmente con información que permitió su aprobación.

3.1.2.3 ZYTIGA® 250 mg TABLETAS

Expediente : 20036026
Radicado : 2017118006
Fecha : 17/08/2017
Interesado : Janssen Cilag S.A.

Composición: Cada Tableta contiene 250mg de Acetato de abiraterona

Forma farmacéutica: Tabletas

Indicaciones: Zytiga®, junto con prednisona o prednisolona, está indicado para: o el tratamiento de pacientes con cáncer de próstata metastásico resistente a la castración que no presenten síntomas o estos sean muy leves, tras no haber tenido éxito con el tratamiento de privación de andrógenos. O el tratamiento del cáncer metastásico de próstata avanzado (cáncer de próstata resistente a la castración) en pacientes que han recibido quimioterapia previa con un taxano.

Contraindicaciones: Embarazo. Precauciones y advertencias: hipertensión, hipocalcemia y retención de líquidos a causa de un exceso de mineralocorticoides. Hipersensibilidad al principio activo o a algunos de los excipientes

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

- Modificación de indicaciones.
- Información para prescribir versión Marzo 21 de 2017

Nuevas indicaciones:

Zytiga® en combinación con prednisona o prednisolona, está indicado para:

- El tratamiento de pacientes con cáncer de próstata metastásico resistente a la castración (mCRPC, por sus siglas en inglés) que sean asintomáticos o levemente sintomáticos, tras el fracaso con el tratamiento de privación de andrógenos.
- El tratamiento del cáncer de próstata metastásico avanzado (cáncer de próstata resistente a la castración) en pacientes que han recibido quimioterapia previa conteniendo un taxano.

Zytiga® está indicado en combinación con prednisona o prednisolona y con terapia de privación de andrógenos (ADT, por sus siglas en inglés) para el tratamiento de cáncer de próstata metastásico de alto riesgo sin tratamiento hormonal previo (mHNCP, por sus siglas en inglés) o para el tratamiento de cáncer de próstata metastásico sensible a hormonas (mHSPC, por sus siglas en inglés) de diagnosticado reciente de alto riesgo.

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

- **Modificación de indicaciones.**
- **Información para prescribir versión Marzo 21 de 2017**

Nuevas indicaciones:

Zytiga® en combinación con prednisona o prednisolona, está indicado para:

- **El tratamiento de pacientes con cáncer de próstata metastásico resistente a la castración (mCRPC, por sus siglas en inglés) que sean**

asintomáticos o levemente sintomáticos, tras el fracaso con el tratamiento de privación de andrógenos.

- El tratamiento del cáncer de próstata metastásico avanzado (cáncer de próstata resistente a la castración) en pacientes que han recibido quimioterapia previa conteniendo un taxano.

Zytiga® está indicado en combinación con prednisona o prednisolona y con terapia de privación de andrógenos (ADT, por sus siglas en inglés) para el tratamiento de cáncer de próstata metastásico de alto riesgo sin tratamiento hormonal previo (mHNCP, por sus siglas en inglés) o para el tratamiento de cáncer de próstata metastásico sensible a hormonas (mHSPC, por sus siglas en inglés) de diagnosticado reciente de alto riesgo.

3.1.2.4 XALKORI® 200 mg CÁPSULAS XALKORI® 250 mg CÁPSULAS

Expediente : 20083808
Radicado : 2016128105 / 2017117240 / 2016128107 / 2017149605
Fecha : 16/08/2017
Interesado : Pfizer S.A.S.

Composición:

Cada cápsula dura contiene 200 mg de Crizotinib
Cada cápsula dura contiene 250 mg de Crizotinib

Forma farmacéutica: Cápsulas dura

Indicaciones: Crizotinib está indicado para el tratamiento del cáncer de pulmón de células no pequeñas (nsccl, por sus siglas en inglés o cpcnp) avanzado, metastásico ALK (+) (quinasa del linfoma anaplásico), previamente tratado.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a crizotinib o a cualquiera de los excipientes.

Precauciones y advertencias: Hepatotoxicidad, enfermedad pulmonar intersticial (neumonitis), prolongación del intervalo QT, bradicardia, insuficiencia renal.

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta a los Auto No. 2017006584 y 2017011870 emitidos mediante Acta No. 27 de 2016, numeral 3.3.2, 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.
- Inserto versión 18.0
- Información para prescribir versión 18.0

Nuevas indicaciones:

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

Nuevas contraindicaciones:

Falla cardíaca

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

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

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada y dado que el interesado presenta respuesta satisfactoria al requerimiento emitido en el Acta No. 27 de 2016, numeral 3.3.2., la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar únicamente con la siguiente información:

Nuevas indicaciones:

Crizotinib está indicado para el tratamiento del Cáncer de Pulmón de Células No Pequeñas (NSCLC, por sus siglas en inglés o CPCNP) avanzado con estado funcional ECOG 0-2, metastásico ALK (+) (Quinasa del Linfoma Anaplásico).

Nuevas contraindicaciones:

Falla cardíaca

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

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

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

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

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

Así mismo, el interesado debe eliminar de los documentos presentados “XALKORI está indicado para el tratamiento de adultos con cáncer de pulmón no microcítico (CPNM) avanzado, positivo para ROS1.”, ya que no

allega estudios que sustenten adecuadamente dicha indicación y ajustarse a la indicación aprobada en el presente concepto.

3.1.2.5. BLEOMICINA POLVO LIOFILIZADO PARA INYECCION VIAL POR 15UI

Expediente : 20010927
Radicado : 2016164510 / 2017113759
Fecha : 10/08/2017
Interesado : AL Pharma S.A.

Composición: Cada vial contiene 15UI de Bleomicina sulfato equivalente a bleomicina.

Forma farmacéutica: Polvo liofilizado para reconstituir a una solución inyectable

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

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a la bleomicina, embarazo, grupos etéreos menores hasta cuando se demuestre su inocuidad. Reacciones de tipo anafiláctico concomitantes. Adminístrese con precaución en pacientes con alteraciones hepáticas, renales y pulmonares. Uso concomitante con otros antineoplásicos.

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2017005928, emitido mediante Acta No. 03 de 2017, numeral 3.3.1, con el fin de continuar con el proceso de aprobación de modificación de indicaciones para el producto de la referencia.

Nuevas indicaciones:

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

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora aplaza la emisión de éste concepto por cuanto requiere de mayor estudio

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

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

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

Forma farmacéutica: Tableta

Indicaciones: Coadyuvante en el tratamiento de tumores de trofoblasto, tumores testiculares, coriocarcinoma y mola hidatidiforme y en el tratamiento de la leucemia linfocítica aguda, linfoma y psoriasis. Artritis psoriática, y alternativo en artritis reumatoidea.

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

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

Adicionalmente presenta alcance adjuntando literatura médica.

Nuevas indicaciones:

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

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora aplaza la emisión de éste concepto por cuanto requiere de mayor estudio.

3.1.2.7. BLEOMICINA 15 UI

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

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

Forma farmacéutica: Polvo liofilizado

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

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

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

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

Nuevas indicaciones:

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

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora aplaza la emisión de éste concepto por cuanto requiere de mayor estudio.

3.2 MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS

3.2.1 MOLÉCULAS NUEVAS

3.2.1.1 REKOVELLE

Expediente : 20132233
Radicado : 2017118564
Fecha : 18/08/2017
Interesado : Laboratorios Biopas S.A

Composición: Cada mililitro de solución contiene 33.3 microgramos de folitropina delta*

Forma farmacéutica: Solución para inyección en cartuchos, diseñada para ser utilizada conjuntamente con la pluma para inyección Rekovelle.

Indicaciones: Estimulación ovárica controlada para el desarrollo de múltiples folículos en mujeres que se sometieron a técnicas de reproducción asistida (TRA) tales como fertilización in vitro (FIV) o ciclos de inyecciones intracitoplasmáticas de espermatozoides (ICSI, siglas en ingles).

Contraindicaciones: • Hipersensibilidad al principio activo o a cualquiera de los excipientes incluidos en la sección 6.1

- Tumores en el hipotálamo o en la glándula pituitaria
- Agrandamiento ovárico o quistes ováricos que no han sido originados por el síndrome de ovario poliquístico
- Hemorragias ginecológicas de etiología desconocida
- Carcinoma de ovario, útero o mama
- Embarazo y lactancia

Rekovelle no se debe utilizar si no se puede obtener una respuesta eficaz, como en el caso de:

- Falla ovárica prematura
- Malformaciones de los órganos sexuales incompatibles con el embarazo
- Tumores fibroides incompatibles con el embarazo

Rekovelle está contraindicado durante el embarazo y la lactancia

Precauciones y advertencias: Rekovelle contiene una sustancia gonadotrópica potente capaz de causar reacciones adversas leves a severas y debe prescribirse

únicamente por parte de médicos que estén bien familiarizados con los problemas de infertilidad y su tratamiento.

El tratamiento con gonadotropinas requiere de un compromiso de tiempo por parte de los médicos y los profesionales de la salud, al igual que de la disponibilidad de instalaciones adecuadas para la supervisión. El uso seguro y eficaz de Rekovelle requiere monitorización de la respuesta ovárica con ultrasonido, sea solo o en combinación con la medición de los niveles de estradiol en suero regularmente. La pauta posológica de Rekovelle se debe establecer de manera individual para cada paciente, para obtener una respuesta ovárica con un perfil de seguridad y de eficacia favorable. Puede existir variabilidad entre pacientes en la respuesta a la administración de FSH, la cual puede ser reducida en algunas pacientes y excesiva en otras.

Antes de comenzar con el tratamiento, deben evaluarse la infertilidad de la pareja y las contraindicaciones putativas para el embarazo. En especial, se deben examinar las pacientes para identificar hipotiroidismo e hiperprolactinemia, con el fin de administrar el tratamiento específico adecuado.

Las pacientes que se someten a estimulación del crecimiento folicular pueden experimentar agrandamiento ovárico, y pueden estar en riesgo de desarrollar síndrome de hiperestimulación ovárica. La adherencia a la dosis de Rekovelle y al esquema de administración, y la monitorización cuidadosa del tratamiento, minimizarán la incidencia de tales eventos.

Síndrome de hiperestimulación ovárica (SHO)

Se espera que haya un cierto grado de agrandamiento del ovario como efecto de la estimulación ovárica controlada. Se observa con mayor frecuencia en pacientes con síndrome ovárico poliquístico y normalmente remite sin el tratamiento. A diferencia de un agrandamiento ovárico sin complicaciones, el SHO es una afección que puede manifestarse con aumento en la severidad. Incluye el agrandamiento ovárico marcado, esteroides sexuales elevados en suero y un incremento en la permeabilidad vascular, las cual puede resultar en acumulación de fluidos en las cavidades peritoneal, pleural y, rara vez, pericárdica.

Es importante enfatizar la importancia del cuidado y de la monitorización frecuente del desarrollo folicular con el fin de reducir el riesgo de SHO. Los siguientes síntomas se pueden observar en casos graves de SHO: dolor abdominal, distensión y malestar abdominal, agrandamiento ovárico severo, aumento de

peso, disnea, oliguria y síntomas gastrointestinales, incluidos náusea, vómito y diarrea. La evaluación clínica puede revelar hipovolemia, hemoconcentración, desequilibrios de electrolitos, ascitis, hemoperitoneo, derrames pleurales, hidrotórax o distrés respiratorio agudo.

En muy raras ocasiones, el SHO severo puede complicarse con torsión ovárica o eventos tromboembólicos, tales como embolia pulmonar, accidente cerebrovascular isquémico o infarto al miocardio.

Rara vez, la respuesta ovárica excesiva al tratamiento con gonadotropinas da origen a un SHO, a menos que se administre hGC para inducir la maduración folicular final. Además, el síndrome se puede volver más grave y prolongarse más si se produce el embarazo. Por lo tanto, en caso de hiperestimulación ovárica, se recomienda suspender la hGC y aconsejar a la paciente que se abstenga de tener coito o que utilice métodos anticonceptivos de barrera por lo menos 4 días. Otras medidas a considerar para reducir el riesgo de SHO, incluyen la administración de un agonista de la GnRH, en vez de hGC, para activar la maduración folicular final. La administración de un agonista de la GnRH puede reducir, pero no eliminar, el riesgo de SHO y solo aplica para los ciclos con antagonista de la GnRH.

El SHO puede progresar rápidamente (entre 24 horas y varios días) hasta volverse un evento médico grave. A menudo sucede después de suspender el tratamiento hormonal. Además como consecuencia de los cambios hormonales durante el embarazo, es posible que ocurra un desarrollo tardío de SHO. Debido al riesgo de desarrollar SHO, las pacientes deben recibir seguimiento por al menos dos semanas después de inducir la maduración folicular final.

Eventos tromboembólicos

Las mujeres con enfermedades tromboembólicas recientes o en curso, o las mujeres con factores de riesgo generalmente reconocidos para eventos tromboembólicos, tales como antecedentes personales o familiares, obesidad grave (índice de masa corporal $> 30 \text{ kg/m}^2$) o trombofilia, pueden presentar un riesgo mayor de eventos tromboembólicos venosos o arteriales durante o después del tratamiento con gonadotropinas. El tratamiento con gonadotropinas puede aumentar aún más el riesgo de exacerbación o de incidencia de tales eventos. En estas mujeres, se deben sopesar los beneficios de la administración de gonadotropinas frente a los riesgos. Sin embargo, se debe tener en cuenta que el embarazo por sí solo, así como el SHO, también generan un aumento en el riesgo de eventos tromboembólicos.

Torsión ovárica

Se ha referido la incidencia de torsión ovárica durante los ciclos de TRA. Es posible que esté asociada con otros factores de riesgo, como SHO, embarazo, cirugía abdominal previa, antecedentes de torsión ovárica, quistes ováricos anteriores o presentes y ovarios poliquísticos. El daño a los ovarios causado por la reducción del suministro de sangre, puede minimizarse con un diagnóstico temprano y la detorsión inmediata.

Embarazo múltiple

El embarazo múltiple implica un aumento en el riesgo de desenlaces adversos durante los periodos perinatal y materno. En pacientes que se someten a procedimientos de TRA, el riesgo de embarazo múltiple está relacionado principalmente con el número de embriones reemplazados, la calidad de los mismos y la edad de la paciente, aunque, en raras ocasiones, se puede desarrollar un embarazo de gemelos a partir de transferencias de embriones únicos. Se debe advertir a las pacientes acerca del riesgo potencial de nacimientos múltiples antes de iniciar el tratamiento.

Pérdida del embarazo

La incidencia de la pérdida del embarazo por aborto espontáneo es mayor en pacientes que se someten a una estimulación ovárica controlada por TRA que en la concepción natural.

Embarazo ectópico

Las mujeres con antecedentes de enfermedad tubárica tienen un mayor riesgo de embarazo ectópico, sin importar si el embarazo se logra por concepción espontánea o mediante tratamientos de fertilidad. Se ha reportado que la prevalencia de embarazo ectópico después del TRA es mayor que en la población general.

Neoplasias del sistema reproductor

Existen reportes de neoplasias ováricas y de otras neoplasias del sistema reproductor, benignas y malignas, en mujeres que se han sometido a varios regímenes de tratamiento para la esterilidad. No se ha establecido todavía si el tratamiento con gonadotropinas aumenta el riesgo de este tipo de tumores en mujeres estériles.

Malformaciones congénitas

La prevalencia de malformaciones congénitas después de los TRA puede ser ligeramente mayor que en concepciones espontáneas. Se piensa que esto se

debe a las diferencias en las características de los padres (por ej., la edad de la madre, las características del espermatozoides) y del embarazo múltiple.

Otras condiciones médicas

Se deben evaluar las condiciones médicas que contraindican el embarazo antes de empezar el tratamiento con Rekovelle.

Contenido de sodio

Rekovelle contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por dosis, es decir, es esencialmente "libre de sodio".

Reacciones adversas: Las reacciones adversas que se han reportado con más frecuencia durante el tratamiento con Rekovelle en los estudios clínicos fundamentales (1,012 ciclos) son cefalea (4.2%), malestar pélvico (2.9%), síndrome de hiperestimulación ovárica (2.3%), dolor pélvico (1.6%), náuseas (1.4%), dolor en los anexos del útero (1.4%) y fatiga (1.2%).

En la siguiente tabla (Tabla 2) se muestran las reacciones adversas al medicamento en pacientes tratadas con Rekovelle en los estudios clínicos fundamentales según la clasificación por órganos y la frecuencia; frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$) y poco frecuentes ($\geq 1/1,000$ a $< 1/100$). Dentro de cada grupo de frecuencia, se presentan las reacciones adversas al medicamento en orden de gravedad decreciente:

Tabla 2 Reacciones adversas al medicamento en los estudios clínicos fundamentales

Clasificación por órganos y sistemas	Frecuente ($\geq 1/100$ a $< 1/10$)	Poco frecuente ($1/1,000$ a $< 1/100$)
Trastornos psiquiátricos		Cambios de humor
Trastornos del	Cefalea	Somnolencia
Trastornos gastrointestinales	Náuseas	Diarrea Vómitos Estreñimiento

Trastornos mamarios y del sistema reproductor	SHO Dolor pélvico Dolor en los anexos del útero	Hemorragia vaginal Dolor en las mamas Sensibilidad de las mamas
Trastornos generales y alteraciones en el sitio de	Fatiga	

El SHO es un riesgo intrínseco de la estimulación ovárica. Los síntomas gastrointestinales asociados con SHO incluyen dolor abdominal, malestar y distensión, náusea, vómito y diarrea. Se sabe que la torsión ovárica y los eventos tromboembólicos son complicaciones raras del tratamiento de estimulación ovárica. Interacciones: No se han llevado a cabo estudios de interacciones con Rekovelle.

Vía de administración: Rekovelle está destinada para su uso por vía subcutánea, preferiblemente en la pared abdominal. La primera inyección de Rekovelle debe realizarse bajo supervisión médica. La administración de Rekovelle por parte del paciente solo se debe realizar en el caso de personas motivadas, que estén entrenadas adecuadamente y que tengan acceso a la asesoría de expertos.

Para consultar las instrucciones de administración con la pluma para inyección de Rekovelle, consulte la sección 6.6 y las "Instrucciones para el uso".

Dosificación y Grupo etario: El tratamiento con Rekovelle debe iniciarse bajo la supervisión de un médico con experiencia en el tratamiento de problemas de fertilidad. Los pacientes deben tener información acerca de cómo utilizar la pluma para inyección de Rekovelle y cómo aplicar las inyecciones.

Dosis

La dosis de Rekovelle se debe establecer de manera individual por cada paciente, para obtener una respuesta ovárica con un perfil de seguridad y de eficacia favorables.

La dosis de Rekovelle se establece en microgramos (μg) y no en unidades internacionales (UI) de actividad biológica. El esquema de dosificación es específico para Rekovelle y la dosis en microgramos no se puede aplicar a otras gonadotropinas.

Para el primer ciclo de tratamiento, la dosis diaria individual se determinará con base en la concentración de la hormona antimülleriana (HAM) en suero femenino,

un biomarcador de la respuesta ovárica a las gonadotropinas, y en su peso corporal. La dosis se debe establecer con base en una determinación reciente de la HAM (es decir, dentro de los últimos 12 meses), medida por medio de la siguiente prueba de diagnóstico de Roche: Inmunoensayo Elecsys® para la HAM. La dosis diaria individual se debe mantener a lo largo del periodo de estimulación. Para las mujeres con una HAM <15 pmol/L la dosis diaria es de 12 microgramos, sin importar el peso corporal. Para las mujeres con una HAM ≥15 pmol/L, la dosis diaria disminuye de 0.19 a 0.10 microgramos/kg a medida que se incrementa la concentración de HAM (Tabla 1). La dosis se debe ajustar a 0.33 microgramos para que concuerde con la escala de dosificación de la pluma de inyección. La dosis máxima diaria para el primer ciclo de tratamiento es de 12 microgramos.

La concentración de HAM se debe expresar en pmol/L y se debe ajustar al siguiente número entero (Tabla 1). Si la concentración de HAM está en ng/ml, la concentración debe convertirse a pmol/L multiplicando por 7.14 (ng/ml x 7.14 = pmol/L) antes de usar.

Para calcular la dosis de Rekovelle, el peso corporal debe medirse sin zapatos y sin abrigo, justo antes de empezar la estimulación.

Tabla 1 Esquema de dosificación

Concentración de HAM (pmol/L)	Dosis diaria establecida durante la estimulación
<15	12 µg
15-16	0.19 µg/kg
17	0.18 µg/kg
18	0.17 µg/kg
19-20	0.16 µg/kg
21-22	0.15 µg/kg
23-24	0.14 µg/kg
25-27	0.13 µg/kg
28-32	0.12 µg/kg
33-39	0.11 µg/kg
≥40	0.10 µg/kg
Ejemplo de redondeo de la concentración de HAM:	
HAM: 16.6 pmol/L se redondea a 17 pmol/L (siguiente entero)	

El tratamiento con Rekovelle debe iniciarse en el día 2 o 3 después del inicio del sangrado menstrual y debe continuarse hasta que se logre el desarrollo folicular adecuado, según los resultados de la evaluación por medio de la revisión con ultrasonido únicamente o con la medición adicional de los niveles de estradiol en suero. El desarrollo folicular adecuado se logra en promedio hacia el noveno día de tratamiento (rango de 5 a 20 días). Tan pronto como se observan ≥ 3 folículos, ≥ 17 mm, se debe administrar una inyección única de 250 microgramos de gonadotropina coriónica recombinante humana (hGC) o 5,000 UI de hGC, para inducir la maduración final del folículo. Para las pacientes con una respuesta ovárica excesiva, que estén en riesgo de padecer síndrome de hiperestimulación ovárica (SHO), se debe considerar la administración de un agonista de la GnRH en vez de hGC, con el fin de activar la maduración folicular final. La administración de un agonista de la GnRH puede reducir, pero no eliminar, el riesgo de SHO y solo aplica para los ciclos con antagonistas de la GnRH. En caso de que se administre un agonista de la GnRH, no se deben reemplazar los embriones del ciclo más reciente, sino que deben criopreservarse para un uso posterior. Para las pacientes que presentan una respuesta ovárica excesiva, de >35 folículos con un diámetro de ≥ 12 mm, no se debe activar la maduración folicular final y se debe suspender el ciclo.

Para los ciclos de tratamiento posteriores, la dosis diaria de Rekovelle debe mantenerse o modificarse conforme a la respuesta ovárica de la paciente en el ciclo anterior. Si la paciente presentó una respuesta ovárica adecuada en el ciclo anterior sin desarrollar SHO, se debe administrar la misma dosis diaria de Rekovelle. En caso de que exista una respuesta ovárica reducida en el ciclo anterior, la dosis diaria de Rekovelle en el ciclo siguiente debe incrementarse en un 25 % o en un 50 %, conforme al grado de la respuesta observado. En caso de sobre respuesta ovárica en el ciclo anterior, la dosis diaria de Rekovelle en el ciclo siguiente debe reducirse en un 20 % o en un 33 % conforme al grado de la respuesta observado. Para las pacientes que presentaron SHO o que estuvieron en riesgo de presentarla en el ciclo anterior, la dosis diaria de Rekovelle para el ciclo siguiente debe ser un 33 % más baja que la dosis utilizada en el ciclo donde se presentó SHO o donde existió el riesgo de que se presentara. La dosis diaria máxima es de 24 microgramos.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Historial comercial: No aplica

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

- Evaluación farmacológica
- Inserto allegado mediante radicado No. 2017118564
- Información para prescribir allegado mediante radicado No. 2017118564

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe allegar caracterización molecular, biológica y fisicoquímica completa del principio activo y proceso de fabricación.

Adicionalmente, la Sala considera que el interesado debe allegar un nuevo plan de gestión del riesgo con el plan de farmacovigilancia y las medidas de minimización de riesgo para los riesgos identificados y potenciales.

3.2.1.2 TREMFYA

Expediente : 20123370
Radicado : 2017020265
Fecha : 16/02/2017
Interesado : Janssen Cilag S.A
Fabricante : Cilag AG

Composición: Cada jeringa prellenada por 1mL contiene 100mg de Guselkumab

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones:
Psoriasis en placa

Adultos

Tremfya™ por administración subcutánea (SC) está indicado para el tratamiento de adultos con psoriasis en placas moderada a severa que son candidatos para terapia sistémica o fototerapia

Contraindicaciones: Ninguna

Precauciones y advertencias:

Infecciones

Tremfya™ puede aumentar el riesgo de infección. En ensayos clínicos ocurrieron infecciones en 23% de los sujetos del grupo Tremfya™ versus 21% de los sujetos en el grupo placebo durante 16 semanas de tratamiento. La tasa de infecciones serias para el grupo Tremfya™ y el grupo placebo fue $\leq 0.2\%$. El tratamiento con Tremfya™ no se debe iniciar en pacientes con una infección activa clínicamente importante hasta que la infección remita o sea tratada adecuadamente.

Instruir a los pacientes tratados con Tremfya™ para que acudan al médico si aparecen signos o síntomas de infección crónica o aguda clínicamente importante. Si un paciente desarrolla una infección clínicamente importante o seria o no está respondiendo a la terapia estándar, monitoree cercanamente al paciente y suspenda Tremfya™ hasta que la infección remita.

Evaluación previa al tratamiento de la tuberculosis

En estudios clínicos, los sujetos con tuberculosis (TB) latente que fueron tratados simultáneamente con Tremfya™ y profilaxis apropiada de la TB no desarrollaron TB. Evalúe los pacientes para infección de TB antes de iniciar el tratamiento con Tremfya™. Inicie el tratamiento de la TB latente antes de administrar Tremfya™. Los pacientes que reciben Tremfya™ deben ser monitoreados para detectar signos y síntomas de TB activa durante y después del tratamiento. No administre Tremfya™ a pacientes con infección de TB activa. Considere la terapia antituberculosa antes de iniciar Tremfya™ en pacientes con antecedentes de TB latente o activa en los que no se pueda confirmar un curso adecuado de tratamiento.

Inmunizaciones

Antes de iniciar la terapia con Tremfya™, considere la posibilidad de completar todas las inmunizaciones apropiadas para la edad de acuerdo con los lineamientos de inmunización actuales. Evite el uso de vacunas vivas en pacientes tratados con Tremfya™. No se dispone de datos sobre la respuesta a las vacunas vivas o inactivadas.

Reacciones adversas:

En esta sección se presentan las reacciones adversas. Las reacciones adversas son eventos adversos que razonablemente se consideraron asociados causalmente con el uso de Tremfya™ con base en la evaluación exhaustiva de la información disponible sobre eventos adversos. Una relación causal con

Tremfya™ no se puede establecer de manera confiable en casos individuales. Además, debido a que los ensayos clínicos se realizan a condiciones muy diversas, las tasas de reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos de un fármaco no se pueden comparar directamente con las tasas en los ensayos clínicos de otro fármaco y podrían no reflejar las tasas observadas en la práctica clínica.

Experiencia en Estudios Clínicos en Pacientes Adultos con Psoriasis

El perfil de seguridad de Tremfya™ en sujetos con psoriasis en placa moderada a severa se basa en los datos de los estudios Fase 2 (PSO2001) y Fase 3 (Voyage 1, Voyage 2, Navigate). De los 1748 pacientes tratados con Tremfya™, 1393 sujetos fueron expuestos durante al menos 6 meses (24 semanas) y 728 sujetos fueron expuestos durante al menos 1 año (es decir, tratados hasta la Semana 48). La mayoría de los sujetos (n = 1583) recibieron un régimen de dosificación de 100 mg de Tremfya™ como inyección subcutánea cada 8 semanas.

Reacciones Adversas

Las reacciones adversas al Tremfya™ se presentan en la Tabla 1. La frecuencia de reacciones adversas refleja el tratamiento con Tremfya™ 100 mg administrado por vía subcutánea en 823 sujetos con psoriasis en placa moderada a severa en el período de 16 semanas controlado con placebo de Voyage 1 y Voyage 2. Dentro de cada grupo de frecuencias, las reacciones adversas se presentan dentro de las clases de sistemas y órganos designadas en orden de frecuencia decreciente, usando la siguiente convención:

Muy frecuentes: ($\geq 1/10$)

Comunes (frecuentes): ($\geq 1/100$; $< 1/10$)

Poco frecuentes (infrecuentes): ($\geq 1/1.000$; $< 1/100$)

Raros ($\geq 1/10.000$; $< 1/1.000$)

Tabla 1: Resumen de Reacciones Adversas en Estudios Clínicos

Infecciones e infestaciones	Frecuente: gastroenteritis
Desórdenes generales y condiciones en el sitio de	Frecuente: eritema en el sitio de la inyección Poco frecuente: dolor en el

administración	sitio de la inyección

Gastroenteritis

En Voyage 1 y Voyage 2, durante el período controlado con placebo, se reportó gastroenteritis con más frecuencia en el grupo tratado con Tremfya™ (1.1%) que en el grupo placebo (0.7%). Los eventos adversos de gastroenteritis fueron no serios y no condujeron a la discontinuación de Tremfya™ hasta la semana 48.

Reacciones en el sitio de la inyección

En Voyage 1 y Voyage 2 hasta la semana 48, 0.7% de las inyecciones de Tremfya™ y 0.3% de las inyecciones de placebo se asociaron con reacciones en el sitio de la inyección. Los eventos adversos de eritema en el sitio de la inyección y dolor en el sitio de la inyección fueron todos de intensidad leve a moderada, ninguno fue serio y ninguno produjo la discontinuación de Tremfya™.

Interacciones: Interacciones con sustratos de CYP450

Un estudio in vitro utilizando hepatocitos humanos demostró que la IL-23 no alteró la actividad de las enzimas del CYP450 humano (CYP1A2, 2B6, 2C9, 2C19, 2D6 o 3A4). Estos resultados sugieren que no hay necesidad de ajustes de las dosis para los sustratos de CYP450.

Vacunas vivas/agentes infecciosos terapéuticos

No se debe administrar vacunas vivas mientras un paciente está sometido a la terapia con Tremfya™.

Vía de administración: Administración subcutánea (SC)

Dosificación y Grupo etario: Adultos (18 años o más)

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Historial comercial: A la fecha, producto no está disponible en el mercado.

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2017009417, emitido mediante Acta No. 12 de 2017, numeral 3.1.1.7, con el fin de continuar con el proceso de aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- Evaluación farmacológica

- Declaración de nueva entidad química, con protección de datos bajo el decreto 2085 de 2002
- Inserto versión 8 de Noviembre de 2016
- Información para prescribir versión 8 de Noviembre de 2016

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada y dado que el interesado presenta respuesta satisfactoria al requerimiento emitido en el Acta No. 12 de 2017, numeral 3.1.1.7., la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar el producto de la referencia, únicamente con la siguiente información:

Composición: Cada jeringa prellenada por 1mL contiene 100 mg de Guselkumab

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones: Tratamiento alternativo de la psoriasis en placas moderada a severa en pacientes adultos candidatos a terapia sistémica o fototerapia que no son respondedores o intolerantes a agentes sistémicos no biológicos.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad grave al principio activo o a alguno de los excipientes Infecciones activas clínicamente importantes (p. ej., tuberculosis activa,)

Precauciones y advertencias:

Infecciones

Tremfya™ puede aumentar el riesgo de infección. En ensayos clínicos ocurrieron infecciones en 23% de los sujetos del grupo Tremfya™ versus 21% de los sujetos en el grupo placebo durante 16 semanas de tratamiento. La tasa de infecciones serias para el grupo Tremfya™ y el grupo placebo fue $\leq 0.2\%$. El tratamiento con Tremfya™ no se debe iniciar en pacientes con una infección activa clínicamente importante hasta que la infección remita o sea tratada adecuadamente.

Instruir a los pacientes tratados con Tremfya™ para que acudan al médico si aparecen signos o síntomas de infección crónica o aguda clínicamente importante. Si un paciente desarrolla una infección clínicamente importante o seria o no está respondiendo a la terapia estándar, monitoree

cercanamente al paciente y suspenda Tremfya™ hasta que la infección remita.

Evaluación previa al tratamiento de la tuberculosis

En estudios clínicos, los sujetos con tuberculosis (TB) latente que fueron tratados simultáneamente con Tremfya™ y profilaxis apropiada de la TB no desarrollaron TB. Evalúe los pacientes para infección de TB antes de iniciar el tratamiento con Tremfya™. Inicie el tratamiento de la TB latente antes de administrar Tremfya™. Los pacientes que reciben Tremfya™ deben ser monitoreados para detectar signos y síntomas de TB activa durante y después del tratamiento. No administre Tremfya™ a pacientes con infección de TB activa. Considere la terapia antituberculosa antes de iniciar Tremfya™ en pacientes con antecedentes de TB latente o activa en los que no se pueda confirmar un curso adecuado de tratamiento.

Inmunizaciones

Antes de iniciar la terapia con Tremfya™, considere la posibilidad de completar todas las inmunizaciones apropiadas para la edad de acuerdo con los lineamientos de inmunización actuales. Evite el uso de vacunas vivas en pacientes tratados con Tremfya™. No se dispone de datos sobre la respuesta a las vacunas vivas o inactivadas

Reacciones adversas:

En esta sección se presentan las reacciones adversas. Las reacciones adversas son eventos adversos que razonablemente se consideraron asociados causalmente con el uso de Tremfya™ con base en la evaluación exhaustiva de la información disponible sobre eventos adversos. Una relación causal con Tremfya™ no se puede establecer de manera confiable en casos individuales. Además, debido a que los ensayos clínicos se realizan a condiciones muy diversas, las tasas de reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos de un fármaco no se pueden comparar directamente con las tasas en los ensayos clínicos de otro fármaco y podrían no reflejar las tasas observadas en la práctica clínica.

Experiencia en Estudios Clínicos en Pacientes Adultos con Psoriasis

El perfil de seguridad de Tremfya™ en sujetos con psoriasis en placa moderada a severa se basa en los datos de los estudios Fase 2 (PSO2001) y Fase 3 (Voyage 1, Voyage 2, Navigate). De los 1748 pacientes tratados con Tremfya™, 1393 sujetos fueron expuestos durante al menos 6 meses (24 semanas) y 728 sujetos fueron expuestos durante al menos 1 año (es decir,

tratados hasta la Semana 48). La mayoría de los sujetos (n = 1583) recibieron un régimen de dosificación de 100 mg de Tremfya™ como inyección subcutánea cada 8 semanas.

Reacciones Adversas

Las reacciones adversas al Tremfya™ se presentan en la Tabla 1. La frecuencia de reacciones adversas refleja el tratamiento con Tremfya™ 100 mg administrado por vía subcutánea en 823 sujetos con psoriasis en placa moderada a severa en el período de 16 semanas controlado con placebo de Voyage 1 y Voyage 2. Dentro de cada grupo de frecuencias, las reacciones adversas se presentan dentro de las clases de sistemas y órganos designadas en orden de frecuencia decreciente, usando la siguiente convención:

Muy frecuentes: ($\geq 1/10$)

Comunes (frecuentes): ($\geq 1/100$; $< 1/10$)

Poco frecuentes (infrecuentes): ($\geq 1/1.000$; $< 1/100$)

Raros ($\geq 1/10.000$; $< 1/1.000$)

Tabla 1: Resumen de Reacciones Adversas en Estudios Clínicos

Infecciones e infestaciones	Frecuente: gastroenteritis
Desórdenes generales y condiciones en el sitio de administración	Frecuente: eritema en el sitio de la inyección Poco frecuente: dolor en el sitio de la inyección

Gastroenteritis

En Voyage 1 y Voyage 2, durante el período controlado con placebo, se reportó gastroenteritis con más frecuencia en el grupo tratado con Tremfya™ (1.1%) que en el grupo placebo (0.7%). Los eventos adversos de gastroenteritis fueron no serios y no condujeron a la discontinuación de Tremfya™ hasta la semana 48.

Reacciones en el sitio de la inyección

En Voyage 1 y Voyage 2 hasta la semana 48, 0.7% de las inyecciones de Tremfya™ y 0.3% de las inyecciones de placebo se asociaron con reacciones en el sitio de la inyección. Los eventos adversos de eritema en el sitio de la inyección y dolor en el sitio de la inyección fueron todos de intensidad leve a moderada, ninguno fue serio y ninguno produjo la discontinuación de Tremfya™

Interacciones: Interacciones con sustratos de CYP450

Un estudio in vitro utilizando hepatocitos humanos demostró que la IL-23 no alteró la actividad de las enzimas del CYP450 humano (CYP1A2, 2B6, 2C9, 2C19, 2D6 o 3A4). Estos resultados sugieren que no hay necesidad de ajustes de las dosis para los sustratos de CYP450.

Vacunas vivas/agentes infecciosos terapéuticos

No se debe administrar vacunas vivas mientras un paciente está sometido a la terapia con Tremfya™

Vía de administración: Administración subcutánea (SC)

Dosificación y Grupo etario: Adultos (18 años o más)

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Norma Farmacológica: 5.2.0.0.N10

Así mismo, la Sala recomienda la protección de la información no divulgada para el producto de la referencia a la luz del Decreto 2085 de 2002, teniendo en cuenta que el principio activo Guselkumab es una nueva entidad química y el interesado demostró ante la Dirección de medicamentos y productos biológicos haber incurrido en un esfuerzo considerable en el desarrollo del producto.

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

Finalmente, en cuanto al plan de gestión del riesgo en el mismo se incluyó la información requerida en cuanto al riesgo de carcinogenesis asociado a Tremfya en estudios preclínicos y se incluyó la carcinogenesis como riesgo potencial dentro del plan de farmacovigilancia

Los reportes e informes de Farmacovigilancia deben presentarse a la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos – Grupo

Farmacovigilancia, con la periodicidad establecida en la Resolución N° 2004009455 del 28 de mayo de 2004.

3.2.1.3 LAENNEC

Expediente : 20132178
Radicado : 2017118059
Fecha : 17/08/2017
Interesado : Valentech Pharma Colombia S.A.S.

Composición: Cada ampolla por 2mL contiene 112mg de Hidrolizado de placenta humana soluble en agua

Forma farmacéutica: Solución Inyectable

Indicaciones: Mejora de la función hepática en enfermedades hepáticas crónicas.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al producto.

Precauciones y advertencias: Laennec debe administrarse con precaución en pacientes predispuestos a las alergias

Reacciones adversas: Un total de 10 casos (3,7%) de reacciones adversas o sospecha de reacciones adversas a este producto fueron informadas entre los 273 pacientes elegibles para la evaluación de la seguridad en un estudio clínico realizado durante la implementación de una reevaluación de la eficacia del fármaco. La reacción adversa observada con mayor frecuencia fue el dolor en el sitio de la inyección reportado en 7 pacientes (2,6%), hipersensibilidad (como erupciones cutáneas, fiebre y picazón), induraciones en el lugar de la inyección y ginecomastia, cada uno en un paciente (0,4%). La relación causal entre la ginecomastia y este producto es incierta.

No se observaron cambios anormales en los valores de laboratorio.

- **Lista tabulada de reacciones adversas**

Las reacciones adversas enumeradas en esta sección se clasifican en las siguientes categorías de frecuencia: Muy frecuentes ($\geq 1/10$); Común ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); Poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); Raro ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); Muy

raros (<1/10.000); Desconocido (no se puede estimar a partir de los datos disponibles).

- Las reacciones adversas más graves fueron:

Shock (desconocido):

Dado que este producto contiene proteínas, aminoácidos y otros derivados de tejidos humanos, puede causar shock. El paciente debe ser cuidadosamente monitoreado y si se observan signos anormales, la administración debe interrumpirse inmediatamente y se debe tomar el tratamiento apropiado.

- Otras reacciones adversas

Dolor en el sitio de inyección	Común
Sensibilidad (erupción cutánea, fiebre, picazón, etc.)	Poco frecuente
Induraciones del sitio de inyección	Poco frecuente
Ginecomastia	Poco frecuente
Alteración de la función hepática (AST elevada, ALT, etc.) ^{Nota}	Desconocido
Dolores de cabeza	Desconocido

Nota: Se debe interrumpir la administración si se sospecha una alteración de la función hepática.

Interacciones: No se ha evaluado el potencial de las interacciones entre fármacos o alimentos.

Vía de administración: Inyección subcutánea o intramuscular, o infusión intravenosa por goteo.

Dosificación y Grupo etario: La dosis normal para adultos es de 2 mL, se administra por vía subcutánea o intramuscular una vez al día. La dosis puede aumentarse hasta dos o tres veces al día dependiendo de los síntomas.

No se ha establecido la seguridad de este producto en bebés prematuros, recién nacidos o niños (no hay datos clínicos disponibles), y se debe administrar con cuidado en ancianos ya que estos pacientes a menudo tienen una función fisiológica reducida.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Historial comercial:

País	Fecha de registro	Indicación(es) aprobada(s)
Japón	18/07/1974	Mejora de la función hepática en enfermedades hepáticas crónicas.
Corea	13/04/2005	Mejora de la función hepática en enfermedades hepáticas crónicas.
Rusia	12/08/2003	En terapia de combinación para herpes recurrente crónico. Dermatitis atópica de moderada a severa (incluyendo complicaciones). Monoterapia de enfermedades hepáticas crónicas: esteatohepatitis (etiología alcohólica, metabólica y mixta)
Republica de Azerbaijan	29/04/2013	Mejora de la función hepática en enfermedades hepáticas crónicas.
Mongolia	19/04/2014	Mejora de la función hepática en enfermedades hepáticas crónicas.
Georgia	02/09/2016	Mejora de la función hepática en enfermedades hepáticas crónicas.

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

- Evaluación farmacológica
- Inserto allegado mediante radicado No. 2017118059

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe allegar estudios clínicos adicionales con calidad metodológica adecuada ya que los estudios presentados no cuentan con el tiempo de seguimiento adecuado para la indicación solicitada (hepatopatía crónica), de poca casuística, abiertos en su mayoría y el desenlace es un subrogado de poca relevancia.

Adicionalmente, el interesado debe allegar caracterización fisicoquímica y biológica completa y proceso de producción completa del producto con validación de las técnicas.

Finalmente, en cuanto al plan de gestión del riesgo la Sala considera que es necesario establecer un programa de pacientes de alto riesgo dada la naturaleza de su principio activo y forma de administración y realizar un estudio post-comercialización con un mayor tiempo de exposición.

Así mismo, el interesado debe adjuntar un PSUR que abarque al menos los últimos 5 años de experiencia con el producto, donde se analicen los casos de Shock anafiláctico referidos, hepatitis fulminante y rastreo de transmisión de agentes infecciosos, teniendo en cuenta que dentro de las recomendaciones esta su administración en centros hospitalarios.

3.2.2 MOLÉCULAS COMPETIDORAS

3.2.2.1. FEIBA 500 U / 10 mL

Expediente : 20132151
Radicado : 2017117823
Fecha : 17/08/2017
Interesado : Baxalta Colombia S.A.S.

Composición: Cada mL contiene 50U Proteína Plasmática Humana con actividad contra inhibidores del Factor VIII

Forma farmacéutica: Polvo liofilizado para reconstituir a solución inyectable

Indicaciones: FEIBA se usa para el tratamiento de las hemorragias en pacientes con hemofilia A por inhibidores.

FEIBA se usa para el tratamiento de las hemorragias en pacientes con hemofilia B por inhibidores, si no hay otro tratamiento específico disponible.

FEIBA también se usa para la profilaxis de la hemorragia en pacientes con hemofilia A por inhibidores que han experimentado una hemorragia significativa o que están en alto riesgo de sufrir una hemorragia significativa.

Además, FEIBA se puede usar para el tratamiento de las hemorragias en pacientes no hemofílicos que han adquirido inhibidores contra el factor VIII.

Contraindicaciones: Efectos secundarios frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas)

Hipersensibilidad, dolor de cabeza, mareo, hipotensión, erupción cutánea, anticuerpos de superficie de Hepatitis B positivos.

Efectos secundarios de frecuencia desconocida (no es posible estimar la frecuencia con base en los datos disponibles)

Trastornos de la sangre y el sistema linfático: Coagulopatía de consumo (CID), aumento del título de inhibidores.

Trastornos del sistema inmunológico: Reacciones anafilácticas, urticaria en todo el cuerpo.

Trastornos del sistema nervioso: Sensación de adormecimiento de las extremidades (hipoestesia), sensación anormal o reducida (parestesias), accidente cerebrovascular (accidente cerebrovascular trombótico, accidente cerebrovascular embólico), somnolencia, alteración del sentido del gusto (disgeusia).

Trastornos cardiacos: Ataque al corazón (infarto de miocardio), palpitaciones del corazón (taquicardia).

Trastornos vasculares: Formación de coágulo de sangre con descarga hacia el interior de los vasos (eventos tromboembólicos, trombosis venosas y arteriales), elevación de la presión arterial (hipertensión), ruborización.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastinales: Obstrucción de la arteria pulmonar (embolismo pulmonar), constricción de las vías aéreas (broncoespasmo), sibilancias, tos, dificultad respiratoria (disnea).

Trastornos gastrointestinales: Vómito, diarrea, malestar abdominal, ganas de vomitar (náuseas).

Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo: Sensación de adormecimiento de la cara, hinchazón de la cara, la lengua y los labios (angioedema), urticaria en todo el cuerpo, prurito.

Trastornos generales y molestias en el sitio de la inyección: Dolor en el sitio de la inyección, sensación de malestar general, sensación de calor, escalofríos, fiebre, dolor en el pecho, malestar en el pecho.

Investigaciones: Caída de la presión arterial

Precauciones y advertencias: Embarazo, lactancia y fertilidad

Su médico decidirá si Feiba se puede usar durante el embarazo y la lactancia. Debido al aumento del riesgo de trombosis durante el embarazo, Feiba deberá ser administrado bajo cuidadosa vigilancia médica y solamente si es absolutamente necesario. En la sección sobre Advertencias y precauciones se da información sobre la infección por el parvovirus B19.

Conducción de vehículos y uso de maquinaria

No hay signos de que Feiba pueda afectar la capacidad de conducir vehículos o de usar maquinaria.

Información importante sobre algunos de los ingredientes de Feiba

Feiba 50 U/mL contiene aproximadamente 4 mg de sodio (calculado) por mL, cerca de 40 mg de sodio para la presentación de 500 U de Feiba, cerca de 80 mg de sodio para la presentación de 1000 U de Feiba y cerca de 200 mg de sodio para la presentación de 2500 U de Feiba. Esto debe tomarse en consideración para los pacientes que reciben una dieta hiposódica

Reacciones adversas: Hable con su médico antes de usar Feiba, porque pueden presentarse reacciones de hipersensibilidad, igual que sucede con todos los productos del plasma que se administran por vía intravenosa. Para poder

reconocer una reacción alérgica lo más pronto posible, usted debe estar al tanto de los potenciales síntomas precoces de una reacción de hipersensibilidad como

- Eritema (enrojecimiento de la piel)
- Erupción cutánea
- Aparición de habones en la piel (urticaria)
- Prurito en todo el cuerpo
- Hinchazón de los labios y la lengua
- Dificultad para respirar/disnea
- Opresión en el pecho
- Indisposición general
- Mareo
- Caída de la presión arterial

Otros síntomas de reacciones de hipersensibilidad a los productos derivados del plasma incluyen letargo y agitación

Interacciones: Por favor, cuénteles a su médico o farmacéutico si está tomando o ha tomado recientemente cualquier otro medicamento, incluidos los que se obtienen prescripción médica.

No se han llevado a cabo estudios adecuados y bien controlados del uso combinado o secuencial de Feiba y Factor VIIa recombinante o antifibrinolíticos. Deberá tenerse en mente la posibilidad de eventos trombóticos cuando se usan antifibrinolíticos sistémicos como ácido tranexámico y ácido aminocaproico durante el tratamiento con FEIBA. Por consiguiente, no deberán usarse los antifibrinolíticos durante cerca de 6 a 12 horas después de la administración de Feiba.

En los casos de uso concomitante de rFVIIa no es posible descartar una potencial interacción medicamentosa de acuerdo con los datos in vitro y las observaciones clínicas disponibles, que pueda dar lugar a un evento tromboembólico. Igual que sucede con todas las preparaciones para la coagulación de la sangre, Feiba no debe mezclarse con otros productos medicinales antes de su administración, por cuanto la eficacia y la tolerabilidad de la preparación pueden resultar comprometidas. Es aconsejable enjuagar el acceso venoso común con solución salina fisiológica antes de y después de la administración de Feiba.

Vía de administración: Intravenosa

Dosificación y Grupo etario: A manera de guía general, se recomienda una dosis de 50-100 U de FEIBA por kg de peso corporal; no deberán sobrepasarse una dosis individual de 100 U/kg de peso corporal y una dosis máxima diaria de 200 U/kg de peso corporal a menos que la gravedad de la hemorragia amerite y justifique el uso de dosis más altas.

La experiencia en niños menores de 6 años de edad es limitada; se deberá adaptar el mismo régimen de dosificación de los adultos al estado clínico del niño.

Condición de venta: Venta bajo formula médica

Historial comercial: El producto obtuvo la primera autorización de comercialización en Austria en el año 1977.

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

- Evaluación farmacológica
- Inserto allegado mediante radicado No. 2017117823
- Información para prescribir allegado mediante radicado No. 2017117823
- Información sucinta allegada mediante radicado No. 2017117823

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe allegar plan de gestión del riesgo actualizado dado que el enviado data del año 2014

Adicionalmente, la Sala considera, que en la información sucinta el interesado debe corregir la composición así: Composición: Cada mL contiene 50U Proteína Plasmática Humana con actividad contra inhibidores del Factor VIII.

3.2.2.2. ACELLBIA®

Expediente : 20111101
Radicado : 2016082412 / 2016189102 / 2017006455
Fecha : 20/01/2017
Interesado : Biotoscana Farma S.A.

Fabricante : CJSC Biocad

Composición: Rituximab 10mg

Forma farmacéutica: Solución concentrada para infusión

Indicaciones:

Linfoma No Hodgkin

- Células B Recurrentes o quimio resistentes, CD-20 positivas de bajo grado o linfoma follicular No Hodgkin.
- Linfoma follicular de estados III-IV en combinación con quimioterapia en pacientes no tratados previamente.
- Como terapia de mantenimiento para linfoma follicular en pacientes que responden a la inducción de la terapia.
- Linfoma no Hodgkin con células B grandes CD 20-positivas en combinación con quimioterapia CHOP.

Leucemia linfocítica crónica

- Leucemia linfocítica crónica en combinación con quimioterapia en pacientes no tratados previamente con terapia estándar.
- Leucemia linfocítica crónica recurrente o quimioresistente en combinación con quimioterapia.

Artritis Reumatoide

- Acellbia en combinación con Metotrexato es indicada para el tratamiento de pacientes adultos con Artritis reumatoide active critica quienes han presentado una respuesta inadecuada o intolerancia a otros medicamentos antirreumáticos que modifican la enfermedad (DMARD) incluyendo una o más terapias para la inhibición del factor de necrosis tumoral (TNF).

Granulomatosis con poliangitis y poliangitis microscópica

- Acellbia, en combinación con glucocorticoides, está indicado en pacientes adultos con granulomatosis active severa con poliangitis (de Wegener) (GPA) y Poliangitis microscopica (MPA).

Contraindicaciones:

Contraindicaciones para utilización en linfoma no Hodgkin y leucemia linfocítica crónica:

Precauciones y advertencias:

Leucoencefalopatía multifocal progresiva:

Todos los pacientes tratados con Acellbia para artritis reumatoide, granulomatosis con poliangitis y poliangitis microscópica deben recibir la tarjeta de alerta del paciente con cada infusión. La tarjeta de alerta contiene información de seguridad importante para los pacientes sobre el posible aumento del riesgo de infecciones, incluida Leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP).

Se han reportado casos muy raros de LMP después de la utilización de Rituximab. Deberán controlarse los pacientes a intervalos regulares para determinar la presencia de síntomas o signos nuevos neurológicos o su empeoramiento que puedan sugerir la aparición de LMP. Si se sospecha LMP, deberán suspenderse las dosis adicionales hasta que la LMP se haya descartado. El médico debe evaluar al paciente para determinar si los síntomas indican disfunción neurológica, y si es así, si estos síntomas posiblemente sugieren LMP. Deberá considerarse clínicamente apropiado la consulta por neurología.

Si existen dudas, deberán considerarse evaluaciones adicionales, incluidas IRM preferiblemente con contraste, pruebas de líquidos cefalorraquídeo (LC) para ADN Viral de JC y repetir las evaluaciones neurológicas.

El médico debe alertar especialmente sobre los síntomas que sugieran LMP que puedan ser notados por el paciente (por ejemplo, síntomas cognitivos, neurológicos o psiquiátricos). Deberá también recomendarse a los pacientes informar a su cónyuge o cuidadores sobre su tratamiento, ya que ellos podrían observar síntomas que los pacientes no.

Si un paciente desarrolla LMP, la administración de Acellbia deberá interrumpirse de forma permanente. Después de la reconstitución del sistema inmune en los pacientes inmunocomprometidos con LMP, se ha observado estabilización o mejora del desenlace. Se desconoce si la detección temprana de LMP y la suspensión de la terapia con Acellbia pueden conllevar a estabilización similar o mejora del desenlace.

Linfoma No Hodgkin y leucemia linfocítica crónica:

Reacciones relacionadas con la Infusión:

Acellbia se asoció con reacciones relacionadas con infusión, que pueden estar relacionadas con la liberación de citoquinas y/o otros mediadores químicos. El síndrome de liberación de citoquinas podría ser clínicamente indistinguible a partir de las reacciones de hipersensibilidad aguda.

Este conjunto de reacciones que incluyen el síndrome de liberación de citoquinas, síndrome de lisis tumoral y reacciones anafilácticas e hipersensibilidad se describen a continuación. No están específicamente relacionadas con la vía de administración de Acellbia y pueden observarse con ambas formulaciones.

Las reacciones relacionadas con la infusión severa con desenlace fatal se han reportado durante la utilización poscomercialización de la formulación intravenosa de Rituximab, con aparición entre los 30 minutos y las 2 horas después de iniciar la primera infusión IV de Rituximab. Se caracterizaron por eventos pulmonares y en algunos casos incluyeron lisis tumoral rápida y características de síndrome de lisis tumoral además de fiebre, resfriados, temblores, hipotensión, urticaria, angioedema y otros síntomas.

El síndrome de liberación de citoquinas severo se caracteriza por disneas severa, a menudo acompañada de broncoespasmos e hipoxia, además de fiebre, escalofríos, temblores, urticaria y angioedema. Este síndrome puede estar asociado con algunas características de síndrome de lisis tumoral tales como hiperuricemia, hipercalemia, hipocalcemia, hiperfosfatemia, insuficiencia renal aguda, lactato de hidrogenasa (LDH) elevado y puede estar asociada con insuficiencia respiratoria aguda y muerte. La insuficiencia respiratoria aguda puede estar acompañada de eventos tales como infiltración intersticial o edema pulmonar, visibles en la radiografía de tórax. El síndrome frecuentemente se manifiesta dentro de la una o dos horas de iniciar la primera infusión. Los pacientes con antecedentes de insuficiencia pulmonar o con infiltración tumoral pulmonar pueden estar en mayor riesgo de mal desenlace y deben tratarse con mayor precaución. Los pacientes que desarrollan síndrome de liberación de citoquinas severo deben interrumpir inmediatamente la infusión y deben recibir tratamiento sintomático agresivo. Debido a que después de la mejoría inicial de los síntomas clínicos puede presentarse deterioro, estos pacientes deben controlarse estrictamente hasta que el síndrome de lisis tumoral y la infiltración pulmonar se hayan resuelto o descartado.

El tratamiento adicional de pacientes después de resolución completa de los signos y síntomas raramente conlleva a síndrome de liberación de citoquinas severo repetido.

Los pacientes con alta carga tumoral o con un número alto ($\geq 25 \times 10^9/L$) de células malignas circulantes como los pacientes con LLC, que pueden estar en mayor riesgo de síndrome de liberación de citoquinas severo especialmente, deben tratarse únicamente con extrema precaución. Estos pacientes deben controlarse muy estrictamente durante la primera infusión. Deberá considerarse la utilización de una velocidad de infusión menor durante la primera infusión en estos pacientes o una división de la administración durante 2 días para el primer ciclo y los ciclos posteriores si el recuento de linfocitos aún continúa siendo $>25 \times 10^9/L$.

Reacciones adversas relacionadas con la infusión de todo tipo se han observado en 77% de los pacientes tratados con Rituximab (incluido el síndrome de liberación de citoquinas acompañado por hipotensión y broncoespasmos en 10% de los pacientes). Estos síntomas son usualmente reversibles con interrupción de la infusión de Rituximab y administración de un antipirético, un antihistamínico y ocasionalmente, oxígeno, solución salina intravenosa o broncodilatadores, y glucocorticoides si se requiere. Ver síndrome de liberación de citoquinas para reacciones severas.

Se ha reportado reacciones anafilácticas y otras de hipersensibilidad después de la administración intravenosa de proteínas a los pacientes. En contraste con el síndrome de liberación de citoquinas, se presentan reacciones de hipersensibilidad reales típicamente dentro de algunos minutos después de iniciada la infusión. Los medicamentos para el tratamiento de las reacciones de hipersensibilidad, por ejemplo, epinefrina (adrenalina), antihistamínicos y glucocorticoides, deben estar disponible para la utilización inmediata en caso de reacción alérgica durante la administración de Acellbia. Las manifestaciones clínicas de anafilaxia pueden parecer similares a manifestaciones clínicas del síndrome de liberación de citoquinas (descrito anteriormente). Reacciones atribuidas a hipersensibilidad se han reportado con menos frecuencia que las atribuidas a liberación de citoquinas.

Reacciones adicionales reportadas en algunos casos fueron infarto al miocardio, fibrilación auricular, edema pulmonar y trombocitopenia reversible aguda

Como puede presentarse hipotensión durante la administración de Acellbia, deberá considerarse la suspensión de los medicamentos antihipertensivos 12 horas antes de la infusión de Acellbia.

Trastornos cardíacos:

Se han presentado angina de pecho, arritmia cardíaca como por ejemplo aleteo y fibrilación auricular, insuficiencia cardíaca y/o infarto de miocardio en pacientes tratados con Rituximab. Por tanto, los pacientes con antecedentes de enfermedad cardíaca y/o quimioterapia cardiotoxicidad deben controlarse estrictamente.

Toxicidades hematológicas:

Aunque Acellbia no es mielosupresor como monoterapia, deberá tenerse precaución cuando se considere el tratamiento en pacientes con neutrófilos $< 1,5 \times 10^9/L$ y/o recuentos de plaquetas $< 75 \times 10^9/L$ ya que la experiencia clínica en esta población es limitada. Rituximab se ha utilizado en 21 pacientes que fueron sometidos a trasplante de médula ósea autólogo y otros grupos de riesgos con función de la médula ósea presumiblemente reducida sin inducir mielotoxicidad.

Durante la terapia con Acellbia deberán realizarse exámenes de hemograma regulares, que incluyan el recuento de neutrófilos y plaquetas.

Infecciones:

Pueden presentarse infecciones serias, incluidas muertes, durante la terapia con Acellbia.

Acellbia no debe administrarse a pacientes con infección activa severa (por ejemplo tuberculosis, sepsis, infecciones oportunistas).

Los médicos deben tener precaución cuando consideren la utilización Acellbia en pacientes con antecedentes de infecciones recurrentes o crónicas o con condiciones subyacentes, que puedan además predisponer los pacientes a infección seria.

Se han reportado casos de reactivación de la Hepatitis B en pacientes que reciben Rituximab incluida hepatitis fulminante con desenlace fatal. La mayoría de estos pacientes se expusieron también a quimioterapias citotóxicas. Información limitada de un estudio en pacientes con LLC en recaída es la refractaria sugiere que el tratamiento con Rituximab puede también empeorar el desenlace de las

infecciones de Hepatitis B primarias. Deberá realizarse exámenes de detección del virus de la Hepatitis B (VHB) en todos los pacientes antes de iniciar el tratamiento con Acellbia. Como mínimo, debe incluir el estado para HbsAg y el estado para HBcAb. Estos pueden complementarse con otros marcadores apropiados según las directrices locales. El paciente con Hepatitis B activa no deben tratarse con Acellbia. Los pacientes con serología positiva para Hepatitis B (ya sea para HBsAg o HBcAb) deben consultar expertos en hepatopatías antes de iniciar el tratamiento y controlarse y manejarse de acuerdo con los estándares médicos locales para evitar la reactivación de la hepatitis B. Sean reportado casos muy raros de Leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP) durante la utilización poscomercialización de Rituximab en LNH y LLC. La mayoría de los pacientes habían recibido Rituximab en combinación con quimioterapia o como parte de un trasplante de células madre hematopoyético.

Inmunizaciones:

La seguridad de la inmunización con vacunas virales vivas, después de la terapia con Acellbia no se ha estudiado para pacientes con LNH y LLC y no se recomienda la vacunación con vacunas de virus vivos. Los pacientes tratados con Acellbia pueden recibir vacunas no vivas. Sin embargo, puede reducirse las tasas de respuestas a las vacunas no vivas. En un estudio no aleatorizado, pacientes con LNH de bajo grado en recaída que recibieron monoterapia con Rituximab cuando se comparaban con los controles sanos no tratados presentaron una tasa de respuesta menor a la vacunación con el antígeno de memoria del tétano (16% vs. 81%) y el neoantígeno de la Hemocianina de Lapa de California (HLC) (4% vs. 76% cuando se evaluó para aumento >2 veces en la titulación de anticuerpos). Para pacientes con LLC, se asumen resultados similares considerando las similitudes entre ambas enfermedades, pero esto no se ha investigado en ensayos clínicos.

Las titulaciones medias de anticuerpos preterapéuticos con respecto a un panel de antígenos (*Streptococcus pneumoniae*, influenza A, paperas, rubiola, varicela) se mantuvieron durante al menos 6 meses después del tratamiento con Rituximab.

Reacciones cutáneas:

Sean reportado para Rituximab reacciones cutáneas severas tales como Necrosis epidérmica tóxica (síndrome de Lyell) y síndrome Stevens-Johnson, algunas con desenlace fatal. En caso de que se presente este evento, con sospecha de relación con Acellbia, el tratamiento deberá interrumpirse de forma permanente.

Artritis reumatoide, granulomatosis con poliangiitis y poliangiitis microscópica:

Población no tratada previamente con Metotrexato (MTX) con artritis reumatoide
La utilización de Rituximab no se recomienda en pacientes no tratados previamente con MTX ya que no se ha establecido una relación riesgo-beneficio favorable.

Reacciones relacionadas con la infusión:

Acellbia se asocia con reacciones relacionadas con la infusión (RRI), que pueden deberse a la liberación de citoquinas y/o otros mediadores químicos. La premedicación con un analgésico/antipirético y un antihistamínico debe siempre administrarse antes de cada infusión de Acellbia. En la premedicación para artritis reumatoide, debe también administrarse premedicación con glucocorticoides antes de cada infusión de Acellbia con el fin de reducir la frecuencia y severidad de las RRI.

Las RRI severas con desenlace fatal se han reportado en pacientes con artritis reumatoide en el entorno poscomercialización. En artritis reumatoide la mayoría de los eventos reportados relacionados con la infusión en los ensayos clínicos fueron de severidad leve a moderada. Los síntomas más frecuentes fueron reacciones alérgicas como cefalea, prurito, irritación de garganta, rubefacción, erupción urticaria, hipertensión y pirexia. En general, la proporción de pacientes que experimentaron alguna reacción de infusión fue mayor después de la primera infusión que de la segunda infusión de algún ciclo de tratamiento. La incidencia de las RRI disminuyó con los ciclos posteriores. Las reacciones reportadas fueron usualmente reversibles con una reducción de la velocidad, o interrupción de la infusión de Rituximab y la administración de un antipirético, un antihistamínico y, en ocasiones, oxígeno, suero fisiológico, intravenoso o broncodilatadores y glucocorticoides, si se requería. Deberá controlarse estrictamente los pacientes con condiciones cardíacas preexistentes y los que experimentaron reacciones adversas cardiopulmonares previas. Dependiendo de la severidad de las RRI y las intervenciones requeridas, deberá interrumpirse de forma temporal o permanente Rituximab. En la mayoría de los casos, la infusión puede reiniciarse a una velocidad reducida en un 50% (por ejemplo, de 100 mg/h a 50 mg/h) cuando los síntomas se hayan resuelto completamente.

Deben estar disponibles para utilización inmediata medicamentos para el tratamiento de las reacciones de hipersensibilidad, por ejemplo, epinefrina

(adrenalina), antihistamínicos y glucocorticoides, en caso de presentarse una reacción alérgica durante la administración de Acellbia.

No existen datos disponibles sobre la seguridad de Rituximab en pacientes con insuficiencia cardíaca moderada (Clase III de NYHA) o enfermedad cardiovascular severa no controlada. En los pacientes tratados con Rituximab, la ocurrencia de condiciones cardíacas isquémicas preexistentes que se vuelven sintomáticas, como por ejemplo Angina de pecho, se ha observado, así como fibrilación y aleteo auricular. Por tanto, en pacientes con antecedentes cardíacos conocidos, y que hayan experimentado reacciones adversas cardiopulmonares previas, el riesgo de complicación cardiovasculares debido a las reacciones de infusión deberá considerarse antes del tratamiento con Acellbia y los pacientes deberán monitorearse estrictamente durante la administración. Como puede presentarse hipotensión durante la infusión con Acellbia, deberá considerarse la suspensión de los medicamentos antihipertensivos 12 horas antes de la infusión de Acellbia. Las RRI en pacientes con granulomatosis con poliangitis y poliangitis microscópica fueron similares a las observadas en los pacientes con artritis reumatoide en los ensayos clínicos.

Trastornos cardíacos:

Se ha presentado Angina de pecho, arritmias cardíacas como aleteo y fibrilación auricular, insuficiencia cardíaca y/o infarto de miocardio en pacientes tratados con Rituximab. Por tanto, los pacientes con antecedentes de enfermedad cardíaca deben controlarse estrictamente.

Infecciones:

Con base en el mecanismo de acción de Acellbia y el conocimiento de que los linfocitos B desempeñan un papel importante en el mantenimiento de la respuesta inmune normal, los pacientes tienen mayor riesgo de infección después de la terapia con Acellbia. Durante el tratamiento con Rituximab pueden presentarse infecciones serias, incluidas muertes. Acellbia no debe administrarse a pacientes con infección activa severa o pacientes severamente inmunocomprometidos (por ejemplo, cuando los niveles de CD4 o CD8 son muy bajos). Los médicos deben tener precaución cuando consideren la utilización de Acellbia en pacientes con antecedentes de infecciones recurrentes o crónicas o con condiciones subyacentes, que pueden además predisponer a los pacientes a infección seria, por ejemplo, hipogammaglobulinemia. Se recomienda determinar los niveles de inmunoglobulina antes de iniciar el tratamiento con Acellbia.

Los pacientes que reporten signos y síntomas de infección después del tratamiento con Acellbia deben evaluarse inmediatamente y tratarse de manera apropiada. Antes de administrar el ciclo siguiente del tratamiento con Acellbia, deberán reevaluarse los pacientes con relación al posible riesgo de infecciones.

Se han reportado casos muy raros de Leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP) después de la utilización de Rituximab para el tratamiento de la artritis reumatoide incluidos Lupus Sistémico Eritematoso (LSE) y vasculitis.

Infecciones de Hepatitis B:

Se han reportado casos de reactivación de la hepatitis B incluidos casos de desenlace fatal en pacientes con artritis reumatoide, granulomatosis con poliangitis y poliangitis microscópica que estaban recibiendo Rituximab.

Deberá realizarse la detección del virus de la hepatitis B (VHB) en todos los pacientes antes de iniciar el tratamiento con Acellbia. Como mínimo, deberá incluirse el estado HBsAg y el estado HBcAb. Estos pueden complementarse con otros marcadores apropiados según las directrices locales. Los pacientes con hepatitis B activa no deben tratarse con Acellbia. Los pacientes con serología positiva para hepatitis B (ya sea HBsAg o HBcAb) deben consultar expertos en hepatopatías antes de iniciar el tratamiento y deberán monitorearse y manejarse de acuerdo con las normas médicas locales para evitar la reactivación de la hepatitis B.

Neutropenia tardía:

Antes de cada ciclo de Acellbia deberá medirse los neutrófilos sanguíneos y de forma regular hasta los 6 meses después de la interrupción del tratamiento, y una vez se observen signos o síntomas de infección

Reacciones cutáneas:

Se han reportado reacciones cutáneas severas como por ejemplo Necrosis Epidérmica Tóxica (síndrome de Lyell) y síndrome Stevens-Johnson, algunos con desenlaces fatales durante el tratamiento con Rituximab. En caso de presentarse este evento con sospecha de relación con Acellbia, deberá interrumpirse el tratamiento de forma permanente.

Inmunización:

Los médicos deben revisar el estado de vacunación del paciente y seguir las directrices de inmunización actuales antes de la terapia con Acellbia. La vacunación debe realizarse al menos 4 semanas antes de la primera administración de Acellbia.

La seguridad de la inmunización con vacunas virales vivas después de la terapia con Acellbia no se ha estudiado. Por tanto, la vacunación con vacunas de virus vivos no se recomienda mientras se está bajo tratamiento con Acellbia o mientras los linfocitos B periféricos se encuentran disminuidos.

Los pacientes tratados con Acellbia pueden recibir vacunas no vivas. Sin embargo, pueden reducirse las tasas de respuesta a las vacunas no vivas. En un ensayo aleatorizado, los pacientes con artritis reumatoide tratados con Rituximab y metotrexato presentaron tasas de respuesta comparables para el antígeno de memoria del tétano (39% vs. 42%), reducción de las tasas para la vacuna polisacárida neumocócica (43% vs. 82% para al menos 2 serotipos de anticuerpos neumocócicos) y para el neoantígeno KLH (47% vs. 93%), cuando se administró 6 meses después de Rituximab en comparación con pacientes que únicamente recibieron metotrexato. Si son necesarias vacunas no vivas mientras está recibiendo la terapia de Acellbia, estas deberán administrarse al menos 4 semanas antes de iniciar el siguiente ciclo Acellbia.

En la experiencia general de tratamiento repetido de Rituximab durante un año para la artritis reumatoide, la proporción de pacientes con titulaciones de anticuerpos positivas contra *S. pneumoniae*, influenza, paperas, rubeola, varicela y toxoide del tétano generalmente fueron similares a la proporción en la línea base.

Utilización concomitante/secuencial de otros ARME en la artritis reumatoide:

El uso concomitante de Acellbia y terapias antirreumáticas diferentes a las establecidas bajo indicación y posología para artritis reumatoide no se recomienda.

Existen datos limitados de los ensayos clínicos para evaluar completamente la seguridad de la utilización secuencial de otros ARME (incluido los inhibidores del FNT y otros biológicos) después de la administración de Rituximab. Los datos disponibles indican que la tasa de infección clínicamente relevante no cambia cuando dichas terapias se utilizan en pacientes tratados previamente con

Rituximab, sin embargo, los pacientes deben observarse estrictamente con relación a signos de infección si se utilizan biológicos y/o ARME después de la terapia con Acellbia.

Cáncer:

Los medicamentos inmunológicos pueden aumentar el riesgo de cáncer. Con base en la experiencia limitada con Rituximab en paciente con artritis reumatoide los datos presentes no parecen sugerir aumento del riesgo de cáncer. Sin embargo, en este momento el posible riesgo de desarrollo de tumores sólidos no puede descartarse.

Reacciones adversas:

Experiencia con linfoma no Hodgkin y leucemia linfocítica crónica.

Resumen del perfil de seguridad:

El perfil de seguridad global de Rituximab en linfoma no Hodgkin y leucemia linfocítica crónica se basa en datos de pacientes de ensayos clínicos y de la vigilancia poscomercialización. Estos pacientes fueron tratados con monoterapia de Rituximab (como tratamiento de inducción, o tratamiento de mantenimiento después del tratamiento de inducción) o en combinación con quimioterapia.

Las reacciones adversas al medicamento (RAM) observadas frecuentemente en pacientes que estaban recibiendo Rituximab fueron RRI, que ocurrió en la mayoría de los pacientes durante la primera infusión. La incidencia de los síntomas relacionados con la infusión disminuye sustancialmente con las infusiones posteriores y es menor del 1% después de 8 dosis de Rituximab.

Eventos infecciosos (predominantemente bacterianos y virales) se presentaron en aproximadamente 30-55% de los pacientes durante los ensayos clínicos en pacientes con LNH y en 30-50% de los pacientes durante los ensayos clínicos en pacientes con LLC.

Las reacciones adversas serias más frecuentemente reportadas u observadas fueron:

- RRI (incluido el síndrome de liberación de citoquinas, síndrome de lisis tumoral).
- Infecciones.

- Eventos cardiovasculares.

Otras RAM serias reportadas incluyen reactivación de la hepatitis B y LMP.

Lista tabulada de reacciones adversas:

Las frecuencias de las RA reportadas con Rituximab solo o en combinación con la quimioterapia se resumen en la Tabla 1. Dentro de cada grupo de frecuencia los efectos indeseables se presentan en orden decreciente de seriedad. Las frecuencias se definen como muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$), muy raras ($< 1/10.000$) y desconocidas (no se puede estimar la frecuencia a partir de los datos disponibles).

Las RAM identificadas únicamente durante la vigilancia pos comercialización y para las cuales una frecuencia no puede estimarse, se listan bajo “desconocidas”.

Tabla 1 RAM reportadas en ensayos clínicos o durante la vigilancia pos comercialización en pacientes, con LNH y LLC tratados con monoterapia/terapia de mantenimiento con Rituximab o en combinación con quimioterapia.

Clase de órgano	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Muy raras	Desconocida

Clase de órgano	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Muy raras	Desconocida
Infecciones e infestaciones	Infecciones bacterianas, infecciones virales, +bronquitis	Sepsis, +neumonía, +infección febril, +herpes zoster, +infecciones de las vías respiratorias, infecciones fúngicas, infecciones de etiología desconocida, +bronquitis aguda, +sinusitis, hepatitis B		Infecciones virales serias infección por <i>Pneumocystis jirovecii</i>	LMP	
Trastornos del sistema sanguíneo y linfático	Neutropenia, leucopenia, +neutropenia febril, +trombocitopenia	Anemia, +pancitopenia, +granulocitopenia	Trastornos de la coagulación, anemia aplásica, anemia hemolítica, linfadenopatía		Aumento transitorio en los niveles IgM séricos ³	Neutropenia tardía ³

Clase de órgano	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Muy raras	Desconocida
Trastornos del sistema inmune	Reacciones relacionadas con la infusión, angioedema	Hipersensibilidad		Anafilaxis	Síndrome de lisis tumoral, síndrome de liberación de citoquinas ⁴ , enfermedad del suero	Trombocitopenia reversible aguda relacionada con la infusión ⁴
Trastornos del metabolismo y la nutrición		Hiperglicemia, disminución del peso, edema periférico, edema, facial, aumento de LDH, hipocalcemia				
Trastornos psiquiátricos			Depresión, nerviosismo			
Trastornos del sistema nervioso		Parestesia, hipoestesia, agitación, insomnio, vasodilatación, mareo, ansiedad	Disgeusia		Neuropatía periférica, parálisis del nervio facial ⁵	Neuropatía craneal, pérdida de otros sentidos ⁵
Trastornos oculares		Trastornos de lacrimación, conjuntivitis			Perdida severa de la visión ⁵	
Trastornos del oído y el laberinto		Acúfenos, dolor de oído				Perdida del oído ⁵

Clase de órgano	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Muy raras	Desconocida
Trastornos cardíacos		+Infarto de miocardio, arritmia, +fibrilación auricular, taquicardia, +trastornos cardíacos	+Insuficiencia ventricular izquierda, +taquicardia supraventricular, +taquicardia ventricular, +angina, +isquemia miocárdica, bradicardia	Trastorno cardíacos severos	Insuficiencia cardíaca	
Trastornos vasculares		Hipertensión, hipotensión ortostática, hipotensión			Vasculitis (predominante mente cutánea), vasculitis leucocitoclástica	
Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino		Broncoespasmo, enfermedad respiratoria, dolor de pecho, disnea, aumento de la tos, rinitis	Asma, bronquiolitis obliterante, trastorno del pulmón, hipoxia	Enfermedad pulmonar intersticial	Insuficiencia respiratoria	Infiltración pulmonar

Clase de órgano	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Muy raras	Desconocida
Trastornos gastrointestinales	Náusea	Vómito, diarrea, dolor abdominal, disfagia, estomatitis, estreñimiento, dispepsia, anorexia, irritación de la garganta	Agrandamiento del abdomen		Perforación gastrointestinal	
Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo	Prurito, sarpullido, alopecia	Urticaria, sudoración, sudoración nocturna, trastornos cutáneos			Reacciones cutáneas ampollosas severas, síndrome de Stevens-Johnson, necrosis epidérmica tóxica (síndrome de Lyell)	
Trastornos musculoesqueléticos, del tejido conectivo y óseos		Hipertonía, mialgia, artralgia, dolor de espalda, dolor de cuello, dolor				
Trastornos renales y urinarios					Insuficiencia renal	

Clase de órgano	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Muy raras	Desconocida
Trastornos generales y condiciones en el sitio de administración	fiebre, resfriado, enastenia, decefalea	Dolor del tumor, rubefacción, malestar general, síndrome de frío, +fatiga, +temblores, +falla multiorgánica	Dolor en el área de infusión			
Investigaciones	Disminución de los niveles IgG					

Los siguientes términos se han reportado como eventos adversos durante los ensayos clínicos, sin embargo, fueron reportados con una incidencia similar o menor en los grupos de Rituximab en comparación con los grupos de control: hematotoxicidad, infección neutropénica, infección de las vías urinarias, alteración sensorial, pirexia.

Se reportaron signos y síntomas que sugieran reacción relacionada con infusión en más del 50% de los pacientes de los ensayos clínicos, y fueron observados principalmente durante la primera infusión, usualmente durante la primera o dos horas. Estos síntomas principalmente incluyeron fiebre, resfriado y escalofríos. Otros síntomas incluyeron rubefacción, angioedema, broncoespasmos, vomito, náuseas, urticaria/erupción, fatiga, cefalea, irritación de garganta, rinitis, prurito, dolor, taquicardia, hipertensión, hipotensión, disnea, dispepsia, astenia y características de síndrome de lisis tumoral. Se presentaron varias reacciones relacionadas con la infusión (como por ejemplo broncoespasmo, hipotensión) hasta en el 12% de los casos. En algunos casos se reportaron reacciones adicionales como infarto de miocardio, fibrilación auricular, edema pulmonar y trombocitopenia reversible aguda.

Se reportaron exacerbaciones de condiciones cardíacas preexistentes tales como anginas de pecho o insuficiencia cardíaca congestiva o trastornos cardíacos

severos (insuficiencia cardíaca, infarto de miocardio y fibrilación auricular), edema pulmonar, falla multiorgánica, síndrome de lisis tumoral, síndrome de liberación de citoquinas, insuficiencia renal e insuficiencia respiratoria a frecuencias menores o desconocidas. La incidencia de los síntomas relacionados con infusión disminuyó sustancialmente con las infusiones posteriores y es <1% de los pacientes en el ciclo octavo del tratamiento (que contiene) Rituximab.

Experiencia en artritis reumatoide:

Resumen del perfil de seguridad:

El perfil de seguridad de Rituximab en la artritis reumatoide se basa en datos de pacientes de ensayos clínicos y de la vigilancia poscomercialización.

El perfil de seguridad de Rituximab en pacientes con artritis reumatoide (AR) moderada a severa se resume en las siguientes secciones. Los ensayos clínicos de más de 3100 pacientes recibieron al menos un ciclo de tratamiento y se sometieron a seguimiento durante periodos que variaron entre 6 meses y más de 5 años; aproximadamente más de 2400 pacientes recibieron dos o más ciclos de tratamiento con más de 1000 que habían recibido 5 o más ciclos. La información de seguridad recolectada durante la experiencia poscomercialización refleja el perfil de reacciones adversas observado en los ensayos clínicos de Rituximab.

Los pacientes recibieron 2 x 1000 mg de Rituximab con un intervalo de separación de dos semanas además de metotrexato (10-25 mg/semanas). Las infusiones de Rituximab fueron administradas después de infusión intravenosa de 100 mg de metilprednisolona; los pacientes también recibieron tratamiento con prednisona oral durante 15 días.

Lista tabulada de reacciones adversas:

Las reacciones adversas se listan en la Tabla 2. Las frecuencias se definen como muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), y muy raras ($< 1/10.000$). Dentro de cada grupo de frecuencia, los efectos indeseables se presentan, en orden decreciente de seriedad.

Las reacciones adversas más frecuentes consideradas como consecuencia de la administración de Rituximab fueron las RRI. La incidencia global de las RRI en los ensayos clínicos fue 23% con la primera infusión y disminuyó con las infusiones posteriores. Las RRI serias fueron poco frecuentes (0,5% de los pacientes) y fueron observadas predominantemente durante el ciclo inicial. Además de las reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos de AR para Rituximab, se ha reportado Leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP) y se ha reportado reacción similar a la enfermedad del suero durante la experiencia pos comercialización.

Tabla 2 Resumen de las reacciones adversas al medicamento reportadas en los ensayos clínicos o durante la vigilancia pos comercialización que ocurrieron en pacientes con artritis reumatoide que estaban recibiendo Rituximab.

Clase de órganos y sistemas	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Muy raras
Infecciones e infestaciones	Infecciones de las vías respiratorias superiores, infecciones de las vías urinarias	Bronquitis, sinusitis, gastroenteritis, pie de atleta			LMP, reactivación de la hepatitis B
Trastornos de la sangre y sistema linfático		Neutropenia		Neutropenia tardía	Reacción similar a la enfermedad del suero
Trastornos cardíacos				Angina de pecho, fibrilación auricular, insuficiencia cardíaca, infarto de miocardio	Aleteo auricular
Trastornos del sistema inmune	Reacciones relacionadas con la infusión		Reacciones relacionadas con la infusión		
Trastornos generales y condiciones en el área de administración	(Hipertensión, náusea, erupción, pirexia, prurito, urticaria, irritación de la garganta, sofocos, hipotensión, rinitis, escalofríos, taquicardia, fatiga, dolor bucofaríngeo, edema periférico, eritema)		(Edema generalizado, broncoespasmos, sibilancias, edema laríngeo, edema angioneurótico, prurito generalizado, anafilaxis, reacción anafilactoides)		
Trastornos metabólicos y nutricionales		Hipercolesterolemia			
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea	parestesia, migraña, mareo, ciática			

Clase de órganos y sistemas	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Muy raras
Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo		Alopecia			Necrosis epidérmica tóxica (síndrome de Lyell), síndrome de Stevens-Johnson ⁵
Trastorno psiquiátrico		Depresión, ansiedad			
Trastornos gastrointestinales		Dispepsia, diarrea, reflujo gastroesofágico, ulceración en la boca, dolor abdominal superior.			
Trastornos musculoesqueléticos		Artralgia/dolor musculoesquelético, osteoartritis, bursitis			
Investigaciones	Disminución de los niveles de IgM	Disminución de los niveles de IgM			

Múltiples ciclos:

Múltiples ciclos de tratamientos se han asociado con perfiles de RAM similares observado después de la primera exposición. La frecuencia de todos las RAM después de la primera exposición a Rituximab fue la más alta durante los primeros 6 meses y disminuyó de ahí en adelante. Estas estuvieron representas principalmente por las RRI (más frecuentes durante el primer ciclo de tratamiento), la exacerbación de la AR y las infecciones, todas ellas fueron más frecuentes en los primeros 6 meses de tratamiento

Reacciones relacionadas con la infusión:

Las RAM más frecuentes después de recibir Rituximab en los estudios clínicos fueron las RRI. Entre los 3189 pacientes tratados con Rituximab, 1135 (36%) experimentaron al menos una RRI, 733/3189 (23%) de ellos experimentaron una RRI después de la primera infusión de la primera exposición a Rituximab. La incidencia de las RRI disminuyo en las infusiones posteriores. En los ensayos clínicos, menos del 1% (17/3189) de los pacientes experimentaron RRI seria. No existieron RRI Grado 4 CTC y ninguna muerte debida a las RRI en los ensayos clínicos. La proporción de eventos Grado 3 CTC y de RRI que conllevaron a el retiro disminuyeron por ciclo y fueron raras desde el ciclo 3 en adelante. La premedicación con glucocorticoides intravenosos redujo significativamente la incidencia y severidad de las RRI.

Las RRI severas con desenlace fatal se han reportado en el entorno poscomercialización.

En un ensayo diseñado para evaluar la seguridad de una infusión de Rituximab más rápida en pacientes con artritis reumatoide, los pacientes con AR activa moderada a severa que no experimentaron una RRI seria durante o dentro de las 24 horas de su primera infusión estudiada se les permitió recibir infusión intravenosa de 2 horas de Rituximab. Los pacientes con antecedentes de reacción seria a la infusión a una terapia biológica para AR se excluyeron del ingreso al estudio. La incidencia, los tipos y la severidad de las RRI fueron consistentes con las observadas históricamente. Ninguna RRI seria fue observada.

Interacciones:

Existen datos limitados sobre interacciones medicamentosas con Rituximab. Actualmente, existen datos limitados sobre posibles interacciones medicamentosas con Acellbia.

En los pacientes con LLC, la coadministración con Rituximab no parece tener efecto sobre la farmacocinética de fludarabina o ciclofosfamida. Además, no existe efecto aparente de fludarabina y ciclofosfamida sobre la farmacocinética de Rituximab.

La coadministración con metotrexato no tuvo efecto sobre la farmacocinética de Rituximab en pacientes con artritis reumatoide.

Los pacientes con titulaciones de anticuerpos humanos anti-ratón o anticuerpos humanos antiquméricos (HAMA/HACA) pueden presentar reacciones alérgicas o de hipersensibilidad cuando se tratan con otros anticuerpos monoclonales diagnóstico o terapéuticos.

De los pacientes con artritis reumatoide, 283 pacientes recibieron terapia posterior con un ARME biológico después de Rituximab. En estos pacientes la tasa de infección clínicamente relevante mientras se encontraba en tratamiento con Rituximab fue 6,01 por 100 pacientes-año en comparación con 4,97 por 100 pacientes-año después del tratamiento con el ARME biológico.

Dosificación y Grupo Etario:

Es importante comprobar las etiquetas de los productos medicinales para asegurar que la formulación adecuada se le está dando al paciente, según lo prescrito.

Linfoma no-Hodgkin (linfoma folicular no Hodgkin):

Terapia combinada

La dosis recomendada de Acellbia en combinación con la quimioterapia para el tratamiento de inducción de pacientes no tratados previamente o en recaída / refractaria con linfoma folicular es de 375 mg / m² de superficie corporal por ciclo, para un máximo de 8 ciclos.

Acellbia debe ser administrado en el día 1 de cada ciclo de quimioterapia, después de la administración intravenosa del componente glucocorticoide de la quimioterapia si aplica.

Terapia de mantenimiento

- Linfoma foliular no tratado previamente

La dosis de Acellbia recomendada para ser usada como tratamiento de mantenimiento para pacientes con linfoma foliular no tratado previamente quienes han respondido al tratamiento de inducción es: 375 mg/m² por superficie de área una vez cada 2 meses (iniciando 2 meses después de la última dosis de la terapia de inducción) hasta la progresión de la enfermedad o por un período máximo de dos años.

- Linfoma foliular reincidente/refractario

La dosis recomendada de Acellbia utiliza como tratamiento de mantenimiento en pacientes con linfoma foliular reincidente / refractario que han respondido al tratamiento de inducción es: 375 mg / m² de superficie corporal una vez cada 3 meses (a partir de 3 meses después de la última dosis de la terapia de inducción) hasta que progresión de la enfermedad o por un período máximo de dos años

Monoterapia

- Linfoma foliular reincidente/refractario

La dosis recomendada de Acellbia usado como tratamiento de inducción en monoterapia para pacientes adultos con estadio III-IV linfoma foliular que son quimiorresistentes o están en su segunda o subsiguiente recaída después de la quimioterapia es: 375 mg / m² de superficie corporal, administrada en forma de infusión intravenosa una vez por semana durante cuatro semanas. Para retratamiento con Acellbia monoterapia para pacientes que han respondido al tratamiento previo con la monoterapia de Rituximab para linfoma foliular reincidente / refractario, la dosis recomendada es: área de superficie corporal de 375 mg / m², administrada como una infusión intravenosa una vez por semana durante cuatro semanas.

Linfoma no Hodking difuso de células B grandes:

Acellbia se debe utilizar en combinación con quimioterapia CHOP. La dosis recomendada es 375 mg/ m² de superficie corporal, administrado en el día 1 de cada ciclo de quimioterapia durante 8 ciclos después de la infusión intravenosa del componente glucocorticoide de CHOP. La seguridad y eficacia de Rituximab no se han establecido en combinación con otras quimioterapias en linfoma de Hodgkin difuso de células B grandes.

Ajustes de dosis durante el tratamiento:

No se recomienda la reducción de dosis de Acellbia. Cuando Acellbia es administrado en combinación con quimioterapia, las reducciones de dosis estándar para medicamentos quimioterapéuticos deben ser aplicadas.

Leucemia linfocítica Crónica:

Se recomienda profilaxis con hidratación y administración de uricostáticos a partir de 48 horas antes de comenzar el tratamiento adecuado para los pacientes con LLC para reducir el riesgo del síndrome de lisis tumoral. Para los pacientes con LLC cuyo recuento de linfocitos son > 25 x 10⁹ / L se recomienda administrar prednisona / prednisolona 100 mg por vía intravenosa poco antes de la infusión con Acellbia para disminuir la velocidad y la gravedad de las reacciones agudas a la infusión y / o síndrome de liberación de citoquinas.

La dosis recomendada de Acellbia en combinación con quimioterapia en pacientes no tratados previamente y en recaída / refractaria es 375 mg / m² de superficie corporal administrada el día 0 del primer ciclo de tratamiento seguido de 500 mg / m² de superficie corporal administrada el día 1 de cada subsecuente ciclo de 6 ciclos en total. La quimioterapia debe ser administrada después de la infusión Acellbia.

Artritis Reumatoide:

Los pacientes tratados con Acellbia deben tener la tarjeta de alerta por cada paciente con cada infusión.

Un curso de Acellbia consta de dos infusiones intravenosas 1.000 mg. La dosis recomendada de Acellbia es 1.000 mg por infusión intravenosa seguida de una segunda infusión intravenosa 1,000 mg dos semanas más tarde.

La necesidad de nuevos cursos deben ser evaluados 24 semanas siguiendo el curso anterior. El retratamiento se debe dar en ese momento si la actividad de la enfermedad residual permanece, de lo contrario el retratamiento debe retrasarse hasta que vuelva actividad de la enfermedad.

Los datos disponibles sobre la eficacia de Rituximab sugieren que la respuesta clínica se alcanza generalmente dentro de 16 - 24 semanas de un curso de tratamiento inicial. La continuación del tratamiento debe ser considerado cuidadosamente en pacientes que no muestran evidencia de beneficio terapéutico dentro de este período de tiempo.

Granulomatosis de Wegener y poliangeítis microscópica:

Los pacientes tratados con Acellbia deben tener la tarjeta de alerta por cada paciente con cada infusión.

La dosis recomendada de Acellbia para la inducción de la terapia de remisión de Granulomatosis de Wegener y poliangeítis microscópica es la superficie corporal de 375 mg / m², administrada como una infusión intravenosa una vez por semana durante 4 semanas (cuatro infusiones en total).

Se recomienda anafilaxis para neumonía por *Pneumocystis jiroveci* (PCP) para pacientes con Granulomatosis de Wegener y poliangeítis microscópica durante y seguido al tratamiento con Acellbia, como sea apropiado.

Poblaciones especiales:

Población pediátrica: La seguridad y eficacia de Rituximab en niños menores a 18 años no ha sido establecida. No hay datos disponibles.

Ancianos: No se requiere ajuste de dosis en pacientes ancianos (ancianos mayores a 65 años).

Vía de administración: Intravenosa IV

Condición de venta: Venta con fórmula médica

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión alcance a la respuesta de Auto No. 2016014145 con el fin allegar respuesta completa al listado de requerimientos emitidos, para complementar la información farmacológica del producto de la referencia, dentro de la solicitud de Evaluación farmacológica para medicamento nuevo con fines de Registro Sanitario.

Por lo anterior solicita la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- Evaluación Farmacológica
- Inserto versión 1 COL Junio 2-2015
- Información para prescribir versión 1 COL Junio 29 -2015.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora aplaza la emisión de éste concepto por cuanto la solicitud realizada requiere ser estudiada junto con el alcance allegado por el interesado mediante radicado número 2017149536 del 13/10/2017 que contiene información adicional, dados los lineamientos para la radicación de trámites

**3.2.2.3. CRUSIA - ENOXAPARINA SODICA INYECTABLE 20mg/0,2mL
CRUSIA - ENOXAPARINA SODICA INYECTABLE 40mg/0,4mL
CRUSIA - ENOXAPARINA SODICA INYECTABLE 60mg/0,6mL
CRUSIA - ENOXAPARINA SODICA INYECTABLE 80mg/0,8mL**

Expediente : 20124769
Radicado : 2017036834 / 2017118626
Fecha : 18/08/2017
Interesado : Proclin Pharma S.A
Fabricante : Rovi Contract Manufacturing, SL (Rovi CM)

Composición:

-Cada jeringa precargada contiene: - Enoxaparina sódica: 20 mg (equivalente a 2.000 UI) - Agua para preparaciones inyectables c.s.p. 0,2 mL

-Cada jeringa precargada contiene: - Enoxaparina sódica: 40 mg (equivalente a 4.000 UI) - Agua para preparaciones inyectables c.s.p. 0,4 mL

- Cada jeringa precargada contiene: - Enoxaparina sódica: 60 mg (equivalente a 6.000 UI) - Agua para preparaciones inyectables c.s.p. 0,6 mL

- Cada jeringa precargada contiene: - Enoxaparina sódica: 80 mg (equivalente a

Forma farmacéutica: Solución inyectable.

Indicaciones: Enoxaparina sódica es una heparina de bajo peso molecular [LMWH] indicada en:

1. Profilaxis de tromboembolismo venoso en pacientes quirúrgicos sometidos a cirugía ortopédica o cirugía general y en pacientes no quirúrgicos inmovilizados, cuya situación pueda definirse como de riesgo moderado o elevado. La profilaxis de la trombosis venosa profunda (TVP) en la cirugía abdominal, cirugía de reemplazo de cadera, cirugía de reemplazo de rodilla o en pacientes médicos con movilidad severamente limitada durante la enfermedad aguda. (Enoxaparina sódica 20 mg y Enoxaparina sódica 40 mg).

2. Prevención de la coagulación en el circuito de circulación extracorpórea en la hemodiálisis. (Enoxaparina sódica 60 mg 6.000 UI; Enoxaparina sódica 80 mg)

3. Tratamiento de la trombosis venosa profunda establecida (con o sin embolia pulmonar). Tratamiento ambulatorio de la trombosis venosa profunda aguda sin embolia pulmonar, cuando se administra conjuntamente con warfarina sódica. (Enoxaparina sódica 60 mg; Enoxaparina 80 mg)

4. Tratamiento de las complicaciones isquémicas de la angina inestable e infarto de miocardio sin onda Q, administrada conjuntamente con ácido acetilsalicílico (aspirina). (Enoxaparina sódica 60 mg; Enoxaparina sódica 80 mg)

5. Tratamiento de Infarto Agudo de Miocardio con Elevación del segmento ST (IAMcEST) incluyendo pacientes que van a ser tratados farmacológicamente o sometidos a Intervención Coronaria Percutánea (ICP).

Contraindicaciones:

1. Hipersensibilidad a la enoxaparina sódica, a la heparina o a cualquiera de los demás componentes de este medicamento.
2. Hipersensibilidad a la heparina o sus derivadas incluyendo otras heparinas de bajo peso molecular o productos de cerdo
3. Trombocitopenia con una prueba in vitro positiva para anticuerpo anti-plaquetario en presencia de enoxaparina sódica
4. Hemorragias intensas activas o condiciones de alto riesgo de hemorragia incontrolada, incluyendo ictus hemorrágico reciente.
5. Historia de trombocitopenia o trombosis secundaria a la enoxaparina.
6. Endocarditis séptica.

Precauciones y advertencias:

1. No administrar por vía intramuscular.

2. Hemorragias:

Como con cualquier otro anticoagulante, puede producirse sangrado en cualquier parte del cuerpo. En caso de sangrado, debe investigarse el origen de la hemorragia e instaurarse el tratamiento adecuado.

3. No intercambiar CRUSIA con otras heparinas de bajo peso molecular dado que difieren en su proceso de fabricación, pesos moleculares, actividades antiXa específicas, unidades y dosis, y consecuentemente, en su farmacocinética y actividades biológicas asociadas (por ej. actividad anti-IIa, e interacciones plaquetarias). Se requiere, por lo tanto, especial atención y cumplimiento de las instrucciones específicas de uso proporcionadas por el laboratorio.

4. Al igual que otros anticoagulantes, la inyección de enoxaparina debe usarse con extrema precaución en las situaciones con aumento de riesgo de hemorragia, tales como alteraciones de la coagulación, insuficiencia hepática, historia de úlcera péptica, hipertensión arterial grave no controlada, retinopatía hipertensiva o diabética, anestesia espinal o epidural, permanencia de catéteres intratecales o postoperatorio inmediato oftalmológico o neurológico, uso concomitante de medicación que tenga efecto sobre la homeostasis.

5. Anestesia espinal/epidural: En pacientes sometidos a anestesia espinal/epidural o a punción lumbar, la administración de enoxaparina sódica con fines profilácticos se ha asociado raramente a la aparición de hematomas neuroaxiales, con el resultado final de parálisis prolongada o permanente. Este riesgo se incrementa por el uso de enoxaparina sódica a dosis elevadas, por el uso de catéteres epidurales o espinales postoperatorios, la administración concomitante de medicamentos con efecto sobre la coagulación como antiinflamatorios no esteroídicos (AINES), antiagregantes plaquetarios o anticoagulantes, y por las punciones neuroaxiales traumáticas o repetidas o en pacientes con un historial de cirugía espinal o deformidad espinal.

- Para reducir el riesgo potencial de sangrado asociado al uso concomitante de enoxaparina sódica y la anestesia/analgesia epidural o espinal, se deberá considerar el perfil farmacocinético del fármaco. La inserción y retirada del catéter se realizará mejor cuando el efecto anticoagulante de la enoxaparina sea bajo; sin embargo, no se conoce el tiempo exacto para alcanzar un efecto anticoagulante lo suficientemente bajo.

- A la hora de decidir el intervalo de tiempo que debe transcurrir entre la administración de enoxaparina y la inserción o retirada de un catéter espinal/epidural, deben tenerse en cuenta las características del paciente y del producto, debiendo de transcurrir al menos 2 horas después de la administración de enoxaparina a dosis más bajas (20 mg una vez al día, 30 mg una vez o dos veces al día o 40 mg una vez al día), y al menos 24 horas después de la administración a dosis superiores (0,75 mg/kg dos veces al día, 1 mg/kg dos veces al día, o 1,5 mg/kg una vez al día). Los niveles Anti-Xa aún son detectables en estos puntos de tiempo, y este retraso no es una garantía de que el hematoma neuroaxial será evitado. Los pacientes que reciban la dosis de 0,75 mg/kg dos veces al día o la dosis de 1 mg/kg dos veces al día no deben recibir la segunda dosis de enoxaparina en el régimen "dos veces al día" para permitir un retraso mayor antes de la inserción o retirada del catéter. Igualmente, aunque no se puede realizar una recomendación específica para programar una dosis posterior de enoxaparina después de la retirada del catéter, se debe considerar el retraso de la siguiente dosis durante al menos 4 horas, basándose en una evaluación del riesgo-beneficio considerando tanto el riesgo para trombosis como el riesgo de sangrado, en el contexto del procedimiento y los factores de riesgo del paciente.

- Para pacientes con aclaramiento de creatinina. <30ml/min, son necesarias consideraciones adicionales debido a que la eliminación de enoxaparina es más prolongada; se debe considerar duplicar el tiempo de retirada de un catéter, al

menos 24 horas para la dosis más baja de enoxaparina prescrita (20 mg una vez al día) y al menos 48 horas para la dosis más alta (1 mg/kg/día).

- Si bajo criterio médico se decide administrar tratamiento anticoagulante durante un procedimiento anestésico espinal/epidural o punción lumbar, se debe controlar de forma frecuente al paciente para detectar precozmente cualquier signo o síntoma de déficit neurológico, como dolor lumbar, déficit sensorial y motor (entumecimiento y debilidad de extremidades inferiores) y trastornos funcionales del intestino o vejiga. El personal de enfermería debe ser entrenado para detectar tales signos y síntomas. Asimismo, se advertirá a los pacientes que informen inmediatamente al médico o personal de enfermería si experimentan cualquiera de los síntomas antes descritos.

- Si se sospecha la aparición de algún signo o síntoma sugestivo de hematoma espinal o epidural deben realizarse las pruebas diagnósticas con carácter de urgencia e instaurar el tratamiento adecuado, incluyendo la descompresión medular.

6. Hemorragia en pacientes de edad avanzada En pacientes de edad avanzada, no se observó aumento de la tendencia a la hemorragia, a las dosis usadas en la profilaxis. En pacientes de edad avanzada (especialmente los pacientes con edad igual o mayor de 80 años) puede aumentar el riesgo de complicaciones hemorrágicas a la dosis terapéutica. Se recomienda una cuidadosa monitorización clínica.

7. Insuficiencia renal En pacientes con insuficiencia renal, existe un aumento de la exposición a la Enoxaparina sódica, con la consecuente elevación del riesgo de hemorragia. En pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina 30 mL/min) se recomienda ajustar la posología tanto profiláctica como terapéutica, ya que la exposición a enoxaparina sódica está significativamente aumentada en estos pacientes. Aunque no se requiere ningún ajuste posológico en paciente con insuficiencia renal moderada (aclaramiento de creatinina 30-50mL/min) y leve (aclaramiento de creatinina 50 a 80mL/min), se recomienda monitorización clínica.

8. Pacientes de bajo peso: En mujeres de bajo peso corporal (menos de 45 kg) y en hombres de bajo peso corporal (menos de 57 kg) se ha observado un aumento de la exposición a enoxaparina sódica a las dosis usadas en la profilaxis (no ajustadas según el peso), lo cual puede aumentar el riesgo de hemorragia. Por lo tanto se recomienda una cuidadosa monitorización clínica en estos pacientes.

9. Pacientes obesos: Los pacientes obesos tienen un mayor riesgo de sufrir tromboembolismo. No se ha determinado completamente la seguridad y eficacia de las dosis profilácticas en pacientes obesos ($IMC > 30 \text{ kg/m}^2$) y no existe ningún consenso para el ajuste de la dosis. Estos pacientes deben ser observados cuidadosamente para detectar signos y síntomas de tromboembolismo.

10. Procedimientos de revascularización coronaria percutánea para minimizar el riesgo de hemorragia después de la instrumentación vascular durante el tratamiento de la angina inestable e infarto de miocardio sin onda Q y en infarto agudo miocardio con elevación del segmento ST, se han de respetar de forma exacta los intervalos posológicos de tiempo recomendados para Enoxaparina sódica. Es importante conseguir la hemostasis en el lugar de la punción tras llevar a cabo la ICP. En caso de utilizar un dispositivo de cierre, se puede quitar la guía inmediatamente. Si se emplea un método de compresión manual, debe quitarse la guía 6 horas después de la última inyección de Enoxaparina endovenoso/SC. Si el tratamiento con Enoxaparina continúa, la siguiente dosis programada no debe administrarse antes de 6 a 8 horas después de la retirada de la guía. La zona donde se ha realizado el proceso debe observarse para detectar signos de hemorragia o formación de hematomas.

11. Válvulas protésicas cardíacas

El uso de Enoxaparina sódica como tromboprofilaxis en pacientes con prótesis valvulares cardíacas no ha sido suficientemente estudiado. Se han notificado casos aislados de trombosis en prótesis valvulares cardíacas en pacientes en los que se administró enoxaparina como profilaxis. Ciertos factores confusos, incluyendo patologías de base y falta de datos clínicos limitan la evaluación de estos casos. Algunos de estos casos se dieron en embarazadas en las que las trombosis condujeron a un desenlace fatal tanto para la madre como para el feto. Las mujeres embarazadas con prótesis valvulares cardíacas pueden tener un mayor riesgo de tromboembolismo.

12. Mujeres embarazadas con válvulas protésicas cardíacas el uso de Enoxaparina sódica como tromboprofilaxis en mujeres embarazadas con prótesis valvulares cardíacas no ha sido suficientemente estudiado. En un ensayo clínico en el que se administró enoxaparina sódica (1 mg/kg dos veces al día) a 8 mujeres embarazadas con válvulas protésicas cardíacas para reducir el riesgo de tromboembolismo, 2 de ellas desarrollaron coágulos que bloquearon la válvula que condujeron al desenlace fatal tanto para la madre como para el feto. Se han notificado casos aislados en post-comercialización de trombosis en mujeres embarazadas con prótesis valvulares cardíacas en los que se administró

enoxaparina como tromboprofilaxis. Las mujeres embarazadas con prótesis valvulares cardíacas pueden tener un mayor riesgo de tromboembolismo.

13. Pruebas de laboratorio

En las dosis empleadas para la profilaxis del tromboembolismo venoso, la enoxaparina sódica no modifica de forma significativa las pruebas de tiempo de sangrado y coagulación sanguínea global, ni afecta a la agregación plaquetaria o la unión de fibrinógeno a plaquetas. A dosis más elevadas, pueden aparecer incrementos en el tiempo de tromboplastina parcial activada (PTT) y en el tiempo de coagulación activado (ACT). Los aumentos de PTT y ACT no se correlacionan de forma lineal con el incremento de actividad antitrombótica de enoxaparina sódica y por tanto no son adecuados ni fiables para la monitorización de la actividad de Enoxaparina sódica.

14. Monitorización del recuento de plaquetas: Con las heparinas de bajo peso molecular también existe el riesgo de trombocitopenia inducida por la heparina y mediada por anticuerpos. Estas trombopenias aparecen habitualmente entre el día 5 y 21 después del comienzo del tratamiento con enoxaparina. Por lo tanto, es recomendable efectuar un recuento de plaquetas antes del comienzo de la terapia y después regularmente a lo largo del tratamiento con enoxaparina. En la práctica, ante cualquier descenso significativo (30 a 50 % del valor inicial) del recuento de plaquetas el tratamiento con enoxaparina debe interrumpirse inmediatamente e instaurarse otra terapia de sustitución. En pacientes con historia de trombocitopenia tras un tratamiento con heparina, con o sin trombosis, la enoxaparina debe ser utilizada con extrema precaución. El riesgo de trombocitopenia inducida por heparina puede durar varios años. Si se sospecha de trombocitopenia inducida por heparina, un test in vitro de agregación plaquetaria tiene un valor predictivo limitado. La decisión de utilizar enoxaparina en tales casos debe realizarse consultando con un experto en el campo.

Reacciones adversas:

Se ha evaluado la enoxaparina en más de 15.000 pacientes que recibieron enoxaparina en ensayos clínicos. Estos incluyeron 1.776 para profilaxis de trombosis venosa profunda sometidos a cirugía ortopédica o abdominal en pacientes con riesgo de complicaciones tromboembólicas, 1.169 para la profilaxis de trombosis venosa profunda en pacientes no quirúrgicos con patología aguda y movilidad gravemente restringida, 559 para el tratamiento de la trombosis venosa profunda con o sin embolismo pulmonar, 1.578 para el tratamiento de angina inestable e infarto de miocardio sin onda Q y 10.176 para el tratamiento del infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST. El régimen posológico de

enoxaparina sódica administrado en estos ensayos clínicos varía dependiendo de las indicaciones. La dosis de enoxaparina sódica fue de 40 mg SC una vez al día para la profilaxis de la trombosis venosa profunda después de cirugía o pacientes no quirúrgicos con patología aguda y movilidad gravemente restringida. En el tratamiento de la trombosis venosa profunda (TVP) con o sin embolismo pulmonar (EP), los pacientes que recibían enoxaparina fueron tratados con una dosis de 1 mg/kg SC cada 12 horas o con una dosis de 1,5 mg/kg SC una vez al día. En los estudios clínicos para el tratamiento de angina inestable e infarto de miocardio sin onda Q, la dosis fue de 1 mg/kg SC cada 12 horas y en el estudio clínico para el tratamiento del infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST, el régimen posológico de enoxaparina sódica fue de 30 mg IV en bolo, seguido de 1 mg/kg SC cada 12 horas.

Las reacciones adversas observadas en estos estudios clínicos y notificados en la experiencia post-comercialización se detallan a continuación.

Las frecuencias se definen de la siguiente forma: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $<1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $<1/100$); raras ($\geq 1/10.000$ a $<1/1.000$); muy raras ($<1/10.000$) o frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Las reacciones adversas pos comercialización están designadas con una frecuencia “no conocida”.

Hemorragias:

En estudios clínicos, las hemorragias fueron la reacción más frecuentemente notificada. Éstas incluyeron hemorragias mayores, notificadas como máximo en el 4,2 % de los pacientes (pacientes quirúrgicos). Algunos de estos casos tuvieron un desenlace fatal.

Al igual que otros anticoagulantes, la hemorragia puede suceder en presencia de factores de riesgo asociados tales como: lesiones orgánicas susceptibles de sangrar, procesos invasivos o algunas asociaciones medicamentosas que afectan la hemostasia.

Trastornos vasculares:

Profilaxis en pacientes quirúrgicos: Muy frecuentes: Hemorragia*. Raras: Hemorragia retroperitoneal

Profilaxis en Pacientes no quirúrgicos: Frecuentes: Hemorragia

Tratamiento en pacientes TVP con o sin EP: Muy frecuentes: Hemorragia*. Poco frecuentes: Hemorragia intracraneal, hemorragia retroperitoneal.

Tratamiento en pacientes con angina inestable e infarto de miocardio (IM) sin onda Q:
Frecuentes: Hemorragia*. Raras: Hemorragia retroperitoneal.

Tratamiento en pacientes con IAMEST agudo: Frecuentes: Hemorragia*. Poco Frecuentes: Hemorragia intracraneal, hemorragia retroperitoneal. Tales como hematoma, equimosis en sitio diferente al lugar de administración, hematoma con herida, hematuria, epistaxis y hemorragia gastrointestinal. 1En pacientes quirúrgicos, las complicaciones hemorrágicas se consideraron mayores: (1) si la hemorragia causó un evento clínico significativo, o (2) si estaban acompañadas por una disminución de la hemoglobina > 2 g/dL o transfusión de 2 o más unidades de productos sanguíneos. Las hemorragias retroperitoneales e intracraneales siempre se consideraron como mayores.

Trombocitopenia y trombocitosis:
Trastornos de la sangre y del sistema linfático:
Profilaxis en pacientes quirúrgicos: Muy frecuentes: Trombocitosis*. Frecuentes: Trombocitopenia.

Profilaxis en pacientes no quirúrgicos: Poco frecuentes: Trombocitopenia.
Tratamiento en pacientes TVP con o sin EP: Muy frecuentes: Trombocitosis*. Frecuentes: Trombocitopenia.

Tratamiento en pacientes con angina inestable e infarto (FM) de miocardio sin onda Q: Poco frecuentes: Trombocitopenia.
Tratamiento en pacientes con IAMEST agudo: Frecuentes: Trombocitosis*, Trombocitopenia. Muy raras: Trombocitopenia, Inmunoalérgica.

* Incremento de plaquetas > 400 g/L

Otras reacciones adversas clínicamente relevantes:

Estas reacciones se describen a continuación, independientemente de las indicaciones, por clasificación de órganos del sistema, y enumeradas en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

Todas las indicaciones:

Trastornos del sistema inmunológico: Frecuentes: Reacción alérgica Raras: Reacción anafilactoide / anafiláctica.

Trastornos hepatobiliares: Muy frecuentes: Aumento de enzimas hepáticas (principalmente transaminasas).

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: Frecuentes: Urticaria, prurito, eritema.

Poco frecuentes: Dermatitis bullosa.

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración: Frecuentes: Hematoma en el punto de inyección, dolor en el punto de inyección, otras reacciones en el punto de inyección*

Poco frecuentes: Irritación local; necrosis cutánea en el punto de inyección.

Exploraciones complementarias: Raras: Hipercalemiemia.

Tales como edema en el punto de inyección, hemorragia, hipersensibilidad, inflamación, masa, dolor o reacción (no especificado de otra forma)

** Niveles de transaminasas > 3 veces del límite superior de normalidad.

Experiencia post-comercialización:

Se han identificado las siguientes reacciones adversas durante el uso de Enoxaparina sódica después de su autorización. Las reacciones adversas derivan de notificaciones espontáneas y por tanto, la frecuencia es "no conocida" (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Trastornos del sistema inmunológico. Reacción anafilactoide/anafiláctica incluyendo shock.

Trastornos del sistema nervioso

Dolor de cabeza.

Trastornos vasculares

Se han notificado casos de hematoma intradural (o hematoma neuroaxial) con el uso concomitante de Enoxaparina sódica y anestesia intradural/epidural o punción intradural. Estas reacciones resultaron en diversos grados de daños neurológicos a largo plazo o en parálisis permanente.

Trastornos de la sangre y del tejido linfático

Anemia hemorrágica

Casos de trombocitopenia inmunoalérgica con trombosis; en algunos de ellos la trombosis se complicó con infartos de órganos o isquemia de las extremidades.

Eosinofilia.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Vasculitis cutánea, necrosis cutánea normalmente sobrevenida en el punto de inyección (estos fenómenos habitualmente son precedidos por la aparición de púrpura o de placas eritomatosas, infiltradas y dolorosas).

Se debe suspender el tratamiento con enoxaparina sódica:

- Nódulos en el lugar de inyección (nódulos inflamados, que no consisten en un enquistamiento de enoxaparina).

Estos problemas desaparecen en unos días y no debe interrumpirse el tratamiento por ellos.

Alopecia.

Trastornos hepato biliares:

- ☐ Lesión hepática hepatocelular
- ☐ Lesión hepática colestásica.

Trastornos músculo esqueléticos y del tejido conjuntivo:

- ☐ Osteoporosis después del tratamiento a largo plazo (mayor de 3 meses).

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

Interacciones: Se recomienda, antes del tratamiento con Enoxaparina sódica, interrumpir la utilización de aquellos fármacos que afecten a la hemostasia a menos que estén estrictamente indicados.

Sustancias que interfieren los mecanismos de la coagulación:

- Ácido acetilsalicílico, otros salicilatos y antiinflamatorios no esteroides (vía sistémica), incluido ketorolaco.
- ☐ Anticoagulantes orales y trombolíticos.

☐ Glucocorticoides (vía sistémica): la administración de enoxaparina aumenta el riesgo hemorrágico propio de la corticoterapia a altas dosis o en tratamientos prolongados.

Inhibidores de la agregación plaquetaria:

- ☐ Ticlopidina, dipyridamol, sulfpirazona.
- ☐ Dextrano 40 (vía parenteral), clopidogrel.
- ☐ Otros agentes antiplaquetarios como son los antagonistas IIa/IIIa Si la asociación de estos medicamentos y enoxaparina sódica es necesaria se recomienda proceder a una estrecha monitorización clínica y de laboratorio

Vía de administración: Subcutánea – Intravenosa y Hemodiálisis

Dosificación y Grupo etario:

Advertencia: Las diferentes heparinas de bajo peso molecular no son necesariamente equivalentes. En consecuencia, se debe respetar la dosificación y el modo de empleo específico de cada una de estas especialidades farmacéuticas. Un miligramo de enoxaparina tiene una actividad anti-Xa de 100 UI, aproximadamente.

Profilaxis de la enfermedad tromboembólica venosa:

1. En pacientes quirúrgicos: En pacientes con riesgo moderado de tromboembolismo (por ejemplo en cirugía abdominal), la posología recomendada de Enoxaparina es de 20 mg (2.000 UI) una vez al día, en inyección subcutánea. La primera inyección se efectuará alrededor de 2 horas antes de la intervención. En los pacientes de alto riesgo tromboembólico (por ejemplo en cirugía ortopédica), la posología recomendada de Enoxaparina administrada por inyección subcutánea será de 40 mg (4.000 UI) una vez al día, administrando la primera inyección 12 horas antes de la intervención, la duración de la profilaxis coincidirá con la duración del riesgo tromboembólico venoso, según la estimación del médico. Los datos clínicos apoyan su utilización durante un periodo máximo de 4 semanas.

Para recomendaciones especiales en lo referente a los intervalos de dosis para anestesia espinal/epidural y procedimientos de revascularización coronaria percutánea.

2. En pacientes no quirúrgicos: En pacientes de riesgo moderado la posología será de 20 mg (2.000 UI) una vez al día, en inyección subcutánea, y en pacientes de riesgo elevado de 40 mg (4.000 UI) una vez al día en inyección subcutánea.

La duración del tratamiento coincidirá con la duración del riesgo tromboembólico venoso, según la estimación del médico. Como norma general, se considera necesario mantener el tratamiento de 7 a 10 días, en base a los datos de los estudios clínicos realizados, que incluyeron únicamente pacientes inmovilizados por enfermedad aguda.

En condiciones normales, una dosis profiláctica de 20 mg (2.000 UI) o 40 mg (4.000 UI) no modifica las pruebas de coagulación, por lo que se hace innecesaria la monitorización rutinaria de dichas pruebas.

Prevención de la coagulación en el circuito de circulación extracorpórea en la hemodiálisis:

□ En los pacientes sometidos a sesiones de hemodiálisis repetidas, la prevención de la coagulación en el circuito de circulación extracorpórea se obtiene inyectando una dosis de 0,6 a 1 mg/kg (60 - 100 UI/kg) en la línea arterial del circuito de diálisis, al comienzo de la sesión [0,8 a 1 mg (80- 100 UI/kg) para los casos de flujos bajos, unipunción, o diálisis superior a 4 horas]. En general, para un paciente tipo de unos 60 kg de peso, una dosis de 40 mg (4.000 UI) es eficaz y bien tolerada. En caso de aparición de anillos de fibrina, se practicará una nueva inyección de 0,5 a 1 mg/kg (50 - 100 UI/kg), en función del tiempo que reste hasta el final de la diálisis.

- En pacientes de alto riesgo hemorrágico (en particular diálisis pre o postoperatorias), o que presenten un síndrome hemorrágico en evolución, las sesiones de diálisis se podrán efectuar utilizando una dosis de 0,4 - 0,5 mg/kg (40 - 50 UI/kg) (bipunción) o de 0,5 - 0,75 mg/kg (50 - 75 UI/kg) (unipunción).

Tratamiento de la trombosis venosa profunda establecida (con o sin embolia pulmonar):

La administración de Enoxaparina sódica debe realizarse por vía subcutánea, inyectando o bien una vez al día 1,5 mg/kg de peso o bien 1 mg/kg de peso (100 UI/kg) dos veces al día, tanto en los pacientes hospitalizados como ambulatorios, la terapia con Warfarina sódica debe iniciarse cuando sea apropiado (usualmente dentro de las 72 horas de iniciado Enoxaparina sódica). En pacientes con trastornos tromboembólicos complicados se recomienda la dosis de 1 mg/kg de peso dos veces al día. La duración del tratamiento es, generalmente, de 10 días. Salvo contraindicación expresa, debe iniciarse tratamiento anticoagulante por vía

oral lo antes posible y continuar el tratamiento con Enoxaparina hasta que se haya alcanzado el efecto anticoagulante terapéutico (2 a 3 de INR).

Tratamiento de angina inestable e infarto de miocardio sin onda Q:

□ La dosis recomendada de Enoxaparina sódica es 1 mg/kg de peso (100 UI/kg) cada 12 horas, por vía subcutánea y administrada conjuntamente con aspirina por vía oral (de 100-325 mg una vez al día, a menos que este contraindicado).

□ En estos pacientes debe prescribirse el tratamiento con Enoxaparina sódica durante un mínimo de 2 días y continuar hasta la estabilización clínica. La duración máxima del tratamiento es 8 días.

Tratamiento Infarto de Miocardio Agudo con elevación del segmento ST:

La dosis recomendada de Enoxaparina sódica es un único bolo de 30 mg administrado por vía endovenosa más una dosis de 1 mg/kg por vía subcutánea (SC), seguido de la administración de 1 mg/kg por vía subcutánea cada 12 horas (un máximo de 100 mg sólo para cada una de las dos primeras dosis SC, seguido de 1 mg/kg SC para las dosis siguientes). Para la dosificación en pacientes de edad igual o superior a 75 años, ver la sección de Pacientes de edad avanzada en Observaciones generales. Todos los pacientes deben recibir aspirina tan pronto como se detecta que tienen STEMI, y deben ser mantenidos con 75 a 325 mg una vez al día, a menos que esté contraindicado.

Cuándo se administre conjuntamente con un trombolítico (fibrino específico o no-fibrino específico), Enoxaparina sódica deberá ser administrado entre 15 minutos antes y 30 minutos después de la administración del trombolítico. Enoxaparina sódica puede administrarse de forma concomitante con ácido acetilsalicílico (aspirina).

La duración recomendada del tratamiento con Enoxaparina sódica es de 8 días como máximo o hasta el alta del hospital (lo que suceda primero).

Para pacientes sometidos a una Intervención Coronaria Percutánea (ICP): si la última dosis de Enoxaparina sódica SC fue administrada dentro de las 8 horas anteriores al inflado del globo, no es necesario la administración de ninguna dosis adicional. Si la última dosis SC fue administrada en el periodo anterior a las 8 horas previas al inflado de globo, debe ser administrado un bolo vía endovenosa de 0,3 mg/kg de Enoxaparina sódica.

Observaciones generales:

Las jeringas precargadas están listas para su empleo y no deben ser purgadas antes de la inyección.

Pacientes de edad avanzada: Para el tratamiento del IAMEST en pacientes con edad mayor o igual a 75 años no administrar inicialmente el bolo por vía endovenosa. Iniciar el tratamiento con 0,75 mg/kg por SC cada 12 horas (sólo para las dos primeras dosis un máximo de 75 mg SC, seguido de 0,75 mg/kg SC para las siguientes dosis).

Para el resto de indicaciones no se necesita ninguna reducción de la dosis, a menos que la función renal esté alterada.

Niños: la seguridad y la eficacia de la Enoxaparina en niños no han sido establecidas.

Insuficiencia hepática: en estos pacientes no se necesita ningún ajuste posológico a las dosis usadas en la profilaxis.

Insuficiencia renal:

- En pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina $<30\text{m/min}$) se requiere un ajuste posológico, según se indica a continuación, ya que la exposición a la Enoxaparina se incrementa significativamente en estos pacientes.

Se recomiendan los siguientes ajustes posológicos en el tratamiento de la trombosis venosa profunda establecida y en el tratamiento de la angina inestable e infarto agudo de miocardio sin onda Q, e infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST:

Tratamiento de la trombosis venosa profunda establecida:

- Posología estándar:
1,5 mg/kg SC una vez al día.
1 mg/kg SC dos veces al día.
- Insuficiencia renal grave:
1 mg/kg SC una vez al día.
1 mg/kg SC una vez al día

Tratamiento de angina inestable e infarto de miocardio sin onda Q:

- Posología estándar: 1 mg/kg SC dos veces al día
- Insuficiencia renal grave: 1 mg/kg SC una vez al día.

Tratamiento del IAMEST agudo en pacientes < 75 años:

- Posología estándar: 30 mg bolo endovenoso más una dosis de 1 mg/kg SC seguido de 1 mg/kg SC dos veces al día (máximo 100 mg para cada una de las dos primeras dosis SC)
- Insuficiencia renal grave: 30 mg bolo endovenoso más una dosis de 1 mg/kg SC seguido de 1 mg/kg SC una vez al día (máximo 100 mg sólo para la primera dosis SC).

Tratamiento del IAMEST agudo en pacientes ≥ 75 años

- Posología estándar: 0,75 mg/kg SC dos veces al día sin administrar bolo IV inicial (máximo 75 mg para cada una de las dos primeras dosis SC).
- Insuficiencia renal grave: 1mg/kg SC una vez al día sin administrar bolo endovenoso inicial (máximo 100 mg sólo para la primera dosis SC).

Se recomiendan los siguientes ajustes posológicos en la profilaxis de la enfermedad tromboembólica venosa.

- Posología estándar: 40 mg SC una vez al día
- Insuficiencia renal grave: 20 mg SC una vez al día.
- Posología estándar: 20 mg SC una vez al día - Insuficiencia renal grave: 20 mg SC una vez al día.

Estos ajustes posológicos recomendados, no afectan a la indicación de hemodiálisis.

- Insuficiencia renal leve o moderada Aunque no se necesita ningún ajuste posológico en pacientes con insuficiencia renal moderada (aclaramiento de creatinina 30-50 ml/min) o leve (aclaramiento de creatinina 50 - 80 ml/min), se recomienda una monitorización clínica cuidadosa.
- Anestesia espinal/epidural Para pacientes que estén recibiendo anestesia espinal/epidural: Anestesia espinal/epidural.

Forma de Administración:

- Inyección subcutánea: Enoxaparina sódica se administra en forma de inyección subcutánea para la profilaxis de la enfermedad tromboembólica venosa, tratamiento de la trombosis venosa profunda (con o sin embolia pulmonar), tratamiento de la angina inestable e infarto agudo de miocardio sin onda Q y tratamiento del infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST.

-Técnica para la inyección subcutánea: La inyección debe ser administrada preferiblemente cuando el paciente esté acostado. Enoxaparina sódica se administra por inyección subcutánea profunda. Cuando se usan jeringas precargadas de 20 mg y 40 mg no expulse la burbuja de aire de la jeringa previamente a la inyección, para evitar la pérdida de fármaco. La administración debe ser de forma alterna entre la izquierda y derecha de la pared abdominal anterolateral o posterolateral. La aguja debe ser introducida en toda su longitud de forma suave y verticalmente en un doblez de piel formado entre el pulgar y el índice. El doblez de la piel no debe ser liberado hasta que la inyección sea completa. No frote el sitio de inyección después de la administración.

- Inyección IV en bolo: Para el tratamiento del infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST. El tratamiento se inicia con una sola inyección vía endovenosa en bolo e inmediatamente seguido por una inyección subcutánea.

- Técnica de Inyección para bolo intravenoso (sólo para la indicación de IAMEST agudo): Enoxaparina sódica debe ser administrada a través de una línea intravenosa. No debe ser mezclado ni co-administrado con otros fármacos. Para evitar la posible mezcla de Enoxaparina sódica con otros medicamentos, el acceso intravenoso escogido debe ser limpiado con una cantidad suficiente de solución salina o de dextrosa de forma previa y posteriormente a la administración del bolo de Enoxaparina sódica para así limpiar el puerto del fármaco. Enoxaparina sódica puede ser administrado con seguridad en una solución salina normal (0,9%) o 5% dextrosa en agua.

- Para el bolus inicial de 30 mg, utilizando una jeringa precargada y graduada de Enoxaparina sódica, desechar el volumen sobrante de manera que queden únicamente 30 mg (0,3 ml) en la jeringa. Entonces la dosis de 30 mg puede inyectarse directamente en la línea intravenosa.

- Para pacientes sometidos a una Intervención Coronaria Percutánea (ICP), si la última dosis SC fue administrada en el periodo anterior a las 8 horas previas al inflado de globo, debe ser administrado un bolo vía endovenosa de 0,3 mg/kg.

Se recomienda diluir el fármaco en 3 mg/ml para asegurar con exactitud el pequeño volumen que debe inyectarse.

Para obtener una solución de 3 mg/ml, utilizando una jeringa precargada de 60 mg de enoxaparina sódica, se recomienda utilizar una bolsa de infusión de 50 ml (i.e. usando o una solución salina normal (0,9%) o 5% de dextrosa en agua) de la siguiente manera: Extraer 30 ml de la bolsa de perfusión con una jeringa y

deséchelo. Inyecte la totalidad del contenido de la jeringa de 60 mg de enoxaparina sódica en los restantes 20 ml de la bolsa. Agitar suavemente el contenido de la bolsa. Extraiga con una jeringa el volumen requerido de solución diluida en la línea intravenosa. Una vez realizada la dilución, el volumen a inyectar se calcula utilizando la siguiente fórmula (Volumen de solución diluida (ml) = Peso del paciente (kg) x 0,1) o utilizando la tabla de abajo. Se recomienda preparar la dilución inmediatamente justo antes de su uso.

Peso (kg)	Dosis requerida (0,3 mg/kg) (mg)	Volumen a inyectar cuando está diluida hasta una concentración final de 3 mg/ml (ml)
45	13,5	4,5
50	15	5
55	16,5	5,5
60	18	6
65	19,5	6,5
70	21	7
75	22,5	7,5
80	24	8
85	25,5	8,5
90	27	9
95	28,5	9,5
100	30	10

Inyección línea arterial: Se administra a través de la línea arterial de un circuito de diálisis para la prevención de la formación de un trombo en la circulación extra-corpórea durante hemodiálisis.

No debe ser administrado vía intramuscular.

La jeringa precargada está lista para su uso inmediato. El uso de una jeringa de tuberculina o equivalente está recomendado cuando se usan frascos de dosis múltiples para asegurar la retirada del volumen apropiado del medicamento.

Condición de venta: Venta con fórmula médica / Uso Institucional

Historial comercial: N/A

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2017008700, emitido mediante Acta No. 12 de 2017,

numeral 3.1.3.6 con el fin de continuar con el proceso de aprobación de los siguientes puntos para los productos de la referencia:

- Evaluación farmacológica
- Inserto allegado mediante radicado No. 2017118626
- Información para prescribir allegada mediante radicado No. 2017118626

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada y dado que el interesado no presenta respuesta satisfactoria al requerimiento emitido en el Acta No. 12 de 2017, numeral 3.1.3.6., la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda negar la evaluación farmacológica el producto de la referencia ya que la prueba allegada por el interesado es en animales y la recomendada por la Sala es in vitro según concepto emitido mediante Acta No. 21 de 2015, numeral 3.11.3.

3.2.2.4. AVEGRA®

Expediente : 20119562
Radicado : 2016170742 / 2017132798 / 2017142657
Fecha : 14/09/2017
Interesado : Biotoscana Farma S.A.

Composición:

Cada Vial por 4mL contiene 100mg de Bevacizumab
Cada Vial por 16mL contiene 400mg de Bevacizumab

Forma farmacéutica: Solución Concentrada para infusión

Indicaciones: Avegra® está indicado en adultos para el tratamiento de:

Carcinoma de colon o recto

Avegra® en combinación con quimioterapia basada en fluoropirimidinas está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con carcinoma metastásico de colon o recto.

Cáncer de mama

Avegra® en combinación con paclitaxel está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes adultos con cáncer de mama metastásico. Para

información adicional sobre el estatus con relación al receptor del factor de crecimiento epidérmico 2 humano (HER2)

Avegra® en combinación con capecitabina está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes adultos con cáncer de mama metastásico en los que no se considera apropiado el tratamiento con otras opciones de quimioterapia incluidos taxanos o antraciclinas. Los pacientes que han recibido regímenes que contienen taxanos y antraciclinas como tratamiento adyuvante dentro de los últimos 12 meses deben excluirse del tratamiento con Avegra en combinación con capecitabina. Para información adicional sobre el estatus con relación al HER2.

Cáncer de pulmón no microcítico de histología predominantemente diferente a células escamosas

Avegra® añadido a la quimioterapia basada en platino, está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes adultos con cáncer de pulmón no microcítico avanzado, metastásico o recurrente no resecable de histología predominantemente diferente a células escamosas.

Bevacizumab, en combinación con erlotinib, está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes adultos con cáncer de pulmón no microcítico avanzado, metastásico o recurrente no resecable con mutaciones activadoras del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR).

Cáncer de células renales

Avegra® en combinación con el interferón alfa-2a está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes adultos con cáncer de células renales metastásico y/o avanzado.

Cáncer epitelial de ovarios, de trompa de Falopio o primario de peritoneo

Avegra®, en combinación con carboplatino y paclitaxel está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes adultos con cáncer epitelial de ovarios, de trompa de Falopio o primario de peritoneo avanzado (estadios IIIB, IIIC y IV según la Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia (FIGO)).

Avegra® , en combinación con carboplatino y gemcitabina, está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con primera recurrencia de cáncer epitelial de ovarios, de trompa de Falopio o primario de peritoneo sensible al platino que no hayan recibido terapia previa con bevacizumab u otros inhibidores del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) o medicamentos dirigidos a los receptores del VEGF.

Avegra® en combinación con paclitaxel, topotecán o doxorubicina liposomal pegilada, está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con cáncer epitelial de ovarios, de trompa de Falopio o primario de peritoneo recurrente resistente al platino que no hayan recibido más de dos regímenes de quimioterapia previos y que no hayan recibido terapia previa con bevacizumab u otros inhibidores del VEGF o medicamentos dirigidos a los receptores del VEGF.

Glioblastoma Avegra® está indicado para el tratamiento de glioblastoma con enfermedad progresiva en pacientes adultos posterior a terapia previa. La eficacia de bevacizumab en el tratamiento del glioblastoma se basa en la mejora de la tasa de respuesta objetiva. No existen datos que demuestren mejoría de los síntomas relacionados con la enfermedad o aumento de la supervivencia con bevacizumab.

Carcinoma de cuello uterino

Avegra®, en combinación con paclitaxel y cisplatino o, alternativamente, paclitaxel y topotecán en pacientes que no pueden recibir terapia con platino, está indicado para el tratamiento de adultos con carcinoma de cuello uterino persistente, recurrente o metastásico

Contraindicaciones:

- Hipersensibilidad a la sustancia activa o cualquier otro componente del producto.
- Hipersensibilidad a las Células de Ovario de Hamster Chino (CHO) productoras u otro recombinante humano o anticuerpos humanizados.
- Embarazo

Precauciones y advertencias: Advertencias y precauciones de uso especiales

Con el fin de mejorar la trazabilidad de los medicamentos biológicos, debe registrarse (o indicarse) claramente en la historia clínica el nombre comercial y el número de lote del producto administrado.

Perforaciones y fístulas gastrointestinales (GI)

Los pacientes pueden estar en mayor riesgo de desarrollar perforaciones gastrointestinales y perforaciones en la vesícula biliar cuando reciben tratamiento con bevacizumab. El proceso inflamatorio intrabdominal puede ser un factor de riesgo de perforaciones gastrointestinales en los pacientes con carcinoma metastásico de colon o recto, por lo tanto, se debe tener precaución cuando se trate a estos pacientes. La radiación previa es un factor de riesgo de perforación

GI en los pacientes que reciben tratamiento con bevacizumab para el cáncer de cuello uterino persistente, recurrente o metastásico y todos los pacientes con perforaciones GI presentaban antecedentes de radiación previa. La terapia debe suspenderse de forma permanente en los pacientes que desarrollen perforación gastrointestinal.

Fístulas GI-vaginales en el estudio GOG-0240

Los pacientes que recibieron tratamiento con bevacizumab para el cáncer de cuello uterino persistente, recurrente, o metastásico se encuentran en mayor riesgo de fístulas entre la vagina y cualquier parte del tracto GI (fístulas gastrointestinales-vaginales). La radiación previa es un factor de riesgo mayor para el desarrollo de fístulas GI-vaginales y todos los pacientes con fístulas GI-vaginales presentaban antecedentes de radiación previa. La recurrencia del cáncer en el campo de la radiación previa es un importante factor de riesgo adicional para el desarrollo de fístulas GI-vaginales.

Fístulas no GI

Los pacientes tratados con bevacizumab podrían estar en mayor riesgo de desarrollar fístulas. Se debe suspender Avegra de forma permanente en pacientes con fístulas traqueoesofágicas (TE) o cualquier fístula Grado 4. La información disponible sobre el uso continuo de bevacizumab en pacientes con otras fístulas es limitada.

En los casos de fístulas internas que aparecen en lugares diferentes al tracto gastrointestinal debe considerarse la suspensión de Avegra.

Complicaciones en la cicatrización de heridas

Bevacizumab puede afectar de forma adversa el proceso de cicatrización de heridas. Se han reportado complicaciones serias de cicatrización de heridas, incluidas complicaciones anastomóticas, con un desenlace fatal. No debe iniciarse la terapia durante al menos 28 días después de una cirugía mayor o hasta que la herida quirúrgica haya cicatrizado completamente. En los pacientes que experimenten complicaciones de cicatrización de heridas durante la terapia, deberá interrumpirse el tratamiento hasta que la herida haya cicatrizado completamente. La terapia debe interrumpirse cuando se vayan a realizar intervenciones quirúrgicas programadas.

Se ha reportado raramente fascitis necrotizante, incluso casos fatales, en pacientes tratados con bevacizumab. Esta condición usualmente es secundaria a

las complicaciones de cicatrización de heridas, las perforaciones gastrointestinales o la formación de fístulas.

En el estudio de pacientes con glioblastoma recidivante (estudio AVF3708g), la incidencia de complicaciones postoperatorias en la cicatrización de heridas (dehiscencia de la herida de la craniotomía y fuga de líquido cefalorraquídeo) fue del 3,6% en los pacientes tratados con bevacizumab en un solo agente y del 1,3% en los pacientes tratados con Bevacizumab más irinotecan.

El tratamiento con Avegra® debe interrumpirse en los pacientes que desarrollan fascitis necrotizante, y debe iniciarse el tratamiento apropiado de inmediato.

Hipertensión

Se observó mayor incidencia de hipertensión en pacientes tratados con bevacizumab. Los datos de seguridad clínica sugieren que es probable que la incidencia de hipertensión sea dependiente de la dosis. La hipertensión preexistente debe controlarse adecuadamente antes de iniciar el tratamiento con Avegra. No existe información sobre el efecto de bevacizumab en pacientes con hipertensión no controlada al momento de inicio de la terapia. Generalmente se recomienda supervisar la tensión arterial durante la terapia.

En la mayoría de los casos la hipertensión se controló adecuadamente utilizando un tratamiento antihipertensivo estándar apropiado para la situación del paciente afectado. No se recomienda el uso de diuréticos para manejar la hipertensión en pacientes que reciben un régimen de quimioterapia basado en cisplatino. Avegra debe suspenderse permanentemente si la hipertensión medicamente significativa no puede controlarse adecuadamente con terapia antihipertensiva, o si el paciente desarrolla una crisis hipertensiva o encefalopatía hipertensiva.

Síndrome de encefalopatía posterior reversible (SEPR)

Existen reportes raros de pacientes tratados con bevacizumab que desarrollaron signos y síntomas consistentes con el SEPR, un trastorno neurológico raro que puede manifestarse, entre otros, con los siguientes signos y síntomas: crisis epilépticas, cefalea, alteración del estado mental, trastornos visuales o ceguera cortical, con o sin hipertensión asociada. El diagnóstico de SEPR requiere confirmación mediante imágenes diagnósticas cerebrales, preferiblemente imágenes de resonancia magnética (IRM). En los pacientes que desarrollan SEPR, se recomienda el tratamiento de los síntomas específicos que incluya control de la hipertensión junto con la suspensión de Avegra. Se desconoce si es

seguro reiniciar la terapia de bevacizumab en pacientes que experimentaron previamente el SEPR.

Proteinuria

Los pacientes con antecedentes de hipertensión pueden estar en mayor riesgo de desarrollar proteinuria cuando reciben tratamiento con bevacizumab. Existe evidencia que sugiere que todos los grados de proteinuria pueden estar relacionados con la dosis. Se recomienda monitorear la proteinuria mediante análisis de orina con tiras reactivas antes y durante la terapia. Se observó proteinuria grado 4 (síndrome nefrótico) en hasta 1,4% de los pacientes tratados con bevacizumab. La terapia debe suspenderse permanentemente en los pacientes que desarrollen síndrome nefrótico.

Tromboembolismo arterial

En los ensayos clínicos, la incidencia de las reacciones tromboembólicas arteriales, incluidos los accidentes cerebrovasculares (ACV), los ataques isquémicos transitorios (AIT) y los infartos de miocardio (IM), fue mayor en los pacientes que recibieron bevacizumab en combinación con quimioterapia en comparación con aquellos que recibieron solo quimioterapia.

Los pacientes que reciben bevacizumab más quimioterapia, con antecedentes de tromboembolismo arterial o diabetes, o que son mayores de 65 años de edad se encuentran en mayor riesgo de desarrollar reacciones tromboembólicas arteriales durante la terapia. Se debe tener precaución cuando se trate a estos pacientes con Avegra.

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

Tromboembolismo venoso

En los ensayos clínicos, la incidencia de las reacciones tromboembólicas arteriales, incluidos los accidentes cerebrovasculares (ACV), los ataques isquémicos transitorios (AIT) y los infartos de miocardio (IM), fue mayor en los pacientes que recibieron bevacizumab en combinación con quimioterapia en comparación con aquellos que recibieron solo quimioterapia.

Los pacientes que reciben bevacizumab más quimioterapia, con antecedentes de tromboembolismo arterial o diabetes, o que son mayores de 65 años de edad se encuentran en mayor riesgo de desarrollar reacciones tromboembólicas arteriales

durante la terapia. Se debe tener precaución cuando se trate a estos pacientes con Avegra.

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

Hemorragia

Los pacientes tratados con bevacizumab se encuentran en mayor riesgo de hemorragia, especialmente hemorragia asociada al tumor. Avegra debe suspenderse permanentemente en pacientes que experimenten hemorragia Grado 3 o 4 durante la terapia con Avegra.

Los pacientes con metástasis en el sistema nervioso central (SNC) no tratada se excluyeron rutinariamente de los ensayos clínicos con bevacizumab, con base en los procedimientos de imágenes diagnósticas o los signos y síntomas. Por lo tanto, el riesgo de hemorragia en el SNC en dichos pacientes no se ha evaluado de forma prospectiva en ensayos clínicos aleatorizados. Debe monitorearse a los pacientes en busca de signos y síntomas de hemorragia en el SNC, y el tratamiento con Avegra debe suspenderse en los casos de hemorragia intracraneal.

No existe información sobre el perfil de seguridad de bevacizumab en pacientes con diátesis hemorrágica congénita o coagulopatía adquirida, o en pacientes que reciben una dosis completa de anticoagulantes para el tratamiento del tromboembolismo antes de iniciar el tratamiento con bevacizumab, ya que dichos pacientes se excluyeron 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 estaban recibiendo la terapia no parecen presentar aumento en la tasa de hemorragia Grado 3 o superior cuando se tratan con una dosis completa de warfarina y bevacizumab concomitantemente.

Hemorragia/hemoptisis pulmonar

Los pacientes con cáncer de pulmón no microcítico tratados con bevacizumab pueden estar en riesgo de hemorragia/hemoptisis pulmonar seria, y en algunos casos fatal. Los pacientes con hemorragia/hemoptisis pulmonar reciente (> 2,5 ml de sangre) no deben recibir tratamiento con Avegra.

Insuficiencia cardíaca congestiva (ICC)

En los ensayos clínicos se reportaron reacciones consistentes con ICC. Los hallazgos variaron entre disminución asintomática en la fracción de eyección del ventrículo izquierdo e ICC sintomática que requirieron tratamiento u hospitalización. Se debe tener precaución durante el tratamiento con Avegra en pacientes con enfermedades cardiovasculares clínicamente significativas tales como enfermedad de las arterias coronarias preexistente o insuficiencia cardiaca congestiva.

La mayoría de pacientes que experimentaron ICC habían tenido cáncer de mama metastásico y habían recibido tratamiento previo con antraciclinas, habían sido sometidos previamente a radioterapia para la pared torácica izquierda o presentaban otros factores de riesgo para ICC.

En los pacientes del estudio AVF3694g que recibieron tratamiento con antraciclinas y que no las habían recibido antes, no se observó aumento en la incidencia de ICC de todos los grados en el grupo de antraciclina + bevacizumab en comparación con el tratamiento únicamente con antraciclinas. Las reacciones Grado 3 o más de ICC fueron un poco más frecuentes entre los pacientes que recibieron bevacizumab en combinación con quimioterapia que en los pacientes que recibieron quimioterapia sola. Esto es consistente con los resultados de pacientes de otros estudios de cáncer de mama metastásico que no recibieron tratamiento simultáneo con antraciclinas (NCI-CTCAE v.3)

Neutropenia e infecciones

Se ha observado aumento en las tasas de neutropenia severa, neutropenia febril o infección con o sin neutropenia severa (incluidas algunas muertes), en pacientes tratados con algún régimen de quimioterapia mielotóxica más bevacizumab en comparación con quimioterapia sola. Esto se ha observado principalmente en combinación con terapias basadas en platino o taxanos en el tratamiento de CPNM, CMM, y en combinación con paclitaxel y topotecán en el cáncer de cuello uterino persistente, recurrente o metastásico.

Reacciones de hipersensibilidad/reacciones a la perfusión

Los pacientes pueden estar en riesgo de desarrollar reacciones a la perfusión o de hipersensibilidad. Se recomienda supervisión estricta del paciente durante y después de la administración de Avegra, como se espera para cualquier perfusión de anticuerpos monoclonales humanizados terapéuticos. Si se produce una reacción, se debe suspender la perfusión y administrar terapias médicas apropiadas. No se justifica la premedicación sistemática.

Osteonecrosis de la mandíbula (OM)

Se han reportado casos de OM en pacientes con cáncer tratados con bevacizumab que en su mayoría habían recibido tratamiento previo o concomitante con bifosfonatos intravenosos, y para quienes la OM es un riesgo identificado. Se debe tener precaución cuando se administre bevacizumab y bifosfonatos intravenosos de forma simultánea o secuencial.

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

Uso intravítreo

Avegra no está formulado para uso intravítreo.

Trastornos oculares

Se han reportado casos individuales y grupos de reacciones adversas oculares serias después del uso intravítreo no aprobado de bevacizumab extraído de viales aprobados para administración intravenosa en pacientes con cáncer. Estas reacciones incluyen endoftalmitis infecciosa, inflamación intraocular como endoftalmitis estéril, uveítis y vitritis, desprendimiento de la retina, desgarro del epitelio pigmentario retiniano, aumento de la presión intraocular, hemorragia intraocular como hemorragia vítrea o hemorragia retiniana y hemorragia conjuntival. Algunas de estas reacciones han resultado en diferentes grados de pérdida de la visión, incluida ceguera permanente.

Efectos sistémicos después del uso intravítreo

Se ha demostrado reducción de la concentración del VEGF circulante después de la terapia anti-VEGF intravítrea. Se han reportado reacciones adversas sistémicas que incluyen hemorragias no oculares y reacciones tromboembólicas arteriales después de la inyección intravítrea de inhibidores del VEGF.

Insuficiencia ovárica/fertilidad

Bevacizumab puede afectar la fertilidad femenina. Por lo tanto, deben discutirse estrategias de preservación de la fertilidad con las mujeres en edad fértil antes de iniciar el tratamiento con Avegra

Reacciones adversas: Resumen del perfil de seguridad

El perfil de seguridad global de bevacizumab se basa en los datos de más de 5.200 pacientes con varios tipos de cáncer, tratados predominantemente con bevacizumab en combinación con quimioterapia en ensayos clínicos.

Las reacciones adversas más serias fueron:

- Perforaciones gastrointestinales.
- Hemorragia, incluida hemorragia/hemoptisis pulmonar que es más frecuente en pacientes con cáncer de pulmón no microcítico.
- Tromboembolismo arterial.

Las reacciones adversas observadas con mayor frecuencia entre los ensayos clínicos en pacientes que recibieron bevacizumab fueron hipertensión, fatiga o astenia, diarrea y dolor abdominal.

Los análisis de los datos de seguridad clínica sugieren que es probable que la ocurrencia de hipertensión y proteinuria con la terapia basada en bevacizumab sea dependiente de la dosis.

Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

Perforaciones y fístulas gastrointestinales (GI)

Bevacizumab se ha asociado con casos serios de perforación gastrointestinal.

Se han reportado perforaciones gastrointestinales en los ensayos clínicos con una incidencia menor a 1% en pacientes con cáncer de mama metastásico o cáncer de pulmón no microcítico no escamoso, de hasta 2,0% en pacientes con cáncer de células renales metastásico o en pacientes con cáncer de ovarios que recibieron tratamiento de primera línea, y de hasta 2,7% (incluidas fístulas y abscesos gastrointestinales) en pacientes con cáncer colorrectal metastásico. En un ensayo clínico realizado en pacientes con cáncer de cuello uterino persistente, recurrente o metastásico (estudio GOG-0240), se reportaron perforaciones GI (todos los grados) en 3,2% de los pacientes, todos ellos con antecedentes de radiación de cuello uterino previa.

El tipo y la severidad de estos eventos varió, desde el aire libre observado en la radiografía simple de abdomen, lo cual se resolvió sin tratamiento, hasta perforaciones intestinales con absceso abdominal y un desenlace fatal. En algunos casos se presentó inflamación intrabdominal subyacente como consecuencia de úlceras gástricas, necrosis tumoral, diverticulitis o colitis asociada con quimioterapia.

Se reportó desenlace fatal en aproximadamente un tercio de los casos serios de perforaciones gastrointestinales, lo que representa entre 0,2%-1% de todos los pacientes tratados con bevacizumab.

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

Fístulas GI-vaginales en el estudio GOG-0240

En un ensayo realizado en pacientes con cáncer de cuello uterino persistente, recurrente o metastásico, la incidencia de fístulas GI-vaginales fue 8,3% en los pacientes tratados con bevacizumab y 0,9% en los pacientes de control, todos ellos con antecedentes de radiación de cuello uterino previa. La frecuencia de fístulas GI-vaginales en el grupo tratado con bevacizumab + quimioterapia fue mayor en los pacientes 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 que recibió quimioterapia sola fueron 1,1% vs. 0,8%, respectivamente. Los pacientes que desarrollaron fístulas GI-vaginales también pueden tener obstrucciones intestinales y requerir intervención quirúrgica así como ostomías de derivación.

Fístulas no GI

El uso de bevacizumab se ha asociado con casos serios de fístulas incluyendo reacciones que conllevan a la muerte.

En un ensayo clínico realizado en pacientes con cáncer de cuello uterino persistente, recurrente o metastásico (GOG-240), 1,8% de los pacientes tratados con bevacizumab y 1,4% de los pacientes de control reportaron fístulas no gastrointestinales-vaginales, vesicales, o en el aparato genital femenino.

Se observaron reportes poco frecuentes ($\geq 0,1\%$ a $< 1\%$) de fístulas en áreas del cuerpo diferentes al tracto gastrointestinal (por ejemplo, fístulas broncopleurales y biliares) en diferentes indicaciones. También se reportaron fístulas en la experiencia poscomercialización.

Se reportaron reacciones en diferentes puntos de tiempo durante el tratamiento que variaron entre una semana y más de 1 año desde el inicio del tratamiento con bevacizumab, la mayoría de las reacciones ocurrieron dentro de los primeros 6 meses de la terapia.

Cicatrización

Debido a que bevacizumab puede afectar de forma adversa la cicatrización, los pacientes que se sometieron a cirugía mayor dentro de los últimos 28 días se excluyeron de los ensayos fase III.

En los ensayos clínicos de carcinoma metastásico de colon o recto, no se observó aumento del riesgo de hemorragia postoperatoria o complicaciones de cicatrización de las heridas en los pacientes sometidos a cirugía mayor 28-60 días antes de iniciar el tratamiento con bevacizumab. Se observó aumento en la incidencia de hemorragia postoperatoria o complicaciones de cicatrización que ocurrieron dentro de los 60 días después de la cirugía mayor cuando el paciente recibió tratamiento con bevacizumab en el momento de la cirugía. La incidencia varió entre 10% (4/40) y 20% (3/15).

Se han reportado complicaciones serias de cicatrización de heridas, incluidas complicaciones anastomóticas, de las cuales algunas tuvieron un desenlace fatal. En los ensayos de cáncer de mama metastásico y localmente recurrente, se observaron complicaciones de cicatrización grado 3-5 en hasta 1,1% de los pacientes que recibieron bevacizumab en comparación con hasta 0,9% de los pacientes de los grupos de control (NCI-CTCAE v.3).

En los ensayos clínicos de cáncer de ovarios, se observaron complicaciones de cicatrización de las heridas grado 3-5 en hasta 1,2% de los pacientes del grupo de bevacizumab versus 0,1% en el grupo de control (NCI-CTCAE v.3).

Hipertensión

Se observó aumento en la incidencia de hipertensión (todos los grados) de hasta 42,1% en los pacientes tratados con bevacizumab en los ensayos clínicos en comparación con hasta 14% en aquellos tratados con el comparador. La hipertensión grado 3 y 4 (que requiere medicamentos antihipertensivos orales) en los pacientes que recibieron bevacizumab osciló entre 0,4% y 17,9%. Ocurrió hipertensión grado 4 (crisis hipertensiva) en 1,0% de los pacientes tratados con bevacizumab y quimioterapia en comparación con 0,2% de los pacientes tratados con la misma quimioterapia sola (NCI-CTCAE v.3).

En general la hipertensión se controló adecuadamente con antihipertensivos orales tales como los inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina, diuréticos y bloqueadores de los canales de calcio. Raramente conllevó a la suspensión del tratamiento con bevacizumab o a hospitalización.

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

El riesgo de hipertensión asociada con bevacizumab no se correlacionó con las características basales de los pacientes, la enfermedad subyacente o la terapia concomitante.

Síndrome de encefalopatía posterior reversible

Existen reportes raros de pacientes tratados con bevacizumab que desarrollaron signos y síntomas consistentes con el SEPR, un trastorno neurológico raro. El cuadro clínico puede incluir convulsiones, cefalea, alteración del estado mental, trastornos visuales o ceguera cortical, con o sin hipertensión asociada. A menudo, el cuadro clínico del SEPR no es específico, y por lo tanto el diagnóstico de SEPR requiere confirmación mediante imágenes cerebrales, preferiblemente IRM.

En los pacientes que desarrollan SEPR, se recomienda la rápida detección de síntomas con tratamiento oportuno de síntomas específicos que incluya control de la hipertensión (si se asocia con hipertensión severa no controlada), además de la suspensión de la terapia con bevacizumab. Los síntomas usualmente se resuelven o mejoran dentro de pocos días después de la suspensión del tratamiento, aunque algunos pacientes han experimentado algunas secuelas neurológicas. Se desconoce si es seguro reiniciar la terapia con bevacizumab en pacientes que experimentaron previamente el SEPR.

Entre los ensayos clínicos, se reportaron 8 casos de SEPR. Dos de los ocho casos no tenían confirmación radiológica mediante IRM

Proteinuria

En los ensayos clínicos se reportó proteinuria dentro de un intervalo de 0,7% a 38% de los pacientes que recibieron bevacizumab.

La severidad de la proteinuria varió entre proteinuria mínima, clínicamente asintomática, transitoria y síndrome nefrótico, la gran mayoría como proteinuria grado 1 (NCI-CTCAE v.3). Se reportó proteinuria grado 3 en hasta 8,1% de los pacientes tratados. Se observó proteinuria grado 4 (síndrome nefrótico) en hasta 1,4% de los pacientes tratados. Se recomienda realizar pruebas para proteinuria antes de iniciar la terapia con Avegra. En la mayoría de ensayos clínicos los niveles de proteína en la orina ≥ 2 g/24 horas conllevaron a la interrupción de bevacizumab hasta que los niveles se recuperaran a < 2 g/24 horas.

Hemorragia

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

En un ensayo clínico realizado en pacientes con cáncer de cuello uterino persistente, recurrente o metastásico (GOG-0240), se reportaron reacciones hemorrágicas grado 3-5 en hasta 8,3% de los pacientes tratados con bevacizumab en combinación con paclitaxel y topotecán en comparación con hasta 4,6% de los pacientes tratados con paclitaxel y topotecán.

Las reacciones hemorrágicas que se observaron en los ensayos clínicos fueron predominantemente hemorragia asociada al tumor y hemorragia mucocutánea menor (por ejemplo, epistaxis).

Hemorragia asociada al tumor

Se ha observado hemorragia/hemoptisis pulmonar mayor o masiva principalmente en los ensayos en pacientes con cáncer de pulmón no microcítico (CPNM). Los posibles factores de riesgo incluyen histología de células escamosas, tratamiento con sustancias antirreumáticas/antiinflamatorias, tratamiento con anticoagulantes, radioterapia previa, terapia con bevacizumab, antecedentes médicos de aterosclerosis, tumor de ubicación central y cavitación de tumores antes o durante la terapia. Las únicas variables que demostraron correlaciones estadísticamente significativas con la hemorragia fueron la terapia con bevacizumab y la histología de células escamosas. Los pacientes con CPNM de histología de células escamosas confirmada o de tipo de células mixtas con histología predominante de células escamosas se excluyeron de los ensayos fase III subsecuentes, mientras que se incluyeron pacientes con histología del tumor desconocida.

En los pacientes con CPNM excluyendo la histología escamosa predominante, se observaron reacciones de todos los grados con una frecuencia de hasta 9% cuando recibieron tratamiento con bevacizumab más quimioterapia en comparación con 5% en los pacientes tratados con quimioterapia sola. Se observaron reacciones grado 3-5 en hasta 2,3% de los pacientes tratados con bevacizumab más quimioterapia en comparación con < 1% con quimioterapia sola (NCI-CTCAE v.3). La hemorragia/hemoptisis pulmonar mayor o masiva puede ocurrir repentinamente y hasta dos tercios de las hemorragias pulmonares serias resultan en un desenlace fatal.

Se han reportado hemorragias gastrointestinales, incluidas hemorragias rectales y melena, en pacientes con cáncer colorrectal, y se han evaluado como hemorragias asociadas al tumor.

También se ha observado raramente hemorragia asociada al tumor en otros tipos y ubicaciones de tumor, incluso casos de hemorragia en el sistema nervioso central (SNC) en pacientes con metástasis en el SNC

La incidencia de hemorragia en el SNC en pacientes con metástasis en el SNC no tratada que recibieron bevacizumab no se ha evaluado de forma prospectiva en ensayos clínicos aleatorizados. En un análisis retrospectivo exploratorio de datos provenientes de 13 ensayos aleatorizados finalizados en pacientes con diferentes tipos de tumor, 3 pacientes de los 91 (3,3%) con metástasis cerebral experimentaron hemorragia en el SNC (todas grado 4) cuando recibieron tratamiento con bevacizumab, en comparación con 1 caso (grado 5) de los 96 pacientes (1%) que no se expusieron a bevacizumab. En dos estudios posteriores realizados en pacientes con metástasis cerebral tratada (que incluyó aproximadamente 800 pacientes), se reportó un caso de hemorragia en el SNC grado 2 en los 83 participantes tratados con bevacizumab (1,2%) en el momento del análisis de seguridad provisional (NCI-CTCAE v.3).

En los ensayos clínicos se observó hemorragia mucocutánea en hasta 50% de los pacientes tratados con bevacizumab. La más frecuente fue epistaxis grado 1 NCI-CTCAE v.3 que duró menos de 5 minutos, se resolvió sin intervención médica y no requirió cambios en el régimen de tratamiento con bevacizumab. Los datos de seguridad clínica sugieren que la incidencia de hemorragia mucocutánea menor (por ejemplo, epistaxis) puede ser dependiente de la dosis.

También se presentaron reacciones menos frecuentes de hemorragia mucocutánea menor en otras áreas, como hemorragia gingival o vaginal.

Tromboembolismo

Tromboembolismo arterial: se observó aumento en la incidencia de reacciones tromboembólicas arteriales en pacientes tratados con bevacizumab en todas las indicaciones, incluyendo accidentes cerebrovasculares, infarto de miocardio, ataques isquémicos transitorios, y otras reacciones tromboembólicas arteriales.

En los ensayos clínicos, la incidencia global de las reacciones tromboembólicas arteriales osciló entre 3,8% en los grupos de bevacizumab y hasta 1,7% en los grupos de quimioterapia de control. Se reportó desenlace fatal en 0,8% de los pacientes que recibieron bevacizumab en comparación con 0,5% en los pacientes

que recibieron quimioterapia sola. Se reportaron accidentes cerebrovasculares (incluidos ataques sistémicos transitorios) en hasta 2,3% de los pacientes tratados con bevacizumab en combinación con quimioterapia, en comparación con 0,5% de los pacientes tratados con quimioterapia sola. Se reportó infarto de miocardio en 1,4% de los pacientes tratados con bevacizumab en combinación con quimioterapia, en comparación con 0,7% de los pacientes tratados con quimioterapia sola.

En un ensayo clínico que evaluó bevacizumab en combinación con 5-fluorouracilo/ácido folínico, AVF2192g, se incluyeron pacientes con cáncer colorrectal metastásico que no eran candidatos para el tratamiento con irinotecán. En este ensayo se observaron reacciones tromboembólicas arteriales en 11% (11/100) de los pacientes en comparación con 5,8% (6/104) en el grupo de control con quimioterapia.

Tromboembolismo venoso: la incidencia de reacciones tromboembólicas venosas en los ensayos clínicos fue similar en los pacientes que recibieron bevacizumab en combinación con quimioterapia en comparación con aquellos que recibieron quimioterapia de control sola. Las reacciones tromboembólicas venosas incluyen trombosis venosa profunda, embolismo pulmonar y tromboflebitis.

En los ensayos clínicos en todas las indicaciones, la incidencia global de las reacciones tromboembólicas venosas osciló entre 2,8% y 17,3% en los pacientes tratados con bevacizumab, en comparación con 3,2% y 15,6% en los grupos de control.

Se reportaron reacciones tromboembólicas venosas grado 3-5 (NCI-CTCAE v.3) en 7,8% de los pacientes tratados con quimioterapia más bevacizumab en comparación con hasta 4,9% de los pacientes tratados con quimioterapia sola (en todas las indicaciones, excluido el cáncer de cuello uterino persistente, recurrente o metastásico).

En un ensayo clínico realizado en pacientes con cáncer de cuello uterino persistente, recurrente o metastásico (GOG-0240), se reportaron eventos tromboembólicos venosos grado 3-5 en hasta 15,6% de los pacientes tratados con bevacizumab en combinación con paclitaxel y cisplatino, en comparación con hasta 7,0% de los pacientes tratados con paclitaxel y cisplatino.

Los pacientes que hayan experimentado una reacción tromboembólica venosa pueden estar en mayor riesgo de recurrencia si reciben bevacizumab en combinación con quimioterapia versus quimioterapia sola.

Insuficiencia cardiaca congestiva (ICC)

En los ensayos clínicos con bevacizumab, se observó insuficiencia cardiaca congestiva (ICC) en todas las indicaciones de cáncer estudiadas hasta el momento, pero ocurrió predominantemente en pacientes con cáncer de mama metastásico. En cuatro ensayos fase III (AVF2119g, E2100, BO17708 y AVF3694g) realizados en pacientes con cáncer de mama metastásico se reportó ICC grado 3 (NCI-CTCAE v.3) o más en hasta 3,5% de los pacientes tratados con bevacizumab en combinación con quimioterapia, en comparación con hasta 0,9% en los grupos de control. Para los pacientes del estudio AVF3694g que recibieron antraciclinas concomitantemente con bevacizumab, las incidencias de ICC grado 3 o más para los grupos de bevacizumab y de control respectivos fueron similares a las de otros estudios realizados en pacientes con cáncer de mama metastásico: 2,9% en el grupo de antraciclina + bevacizumab y 0% en el grupo de antraciclina + placebo. Además, en el estudio AVF3694g las incidencias de ICC de todos los grados fueron similares entre los grupos de antraciclina + bevacizumab (6,2%) y antraciclina + placebo (6,0%).

La mayoría de los pacientes que desarrollaron ICC durante los ensayos de CMM demostraron mejoría de los síntomas y/o de la función ventricular izquierda después de una terapia médica apropiada.

En la mayoría de los ensayos clínicos de bevacizumab, se excluyó a los pacientes con ICC preexistente clase II-IV según la NYHA (New York Heart Association), por lo tanto, no existe información disponible sobre el riesgo de ICC en esta población.

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

Se observó un aumento en la incidencia de ICC en un ensayo clínico de pacientes con linfoma difuso de células B grandes cuando recibieron bevacizumab con una dosis acumulada de doxorubicina mayor a 300 mg/m². Este ensayo clínico fase III comparó el régimen rituximab/ciclofosfamida/doxorubicina/vincristina/prednisona (R-CHOP) más bevacizumab con el régimen R-CHOP sin bevacizumab. Aunque la incidencia de ICC estuvo, en ambos grupos, por encima de la incidencia observada previamente para la terapia con doxorubicina, la tasa fue mayor en el grupo R-CHOP más bevacizumab. Estos resultados sugieren que debe considerarse observación clínica estricta con evaluaciones cardiacas apropiadas para los pacientes expuestos a dosis acumuladas de doxorubicina mayores a 300 mg/m² cuando se combinan con bevacizumab.

Reacciones de hipersensibilidad/reacciones a la perfusión

En algunos ensayos clínicos se reportaron reacciones anafilácticas y anafilactoides con mayor frecuencia en pacientes que recibieron bevacizumab en combinación con quimioterapia en comparación con los que recibieron solo quimioterapia. La incidencia de estas reacciones en algunos ensayos clínicos de bevacizumab es frecuente (hasta 5% en los pacientes tratados con bevacizumab).

Infecciones

En un ensayo clínico realizado en pacientes con cáncer de cuello uterino persistente, recurrente o metastásico (GOG-0240), se reportaron infecciones grado 3-5 en hasta 24% de los pacientes tratados con bevacizumab en combinación con paclitaxel y topotecán, en comparación con hasta 13% de los pacientes tratados con paclitaxel y topotecán.

Insuficiencia ovárica/fertilidad

En NSABP C-08, un ensayo fase III de bevacizumab como tratamiento adyuvante de pacientes con cáncer de colon, se evaluó la incidencia de nuevos casos de insuficiencia ovárica, definida como amenorrea con duración de 3 meses o más, nivel de la hormona foliculoestimulante (HF) ≥ 30 mUI/mL y una prueba de embarazo de β -GCH en suero negativa, en 295 mujeres premenopáusicas. Se reportaron nuevos casos de insuficiencia ovárica en 2,6% de los pacientes del grupo con mFOLFOX-6 en comparación con 39% en el grupo con mFOLFOX-6 + bevacizumab. Después de la suspensión del tratamiento con bevacizumab, 86,2% de estas mujeres evaluables recuperó la función ovárica. Se desconocen los efectos a largo plazo del tratamiento con bevacizumab sobre la fertilidad.

Anomalías en los exámenes de laboratorio

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

En todos los ensayos clínicos, ocurrieron las siguientes anomalías en los exámenes de laboratorio grado 3 y 4 (NCI-CTCAE v.3) en los pacientes tratados con bevacizumab con una diferencia de al menos 2% en comparación con los grupos de control correspondientes: hiperglucemia, disminución de la hemoglobina, hipopotasemia, hiponatremia, disminución del recuento de glóbulos blancos, aumento del índice internacional normalizado (IIN).

Los ensayos clínicos demostraron que los aumentos transitorios en la creatinina sérica (que oscilan entre 1,5 y 1,9 veces el nivel basal), con y sin proteinuria, están asociados con el uso de bevacizumab. El aumento observado en la creatinina sérica no estuvo asociado con una incidencia mayor de manifestaciones clínicas de insuficiencia renal en los pacientes tratados con bevacizumab.

Otras poblaciones especiales

Pacientes adultos mayores

En los ensayos clínicos aleatorizados, los pacientes mayores de 65 años de edad se asociaron con mayor riesgo de desarrollar reacciones tromboembólicas arteriales, incluyendo accidentes cerebrovasculares (ACV), ataques isquémicos transitorios (AIT) e infartos de miocardio (IM). Otras reacciones observadas con mayor frecuencia en pacientes mayores de 65 años fueron leucopenia y trombocitopenia grado 3-4 (NCI-CTCAE v.3); y neutropenia de todos los grados, diarrea, náusea, cefalea y fatiga en comparación con los pacientes de 65 años o menos cuando recibieron tratamiento con bevacizumab. En un ensayo clínico, la incidencia de hipertensión de grado 3 o más fue dos veces mayor en los pacientes mayores de 65 años que en el grupo de edad más joven (<65 años). En un estudio de pacientes con cáncer de ovarios recurrente resistente al platino, también se reportó alopecia, inflamación de la mucosa, neuropatía sensorial periférica, proteinuria e hipertensión y ocurrieron a una tasa al menos 5% mayor en el grupo de quimioterapia + bevacizumab (Q + BV) para los pacientes tratados con bevacizumab de 65 años o más en comparación con los pacientes tratados con bevacizumab menores de 65 años.

No se observó aumento en la incidencia de otras reacciones, incluyendo perforación gastrointestinal, complicaciones de cicatrización de heridas, insuficiencia cardíaca congestiva y hemorragia, en los pacientes adultos mayores (> 65 años) que recibieron bevacizumab en comparación con los pacientes de 65 años o menos tratados con bevacizumab.

Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad de bevacizumab en niños y adolescentes. El uso de Avegra en pacientes menores de 18 años de edad no está aprobado. En los reportes de la literatura publicada, se han observado casos de osteonecrosis de la mandíbula en pacientes menores de 18 años tratados con bevacizumab.

Interacciones: Efecto de los antineoplásicos sobre la farmacocinética de bevacizumab

Con base en los resultados de un análisis farmacocinético poblacional se considera que no existe interacción farmacocinética clínicamente relevante de la quimioterapia coadministrada, con la farmacocinética de bevacizumab. No se presentó diferencia estadísticamente significativa ni clínicamente relevante en la depuración de bevacizumab en los pacientes que recibieron bevacizumab como monoterapia en comparación con los pacientes que recibieron bevacizumab en combinación con el interferón alfa-2a u otras quimioterapias (IFL, 5-FU/LV, carboplatino/paclitaxel, capecitabina, doxorubicina o cisplatino/gemcitabina).

Efecto de bevacizumab sobre la farmacocinética de otros antineoplásicos

Los resultados de un ensayo realizado para estudiar la interacción medicamentosa no demostraron efecto significativo de bevacizumab sobre la farmacocinética de irinotecán y su metabolito activo SN38.

Los resultados de un ensayo en pacientes con cáncer colorrectal metastásico no demostraron efecto significativo de bevacizumab sobre la farmacocinética de capecitabina y sus metabolitos, ni sobre la farmacocinética de oxaliplatino, determinado por la medición del platino libre y total.

Los resultados de un ensayo en pacientes con cáncer renal no demostraron efecto significativo de bevacizumab sobre la farmacocinética del interferón alfa-2a.

El efecto potencial de bevacizumab sobre la farmacocinética de cisplatino y gemcitabina se investigó en pacientes con CPNM no escamoso. Los resultados del ensayo no demostraron efecto significativo de bevacizumab sobre la farmacocinética de cisplatino. Debido a la alta variabilidad entre pacientes y al muestreo limitado, los resultados de dicho ensayo no permitieron extraer conclusiones firmes relacionadas con el impacto de bevacizumab sobre la farmacocinética de gemcitabina.

Combinación de bevacizumab y malato de sunitinib

En dos ensayos clínicos de carcinoma de células renales metastásico, se reportó anemia hemolítica microangiopática (AHM) en 7 de 19 pacientes tratados con una combinación de bevacizumab (10 mg/kg cada dos semanas) y malato de sunitinib (50 mg diarios).

La AHM es un trastorno hemolítico que se puede presentar con fragmentación de glóbulos rojos, anemia, y trombocitopenia. Además, se observó hipertensión (incluida crisis hipertensiva), aumento de la creatinina, y síntomas neurológicos en algunos de estos pacientes. Todos estos hallazgos fueron reversibles después de suspender la administración de bevacizumab y malato de sunitinib.

Combinación con terapias basadas en platino o taxanos

Se ha observado aumento en las tasas de neutropenia severa, neutropenia febril, o infección con o sin neutropenia severa (incluidas algunas muertes), principalmente en pacientes tratados con terapias basadas en platino o taxanos en el tratamiento del CPNM y CMM.

Radioterapia

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

Anticuerpos monoclonales del receptor del factor de crecimiento epidérmico (RFCE) en combinación con regímenes de quimioterapia con bevacizumab

No se han realizado estudios de interacción. Los anticuerpos monoclonales del RFCE no deben administrarse para el tratamiento de CMCR en combinación con quimioterapia que contenga bevacizumab. Los resultados de los estudios fase III aleatorizados PACCE y CAIRO-2, en pacientes con CMCR sugieren que el uso de los anticuerpos monoclonales anti-RFCE panitumumab y cetuximab, respectivamente, en combinación con bevacizumab más quimioterapia, está asociado con disminuciones en la supervivencia libre de progresión (SLP) y/o la supervivencia global (SG), y con aumento de la toxicidad en comparación con bevacizumab más quimioterapia sola

Vía de administración: Intravenosa

Dosificación y Grupo etario: Avegra debe administrarse bajo la supervisión de un médico experimentado en el uso de medicamentos antineoplásicos.

Posología

Carcinoma metastásico de colon o recto (CMCR)

La dosis recomendada de Avegra, administrada como perfusión intravenosa, es 5 mg/kg o 10 mg/kg de peso corporal una vez cada 2 semanas o 7,5 mg/kg o 15 mg/kg de peso corporal una vez cada 3 semanas.

Se recomienda continuar con el tratamiento hasta la progresión de la enfermedad subyacente o hasta que se presenten eventos adversos inaceptables.

Cáncer de mama metastásico (CMM)

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

Se recomienda continuar con el tratamiento hasta la progresión de la enfermedad subyacente o hasta que se presenten eventos adversos inaceptables.

Cáncer de pulmón no microcítico (CPNM)

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

Avegra® se administra junto con la quimioterapia basada en platino por hasta 6 ciclos de tratamiento seguidos de Avegra® como monoterapia hasta la progresión de la enfermedad.

La dosis recomendada de Avegra es 7,5 mg/kg o 15 mg/kg de peso corporal administrada una vez cada 3 semanas como perfusión intravenosa.

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

Se recomienda continuar con el tratamiento hasta la progresión de la enfermedad subyacente o hasta que se presenten eventos adversos inaceptables.

Tratamiento de primera línea de NSCLC no escamoso con mutaciones activadoras de EGFR en combinación con erlotinib.

Las pruebas de mutación de EGFR deben realizarse antes del inicio del tratamiento con la combinación de Avegra® y erlotinib. Es importante que se elija una metodología bien validada y robusta para evitar determinaciones falsas falsas o falsas positivas.

La dosis recomendada de Avegra® cuando se usa además de erlotinib es de 15 mg / kg de peso corporal administrado una vez cada 3 semanas como infusión intravenosa.

Se recomienda que el tratamiento con Avegra®, además del erlotinib, continúe hasta la progresión de la enfermedad.

Para la posología y el método de administración de erlotinib, consulte la información completa sobre prescripción de erlotinib.

Cáncer de células renales metastásico (CCRM) y/o avanzado

La dosis recomendada de Avegra es 10 mg/kg de peso corporal administrada una vez cada 2 semanas como perfusión intravenosa.

Se recomienda continuar con el tratamiento hasta la progresión de la enfermedad subyacente o hasta que se presenten eventos adversos inaceptables.

Glioblastoma

La dosis recomendada de Avegra es 10 mg/kg de peso corporal administrada una vez cada 2 semanas como perfusión intravenosa.

Se recomienda continuar con el tratamiento hasta la progresión de la enfermedad subyacente o hasta que se presenten eventos adversos inaceptables.

Cáncer epitelial de ovarios, de trompa de Falopio o primario de peritoneo

Tratamiento de primera línea: Avegra se administra en combinación con carboplatino y paclitaxel por hasta 6 ciclos de tratamiento seguidos del uso continuo de Avegra como monoterapia hasta la progresión de la enfermedad, durante máximo 15 meses o hasta que se presenten eventos adversos inaceptables, lo que ocurra primero.

La dosis recomendada de Avegra es 15 mg/kg de peso corporal administrada una vez cada 3 semanas como perfusión intravenosa.

Tratamiento de la enfermedad recurrente sensible al platino: Avegra se administra en combinación con carboplatino y gemcitabina durante 6 ciclos y hasta 10 ciclos seguidos del uso continuo de Avegra como monoterapia hasta la progresión de la enfermedad. La dosis recomendada de Avegra es 15 mg/kg de peso corporal administrada una vez cada 3 semanas como perfusión intravenosa.

Tratamiento de la enfermedad recurrente resistente al platino: Avegra se administra en combinación con uno de los siguientes medicamentos: paclitaxel, topotecán (administrado semanalmente) o doxorubicina liposomal pegilada. La dosis recomendada de Avegra es 10 mg/kg de peso corporal administrada una vez cada 2 semanas como perfusión intravenosa. Cuando Avegra se administra en combinación con topotecán (en los días 1-5, cada 3 semanas), la dosis recomendada de Avegra es 15 mg/kg de peso corporal administrada una vez cada 3 semanas como perfusión intravenosa. Se recomienda continuar con el tratamiento hasta la progresión de la enfermedad o hasta que se presenten eventos adversos inaceptables.

Cáncer de cuello uterino

Avegra se administra en combinación con uno de los siguientes regímenes de quimioterapia: paclitaxel y cisplatino o paclitaxel y topotecán.

La dosis recomendada de Avegra es 15 mg/kg de peso corporal administrada una vez cada 3 semanas como perfusión intravenosa.

Se recomienda continuar con el tratamiento hasta la progresión de la enfermedad subyacente o hasta que se presenten eventos adversos inaceptables.

Poblaciones especiales

Pacientes adultos mayores: no es necesario un ajuste de la dosis en los pacientes adultos mayores.

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 establecido la seguridad y eficacia de bevacizumab en niños y adolescentes. El uso de bevacizumab en pacientes menores de 18 años de edad no está aprobado. En las indicaciones aprobadas no existe un uso relevante de bevacizumab en la población pediátrica.

Avegra no debe utilizarse en niños de 3 a menos de 18 años de edad con glioma de alto grado recurrente o progresivo debido a que existen inquietudes sobre su eficacia.

No se recomienda reducir la dosis en caso de reacciones adversas. Si se considera indicado, la terapia debe suspenderse permanentemente o interrumpirse temporalmente.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Historial comercial:

- Rusia

- Bielorrusia
- Sri-Lanka
- Urbekistan

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2017009413, emitido mediante Acta No. 12 de 2017, numeral 3.1.3.22 con el fin de continuar con el proceso de aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia.

- Evaluación farmacológica
- Información para prescribir Version 2 Basada en SmPC

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora aplaza la emisión de éste concepto por cuanto la solicitud realizada requiere ser estudiada junto con el alcance allegado por el interesado mediante radicado número 2017142657 del 03/10/2017 que contiene información adicional, dados los lineamientos para la radicación de trámites

**3.2.2.5. BEVAX® 100mg /4mL CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA INFUSIÓN
BEVAX® 400 mg/16 MI CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA INFUSIÓN**

Expediente : 20129484
Radicado : 2017090237 / 2017105854 / 2017123712
Fecha : 29/08/2017
Interesado : Exeltis S.A.S.
Fabricante : PharmADN S.A

Composición:

Cada vial de 4mL contiene 100mg de Bevacizumab
Cada vial de 16mL contiene 400mg de Bevacizumab

Forma farmacéutica: Solución concentrada para infusión intravenosa

Indicaciones: Cáncer colo-rectal metastásico CCM:

Bevax® esta indicado para el tratamiento de primera línea en pacientes adultos con carcinoma metastásico de colon o recto en combinación con quimioterapia basada en fluoropirimidinas.

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

En combinación con quimioterapia basada en platino, Bevax® esta indicado, para el tratamiento de 1° línea de pacientes adultos con carcinoma pulmonar de células no pequeñas avanzado, no resecable, metastásico o recurrente, de histología no escamoso.

En combinación con Erlotinib, está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes con (CPCNP no escamoso avanzado, metastásico o recidivante e irresecable con mutaciones activadoras del gen EGFR

Cáncer de células renales avanzado y/o metastásico:

Bevax® esta indicado para el tratamiento de 1° línea en pacientes adultos con cáncer de células renales avanzado y/o metastásico, en combinación con interferón alfa-2A (INF).

Glioblastoma:

Bevax® esta indicado para el tratamiento de glioblastoma con enfermedad progresiva posterior a terapia previa.

Cáncer de ovario epitelial:

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

Cáncer de cuello uterino persistente, recurrente o metastásico:

Bevax® está indicado para el tratamiento de pacientes adultas con carcinoma persistente, recurrente o metastásico de cuello uterino, en combinación ya sea con paclitaxel y cisplatino o bien paclitaxel y topotecan

Contraindicaciones:

- Hipersensibilidad al principio activo o a cualquiera de los excipientes de la formulación;
- Hipersensibilidad a productos derivados de células de ovario de hamster chino (CHO), o a otros anticuerpos recombinantes humanos o humanizados.
- Bevac® está contraindicado en los pacientes con metástasis no tratadas en el sistema nervioso central (SNC).
- Pacientes en Embarazo

Precauciones y advertencias:

Advertencias

Fístulas y perforaciones gastrointestinales (GI): Durante el tratamiento con Bevacizumab los pacientes pueden tener incrementado el riesgo de perforación gastrointestinal y/o perforación de la vesícula biliar. El proceso inflamatorio intra-abdominal en pacientes con carcinoma metastásico de colon podría ser un factor de riesgo para perforaciones gastrointestinales, por lo que se debe tener precaución cuando se trate a estos pacientes.

La presentación típica puede incluir dolor abdominal, náuseas, vómitos, estreñimiento y fiebre. La perforación puede verse complicada por absceso abdominal, fístula y la necesidad de llevar a cabo ostomía. La mayoría de los casos aparecieron en los primeros 50 días del inicio de tratamiento con bevacizumab.

Se debe evitar el uso de bevacizumab en pacientes con cáncer de ovario con afectación recto-sigmoidea o pélvica tras estudio de imagen con TAC o con síntomas clínicos de obstrucción intestinal.

La radiación previa es un factor de riesgo para la perforación GI en pacientes con cáncer de cuello uterino persistente.

El tratamiento debe interrumpirse de forma permanente en aquellos pacientes que presenten perforación gastrointestinal.

Fístulas GI-vaginales

Los pacientes bajo tratamiento con bevacizumab por cáncer de cérvix persistente, recurrente o metastásico tienen más riesgo de fístulas entre la vagina y cualquier parte del tracto GI.

La radiación previa es un factor de riesgo importante para el desarrollo de fístula GI vaginal

Fístulas no-GI

Los pacientes pueden tener un riesgo aumentado de desarrollar fístulas durante el tratamiento con Bevacizumab. En caso de fístula traqueoesofágica (TE) o cualquier fístula de Grado 4 se debe interrumpir permanentemente el tratamiento. En otras fístulas internas que no se presenten en el tracto GI también debe considerarse la interrupción del tratamiento con el antiangiogénico.

Complicaciones en la cicatrización

Bevacizumab podría dificultar la cicatrización. Se notificaron complicaciones en la cicatrización de heridas graves, incluso complicaciones anastomóticas con resultado mortal.

En pacientes que hayan sido sometidos a cirugía mayor, deben aguardarse al menos 28 días para iniciar tratamiento con bevacizumab o bien hasta que la herida quirúrgica haya cicatrizado completamente. En caso de pacientes en tratamiento con el monoclonal que presenten complicaciones en la cicatrización debe interrumpirse la administración de bevacizumab.

Raramente se han reportado casos de fascitis necrotizante, incluso mortales. En pacientes que desarrollen esta patología debe suspenderse el tratamiento con bevacizumab.

Hemorragia

Los pacientes tratados con Bevacizumab tienen mayor riesgo de hemorragia, especialmente hemorragia asociada al tumor. Suspender el bevacizumab a pacientes que desarrollen hemorragia de grado 3 ó 4 durante la terapia

Se deben monitorizar los pacientes con signos y síntomas de hemorragia en el SNC, y suspender el tratamiento con Bevacizumab en casos de hemorragia intracraneal.

Por lo tanto, se debe tener precaución antes de iniciar la terapia en pacientes con diátesis hemorrágica congénita, coagulopatía adquirida o en aquellos que estaban

recibiendo dosis completas de anticoagulantes para el tratamiento del tromboembolismo antes del inicio de la terapia. Sin embargo, los pacientes que desarrollaron trombosis venosa durante el tratamiento y fueron tratados con warfarina aparentemente no tuvieron una mayor incidencia de hemorragia de Grado 3 o mayor.

Hemorragia pulmonar/hemoptisis

Los pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas, tratados con Bevacizumab pueden tener riesgo de hemorragia pulmonar/hemoptisis grave, en algunos casos mortal. No deben tratarse con Bevacizumab pacientes con hemorragia pulmonar/hemoptisis reciente ($> 2,5$ ml de sangre roja). Se debe interrumpir permanentemente el tratamiento con bevacizumab en pacientes que desarrollen hemorragia severa durante la terapia.

Síndrome de Encefalopatía Reversible Posterior (SERP):

Se han notificado casos raros de pacientes tratados con Bevacizumab que han desarrollado signos y síntomas que concuerdan con el SERP, trastorno neurológico raro que puede presentarse, entre otros, con los siguientes signos y síntomas: convulsiones, cefalea, estado mental alterado, alteraciones visuales, o ceguera cortical, con o sin hipertensión asociada. Un diagnóstico del SERP requiere confirmación mediante técnicas de imagen cerebral, preferiblemente resonancia magnética (RMN).

En estos pacientes se recomienda realizar el tratamiento específico sintomático incluyendo el control de la hipertensión, junto con la interrupción del tratamiento con Bevacizumab. Se desconoce la seguridad de la reiniciación de la terapia con Bevacizumab en pacientes que hayan experimentado SERP previamente.

Precauciones

Hipertensión

Se ha observado una mayor incidencia de hipertensión en pacientes tratados con Bevacizumab. Según la información disponible hay probabilidades que la incidencia de hipertensión sea dependiente de la dosis. Es necesario tener controlada la presión arterial, antes de comenzar el tratamiento con Bevacizumab y hacer monitoreo de la tensión arterial durante la terapia, para corregir desvíos. El tratamiento con Bevacizumab debe interrumpirse de forma permanente si la hipertensión clínicamente significativa no se puede controlar adecuadamente con el tratamiento antihipertensivo, o si el paciente desarrolla crisis hipertensivas o encefalopatía hipertensiva.

Se sugiere evitar los diuréticos para evitar la hipertensión en aquellos pacientes que reciban un tratamiento de quimioterapia basada en cisplatino.

Proteinuria:

Los pacientes con antecedentes de hipertensión pueden tener un mayor riesgo de proteinuria durante el tratamiento con Bevacizumab. Existen datos que sugieren que la proteinuria puede estar relacionada con la dosis. Se sugiere monitorizar la proteinuria mediante el empleo de tiras reactivas urinarias, antes y después de la terapia. En caso de proteinuria de grado 4 (sdme. Nefrótico), interrumpir de forma permanente el bevacizumab.

En los estudios clínicos, la incidencia de proteinuria fue mayor en los pacientes tratados con Bevacizumab en combinación con quimioterapia que en los que recibieron quimioterapia sola.

Tromboembolismo arterial

El tratamiento de bevacizumab junto a quimioterapia podría predisponer a tromboembolismo arterial (accidente cerebrovascular, ataque isquémico transitorio e infarto de miocardio)

Tener especial precaución en los pacientes tratados con Bevacizumab junto con quimioterapia que tengan antecedentes de tromboembolismo arterial, diabetes o sean mayores de 65 años. Suspender el tratamiento en los pacientes que sufran reacciones tromboembólicas arteriales.

Tromboembolismo venoso

Existe riesgo de sufrir reacciones tromboembólicas venosas, incluyendo embolismo pulmonar en pacientes bajo tratamiento con Bevacizumab.

Pueden tener riesgo incrementado a esta reacción mujeres con cáncer de cérvix persistente, recurrente o metastásico tratados con bevacizumab en combinación con paclitaxel y cisplatino.

Suspender el tratamiento con bevacizumab a pacientes que presenten reacciones tromboembólicas que amenacen la vida (grado 4) incluyendo el embolismo pulmonar. Los pacientes con reacciones tromboembólicas $\leq$ grado 3 requieren una monitorización rigurosa.

Insuficiencia cardíaca congestiva (ICC)

En los ensayos clínicos se notificaron reacciones relacionadas con ICC. Los acontecimientos oscilaron desde la disminución asintomática en la fracción de eyección del ventrículo izquierdo hasta la ICC sintomática, requiriendo tratamiento u hospitalización. Se debe tener precaución cuando se trate con Bevacizumab a pacientes con enfermedad cardiovascular clínicamente significativa como por ejemplo enfermedad arterial coronaria preexistente, o insuficiencia cardiaca congestiva preexistente.

Neutropenia e infecciones:

En pacientes tratados con algunos regímenes de quimioterapia mielotóxica junto con Bevacizumab se ha observado un aumento de la incidencia de neutropenia grave, neutropenia febril o infección asociada o no a neutropenia grave (incluyendo casos mortales), en comparación con pacientes tratados sólo con quimioterapia. Esto se ha observado principalmente en tratamientos basados en la combinación con platino o taxanos en el tratamiento del CPNM y en combinación con paclitaxel y topotecan en cáncer de cérvix persistente, recurrente o metastásico.

Reacciones de hipersensibilidad / reacciones a la perfusión

Existe el riesgo de que los pacientes presenten reacciones a la infusión o reacciones de hipersensibilidad. Se recomienda una observación estrecha del paciente durante y después de la administración de bevacizumab, al igual que con cualquier otra infusión de un anticuerpo monoclonal humanizado. Si apareciera una reacción, interrumpir la infusión y administrar los tratamientos médicos adecuados. No se considera necesario administrar premedicación de forma sistemática.

Osteonecrosis del maxilar (ONM)

Se han notificado casos de ONM en pacientes oncológicos tratados con Bevacizumab, la mayoría de los cuales habían recibido tratamiento previo o concomitante con bifosfonatos por vía intravenosa y en estos casos la ONM es un riesgo identificado.

Se debe proceder con precaución cuando se administran simultánea o secuencialmente Bevacizumab y bifosfonatos por vía intravenosa.

Los procesos dentales invasivos también están identificados como un factor de riesgo. Antes de comenzar el tratamiento con Bevacizumab se debe considerar llevar a cabo un examen dental y una apropiada odontología preventiva. En aquellos pacientes que hayan recibido previamente o que estén recibiendo

bifosfonatos por vía intravenosa, se deben evitar los procesos dentales invasivos, siempre que sea posible

Uso intravítreo: Alteraciones oculares. Tras el uso de la preparación de la solución para uso no aprobado intravítreo se han notificado eventos adversos luego del uso por vía intravítrea de bevacizumab fraccionado. Estos fueron pérdida permanente de la visión, endoftalmitis (infecciosa y estéril), inflamación intraocular (uveítis, vitritis), desprendimiento de retina, desgarro del epitelio pigmentoso de la retina, aumento de la presión intraocular, hemorragia conjuntival, hemorragia vítrea o hemorragia retinal, partículas flotantes en vítreo, hiperemia ocular, molestia o dolor ocular.

Efectos sistémicos tras uso intravítreo no aprobado

Tras un tratamiento anti-VEGF intravítreo se ha demostrado una reducción de la concentración del VEGF circulante. Se han notificado reacciones adversas sistémicas incluyendo hemorragias no oculares y reacciones tromboembólicas arteriales seguidos de la administración.

Insuficiencia ovárica/ fertilidad

Bevacizumab puede afectar a la fertilidad de la mujer por insuficiencia ovárica. Por lo tanto, antes de comenzar el tratamiento con Bevacizumab se debe conversar con las mujeres en edad fértil sobre este riesgo y eventualmente proveer estrategias para mantener la fertilidad.

Reacciones adversas:

En diferentes estudios clínicos llevados a cabo con Bevacizumab en tumores de órgano sólido se ha observado el siguiente perfil de seguridad, del que se describen como principales hallazgos:

Reacciones adversas graves seleccionadas:

- **Perforaciones gastrointestinales:** en ensayos clínicos se han reportado fístulas gastrointestinales de todos los grados con una incidencia de hasta el 2%, según el tipo de cáncer. Se reportaron como casos graves de perforación con una incidencia variable entre 1 y 3,2%, notificándose un desenlace mortal en aproximadamente la tercera parte de los casos graves, que representa entre el 0,2% y 1% de todos los pacientes tratados con bevacizumab.

En un estudio en pacientes con cáncer de cérvix persistente, con antecedentes de radiación previa la incidencia de fístulas gastrointestinales-vaginales en el grupo

tratado con bevacizumab fue del 8,3% y 0,9% en el grupo control. En otro estudio que combinó el antiVEGF con quimioterapia, fue mayor en pacientes con recurrencia de la enfermedad en campo previamente radiado (16,7%) vs pacientes con recurrencia de la enfermedad fuera de este campo. Los paciente que desarrollaron este tipo de fistula pueden tener obstrucción intestinal y requerir ostomía derivativa.

- Hemorragia, incluyendo hemorragia pulmonar/hemoptisis, más frecuente en pacientes con cáncer de pulmón no microcítico, sobre todo en histología escamosa.

En CPCNP no escamoso se presentó con una frecuencia de hasta el 9% en pacientes tratados con bevacizumab en conjunto con quimioterapia, siendo hasta de un 2,3% la incidencia las reacciones grado 3 a 5. La hemorragia pulmonar o hemoptisis grave o masiva puede presentarse repentinamente, y hasta las 2/3 partes tuvo desenlace fatal.

Se reportaron hemorragias gastrointestinales (incluso hemorragia rectal y melena) en pacientes con cáncer colorectal, que fueron evaluadas como asociadas al tumor; así mismo hemorragias asociadas en SNC en pacientes con metástasis cerebrales.

Las hemorragias mucocutáneas se presentaron en hasta un 50% de los pacientes tratados con bevacizumab, siendo la presentación clínica más común la epistaxis grado 1, de menos de 5 minutos de duración, que resolvió sin tratamiento médico ni cambios en el esquema de tratamiento de bevacizumab.

- Tromboembolismo arterial: Se observó aumento de reacciones tromboembólicas arteriales que incluyeron accidentes cerebrovasculares, infartos de miocardio, ataque isquémico transitorio y otras reacciones tromboembólicas arteriales. Con incidencia mayor en los pacientes que recibieron Bevacizumab en combinación con quimioterapia en comparación con aquellos que sólo recibieron quimioterapia. La incidencia global de estas reacciones fue globalmente de hasta 3,8% y hasta 1,7% en brazo control, con desenlace fatal en 0,8% y 0,5% respectivamente en ambos brazos.

Fueron reportados accidentes cerebrovasculares (incluyendo ataques isquémicos transitorios) en hasta el 2,3% de los pacientes tratados con bevacizumab en combinación con quimioterapia comparado con el 0,5% de los pacientes tratatados con quimioterapia sola. Se notificó infarto de miocardio en el 1,4% de los pacientes

tratados con Bevacizumab en combinación con quimioterapia comparado con el 0,7% de los pacientes tratados con quimioterapia sola.

La incidencia de manifestaciones tromboembólicas arteriales fue algo superior: 11% (11/100) de los pacientes comparado con el 5,8% (6/104) en el grupo de quimioterapia control, en un ensayo clínico en pacientes con cáncer colorrectal metastásico que no pudieran recibir irinotecán, en el que se evaluó Bevacizumab en combinación con 5-fluorouracilo/ácido folínico.

Se describirán a continuación otras de las reacciones adversas serias notificadas: Fístulas no-GI: El tratamiento con bevacizumab se ha asociado con casos graves de fístulas incluyendo reacciones con desenlace mortal.

En varias indicaciones se observaron casos poco frecuentes ($\geq 0,1\%$ y $< 1\%$) de fístulas en otras partes del organismo diferentes del tracto gastrointestinal (p. ej. fístulas broncopleurales y biliares). También se han notificado fístulas durante la experiencia post-comercialización.

Éstas fueron notificadas en diferentes tiempos de de tratamiento (desde la primera semana hasta luego del primer año desde el inicio del tratamiento) siendo en su mayoría dentro de los 6 primeros meses.

Cicatrización de heridas:

Si bien en los ensayos clínicos no se incluyeron pacientes sometidos a cirugía mayor en los últimos 28 días, estudios en carcinoma metastásico de colon o recto, incorporaron pacientes que habían sido sometidos a cirugía mayor entre los 28 y los 60 días antes de iniciar el tratamiento con bevacizumab, y en ellos no se observó incremento del riesgo de hemorragia postoperatoria ni complicaciones en la cicatrización de heridas. Se observó que si los pacientes estaban siendo tratados con bevacizumab, en el momento de la cirugía, presentaban un aumento del riesgo de hemorragia postoperatoria o complicaciones en la cicatrización de heridas en los 60 días siguientes a la cirugía mayor. La incidencia osciló entre el 10% (4/40) y el 20% (3/15).

Se han notificado complicaciones graves en la cicatrización de heridas, incluyendo complicación de una anastomosis, algunas de las cuales con resultado de muerte. En los estudios de cáncer de mama localmente recidivante y metastásico se observaron complicaciones en la cicatrización de heridas de grado severas incluso fatales, hasta en un 1,1% de los pacientes tratados con bevacizumab comparado con hasta un 0,9% de los pacientes en los brazos control.

En ensayos clínicos de cáncer de ovario, se observaron complicaciones en la cicatrización de heridas de Grado 3-5 hasta en un 1,2% de los pacientes del brazo de bevacizumab frente al 0,1% del brazo control.

Hipertensión:

Se notificó un incremento en la incidencia de hipertensión de diferente severidad en todos los ensayos clínicos, representando hasta un 42,1% en los pacientes tratados con bevacizumab comparado con hasta un 14% en los pacientes tratados con el comparador. La hipertensión de grado 3 y 4 (requiriendo medicamento antihipertensivo oral) se produjo en 0,4% al 17,9% de los pacientes tratados con Bevacizumab. La crisis hipertensiva se produjo en hasta un 1,0% de los pacientes tratados con bevacizumab y quimioterapia comparado con hasta el 0,2% de los pacientes tratados con la misma quimioterapia sola (NCI-CTCAE v.3).

En general, la hipertensión se controló adecuadamente con antihipertensivos orales tales como IECA, diuréticos, y bloqueantes cálcicos. Raramente se requirió suspender el tratamiento con anti VEGF u hospitalización.

Se han notificado casos muy raros de encefalopatía hipertensiva, algunos de los cuales fueron mortales.

No existe una correlación entre el riesgo de hipertensión asociada al tratamiento con bevacizumab y las características basales de los pacientes, la enfermedad subyacente o la terapia concomitante.

Síndrome de Encefalopatía Reversible Posterior (SRP): Trastorno neurológico raro, con características clínicas inespecíficas, cuyas manifestaciones clínicas son inespecíficas y pueden incluir: convulsiones, dolor de cabeza, alteraciones del estado mental, alteraciones visuales, o ceguera cortical, con o sin hipertensión asociada. El diagnóstico de SERP requiere confirmación imagenológica, preferentemente resonancia magnética. (RM)

En pacientes que desarrollan SERP, se recomienda un reconocimiento temprano de los síntomas, con un tratamiento oportuno de los síntomas específicos, incluyendo control de la hipertensión (si está asociado con hipertensión grave no controlada), además de interrumpir el tratamiento con bevacizumab. Los síntomas normalmente se resuelven o mejoran en los días posteriores a la interrupción del tratamiento, aunque algunos pacientes han experimentado algunas secuelas

neurológicas. Se desconoce si es seguro reiniciar el tratamiento con bevacizumab en pacientes que hayan experimentado previamente SERP.

Se reportaron 8 casos de SERP, en ensayos clínicos. Dos de los cuales no tuvieron confirmación por resonancia.

Proteinuria:

En los ensayos clínicos con bevacizumab se han notificado casos de proteinuria entre un 0,7% y 38% de los pacientes tratados, con severidad variable desde clínicamente asintomática, transitoria, indicios de proteinuria hasta síndrome nefrótico, siendo la gran mayoría de los casos proteinuria leve. Los casos severos o medicamento significantes fueron hasta de un 8,1% de los pacientes tratados. Los casos de mayor severidad, amenazantes para la vida (síndrome nefrótico) se observó en hasta el 1,4% de los pacientes tratados. La proteinuria observada en los ensayos clínicos no se asoció a insuficiencia renal y rara vez requirió la interrupción permanente del tratamiento. Se recomienda hacer pruebas de proteinuria antes de comenzar el tratamiento con bevacizumab. En la mayoría de los ensayos clínicos se suspendió el tratamiento con bevacizumab cuando los niveles de proteinuria superaban los 2 g/24 h hasta la recuperación a valores inferiores.

Hemorragias asociadas al tumor:

La hemorragia pulmonar/hemoptisis grave o masiva se ha observado principalmente en ensayos en pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas. Los posibles factores de riesgo incluyen histología de células escamosas, tratamiento con fármacos antirreumáticos/antiinflamatorios, tratamiento con anticoagulantes, radioterapia previa, tratamiento con anti VEGF, historial médico previo de aterosclerosis, localización del tumor central y cavitación de tumores antes o durante el tratamiento.

Las únicas variables que mostraron una correlación estadísticamente significativa con la hemorragia fueron el tratamiento con bevacizumab y la histología de células escamosas. Posteriormente los pacientes con CPCNP con un tipo histológico diagnosticado de células escamosas o con histología de tipo celular mixto con predominio de células escamosas se excluyeron de los ensayos fase III mientras que sí se incluyeron pacientes con histología tumoral desconocida. En este caso se observó hemorragia de diferente severidad en hasta el 9% en los pacientes tratados con bevacizumab + quimioterapia comparado con el 5% en los pacientes tratados únicamente con quimioterapia. Las reacciones de moderadas a severas (Grado 3-5) se han observado en hasta el 2,3% de los pacientes tratados con la

combinación comparado con <1% con quimioterapia sola. La hemorragia pulmonar/hemoptisis grave o masiva puede presentarse de forma repentina y hasta dos tercios de las hemorragias pulmonares graves tuvieron un desenlace mortal.

En pacientes con cáncer colorrectal se han notificado hemorragias gastrointestinales, incluyendo hemorragia rectal y melena, y se evaluaron como hemorragias asociadas al tumor.

También se observaron casos raros de hemorragias asociadas al tumor en otros tipos y localizaciones tumorales, incluyendo casos de hemorragia en el sistema nervioso central (SNC) en pacientes con metástasis en el SNC.

No se evaluó de manera prospectiva en los ensayos clínicos aleatorizados la incidencia de hemorragia en el SNC en pacientes con metástasis no tratadas localizadas en el SNC que recibieron bevacizumab.

En un análisis exploratorio retrospectivo de los datos de 13 ensayos aleatorizados finalizados en pacientes con distintos tipos de tumores; 3 pacientes de 91 (3,3%) con metástasis cerebral experimentaron hemorragia del SNC (todas de grado 4) cuando fueron tratados con bevacizumab, en comparación con 1 caso (grado 5) de 96 pacientes (1%) cuando no fueron tratados con bevacizumab.

En dos ensayos posteriores en pacientes con metástasis cerebral tratadas (que incluyeron alrededor de 800 pacientes), cuando se realizó el análisis de seguridad provisional se notificó un caso de grado 2 de hemorragia en el SNC (1,2%) en los 83 pacientes tratados con bevacizumab (NCI-CTCAE v.3).

Durante todos los ensayos clínicos, se observó hemorragia mucocutánea hasta en un 50% de los pacientes tratados con bevacizumab. Lo más frecuente fueron casos de epistaxis de grado 1 según la escala NCI-CTCAE v.3 que duraron menos de 5 minutos, se resolvieron sin necesidad de tratamiento médico y no requirieron ningún cambio en el régimen de tratamiento con bevacizumab. Los datos clínicos de seguridad sugieren que la incidencia de hemorragias mucocutáneas menores (p.ej. epistaxis) puede ser dependiente de la dosis.

Asimismo, con menor frecuencia se produjeron reacciones hemorrágicas mucocutáneas menores en otras localizaciones, tales como hemorragia gingival o hemorragia vaginal.

Tromboembolismo venoso:

La incidencia de esta reacción en los ensayos clínicos fue similar en los pacientes tratados con Bevacizumab en combinación con quimioterapia (2,8 a 17,3%) y en los que sólo recibieron quimioterapia control (3,2 a 15,6%). Las reacciones tromboembólicas venosas incluyen trombosis venosa profunda, embolismo pulmonar y tromboflebitis.

Se han notificado reacciones tromboembólicas venosas severas a graves (Grado 3-5 NCI-CTCAE v.3) en hasta un 7,8% de los pacientes tratados con quimioterapia + bevacizumab en comparación con hasta un 4,9% en pacientes tratados con quimioterapia sola (en todas las indicaciones, excluyendo cáncer de cérvix persistente, recurrente o metastásico).

La incidencia de esta reacción adversa severa a grave fue superior en un ensayo clínico en pacientes con cáncer de cérvix persistente, recurrente o metastásico, en el que se han reportado hasta en un 15,6% de los pacientes tratados con Bevacizumab en combinación con paclitaxel y cisplatino comparado con hasta el 7,0% de los pacientes tratados con paclitaxel y cisplatino.

Los pacientes que ya padecieron una reacción tromboembólica venosa pueden tener un riesgo mayor de recurrencia con el tratamiento con bevacizumab en combinación con quimioterapia que con quimioterapia solamente.

Insuficiencia cardíaca congestiva (ICC):

En los ensayos clínicos con Bevacizumab, se observó insuficiencia cardíaca congestiva (ICC) en todas las indicaciones de cáncer estudiadas hasta la fecha, aunque tuvo lugar predominantemente en pacientes con cáncer de mama metastásico. En cuatro ensayos con cáncer de mama metastásico se notificó hasta en un 3,5% de los pacientes tratados con Bevacizumab en combinación con quimioterapia ICC de Grado 3 o superior (NCI-CTCAE v.3) en comparación con hasta un 0,9% en los brazos control.

Tras la terapia clínica apropiada, se observó una mejoría de los síntomas y/o de la función ventricular izquierda en la mayoría de los pacientes que desarrollaron ICC durante los ensayos en cáncer de mama metastásico.

En la mayoría de los ensayos clínicos con Bevacizumab, se excluyeron los pacientes con ICC preexistente de grado II-IV de la NYHA (New York Heart Association), por lo tanto, no se dispone de información relacionada con el riesgo de agravamiento de la ICC en esta población.

La exposición previa a antraciclinas y/o la radiación previa sobre la pared torácica puede ser un posible factor de riesgo para el desarrollo de ICC.

En un ensayo clínico de pacientes con linfoma difuso de células B grandes, se observó un incremento de la incidencia de ICC cuando recibieron bevacizumab con una dosis acumulada de doxorubicina superior a 300 mg/m². Este ensayo clínico fase III comparó rituximab/ ciclofosfamida/ doxorubicina/vincristina/ prednisona (R-CHOP) más bevacizumab con R-CHOP sin bevacizumab. Mientras que la incidencia de ICC fue, en ambos brazos, superior a la observada previamente para la terapia de doxorubicina, la tasa fue mayor en el grupo de R-CHOP con bevacizumab. Estos resultados sugieren que se debería considerar una observación clínica estrecha con evaluaciones cardiológicas apropiadas en aquellos pacientes expuestos a dosis de doxorubicina acumuladas mayores de 300 mg/ m² cuando se combine con bevacizumab.

Reacciones de hipersensibilidad / reacciones a la perfusión:

En algunos ensayos clínicos, se notificaron reacciones anafilácticas y de tipo anafilactoide con mayor frecuencia en los pacientes que habían recibido Bevacizumab en combinación con quimioterapia que en los que habían recibido quimioterapia sola. La incidencia de estas reacciones en algunos ensayos clínicos con Bevacizumab es frecuente (hasta un 5% en los pacientes tratados con bevacizumab).

Infecciones:

Se notificaron infecciones de grado 3-5 en hasta el 24% de los pacientes de ensayo clínico con cáncer de cuello uterino persistente, recurrente o metastásico tratados con Bevacizumab en combinación con paclitaxel y topotecan

Insuficiencia ovárica/fertilidad:

En un ensayo clínico de bevacizumab en pacientes con cáncer de colon, se evaluó en 295 mujeres premenopáusicas la incidencia de nuevos casos de insuficiencia ovárica, definida como amenorrea de 3 o más meses, nivel de FSH $\geq$ 30 mUI/mL y un valor negativo de β -HCG para test de embarazo. Se notificaron 39% de nuevos casos de insuficiencia ovárica en los pacientes de grupo mFOLFOX-6+ bevacizumab en comparación con el 2,6% de nuevos casos en el grupo que recibió mFOLFOX-6. Tras la suspensión del tratamiento con bevacizumab un 86,2% de estas mujeres recuperó la función ovárica. Se desconoce el efecto a largo plazo del tratamiento con bevacizumab en la fertilidad.

Anomalías de laboratorio

El tratamiento con bevacizumab podría asociarse a disminución del recuento de neutrófilos, disminución del recuento de glóbulos blancos y la presencia de proteínas en la orina. A través de los ensayos clínicos, en pacientes tratados con Bevacizumab, se presentaron las siguientes anomalías de laboratorio de Grado 3 y 4 (NCI-CTCAE v.3) con al menos un 2% de diferencia en comparación con los grupos control correspondientes: hiperglucemia, disminución de la hemoglobina, hipopotasemia, hiponatremia, disminución del recuento de glóbulos blancos, aumento de la razón internacional normalizada (RIN).

Reacciones adversas observadas globalmente con mayor frecuencia en pacientes tratados con Bevacizumab (con una incidencia mayor al 10% y al menos el doble que la incidencia en el grupo control) son epistaxis, cefalea, hipertensión, rinitis, proteinuria, alteración del gusto, piel seca, hemorragia rectal, alteraciones lacrimales, dolor dorsal, dermatitis exfoliativa. Algunas de estas reacciones son comunes con la quimioterapia, sin embargo bevacizumab podría exacerbarlas, como ejemplos se describen el síndrome de eritrodisestesia con doxorubicina liposomal pegilada o capecitabina, o el síndrome sensorial neuropático con paclitaxel u oxiplatino o desórdenes ungueales o alopecia con paclitaxel. En los ensayos clínicos bevacizumab fue discontinuado por reacciones adversas entre un 8,4 y 21% de los pacientes.

Las reacciones adversas que se enumeran a continuación se clasifican por frecuencia en las siguientes categorías: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ y $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ y $< 1/100$), raras ($\geq 1/10.000$ y $< 1/1.000$), muy raras ($< 1/10.000$), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)

Se describen a continuación las reacciones adversas atribuidas a Bevacizumab en combinación con diferentes regímenes de quimioterapia, en múltiples indicaciones y clasificadas por frecuencia. La relación causal de éstas con Bevacizumab se determinó por:

- En reacciones de cualquier severidad (Grado 1-5 NCI-CTCAE) diferencia del 10% en entre los brazos de tratamiento en ensayos clínicos o al menos con una diferencia del 2% de reacciones Grado 3-5 (NCI-CTCAE)
- Estudios de seguridad a partir de la comercialización ,
- La notificación espontánea,
- Los estudios epidemiológicos/no intervencionales o los estudios observacionales,
- O a través de la evaluación de notificaciones de casos individuales.

Infecciones e infestaciones: frecuentes: Sepsis, Celulitis, Abscesos^{b,d}, Infección, Infección en el tracto urinario. Rara: Fascitis necrosante

Trastornos de la sangre y del sistema linfático: muy frecuentes: Neutropenia febril, Leucopenia, Neutropenia, Trombocitopenia. Frecuentes: Anemia, Linfopenia

Trastornos del sistema inmunológico: Frecuentes: Hipersensibilidad, reacciones a la perfusión ^{a, b,d}

Trastornos del metabolismo y de la nutrición: Muy frecuentes: anorexia. Frecuentes: Deshidratación

Trastornos del sistema nervioso: Muy frecuentes: Neuropatía sensorial periférica^b, Disartria, cefalea, disgeusia. Frecuentes: accidente cerebrovascular, Síncope, Somnolencia. Rara: Síndrome de encefalopatía posterior reversible ^{a,b,c} Muy raras: Encefalopatía hipertensiva.

Trastornos cardíacos: Frecuentes: Insuficiencia cardíaca congestiva^{a, b}, Taquicardia supraventricular.

Trastornos vasculares: Muy frecuentes: Hipertensión^{a,b}, Tromboembolismo venoso ^{b,d}. Frecuentes: tromboembolismo (arterial) ^{b, d}, Hemorragia^{b,d}, Trombosis venosa profunda. Frecuencia no conocida: Microangiopatía trombótica renal ^{a, b}

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos: Muy frecuentes: disnea, rinitis. Frecuentes: Hemorragia pulmonar/ Hemoptisis^{b, d}, embolia pulmonar, Epistaxis, Disnea, Hipoxia, Disfonía ^a. Frecuencia no conocida: Hipertensión pulmonar, Perforación del tabique nasal ^a.

Trastornos gastrointestinales: muy frecuentes: Hemorragia rectal, Estomatitis, Estreñimiento, Diarrea, Náuseas, Vómitos, Dolor abdominal. Frecuentes: Perforación gastrointestinal ^{b,d}, perforación íleo intestinal, Obstrucción intestinal, Fístulas rectovaginales^{c,d}, Trastorno gastrointestinal, Proctalgia. Frecuencia no conocida: Úlcera gastrointestinal ^a.

Trastornos hepatobiliares: Frecuencia no conocida: Perforación de la vesícula biliar^{b,c}.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: Muy Frecuentes: Complicaciones en la cicatrización de heridas^{b,d}, Dermatitis exfoliativa, piel seca, decoloración de la piel. Frecuentes: síndrome de eritrodisestesia palmoplantar.

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo: Muy Frecuente: artralgia. Frecuentes: Fístula^{a,b} Mialgia, Debilidad muscular, Dolor de espalda. Frecuencia no conocida: Osteonecrosis mandibular ^{a,b}.

Trastornos renales y urinarios: Muy Frecuentes: proteinuria^{b, d}

Trastornos del aparato reproductor: Muy Frecuentes: Insuficiencia ovárica, Frecuente: dolor pélvico. Trastornos congénitos, familiares y genéticos: Frecuencia desconocida: anomalías fetales, a, b

Trastornos generales y alt. De lugar de administración: muy frecuentes: astenia, fatiga, fiebre, dolor, inflamación de la mucosa. Frecuentes: letargia.

Investigaciones: muy frecuente: pérdida de peso.

- a- Ampliación de información en sección reacciones adversas en etapa de comercialización
- b- Términos que describen un concepto médico (no una sola afección). Este conjunto de términos médicos puede implicar la misma fisiopatología subyacente (ej. Reacciones tromboembólicas arteriales: Puede incluir accidente cerebrovascular, infarto de miocardio, accidente isquémico transitorio y otras)
- c- Basado en subestudio
- d- Ampliación de información en sección de reacciones adversas graves.
- e- En la descripción de fístula GI-vaginal el tipo recto-vaginal es el más frecuente

Se describen a continuación las reacciones adversas graves presentadas tras el uso de bevacizumab en diferentes indicaciones y con diversos regímenes de quimioterapia. Se define como reacción adversa grave a aquellas grado 3 a 5 de NCI-CTCAE, con al menos una diferencia del 2% en comparación con el brazo control. Además se incluyen reacciones consideradas clínicamente significativas o graves.

Infecciones e infestaciones: frecuentes: sepsis, celulitis, absceso, a, b, infección, infección en el tracto urinario. Frecuencia no conocida: fascitis necrosante

Trastornos de la sangre y del sistema linfático: muy frecuentes: neutropenia febril, leucopenia, Neutropenia, trombocitopenia. Frecuentes: Anemia, Linfopenia.

Trastornos del sistema inmunológico: Frecuencia no conocida: hipersensibilidad, reacciones a la perfusión

Trastornos del metabolismo y de la nutrición: Frecuentes: deshidratación

Trastornos del sistema nervioso: Muy frecuentes: neuropatía sensorial periférica, Frecuentes: accidente cerebrovascular, síncope, somnolencia, cefalea. Frecuencia no conocida: síndrome de encefalopatía posterior reversible a, b, c, encefalopatía hipertensiva.

Trastornos cardiacos: Frecuentes: Insuficiencia cardíaca congestiva^a, b, taquicardia supraventricular.

Trastornos vasculares: Muy frecuentes: hipertensión^a, b. Frecuentes: tromboembolismo (arterial)^a, b, hemorragia^a, b, tromboembolismo (venoso)^a, b, trombosis venosa profunda . Frecuencia no conocida: microangiopatía trombótica renal b, c.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos: Frecuentes: hemorragia pulmonar/ hemoptisis^a, b , embolia pulmonar, epistaxis, disnea, hipoxia. Frecuencia no conocida: hipertensión pulmonar^c, perforación del tabique nasal.

Trastornos gastrointestinales: muy frecuentes: diarrea, náuseas, vómitos, dolor abdominal. Frecuentes: perforación intestinal, íleo, obstrucción intestinal, fístulas rectovaginales^c, d, trastorno gastrointestinal, estomatitis, proctalgia. Frecuencia no conocida: perforación gastrointestinal^a, b, úlcera gastrointestinal c, hemorragia rectal.

Trastornos hepatobiliares: Frecuencia no conocida: perforación de la vesícula biliar^b, c.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: Frecuentes: complicaciones en la cicatrización de heridas^a, b, síndrome de eritrodisestesia palmoplantar.

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo: Frecuentes: fístula^a, b, mialgia, artralgia, debilidad muscular, dolor de espalda. Frecuencia no conocida: osteonecrosis mandibular b, c.

Trastornos renales y urinarios: Frecuentes: proteinuria

Trastornos del aparato reproductor: Frecuentes: dolor pélvico. Frecuencia desconocida: insuficiencia ovárica

Trastornos congénitos, familiares y genéticos: Frecuencia desconocida: anomalías fetales

Trastornos generales y alt. De lugar de administración: muy frecuentes: astenia, fatiga. Frecuentes: dolor, letargia, inflamación de la mucosa.

Reacciones posteriores a la comercialización (entre paréntesis se indica frecuencia obtenida de datos de los ensayos clínicos)

Infecciones e Infestaciones: Fascitis necrosante, generalmente secundaria a complicaciones de la cicatrización, perforación gastrointestinal o formación de fístula (raro)

Trastornos del sistema inmunológico: Reacciones de hipersensibilidad y reacciones a la perfusión (frecuencia no conocida) con las siguientes manifestaciones posibles: disnea/dificultad respiratoria,

rubefacción/enrojecimiento/erupción, hipotensión o hipertensión, desaturación de oxígeno, dolor torácico, escalofríos y náuseas/vómitos

Trastornos del sistema nervioso: Encefalopatía hipertensiva (muy rara)

Síndrome de Encefalopatía Reversible Posterior (rara)

Trastornos vasculares: Microangiopatía trombótica renal, que podría manifestarse clínicamente como proteinuria (frecuencia no conocida) con y sin uso concomitante de sunitinib.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos: Perforación del septum nasal (no conocida), Hipertensión pulmonar (no conocida), Disfonía (frecuente).

Trastornos gastrointestinales: Úlcera gastrointestinal (no conocida).

Trastornos hepato biliares: Perforación de la vesicular biliar (no conocida)

Trastornos musculoesqueléticos y de tejido conectivo: Se han notificado casos de osteonecrosis del maxilar (ONM) en pacientes tratados con Bevacizumab, la mayoría de los cuales aparecieron en pacientes que tenían factores de riesgo identificados de ONM, en concreto la exposición a bisfosfonatos por vía intravenosa y/o antecedentes de enfermedad dental que requirió de procesos dentales invasivos

Trastornos congénitos, familiares y genéticos: Se han observado casos de anomalías fetales en mujeres tratadas con bevacizumab solo o en combinación con quimioterápicos embriotóxicos conocidos

Interacciones: Efecto de agentes antineoplásicos en la farmacocinética de bevacizumab

No fueron observadas interacciones farmacocinéticas clínicamente relevantes en la farmacocinética de Bevacizumab con la administración concomitante de quimioterapia según los resultados de un análisis de farmacocinética poblacional. En los pacientes tratados con Bevacizumab en monoterapia no hubo diferencias estadísticamente significativas ni clínicamente relevantes en el aclaramiento de Bevacizumab en comparación con los pacientes tratados con Bevacizumab en combinación con interferón alfa 2a u otras quimioterapias (IFL, 5-FU/LV, carboplatino/paclitaxel, capecitabina, doxorubicina o cisplatino/gemcitabina).

Efecto de bevacizumab en la farmacocinética de otros agentes antineoplásicos

Los resultados de diferentes ensayos de interacción farmacológica demostraron que bevacizumab no tiene un efecto significativo en la farmacocinética de irinotecán ni de su metabolito activo SN38, tampoco en la de capecitabina ni de sus metabolitos, ni en la de oxaliplatino.

Tampoco bevacizumab tuvo efecto significativo en la farmacocinética del interferón alfa-2a.

Bevacizumab no tiene un efecto significativo en la farmacocinética de cisplatino en pac. con CPCNP no escamoso, pero no pueden extraerse conclusiones respecto a la FC de gemcitabina en esa patología.

Combinación de bevacizumab y maleato de sunitinib

En pacientes con carcinoma de células renales metastásico, tratados con bevacizumab y sunitinib podría presentarse anemia hemolítica microangiopática (fragmentación de glóbulos rojos, anemia y trombocitopenia). El acontecimiento es reversible tras la retirada de la medicación.

Combinación con tratamientos basados en platino o taxanos

En pacientes tratados con bevacizumab asociado a platinos o taxanos se ha observado aumento en las tasas de neutropenia grave, neutropenia febril, o infección con o sin neutropenia grave (incluyendo algunos casos mortales).

Radioterapia

No se han establecido la seguridad y la eficacia de la administración concomitante de radioterapia y Bevacizumab.

Anticuerpos monoclonales dirigidos al EGFR en combinación con diferentes regímenes de

Bevacizumab. En cáncer de células renales no sería conveniente la asociación de ambos anticuerpos ya que aumentaría la toxicidad con descenso en la supervivencia global

Vía de administración: Intravenosa

Dosificación y Grupo etario:

La dosis necesaria de Bevacizumab® depende del tipo de patología a tratar y del peso corporal. La dosis sugerida puede variar según la indicación entre 5mg, 7,5mg, 10mg y 15 mg por kilogramo de peso corporal. Bevacizumab puede administrarse con una frecuencia bisemanal o trisemanal. El número de infusiones va a depender a cómo está respondiendo el paciente al tratamiento. Bevacizumab® es una solución que debe prepararse para su administración. La vía de administración es intravenosa, únicamente como infusión. No debe administrarse como bolo

endovenoso. La primera dosis debe hacerse en 90 minutos y luego este tiempo puede reducirse según tolerabilidad.

Posología:

Carcinoma de colon o recto metastásico:

Dosis sugerida de Bevac® en pacientes adultos con cáncer colo-rectal 5 ó 10 mg/kg de peso corporal, administrado como infusión intravenosa, una vez cada 2 semanas o bien 7,5mg/kg o 15mg/kg de peso corporal administrados cada 3 semanas.

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

Cáncer de pulmón de células no pequeñas (CPCNP) Dosis de Bevac recomendada: 7,5 ó 15 mg/kg de peso corporal, administrados una vez cada 3 semanas. Se administra en combinación con quimioterapia basada en platino, hasta 6 ciclos, luego se continúa con BEVAX® hasta que la enfermedad progrese o hasta toxicidad inaceptable.

Cáncer de células renales avanzado y/o metastásico: Dosis recomendada de Bevac®: 10 mg/kg de peso corporal, administrado como infusión intravenosa, una vez cada 2 semanas. Se sugiere mantener el tratamiento hasta progresión de la enfermedad que motivo la prescripción, o hasta toxicidad inaceptable.

Glioblastoma (grado IV/OMS): Dosis recomendada de Bevac®: 10 mg/kg de peso corporal, administrado como infusión intravenosa, una vez cada 2 semanas. Se sugiere mantener el tratamiento hasta progresión de la enfermedad que motivo la prescripción, o hasta que se presente toxicidad inaceptable.

Cáncer de ovario epitelial:

Tratamiento de 1° línea: La dosis recomendada de Bevac® es 15 mg/kg de peso corporal, administrado como infusión intravenosa, una vez cada 3 semanas, en combinación con carboplatino y paclitaxel, durante 6 ciclos, seguido de monoterapia con Bevac® hasta progresión de la enfermedad que motivo la prescripción, toxicidad inaceptable o un máximo de 15 meses.

Tratamiento de la enfermedad recurrente, platino sensible: Dosis recomendada de Bevac® es de 15 mg/kg de peso corporal, administrado como infusión intravenosa, una vez cada 3 semanas, en combinación con carboplatino y gemcitabina, durante 6 ciclos y luego como monoterapia hasta 10 ciclos de

tratamiento, o hasta progresión de la enfermedad que motivó la prescripción, o toxicidad inaceptable.

Tratamiento de la enfermedad recurrente, platino resistente: Dosis recomendada de Bevac® es de 10 mg/kg de peso corporal, administrado como infusión intravenosa, una vez cada 2 semanas, en combinación con paclitaxel, topotecan (semanal) o doxorubicina liposomal pegilada, hasta progresión de la enfermedad que motivó la prescripción, o toxicidad inaceptable. Cuando se administra bevacizumab con topotecan (dado de días 1 a 5, cada 3 semanas), deben administrarse 15mg/kg de peso corporal de Bevac®.

Cáncer de cuello uterino persistente, recurrente o metastásico:

Bevac® se administra en combinación con paclitaxel y cisplatino o carboplatino, o con paclitaxel y topotecán.

La dosis recomendada de Bevac® es de 15 mg/kg de peso corporal administrada como infusión intravenosa una vez cada 3 semanas. Se recomienda continuar con el tratamiento hasta progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable

Condición de venta: Venta con fórmula médica

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

- Evaluación farmacológica
- Inserto Versión 01 de 02 de Junio de 2017
- Información para prescribir Versión 01 de 02 de Junio de 2017

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe allegar los resultados finales completos del estudio en curso. Adicionalmente, la Sala considera que el interesado debe explicar el por qué del diseño abierto del estudio y explicar el cálculo del tamaño de la muestra.

Así mismo, la Sala considera que el interesado debe explicar los parámetros escogidos en el estudio farmacocinético en razón de que es un estudio multidosis

Finalmente, en cuanto al plan de gestión del riesgo la Sala considera que el interesado debe allegar las medidas educativas para los profesionales de salud y la planeación de un programa de seguimiento a pacientes de alta intensidad, para monitorización de los riesgos identificados y potenciales.

3.2.3 RENOVAIONES

3.2.3.1. GONAGAM-FSH® HP 75 UI

Expediente : 20043861
Radicado : 2017117660
Fecha : 17/08/2017
Interesado : Zonepharma S.A.S.

Composición: Cada ampolla con polvo liofilizado contiene Urofolitropina Humana Altamente purificada (HP-FSH) (82,5 mg de FSH-HP equivalentes a 75.00000 UI.

Forma farmacéutica: Polvo liofilizado para reconstituir a solución inyectable

Indicaciones: Urofolitropina HP-FSH está indicado como alternativa en la inducción de la ovulación en pacientes con infertilidad secundaria a ovarios poliquísticos o déficit de la producción de FSH previo estudio de la paciente que lleve una precisión diagnosticada.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al principio activo o cualquiera de sus componentes.

Precauciones y advertencias: Urofolitropina HP-FSH es una potente sustancia gonadotrópica capaz de causar reacciones adversas moderadas a severas y debe ser administrado únicamente bajo la supervisión de médicos con suficiente experiencia en el manejo de problemas de fertilidad.

El tratamiento con gonadotropina requiere cierto compromiso de tiempo de los médicos y los profesionales sanitarios de respaldo, así como también de la disponibilidad de las instalaciones apropiadas para el monitoreo.

En la mujeres, el uso seguro y efectivo de Urofolitropina HP-FSH implica el monitoreo de la respuesta ovárica con ultrasonido únicamente o de preferencia, en combinación con la medición de los niveles de estradiol, sobre una base regular.

Puede existir un grado de variabilidad entre pacientes respecto de la respuesta a la administración de FSH, con una baja respuesta a la FSH en algunas pacientes. Debe usarse la dosis más baja efectiva respecto del objetivo del tratamiento.

La primera inyección de Urofollitropina HP-FSH debe ser realizada bajo supervisión médica directa.

Antes del inicio del tratamiento, la pareja infértil deberá ser evaluada de manera apropiada y las contraindicaciones para el embarazo deberán ser valoradas.

En particular, los pacientes deben ser evaluados respecto de hipotiroidismo, deficiencia adrenocortical, hiperprolactinemia y tumores pituitarios (hipofisarios) o hipotalámicos y el tratamiento adecuado deberá ser instaurado.

Las pacientes bajo estimulación del crecimiento folicular pueden mostrar aumento de tamaño de los ovarios o desarrollar hiperestimulación. La adherencia a la dosificación y régimen de administración recomendados para Urofollitropina HP-FSH y el monitoreo cuidadoso del tratamiento minimizará la incidencia de tales eventos.

La interpretación perspicaz de los índices de desarrollo y maduración folicular requieren de un médico experimentado en la interpretación de los análisis relevantes.

Reacciones adversas: Síndrome de Hiperestimulación Ovárica (SHEO en español): El SHEO es un evento médico distinto del aumento de tamaño de los ovarios sin complicaciones. El SHEO es un síndrome que puede manifestarse en sí mismo con grados incrementales de severidad.

Comprende un marcado aumento del tamaño de los ovarios, niveles séricos elevados de esteroides sexuales y un incremento de la permeabilidad vascular, la cual puede resultar en una acumulación de fluidos en peritoneo, pleura y raramente en pericardio.

La siguiente signo-sintomatología puede ser observada en casos severos de SHEO: dolor abdominal, distensión abdominal, severo aumento de tamaño de los ovarios, aumento de peso, disnea, oliguria y síntomas gastrointestinales incluyendo náuseas, vómitos y diarrea.

La evaluación clínica puede revelar hipovolemia, hemoconcentración, desbalance electrolítico, ascitis, hemoperitoneo, efusión pleural, hidrotórax, distress pulmonar agudo y eventos tromboembólicos. La respuesta excesiva de los ovarios al tratamiento con gonadotropinas no puede por sí misma ocasionar SHEO a no ser que se administre la hCG para disparar la ovulación.

Por lo tanto, en el caso de hiperestimulación ovárica, es prudente aplazar la administración de la hCG e indicar a la paciente que deberá utilizar un método anticonceptivo de barrera o abstenerse de la realización del coito al menos durante 4 días.

El Sheo progresa rápidamente (desde 24 horas a varios días) para convertirse en un evento médico serio; por lo tanto, las pacientes deberán ser controladas durante al menos dos semanas luego de la administración de hCG.

La adherencia a la dosificación y régimen de administración recomendados para Urofollitropina HP-FSH y el cuidadoso monitoreo del tratamiento minimizará la incidencia de hiperestimulación ovárica y embarazo múltiple. En el caso de técnicas de reproducción asistida, la aspiración de todos los folículos antes de la ovulación puede reducir la ocurrencia de hiperestimulación.

El Sheo puede ser más severo y más prolongado si ocurriese el embarazo. Más frecuentemente, el Sheo se presenta luego de que el tratamiento hormonal ha sido discontinuado y alcanza su máximo alrededor de siete a diez días del tratamiento.

Usualmente, el Sheo se resuelve espontáneamente con el inicio de la menstruación. Si se presentase un severo Sheo, el tratamiento con gonadotropinas (si estuviera en curso) debería ser suspendido, la paciente hospitalizada e iniciarse el tratamiento específico para el Sheo.

El síndrome ocurre con mayor incidencia en el caso de pacientes con poliquistosis ovárica.

Embarazo múltiple: El embarazo múltiple, en especial aquellos de alto orden, involucra un riesgo adverso incrementado para los resultados maternos y perinatales. En las pacientes bajo procedimientos de técnicas de reproducción asistida, el riesgo de un embarazo múltiple está relacionado principalmente con el número de embriones utilizados, su calidad y la edad de la paciente. Las pacientes deberán ser aconsejadas respecto del riesgo potencial de los embarazos / partos múltiples antes del inicio del tratamiento.

Pérdida del embarazo: La incidencia de pérdida del embarazo por defectos de implantación o aborto es mayor en pacientes bajo estimulación del crecimiento folicular mediante técnicas de reproducción asistida, que en la población en general.

Embarazo ectópico: Las mujeres con antecedentes de enfermedad tubaria tienen un mayor riesgo de embarazo ectópico, ya sea si la concepción se produce de manera espontánea o si se utiliza un tratamiento de fertilidad. La prevalencia de embarazo ectópico luego de FIV ha sido reportado entre el 2% y el 5%, comparada con un 1% a 1.5% que se observa en la población general.

Neoplasias de los sistemas reproductivos: Han sido reportados casos de neoplasias de ovarios y de otros sistemas reproductivos, tanto benignos como malignos, en mujeres que habían realizado múltiples regímenes con fármacos para el tratamiento de la infertilidad. Aún no ha sido establecido si el tratamiento con gonadotropinas incrementa el riesgo basal de estos tumores en la mujer infértil.

Malformaciones congénitas: La prevalencia de malformaciones congénitas luego de la implementación de técnicas de reproducción asistida puede ser ligeramente mayor a la que se observa luego de una concepción espontánea. Esto puede deberse a diferencias en las características parentales (es decir, edad materna, características del espermatozoides) y a los embarazos múltiples.

Eventos tromboembólicos: Las mujeres con factores de riesgo comunes para eventos tromboembólicos, tales como antecedentes personales o familiares, obesidad severa (índice de masa corporal mayor a 30 Kg/m²) o trombofilia, pueden tener un riesgo incrementado de eventos tromboembólicos venosos o arteriales, durante o luego del tratamiento con gonadotropinas.

En estas mujeres, deberán evaluarse los beneficios de la administración de gonadotropinas versus los riesgos posibles. Debe resaltarse, sin embargo, que el embarazo en sí mismo también involucra un riesgo incrementado de eventos tromboembólicos.

Interacciones: No informa

Vía de administración: Urofolitropina HP-FSH se administra mediante inyección subcutánea (S.C.) luego de su reconstitución con el solvente provisto.

El polvo debe ser reconstituido inmediatamente antes de ser administrado.

Con el fin de evitar la inyección de volúmenes elevados, pueden diluirse hasta 6 viales de polvo en el solvente previsto.

Modo de administración:

Urofolitropina FSH deberá ser reconstituido únicamente con el solvente provisto, antes de su administración.

Colocar la aguja en la jeringa. Tomar el contenido de la ampolla con solvente e inyectarlo en el frasco ampolla que contiene el polvo. El polvo deberá disolverse en menos de dos minutos, resultando una solución traslúcida.

Si no se disolviera, hacer rodar gentilmente el frasco ampolla entre las manos hasta que la solución se observe clara. Deberá evitarse la agitación vigorosa.

Luego de su reconstitución, la solución puede mezclarse con la Menotropina (hMG), Urofolitropina HMG-HP, polvo para solución para inyección, antes de su administración.

Si fuera necesario, la solución puede ser tomada con la jeringa nuevamente y transferida al siguiente frasco ampolla con polvo hasta que se alcance la dosis prescrita. Hasta seis frascos ampolla con polvo (450 UI) pueden disolverse con una ampolla de solvente.

Cuando se alcanza la dosis prescrita, se debe tomar la solución desde el frasco ampolla con la jeringa, luego se debe cambiar la aguja por la aguja hipodérmica y debe administrarse inmediatamente.

La solución no deberá ser utilizada si contiene partículas o no se observe traslúcida.

Urofolitropina HP-FSH debería ser administrado inmediatamente luego de su reconstitución.

El producto que no se utilice, así como los materiales de descarte, deberían desecharse según los requerimientos locales

Dosificación y Grupo etario: Posología: El tratamiento con Urofollitropina HP-FSH debe ser iniciado bajo supervisión de un médico especialista en el tratamiento de problemas de fertilidad.

Existen importantes variaciones inter e intraindividuales en la respuesta de los ovarios a las gonadotropinas exógenas. Esto vuelve imposible el establecimiento de un esquema uniforme de dosificación. Por lo tanto, la dosificación debe ser ajustada individualmente dependiendo de la respuesta ovárica.

Esto requiere el monitoreo de la respuesta ovárica mediante ultrasonografía únicamente o preferiblemente, con el uso combinado de mediciones de los niveles de estradiol. Gonagam® FSH puede ser administrado solo o en combinación con agonistas o antagonistas de la hormona liberadora de gonadotropinas (GnRH).

No existen estudios clínicos que demuestren experiencia en el uso de Gonagam® HP-FSH en combinación con antagonistas de GnRH. Las recomendaciones sobre la dosificación y la duración del tratamiento pueden variar dependiendo del protocolo de tratamiento actual.

Mujeres bajo hiperestimulación ovárica controlada para el desarrollo de múltiples folículos en técnicas de reproducción asistida.

De acuerdo con los estudios clínicos realizados con Gonagam® FSH que involucran la regulación descendente con agonista GnRH, el tratamiento con Urofollitropina HP-FSH debería iniciarse aproximadamente 2 semanas después del inicio del tratamiento con el agonista.

La dosis inicial recomendada de Urofollitropina HP-FSH es de 150-225 UI diarias durante al menos los primeros 5 días del tratamiento. Sobre la base del monitoreo clínico (incluyendo sólo la ultrasonografía de ovarios o preferiblemente, combinando con la medición de los niveles de estradiol) deberían ajustarse las dosis subsiguientes según la respuesta individual de la paciente y no debería exceder las 150 UI por cada ajuste.

La dosis máxima diaria no debería ser mayor a 450 UI y en la mayoría de los casos, no se recomiendan dosis más allá de los 12 días.

En los protocolos que no involucran la regulación descendente, el tratamiento con Urofolitropina HP-FSH debería iniciarse en el día 2 o 3 del ciclo menstrual.

Se recomienda el uso de los mismos rangos de dosis y regímenes de administración sugeridos anteriormente para los protocolos de regulación descendente) con agonistas de GnRH.

Cuando se obtiene una respuesta óptima, debería administrarse una inyección única de hasta 10000 UI hCG para inducir la maduración folicular como preparación para la recuperación de los oocitos.

Las pacientes deberían ser estrechamente controladas durante al menos 2 semanas luego de la administración de hCG. Si se obtiene una respuesta excesiva a Gonagam® HP-FSH, el tratamiento debería ser detenido, la administración de hCG debería ser aplazada y la paciente debería utilizar un método anticonceptivo de barrera o abstenerse de la realización del coito hasta el inicio del siguiente sangrado menstrual.

Condición de venta: Venta con fórmula médica, Uso por especialista

Historial comercial: La Urofolitropina Humana Altamente purificada ha sido registrada en Bélgica como DICLAIR -HP - FSH 75 UI se registró desde 2013 como producto terminado en viales en Bélgica desde 2013; como granel en viales desde 2014 y como granel en ampollas desde 2016 para su importación a otros países.

Ha sido registrada en Libia, India y Yemen. Está pendiente su trámite en Irak y Costa Rica.

En enero de 2013, mediante Resolución No. 2013001256 el Invima concedió en Colombia, el Registro Sanitario al producto Urofolitropina Humana Altamente purificada con nombre de marca Gonagam-FSH® HP 75 UI.

Durante ese mismo año 2013 el registro sanitario tuvo varias modificaciones tales como: cambio de la presentación comercial y aprobación de las artes.

Durante el año 2014 el registro no tuvo ningún cambio relacionado con calidad, aspectos farmacológicos o seguridad, sólo con aspectos legales.

En 2015, con resolución 2015004322 aprobó el inserto V01/2001, artes, vida útil del solvente y adición de presentaciones comerciales.

Actualmente, desde el año 2016, el producto se comercializa en Colombia en ampollas incoloras de vidrio Tipo I de alta resistencia hidrolítica de 2 mL; refrigerado y con una vida útil de 36 meses.

La hormona FSH humana altamente purificada como Gonagam-FSH® HP 75 UI ha sido también registrada a la fecha en los siguientes países: El Salvador, Guatemala y República Dominicana.

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora la evaluación farmacológica con el fin de continuar con el proceso de renovación de Registro Sanitarios para el producto de la referencia.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe certificar que el producto no ha tenido modificaciones en su composición y sus procesos de fabricación que pudieran afectar la seguridad y eficacia del producto.

Adicionalmente, la Sala solicita al interesado allegar caracterización completa del producto y del proceso de producción.

3.2.3.2. MYOZYME ®

Expediente : 19979757
Radicado : 2017112317
Fecha : 08/08/2017
Interesado : Genzyme de Colombia Ltda.

Composición: Cada frasco contiene 5 mg/mL de alglucosidasa alfa después de su reconstitución con agua para inyección (dosis extraíble de 50 mg).

Forma farmacéutica: Polvo o polvo compacto liofilizado estéril

Indicaciones: Myozyme está indicado para el tratamiento de reemplazo enzimático a largo plazo para pacientes con diagnóstico confirmado de enfermedad de Pompe (deficiencia de α -glucosidasa ácida).

Contraindicaciones: No se conocen.

Precauciones y advertencias: Hipersensibilidad / reacciones anafilácticas

Reacciones graves de hipersensibilidad, incluyendo reacciones anafilácticas que amenazan la vida, se han observado en pacientes durante la infusión de Myozyme, algunas de las cuales fueron mediadas por IgE. Un pequeño número de pacientes desarrolló choque anafiláctico y/o paro cardíaco durante la infusión de Myozyme requiriendo medidas necesarias de soporte vital. Ante reacciones graves de hipersensibilidad o anafilácticas se debe considerar la interrupción inmediata de Myozyme y se debe comenzar un tratamiento médico adecuado. Dada la posibilidad de que se produzcan reacciones graves a la infusión, siempre que se administre Myozyme se deberá contar con las medidas necesarias de apoyo médico, incluyendo equipos de reanimación cardiopulmonar especialmente para los pacientes con hipertrofia cardíaca y pacientes con función respiratoria comprometida significativamente.

Reacciones asociadas con la infusión (RAIs)

Se observaron reacciones relacionadas con la infusión en aproximadamente 50 % de los pacientes tratados con Myozyme en dos estudios clínicos de enfermedad de Pompe de inicio infantil de 52 semanas de duración. En un estudio aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo en pacientes con enfermedad de Pompe de inicio tardío, el 28% de los pacientes en el grupo de tratamiento con Myozyme experimentó RAIs. Las RAIs pueden ocurrir en cualquier momento, hasta dentro de un par de horas después de la infusión de Myozyme y son más probables con velocidades de infusión más altas. La mayoría de las reacciones se evaluaron como leves a moderadas; algunas reacciones fueron graves. Algunos pacientes fueron tratados previamente con agentes antihistamínicos, antipiréticos y/o esteroides. Las reacciones relacionadas con la infusión pueden ocurrir aún después de recibir agentes antipiréticos, antihistamínicos o esteroides. Si se produce una reacción relacionada con la infusión, a pesar de tratamiento previo, los síntomas se podrían mejorar mediante la disminución de la velocidad de infusión, interrupción temporal de la misma y/o administración de agentes antihistamínicos y/o antipiréticos. Ante reacciones graves se debe considerar la interrupción inmediata de Myozyme y se debe comenzar un tratamiento médico adecuado. Equipos de reanimación cardiopulmonar, debe estar disponibles. Los

pacientes que han sufrido reacciones relacionadas con la infusión se deben tratar con precaución al volver a administrar Myozyme.

Los pacientes con enfermedad de Pompe avanzada pueden presentar una función cardíaca y respiratoria comprometida, lo cual puede predisponer a un mayor riesgo de sufrir complicaciones graves debidas a las reacciones a la infusión. Por lo tanto, estos pacientes deben ser monitoreados de cerca durante la administración de Myozyme.

Precauciones

Generales

Los pacientes que padecen enfermedad primaria concomitante al momento de la infusión, parecen tener mayor riesgo de desarrollar reacciones relacionadas con la infusión al recibir la infusión de Myozyme. Se debe prestar especial atención al estado clínico del paciente antes de administrar Myozyme.

Reacciones adversas:

Estudios Clínicos

Experiencia con enfermedad de inicio infantil

Las reacciones adversas al medicamento (RAM) más comunes fueron las reacciones asociadas con la infusión (RAI). Se observaron RAI en aproximadamente 50 % de los pacientes tratados con Myozyme en dos estudios clínicos de enfermedad de Pompe de inicio infantil de 52 semanas de duración. La mayoría de estas reacciones variaron de leves a moderadas.

En los estudios clínicos y en el programa de acceso ampliado, las RAI observadas en más de 1 paciente fueron: exantema, rubor, urticaria, pirexia, tos, taquicardia, disminución de la saturación de oxígeno, vómitos, taquipnea, agitación, aumento de la presión arterial, cianosis, hipertensión, irritabilidad, palidez, prurito, arcadas, escalofríos, temblores, hipotensión, broncoespasmo, eritema, edema facial, sensación de calor, cefalea, hiperhidrosis, mayor secreción de lágrimas, livedo reticularis, náuseas, edema periorbital, agitación y sibilancias.

Se observaron reacciones graves a la infusión en más de 1 paciente, entre otras pirexia, disminución de la saturación de oxígeno, taquicardia, cianosis e hipotensión.

La mayoría de las RAI, que requirieron intervención, mejoraron con la disminución de la tasa de infusión, la interrupción temporal de la misma y/o la administración de agentes antipiréticos, antihistamínicos o esteroides.

Experiencia con enfermedad de inicio tardío

Las reacciones adversas más comunes observadas en un estudio aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo de 90 pacientes con enfermedad de Pompe de inicio tardío (de 10 a 70 años) fueron reacciones a la infusión. Los pacientes fueron tratados con 20 mg/kg de Myozyme o placebo (al azar en una proporción de 2:1) una vez cada dos semanas durante 78 semanas. RAIs se produjeron en aproximadamente el 28% de los pacientes tratados con Myozyme, comparado con el 23% de los pacientes tratados con placebo. La mayoría de estas reacciones fueron de leves a moderadas y se resolvieron espontáneamente. Las RAIs que fueron notificadas en > 5% de los pacientes tratados con Myozyme incluyeron dolor de cabeza, náuseas, mareos, urticaria, erupciones cutáneas, molestias en el pecho, anafilaxia, vómito, hiperhidrosis, enrojecimiento y aumento de la presión arterial.

Las reacciones adversas graves en 4 pacientes tratados con Myozyme fueron: angioedema, molestias en el pecho, opresión en la garganta, dolor torácico no cardíaco y taquicardia supraventricular. Reacciones en 2 de estos pacientes fueron reacciones anafilácticas mediadas por IgE.

Reacciones adversas a medicamentos (RAM) notificadas en al menos dos pacientes (3%) tratados con Myozyme se enumeran en la Tabla 1.

Table 1: Resumen de los acontecimientos adversos emergentes del tratamiento considerados como relacionados con el tratamiento, que ocurrieron en al menos el 3% de pacientes tratados con Myozyme® por grupo de tratamiento.

Sistema de Clasificación de órganos	Pacientes en Myozyme®	Pacientes en placebo
Término preferido	Número de Pacientes ¹ n (%)	Número de Pacientes ¹ n (%)
Trastornos generales y condiciones en el lugar de administración		
Fatiga	3 (5,0)	4 (13,3)
Molestia en el pecho	4 (6,7)	1 (3,3)
Inflamación local	2 (3,3)	1 (3,3)
Pirexia	2 (3,3)	1 (3,3)
Edema periférico	2 (3,3)	0
Sensación de calor	2 (3,3)	0
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		
Opresión en la garganta	2 (3,3)	0
Trastornos del sistema nervioso		
Dolor de cabeza	5 (8,3)	6 (20,0)
Mareos	4 (6,7)	2 (6,7)
Parestesia	2 (3,3)	1 (3,3)
Trastornos de piel y del tejido subcutáneo		
Urticaria	5 (8,3)	0
Hiperhidrosis	5 (8,3)	0
Prurito	2 (3,3)	0
Erupción Papular	2 (3,3)	0
Trastornos gastrointestinales		
Náusea	5 (8,3)	3 (10,0)
Vómito	3 (5,0)	0
Diarrea	2 (3,3)	1 (3,3)

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo		
Contracciones musculares	4 (6,7)	1 (3,3)
Mialgia	3 (5,0)	1 (3,3)
Espasmos musculares	2 (3,3)	1 (3,3)
Trastornos del sistema inmunológico		
Hipersensibilidad	2 (3,3)	0
Trastornos vasculares		
Rubor	3 (5,0)	0
Investigaciones		
Aumento de presión arterial	3 (5,0)	0

Referencia: AGLU02704: pompe\ccds\output\taerelrd.pdf

¹ Los porcentajes se basan en el número total de pacientes tratados en el grupo de estudio. Un paciente que experimenta más de un AE dentro de un término preferido se cuenta una vez dentro de ese término preferido.

Interacciones:

Fármaco/Fármaco

No se han realizado estudios con Myozyme sobre las interacciones con otros fármacos.

Fármaco/Alimentos

Las interacciones con alimentos y bebidas son poco probables.

Incompatibilidades farmacéuticas

Puesto que no se cuenta con estudios de compatibilidad, este producto no se debe mezclar con otros medicamentos.

Vía de administración: Infusión intravenosa (IV).

Dosificación y Grupo etario: Se recomienda una posología de Myozyme de 20 mg/kg de peso corporal cada 2 semanas administrada en forma de infusión intravenosa.

Las infusiones se deben administrar de modo incremental. Se recomienda comenzar la infusión a una velocidad inicial de 1 mg/kg/hora y aumentarla

gradualmente en 2 mg/kg/hora cada 30 minutos hasta alcanzar una velocidad máxima de 7 mg/kg/hora si no se observan indicios de reacciones relacionadas con la infusión. La tasa de infusión se puede disminuir y/o interrumpir la administración temporalmente en caso de que se presenten reacciones a la misma.

La inocuidad y eficacia de Myozyme han sido evaluadas en pacientes con edades que van desde la infancia hasta la edad adulta.

Los estudios clínicos realizados hasta la fecha no incluyen un número suficiente de sujetos mayores de 65 años con el fin de evaluar la seguridad y eficacia de Myozyme en esta población.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Historial comercial: No aplica.

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora la 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, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe certificar que el producto no ha tenido modificaciones en su composición y sus procesos de fabricación que pudieran afectar la seguridad y eficacia del producto.

Adicionalmente, la Sala considera que las contraindicaciones deben quedar así:

Contraindicaciones: Hipersensibilidad (reacción anafiláctica) al principio activo o a algunos de sus excipientes.

Así mismo, el interesado debe retirar de precauciones los pacientes que padecen enfermedad primaria, y colocar los pacientes que padecen enfermedad aguda

3.2.3.3. GONAL-f® 75 UI (5,5 mcg)

Expediente : 226582
Radicado : 2017117892
Fecha : 17/08/2017
Interesado : Merck S.A.

Composición: Cada vial de polvo liofilizado contiene 5,46mcg de Folitropina alfa

Forma farmacéutica: Polvo liofilizado para reconstituir a solución inyectable

Indicaciones: Mujeres

- Anovulación (incluyendo el síndrome del ovario poliquístico) en mujeres que no han respondido al tratamiento con citrato de clomifeno (para ayudar a liberar un óvulo del ovario (ovulación) en mujeres que no pueden ovular).
- Estimulación del desarrollo folicular múltiple en mujeres sometidas a superovulación para realizar técnicas de reproducción asistida (TRA), tales como la fertilización in vitro (FIV), transferencia intratubárica de gametos y transferencia intratubárica de cigotos (para ayudar a desarrollar varios folículos (en que cada uno contiene un óvulo) en mujeres que se someten a técnicas de reproducción asistida (técnicas que pueden ayudarla a quedarse embarazada)).
- GONAL-f®, asociado a un preparado de hormona luteinizante (LH), se recomienda para la estimulación del desarrollo folicular en mujeres con deficiencia severa de LH y FSH (para ayudar a liberar un óvulo del ovario (ovulación) en mujeres que no están ovulando porque su organismo produce cantidades muy pequeñas de gonadotropinas (FSH y LH)). En los ensayos clínicos, estas pacientes se definieron por un nivel sérico de LH endógena de < 1,2 UI/L.

Hombres

Estimulación de la espermatogénesis en varones con hipogonadismo hipogonadotropo congénito o adquirido, administrado de forma concomitante con Gonadotropina Coriónica humana (hCG) (para ayudar a producir espermatozoides en varones que son estériles debido a una concentración baja de ciertas hormonas).

Contraindicaciones:

1. Alergia (hipersensibilidad) al principio activo folitropina alfa, a la FSH o a alguno de los excipientes.
2. Tumores del hipotálamo o de la glándula pituitaria.

3. Aumento del tamaño de los ovarios o bolsas de líquido en el interior de los ovarios (quistes ováricos) de causa desconocida, no causados por el síndrome del ovario poliquístico.
4. Sangrado vaginal inexplicable (hemorragias ginecológicas de etiología desconocida).
5. Carcinoma ovárico, uterino o mamario.

No utilice Gonal-f® si alguna de las condiciones anteriores le aplica a usted. Si no está seguro, pregunte a su médico o farmacéutico antes de usar este medicamento.

Precauciones y advertencias: El tratamiento con gonadotropinas requiere una cierta dedicación de tiempo por parte de los médicos y profesionales sanitarios, además de disponer de las instalaciones de monitorización apropiadas. En mujeres, el uso seguro y eficaz de Gonal-f® requiere monitorizar la respuesta ovárica mediante ecografías, solas o preferiblemente combinadas con la determinación de los niveles séricos de estradiol, de manera regular. Puede existir un cierto grado de variabilidad en la respuesta a la administración de FSH entre unas pacientes y otras, con una respuesta escasa a la FSH en algunas pacientes y una respuesta exagerada en otras. Tanto en varones como en mujeres, se debería utilizar la mínima dosis efectiva para lograr el objetivo del tratamiento.

Porfiria

Informe a su médico antes de iniciar el tratamiento, si usted o cualquier miembro de su familia padece porfiria (una incapacidad para degradar las porfirinas que puede transmitirse de padres a hijos), debido a que Gonal-f® puede incrementar el riesgo de un ataque agudo. Los pacientes con porfiria o con antecedentes familiares de porfiria deben controlarse estrechamente durante el tratamiento con Gonal-f®. El deterioro de dicha enfermedad o su aparición por primera vez puede requerir la interrupción del tratamiento.

Informe inmediatamente a su médico si:

- Su piel se vuelve frágil y le salen ampollas con facilidad, especialmente en las zonas expuestas al sol con frecuencia, y/o
- Si tiene dolor de estómago, de brazos o piernas. En estos casos, su médico puede recomendarle que interrumpa el tratamiento.

Tratamiento en mujeres

Antes de iniciar el tratamiento, se debe evaluar la infertilidad de la pareja apropiadamente. Se recomienda que Gonal-f® no se use en condiciones en las que no se espera una respuesta efectiva, como falla ovárica primaria,

malformación de los órganos sexuales incompatible con el embarazo o tumores fibrosos del útero usualmente considerados incompatibles con el embarazo. Antes del tratamiento, debe evaluarse la presencia de hipotiroidismo, deficiencia adrenocortical e hiperprolactinemia, debiéndose instaurar el tratamiento específico apropiado.

Síndrome de Hiperestimulación Ovárica (SHO)

Este medicamento aumenta el riesgo de que presente un SHO. Esto ocurre cuando sus folículos se desarrollan demasiado y se convierten en quistes de gran tamaño. Si se respetan la dosis y el esquema posológico recomendado, la ocurrencia de SHO es menos probable.

Si tiene dolor en la región pélvica, aumenta de peso rápidamente, tiene náuseas o vómitos o dificultad para respirar, consulte inmediatamente con su médico, quien puede interrumpir el tratamiento.

El tratamiento con Gonal-f® rara vez causa un síndrome de hiperestimulación ovárica grave, a menos que se administre el medicamento que se usa para la maduración folicular final (que contiene hCG). En caso de desarrollar SHO, su médico puede no recetarle hCG en este ciclo de tratamiento y aconsejarle que se abstenga de realizar el coito o que utilice métodos anticonceptivos de barrera durante al menos cuatro días.

Un cierto grado de incremento del tamaño del ovario es un efecto esperado de la estimulación ovárica controlada. Se observa con mayor frecuencia en mujeres con síndrome del ovario poliquístico y, por lo general, remite sin tratamiento.

A diferencia del aumento de tamaño ovárico no complicado, el Sho es una afección que puede manifestarse con grados crecientes de gravedad.

Incluye un aumento marcado del tamaño de los ovarios, niveles séricos elevados de esteroides sexuales y un aumento de la permeabilidad vascular que puede dar lugar a una acumulación de líquidos en la cavidad peritoneal, pleural y, raramente, pericárdica.

Las manifestaciones leves del SHO incluyen dolor abdominal, disconfort y distensión abdominal y ovarios agrandados. El Sho moderado puede adicionalmente presentarse con náuseas, vómitos, evidencia ecográfica de ascitis y aumento marcado del tamaño de los ovarios.

Los casos de Sho grave incluyen síntomas como aumento importante del tamaño de los ovarios, aumento de peso, disnea u oliguria. La evaluación clínica puede revelar hipovolemia, hemoconcentración, desequilibrio electrolítico, ascitis, derrames pleurales o distrés respiratorio agudo.

Raramente, el Sho grave puede complicarse con torsión del ovario o episodios tromboembólicos como embolia pulmonar, accidente cerebrovascular isquémico o infarto de miocardio.

Algunos factores de riesgo independientes para presentar el síndrome de hiperestimulación ovárica incluyen juventud, masa corporal magra, síndrome del ovario poliquístico, dosis altas de gonadotropinas exógenas, las concentraciones absolutas de estradiol en suero, altas o en rápido aumento y episodios previos de Sho, una gran cantidad de folículos ováricos en desarrollo y gran número de oocitos recuperados en ciclos TRA.

El cumplimiento de la dosis recomendada de Gonal-f® y la pauta de administración pueden minimizar el riesgo de hiperestimulación ovárica.

Para identificar tempranamente los factores de riesgo, se recomienda la vigilancia de los ciclos de estimulación mediante ecografías y determinaciones de estradiol.

Hay evidencias que indican que la hCG desempeña una función fundamental en el desencadenamiento del SHO y que el síndrome puede ser más grave y puede tener una duración más prolongada si se produce un embarazo. Por tanto, si se producen signos de hiperestimulación ovárica, se recomienda no administrar hCG y se debe advertir a la paciente que no realice el coito o que utilice métodos anticonceptivos de barrera durante al menos cuatro días. Como el SHO puede progresar rápidamente (en menos de 24 horas) o en varios días hasta convertirse en un cuadro clínico grave, debe seguirse a las pacientes durante al menos dos semanas tras la administración de hCG.

En las técnicas de reproducción asistida, la aspiración de todos los folículos, antes de la ovulación, puede reducir la incidencia de hiperestimulación. El Sho leve o moderado se resuelve generalmente de manera espontánea. Si se produce un Sho grave, se recomienda interrumpir el tratamiento con gonadotropinas si es que todavía continúa, y hospitalizar a la paciente e iniciar el tratamiento adecuado.

Embarazo múltiple

Pacientes sometidas a inducción de ovulación, por ejemplo cuando utiliza Gonal-f®, tienen un riesgo más alto de quedar embarazada de más de un niño a la vez (“embarazo múltiple”, generalmente gemelos) que en caso de que conciba naturalmente. El embarazo múltiple, especialmente de alto orden puede causar complicaciones médicas para usted y para sus bebés.

Usted puede minimizar el riesgo de embarazo múltiple utilizando la dosis correcta de Gonal-f® en los tiempos correctos. Para minimizar el riesgo de embarazo múltiple de mayor orden, se recomienda una monitorización cuidadosa de la respuesta ovárica por parte del médico.

Si se somete a técnicas de reproducción asistida (TRA), el riesgo de embarazo múltiple se relaciona principalmente con su edad y con la calidad y el número de óvulos fertilizados o embriones que se coloquen en su interior.

Pérdida del embarazo

Cuando está sometida a TRA o estimulación de los ovarios para producir óvulos (crecimiento folicular), la incidencia de sufrir un aborto es mayor que en la concepción natural.

Fenómenos tromboembólicos

En mujeres con enfermedad tromboembólica reciente o en curso (coágulos sanguíneos en la pierna o en el pulmón, o ataque al corazón o accidente cerebrovascular isquémico) o en mujeres con factores de riesgo generalmente reconocidos para presentar problemas tromboembólicos, tales como historia familiar o personal, el tratamiento con gonadotropinas puede aumentar más el riesgo de empeoramiento o aparición de dichos fenómenos. En estas mujeres, los beneficios de la administración de gonadotropinas deben sopesarse frente a los riesgos. No obstante, hay que tener en cuenta que el embarazo por sí mismo, así como el SHO, también comportan un aumento del riesgo de fenómenos tromboembólicos

Embarazo ectópico

Las mujeres con historia de enfermedad tubárica presentan riesgo de embarazo ectópico (embarazo fuera del útero), tanto si el embarazo es por concepción espontánea como si se logra mediante tratamientos de fertilidad. Se ha notificado que la prevalencia del embarazo ectópico tras practicar TRA es mayor que en la población general.

Malformaciones congénitas

La prevalencia de malformaciones congénitas (defectos de nacimiento) tras TRA puede ser ligeramente superior a la observada tras la concepción natural. Esto puede deberse a factores de los progenitores (por ejemplo, la edad de la madre, genética), TRA y a los embarazos múltiples.

Neoplasias del aparato reproductor

Se han descrito neoplasias, tanto benignas como malignas, del ovario y de otros órganos del aparato reproductor, en mujeres sometidas a múltiples pautas terapéuticas para el tratamiento de la infertilidad. Todavía no está establecido si el tratamiento con gonadotropinas aumenta o no el riesgo de estos tumores en mujeres estériles.

Tratamiento en varones

Para monitorear el tratamiento, su médico puede pedirle que se haga un espermograma, de 4 a 6 meses después de iniciar el mismo.

Unos niveles elevados de FSH endógena antes del tratamiento puede ser un signo de daño testicular (fallo testicular primario). Dichos pacientes no responden al tratamiento con Gonal-f®/hCG.

Embarazo y lactancia

No existe ninguna indicación para utilizar Gonal-f® durante el embarazo.

Existen datos sobre un número limitado de embarazos expuestos que indican que no hay reacciones adversas de las gonadotropinas en el embarazo, desarrollo embrionario o fetal, del parto o desarrollo postnatal siguiendo la estimulación ovárica controlada.

No se han observado efectos teratogénicos en los estudios en animales.

En caso de exposición durante el embarazo, los datos clínicos no son suficientes para descartar un efecto teratogénico de Gonal-f®.

Gonal-f® no está indicado durante la lactancia. Durante la lactancia, la secreción de prolactina puede comportar un mal pronóstico para la estimulación de la ovulación.

Reacciones adversas: La frecuencia de los posibles efectos adversos indicados a continuación se clasifica usando las siguientes definiciones:

- Muy frecuentes (afecta a más de 1 de cada 10 pacientes)
- Frecuentes (afecta a entre 1 y 10 de cada 100 pacientes)
- Poco frecuentes (afecta a entre 1 y 10 de cada 1.000 pacientes)

- Raras (afecta a entre 1 y 10 de cada 10.000 pacientes)
- Muy raras (afecta a menos de 1 de cada 10.000 pacientes)

Efectos adversos graves en mujeres

- El dolor pélvico bajo, acompañado de náuseas o vómitos, pueden ser síntomas del síndrome de hiperestimulación ovárica (SHO leve o moderado). Esto puede indicar que los ovarios han reaccionado de forma excesiva al tratamiento y se han desarrollado quistes ováricos de gran tamaño. Este efecto adverso es frecuente.
- El SHO puede agravarse con ovarios claramente aumentados de tamaño, disminución de la producción de orina, aumento de peso, dificultad para respirar y/o posible acumulación de líquido en el abdomen o en el pecho. Este efecto adverso es poco frecuente.
- En casos raros, también pueden producirse complicaciones del SHO grave como torsión ovárica o coagulación de la sangre.
- En casos raros pueden producirse complicaciones graves de la coagulación de la sangre (episodios tromboembólicos). Esto podría causar dolor en el pecho, sensación de falta de aire, ictus o infarto de miocardio.

Para prevenir reacciones adversas serias, si experimenta algunos de estos síntomas comuníquese inmediatamente con su médico.

Efectos adversos graves en varones y en mujeres

- Las reacciones alérgicas, como erupción cutánea, enrojecimiento de la piel, ampollas, hinchazón de la cara con dificultad para respirar, a veces pueden ser graves (reacciones de hipersensibilidad leves o graves incluyendo reacciones anafilácticas y shock). Este efecto adverso es muy raro.

Para prevenir reacciones adversas serias, si experimenta algunos de estos síntomas comuníquese inmediatamente con su médico.

Otros efectos adversos en mujeres

Muy frecuentes

- Bolsas de líquido en el interior de los ovarios (quistes ováricos).
- Dolor de cabeza.
- Reacciones locales en el lugar de la inyección, como dolor, enrojecimiento, hematoma, hinchazón y/o irritación.

Frecuentes

- Náuseas, vómitos, diarrea, dolor abdominal o retortijones y flatulencias.

Muy raros

- El asma puede empeorar.

Otros efectos adversos en varones

Muy frecuentes

- Reacciones locales en el lugar de la inyección, como dolor, enrojecimiento, hematoma, hinchazón y/o irritación.

Frecuentes

- Hinchazón de las venas por encima y por detrás de los testículos (varicocele).
- Desarrollo de mamas (ginecomastia), acné o aumento de peso.

Muy raros

- El asma puede empeorar

Interacciones: Informe a su médico o farmacéutico si está utilizando o ha utilizado recientemente otros medicamentos, incluso los adquiridos sin receta.

La utilización concomitante de Gonal-f® con otros medicamentos utilizados para estimular la ovulación (por ejemplo, hCG, citrato de clomifeno) puede potenciar la respuesta folicular, mientras que la utilización concomitante de un agonista o antagonista de la GnRH para provocar una desensibilización hipofisaria puede incrementar la dosis de Gonal-f® necesaria para lograr una respuesta ovárica adecuada.

Gonal-f® no debe ser mezclado con otros productos medicinales excepto aquellos mencionados en la sección “Posología y forma de administración

Vía de administración: Subcutánea

Dosificación y Grupo etario: El tratamiento con Gonal-f® debería ser iniciado bajo supervisión de un médico con experiencia en el tratamiento de trastornos de la fertilidad.

Su médico decidirá qué cantidad de medicamento se administrará y con qué frecuencia, de acuerdo a lo que sea más apropiado para usted durante el curso del tratamiento.

Si olvidó usar Gonal-f®, no se tome una dosis doble para compensar la dosis olvidada. Consulte a su médico tan pronto como se dé cuenta que se ha olvidado de tomar una dosis.

Las recomendaciones posológicas para Gonal-f® son las mismas que se utilizan para la FSH urinaria. La evaluación clínica de Gonal-f® indica que sus dosis diarias, pautas de administración y procedimientos para monitorizar el tratamiento no deben ser distintos de los que se utilizan actualmente para los medicamentos que contienen FSH urinaria. Se aconseja adherirse a las dosis de partida recomendadas, que se indican a continuación.

Estudios clínicos comparativos han demostrado que de media los pacientes requieren una dosis acumulativa menor y un periodo de tratamiento más corto con Gonal-f® que con el tratamiento con FSH urinaria. Por tanto, se considera apropiado dar una dosis total menor de Gonal-f® que la generalmente utilizada para la FSH urinaria, no sólo para optimizar el desarrollo folicular sino también para minimizar el riesgo de hiperestimulación ovárica no deseada.

Mujeres con anovulación (incluyendo el síndrome de ovario poliquístico)
Gonal-f® puede administrarse mediante un ciclo de inyecciones diarias. En las mujeres con menstruación el tratamiento debería comenzar dentro de los primeros 7 días del ciclo menstrual; por otro lado, el tratamiento puede ser comenzado cualquier día que sea conveniente.

Una pauta comúnmente utilizada comienza con 75-150 UI de FSH diarias y se incrementa preferiblemente en 37,5 ó 75 UI a intervalos de 7 días o, preferiblemente, 14 días, si fuera necesario para obtener una respuesta adecuada, pero no excesiva.

El tratamiento debe adaptarse a la respuesta individual de la paciente, evaluada mediante el tamaño folicular determinado por una ecografía y/o la secreción de estrógenos. La dosis máxima diaria no suele ser superior a 225 UI de FSH. Si una paciente no responde adecuadamente después de 4 semanas de tratamiento, ese ciclo debe interrumpirse y la paciente deberá someterse a evaluaciones adicionales antes de que pueda reiniciar el tratamiento con una dosis inicial más alta que la del ciclo cancelado.

Cuando se obtiene una respuesta óptima, debe administrarse una inyección única de 250 microgramos de coriogonadotropina alfa humana recombinante (r-hCG), ó 5.000 UI, hasta 10.000 UI, de hCG, 24 - 48 horas después de la última inyección de GONAL-f®.

Se recomienda a la paciente que realice el coito el mismo día de la administración de hCG, así como al día siguiente. Alternativamente, puede practicarse inseminación intrauterina (IIU).

Si se obtiene una respuesta excesiva, debe interrumpirse el tratamiento y no administrarse (r-)hCG. El tratamiento debe reiniciarse en el ciclo siguiente con una dosis más baja que la del ciclo previo.

Mujeres sometidas a estimulación ovárica para el desarrollo folicular múltiple previo a la fertilización in vitro u otras técnicas de reproducción asistida.

Una pauta frecuente de tratamiento para inducir superovulación (desarrollo de varios óvulos para recolección, previo a cualquier TRA) consiste en la administración de 150-225 UI de Gonal-f® por día, comenzando el día 2 ó 3 del ciclo. El tratamiento debe continuar hasta que se alcance un desarrollo folicular adecuado (cuando los óvulos están prontos) las dosis deben ajustarse en función de la respuesta de la paciente, sin que se rebasen habitualmente las 450 UI diarias. En general, se alcanza un desarrollo folicular adecuado como media antes del décimo día de tratamiento (entre 5 y 20 días), y es evaluado según los niveles séricos de estrógenos y/ o ecografía.

Al cabo de 24 - 48 horas de la última inyección de Gonal-f®, debe administrarse una única inyección de 250 microgramos de r-hCG, ó 5.000 UI, hasta 10.000 UI de hCG, para inducir la maduración folicular final (obtención de los óvulos prontos para la recolección).

En la actualidad, se realiza frecuentemente un bloqueo hipofisario con un agonista o antagonista de la hormona liberadora de gonadotropinas (GnRH), para suprimir el pico endógeno de LH y controlar los niveles tónicos de LH (primero debe detenerse la ovulación). En un protocolo habitual, la administración de GONAL-f® se inicia aproximadamente 2 semanas después de iniciar el tratamiento con el agonista, continuando ambos tratamientos hasta lograr un desarrollo folicular adecuado. Por ejemplo, tras 2 semanas de tratamiento con el agonista, se administran 150-225 UI de Gonal-f® durante los primeros 7 días y, a continuación, se ajusta la dosis según la respuesta ovárica. Cuando se usa un antagonista de la GnRH, éste es administrado desde el 5° o 6° día de tratamiento con Gonal-f® y se continúa hasta la inducción de la ovulación.

La experiencia global con técnicas de FIV indica que, en general, la tasa de éxito del tratamiento permanece estable durante los primeros cuatro intentos, disminuyendo posteriormente de forma gradual.

Mujeres con anovulación debida a un déficit severo de LH y FSH.

En mujeres con déficit de LH y FSH (hipogonadismo hipogonadotropo), el objetivo del tratamiento con Gonal-f® asociado a lutropina alfa es desarrollar un único folículo de Graaf maduro, a partir del cual se liberará el ovocito tras la administración de hCG. Gonal-f® debe administrarse como un ciclo de inyecciones diarias, conjuntamente con lutropina alfa. Puesto que estas pacientes son amenorreicas y tienen una escasa secreción endógena de estrógenos, el tratamiento puede comenzar en cualquier momento.

El tratamiento debe adaptarse a la respuesta individual de la paciente, evaluada mediante el tamaño folicular determinado por una ecografía y la respuesta estrogénica. Una pauta recomendada comienza con 75 UI de lutropina alfa por día junto con 75 - 150 UI de FSH.

Estos dos medicamentos serán usados todos los días durante 5 semanas como máximo. Si no se observa la respuesta luego de 5 semanas, este ciclo de tratamiento con GONAL-f® debe detenerse. Para el siguiente ciclo, la dosis de Gonal-f® puede ser aumentada cada 7 o cada 14 días en 37.5 – 75 UI, hasta lograr la respuesta deseada.

Cuando se obtiene una respuesta óptima, debe administrarse una inyección única de 250 microgramos de coriogonadotropina alfa recombinante humana (r-hCG), ó 5.000 UI, hasta 10.000 UI, de hCG, 24 - 48 horas después de la última inyección de GONAL-f® y lutropina alfa. Se recomienda a la paciente que realice el coito el mismo día de la administración de hCG, así como al día siguiente. De forma alternativa, se puede realizar inseminación intrauterina (IIU) colocando el espermatozoides dentro de la cavidad uterina.

Si se obtiene una respuesta excesiva, debe interrumpirse el tratamiento y no administrarse r-hCG. El tratamiento debe reiniciarse en el ciclo siguiente con una dosis de FSH más baja que la del ciclo previo.

Puede considerarse la necesidad de apoyo de la fase lútea, ya que la falta de hormonas con actividad luteotropa (LH/hCG) después de la ovulación puede dar lugar a un fracaso prematuro del cuerpo lúteo.

Varones con hipogonadismo hipogonadotropo

GONAL-f® debe administrarse a dosis de 150 UI tres veces por semana, concomitantemente con hCG, durante un mínimo de 4 meses. Si después de este periodo el paciente no ha respondido, puede continuarse el tratamiento

combinado; la experiencia clínica actual indica que puede requerirse un tratamiento de al menos 18 meses para lograr la espermatogénesis.

Forma de Administración

Gonal-f® está indicado para la administración por vía subcutánea (inyección justo debajo de la piel). El lugar de inyección debe alternarse diariamente.

La autoadministración de Gonal-f® sólo debe ser realizada por pacientes que estén bien motivados, adecuadamente instruidos y que tengan acceso a los consejos de un profesional.

Si usted se autoadministra Gonal-f®, lea y siga atentamente las instrucciones al final de este prospecto, en la sección “Instrucciones de uso”.

Gonal-f® debe ser administrado inmediatamente luego de su preparación

La primera inyección de Gonal-f® debe administrarse bajo supervisión de su médico.

Su médico o enfermero le enseñarán cómo inyectarse Gonal-f® antes de que usted pueda autoadministrárselo.

Incompatibilidades

Gonal-f® no se debe mezclar con otros medicamentos en la misma inyección, excepto con lutropina alfa o la combinación de lutropina alfa y folitropina alfa, para los cuales los estudios muestran que la coadministración no altera significativamente la actividad, estabilidad, ni las propiedades farmacocinéticas y farmacodinámicas de las sustancias activas

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Historial comercial: Anexo 3 Folios 159-163

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 MDS 4.0

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe certificar que el producto no ha tenido modificaciones en su composición y sus procesos de fabricación que pudieran afectar la seguridad y eficacia del producto.

Adicionalmente, la Sala solicita al interesado allegar caracterización completa del producto y del proceso de producción.

**3.2.3.4. BIOFIGRAN® 300 µg
BIOFIGRAN® 480 µg**

Expediente : 20132232
Radicado : 2017118554
Fecha : 18/08/2017
Interesado : Biolatam S.A.S
Expediente : 214314/ 214316

Composición:

Cada vial contiene 300 µg de Filgrastim
Cada vial contiene 480 µg de Filgrastim

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones: Biofigran® está indicado para reducir la duración de la neutropenia y la incidencia de neutropenia febril en pacientes tratados con quimioterapia citotóxica convencional con enfermedades malignas (con la excepción de leucemia mieloide crónica y síndromes mielodisplásicos) y en la reducción de la duración de la neutropenia en los pacientes sometidos a tratamiento mieloablatoivo seguido de trasplante de médula ósea y que se considere presenten un mayor riesgo de experimentar neutropenia grave prolongada.

La eficacia y seguridad de Biofigran® es similar en adultos y en niños que están recibiendo quimioterapia citotóxica.

Biofigran® está indicado para la movilización de las células progenitoras de sangre periférica (PBPC).

En pacientes, tanto niños como adultos, con neutropenia congénita grave, cíclica o idiopática con un recuento absoluto de neutrófilos (RAN) $0,5 \times 10^9/l$, y con una historia de infecciones severas o recurrentes, la administración prolongada de Biofigran® está indicada para aumentar el recuento de neutrófilos y reducir la incidencia y duración de los acontecimientos relacionados con las infecciones.

Biofigran® está indicado en el tratamiento de la neutropenia persistente (RAN igual o inferior a $1,0 \times 10^9/l$) en pacientes con infección avanzada por VIH para reducir el riesgo de desarrollar infecciones bacterianas cuando otras opciones para tratar la neutropenia no sean adecuadas.

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

Precauciones y advertencias: Filgrastim no debe aplicarse para aumentar la dosis de la quimioterapia citotóxica más allá de las pautas establecidas.

Filgrastim no 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 el medicamento en pacientes con antecedentes de hipersensibilidad a filgrastim o peg-filgrastim. Como con todas las proteínas terapéuticas, existe la posibilidad de inmunogenicidad. La tasa de generación de anticuerpos contra filgrastim es generalmente baja. Como con todos los biológicos, se generan anticuerpos de unión; sin embargo, hasta el momento no se han asociado con una actividad neutralizante.

Reacciones adversas: Crecimiento de las células malignas

El factor estimulador 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 en 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

El monitoreo de la densidad ósea puede estar indicada en los pacientes que presenten una enfermedad osteoporótica de base 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 filgrastim. Los pacientes con historial reciente de infiltrados en el pulmón o neumonía pueden presentar un mayor riesgo. La aparición de síntomas 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 monitoreo 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 filgrastim a dosis superiores a 0,3 MU/kg/día (3 mcg/kg/día) 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 (consulte la ficha técnica de los distintos agentes quimioterápicos utilizados). El tratamiento con filgrastim solo, no evita la trombocitopenia y anemia secundaria a la quimioterapia mielosupresora. Los pacientes tratados con altas dosis de quimioterapia (p.ej., 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.

Se notificaron 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, fue 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 una relación 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. Aun así, no se puede descartar el riesgo de estimulación de algún clon mieloide 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 (p. ej. 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.

- 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.

Un estudio retrospectivo europeo que evaluaba el uso de Filgrastim tras la realización de trasplante alogénico de médula ósea en pacientes con leucemia aguda sugirió un aumento del riesgo de enfermedad de injerto contra el huésped, mortalidad relacionada con el tratamiento (TRM) y mortalidad cuando se administraba Filgrastim. En otro estudio retrospectivo internacional en pacientes

con leucemia mieloide aguda y crónica, no se observó efecto sobre el riesgo de enfermedad de injerto contra el huésped, TRM, ni mortalidad. Un metanálisis de estudios de trasplantes alogénicos, incluyendo los resultados de nueve ensayos prospectivos de asignación aleatoria, 8 estudios retrospectivos y 1 estudio caso-control, no detectaron un efecto en el riesgo de enfermedad de injerto contra el huésped aguda, enfermedad de injerto contra el huésped crónica o mortalidad temprana relacionada con el tratamiento.

Riesgo Relativo (IC del 95%) de enfermedad del injerto contra el huésped y TRM después del tratamiento con Filgrastim tras trasplante de médula ósea.

Publicación	Período de estudio	N	Enfermedad del injerto contra el huésped aguda, Grado II-IV	Enfermedad del injerto contra el huésped crónica	TRM
Metanálisis (2003)	1986-2001a	1198	1,08 (0,87; 1,33)	1,02 (0,82; 1,26)	0,70 (0,38; 1,31)
Estudio europeo retrospectivo (2004)	1992-2002b	1789	1,33 (1,08; 1,64)	1,29 (1,02; 1,61)	1,73 (1,30; 2,32)
Estudio internacional retrospectivo (2006)	1995-2000b	2110	1,11 (0,86; 1,42)	1,10 (0,86; 1,39)	1,26 (0,95; 1,67)

^a El análisis incluye estudios con trasplante de médula ósea durante este periodo; algunos estudios utilizaron GM-CSF

b El análisis incluye pacientes que recibían trasplante de médula ósea durante este periodo

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/mm³ 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 anomalías, 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 anomalías 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.

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 mcg)/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.

En todos los pacientes

Filgrastim contiene sodio.

Filgrastim contiene sorbitol. Los pacientes con problemas hereditarios raros de intolerancia a la fructosa no deben utilizar este medicamento.

Para mejorar la trazabilidad de los factores estimuladores de las colonias de granulocitos (G-CSFs), debería registrarse claramente en el historial del paciente la marca comercial del producto administrado.

Resumen del perfil de seguridad

En los ensayos clínicos 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 musculoesquelético. 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 musculoesquelético, dolor óseo y mialgia.

Resumen tabulado de reacciones adversas

Los datos incluidos en las siguientes tablas describen reacciones adversas notificadas durante ensayos clínicos y 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 cáncer

Clasificación de órganos del sistema MedDRA	Reacciones adversas				
	Muy frecuentes ($\geq 1/10$)	Frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$)	Poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$)	Raras ($1/10.000$ a $< 1/1.000$)	Muy raras ($< 1/10.000$)
Trastornos de la sangre y del sistema linfático			Ruptura esplénica ¹ Esplenomegalia ¹ Crisis de células falciformes ¹		
Trastornos del sistema inmunológico		Hipersensibilidad al medicamento ¹	Enfermedad del injerto contra el huésped ¹		
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Ácido úrico elevado en sangre Lactato deshidrogenasa elevada en sangre Disminución del apetito ¹				
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea ¹				
Trastornos vasculares		Hipotensión	Enfermedad venoclusiva ¹ Alteración del volumen de los fluidos Síndrome de fuga capilar ¹		

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Dolor orofaríngeo ^a Tos ^a Disnea	Hemoptisis ^a	Síndrome de distrés respiratorio agudo ^a Insuficiencia respiratoria ^a Edema pulmonar ^a Enfermedad pulmonar intersticial ^a Infiltración en el pulmón ^a Hemorragia pulmonar		
Trastornos gastrointestinales	Diarrea ^a Vómitos ^a Estreñimiento ^a Náuseas ^a				
Trastornos hepatobiliares	Gamma-glutamyl transferasa elevada				

Clasificación de órganos del sistema MedDRA	Reacciones adversas				
	Muy frecuentes (≥ 1/10)	Frecuentes (≥ 1/100 a < 1/10)	Poco frecuentes (≥ 1/1.000 a < 1/100)	Raras (1/10.000 a < 1/1.000)	Muy raras (< 1/10.000)
	Fosfatasa alcalina elevada en sangre				
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Erupción ^a Alopecia ^a		Síndrome de Sweet ^a Vasculitis cutánea ^a		
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Dolor musculoesquelético ^a		Exacerbación de la artritis reumatoide		
Trastornos renales y urinarios		Disuria	Anormalidad urinaria Glomerulonefritis		
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Ástenia ^a Fatiga ^a Inflamación de la mucosa ^a Dolor ^a	Dolor torácico ^a			

^a Ver “Descripción de las reacciones adversas seleccionadas”

^b Se han notificado casos de enfermedad del injerto contra el huésped y muertes en pacientes tras el trasplante alogénico de medula ósea (ver “Descripción de las reacciones adversas seleccionadas”)

^c Incluye dolor óseo, dolor de espalda, artralgia, mialgia, dolor en una extremidad, dolor musculoesquelético, dolor torácico musculoesquelético, cervicalgia

^d Casos observados en pacientes sometidos a trasplante de medula ósea o movilización de las PBPC en la experiencia postcomercialización

^e Casos observados en el entorno del ensayo clínico

Movilización de PBPC en donantes sanos

Clasificación de órganos del sistema MedDRA	Reacciones adversas				
	Muy frecuentes (≥ 1/10)	Frecuentes (≥ 1/100 a < 1/10)	Poco frecuentes (≥ 1/1.000 a < 1/100)	Raras (1/10.000 a < 1/1.000)	Muy raras (< 1/10.000)
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Trombocitopenia ^a Leucocitosis ^a	Esplenomegalia ^a	Ruptura esplénica ^a Crisis de células falciformes ^a		
Trastornos del sistema inmunológico			Reacción anafiláctica		
Trastornos del metabolismo y de la nutrición		Lactato deshidrogenasa elevada en sangre	Hiperuricemia (Ácido úrico elevado en sangre)		
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea				
Trastornos vasculares			Síndrome de fuga capilar ^a		
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		Disnea	Hemorragia pulmonar Hemoptisis Infiltración pulmonar Hipoxia		

Clasificación de órganos del sistema MedDRA	Reacciones adversas				
	Muy frecuentes (≥ 1/10)	Frecuentes (≥ 1/100 a < 1/10)	Poco frecuentes (≥ 1/1.000 a < 1/100)	Raras (1/10.000 a < 1/1.000)	Muy raras (< 1/10.000)
Trastornos hepatobiliares		Fosfatasa alcalina elevada en sangre	Aspartato aminotransferasa elevada		
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Dolor musculoesquelético ^{a,*}		Exacerbación de la artritis reumatoide		
Trastornos renales y urinarios			Glomerulonefritis		

^a Ver "Descripción de las reacciones adversas seleccionadas"

^{b*} incluye dolor óseo, dolor de espalda, artralgia, mialgia, dolor en una extremidad, dolor musculoesquelético, dolor torácico musculoesquelético, cervicalgia

Pacientes con NCG

Clasificación de órganos del sistema MedDRA	Reacciones adversas				
	Muy frecuentes (≥ 1/10)	Frecuentes (≥ 1/100 a < 1/10)	Poco frecuentes (≥ 1/1.000 a < 1/100)	Raras (1/10.000 a < 1/1.000)	Muy raras (< 1/10.000)
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Esplenomegalia ^a Anemia	Ruptura esplénica ^a Trombocitopenia ^a	Crisis de células falciformes ^a		
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Hiperuricemia Glucosa disminuida en sangre Lactato deshidrogenasa elevada en sangre				
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea				
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Epistaxis				
Trastornos gastrointestinales	Diarrea				
Trastornos hepatobiliares	Hepatomegalia Fosfatasa alcalina elevada en sangre				
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Erupción	Vasculitis cutánea Alopecia			
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Dolor musculoesquelético ^{b*} Artralgia	Osteoporosis			
Trastornos renales y urinarios		Hematuria Glomerulonefritis	Proteinuria		
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración		Dolor en la zona de inyección			

^a Ver "Descripción de las reacciones adversas seleccionadas"

^{b*} incluye dolor óseo, dolor de espalda, artralgia, mialgia, dolor en una extremidad, dolor musculoesquelético, dolor torácico musculoesquelético, cervicalgia

Pacientes con VIH

Clasificación de órganos del sistema MedDRA	Reacciones adversas					
	Muy frecuentes (≥ 1/10)	Frecuentes (≥ 1/100 a < 1/10)	Poco frecuentes (≥ 1/1.000 a < 1/100)	Raras (1/10.000 a < 1/1.000)	Muy raras (< 1/10.000)	Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)
Trastornos de la sangre y del sistema linfático		Esplenomegalia ^a	Crisis de células falciformes ^a			
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Dolor musculoesquelético ^b					
Trastornos renales y urinarios						Glomerulonefritis

^a Ver "Descripción de las reacciones adversas seleccionadas"

^b Incluye dolor óseo, dolor de espalda, artralgia, mialgia, dolor en una extremidad, dolor musculoesquelético, dolor torácico musculoesquelético, cervicalgia

Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

Se han notificado casos de enfermedad 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 adversas 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 la inyección, cefalea, hepatomegalia, artralgia, alopecia, osteoporosis y erupción.

Durante el uso a largo plazo se ha observado vasculitis cutánea en el 2% de los pacientes con NCG.

En pacientes con VIH

La esplenomegalia se 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 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

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.

Farmacovigilancia

Es importante notificar las sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a informar cualquier evento adverso a la Unidad de Seguridad de Medicamentos de BIOSIDUS S.A. Constitución 4234 (C1254ABX) Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina (54-11) 4909-8048. farmacovigilancia@biosidus.com.ar

Interacciones: Interacciones medicamentosas

No se ha establecido definitivamente la seguridad y eficacia de Filgrastim, administrado el mismo día que la quimioterapia citotóxica mielosupresora. No se recomienda el uso de Filgrastim 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: Subcutánea

Dosificación y Grupo etario: Posología y modo de administración

El tratamiento con BIOFIGRAN® debe administrarse únicamente en un centro oncológico con experiencia en la terapia con G-CSF y en hematología, que

disponga de las facilidades diagnósticas necesarias. Los procedimientos de movilización y aféresis se deberían realizar en colaboración con un centro de oncología-hematología con una aceptable experiencia en este campo y donde la monitorización de las células progenitoras hematopoyéticas pueda ser realizada correctamente.

Quimioterapia citotóxica convencional

Posología

La dosis recomendada de Biofigran® es de 0,5 MU (5 mcg)/kg/día. La primera dosis de Biofigran® debe administrarse al menos 24 horas después de la quimioterapia citotóxica. Durante los ensayos clínicos aleatorizados se utilizó una dosis subcutánea de 230 mcg/m²/día (4,0-8,4 mcg/kg/día).

La dosificación diaria de Biofigran® 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 Biofigran®. Sin embargo, si se desea obtener una respuesta terapéutica mantenida, no se debe suspender el tratamiento con Biofigran® 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 Biofigran® antes de que se alcance el nadir teórico de neutrófilos.

Forma de administración

Biofigran® 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

Posología

La dosis inicial recomendada de Biofigran® es de 1,0 MU (10 mcg)/kg/día. La primera dosis de Biofigran® 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 Biofigran® se ajustará según la respuesta celular obtenida de la siguiente forma:

Recuento de Neutrófilos	Ajuste de la dosis de BIOFIGRAN
> 1,0 x 10 ⁹ /l durante 3 días consecutivos	Reducir a 0,5 MU (5 mcg)/kg/día
Si el RAN permanece > 1,0 x 10 ⁹ /l durante 3 días consecutivos más	Suspender BIOFIGRAN®
Si el RAN desciende a < 1,0 x 10 ⁹ /l durante el período de tratamiento, se debe ajustar de nuevo la dosis de BIOFIGRAN® siguiendo las etapas arriba indicadas	

RAN = recuento absoluto de neutrófilos

Forma de administración

Biofigran® debe administrarse en perfusión intravenosa de 30 minutos o de 24 horas o bien en perfusión subcutánea continua de 24 horas. Biofigran® 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

Posología

La dosis recomendada de Biofigran® cuando se administra solo en la movilización de PBPC, es de 1,0 MU (10 mcg)/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 Biofigran® debe mantenerse hasta la última leucocitaféresis.

La dosis recomendada de Biofigran®, para movilizar PBPC tras una quimioterapia mielosupresora, es de 0,5 MU (5 mcg)/kg/día, desde el primer día tras concluir la quimioterapia hasta 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

109/l a $> 5,0 \times 10^9/l$. En aquellos pacientes que no hayan sido sometidos a quimioterapia intensiva, una única leucocitaféresis suele ser suficiente. En otras circunstancias, se recomiendan leucocitaféresis adicionales.

Forma de administración

Biofigran® administrado en la movilización de PBPC como tratamiento único: Biofigran® debe administrarse en perfusión subcutánea continua de 24 horas o bien, en inyección subcutánea. En perfusiones BIOFIGRAN® debe diluirse en 20 mL de solución de glucosa al 5%.

Biofigran® tras quimioterapia mielosupresora en la movilización de PBPC: Biofigran® debe administrarse en inyección subcutánea.

Para la movilización de las PBPC en donantes sanos previa al trasplante alogénico de PBPC

Posología

Para la movilización de PBPC en donantes sanos, Biofigran® debe administrarse a dosis de 1,0 MU (10 mcg)/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 4×10^6 células CD34+/kg de peso del receptor.

Forma de administración

Biofigran® debe administrarse en inyección subcutánea.

En pacientes con neutropenia crónica grave (NCG)

Posología

Neutropenia congénita: la dosis inicial recomendada es de 1,2 MU (12 mcg)/kg/día en una dosis única o repartida en varias dosis.

Neutropenia idiopática o cíclica: la dosis inicial recomendada es de 0,5 MU (5 mcg)/kg/día en una dosis única o repartida en varias dosis.

Ajuste de la dosis: Biofigran® 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 Biofigran®. 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

los ensayos clínicos, el 97% de los pacientes que respondieron al tratamiento presentaron una respuesta completa a dosis 24 mcg/kg/día. En pacientes con neutropenia crónica grave (NCG), no se ha establecido la seguridad a largo plazo de la administración de Biofigran® por encima de 24 mcg/kg/día.

Forma de administración

Neutropenia congénita, idiopática o cíclica: Biofigran® debe administrarse en inyección subcutánea.

En pacientes con infección por VIH

Posología

- Para la recuperación de la neutropenia:

La dosis inicial recomendada de Biofigran® es 0,1 MU (1 mcg)/kg/día ajustando la dosis hasta un máximo de 0,4 MU (4 mcg)/kg/día hasta que se alcance y mantenga un recuento normal de neutrófilos ($RAN > 2,0 \times 10^9/l$). En los ensayos clínicos, $> 90\%$ de los pacientes respondieron a estas dosis, recuperándose de la neutropenia en una mediana de 2 días.

En un pequeño número de pacientes ($< 10\%$) se necesitaron dosis de hasta 1,0 MU (10 mcg)/kg/día para 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 mcg)/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 los ensayos clínicos, se requirió la administración de 30 MU (300 mcg)/día de 1 a 7 días a la semana para mantener el $RAN > 2,0 \times 10^9/l$, siendo la mediana de la frecuencia de dosis de 3 días a la semana. Puede ser necesaria una administración prolongada para mantener el $RAN > 2,0 \times 10^9/l$.

Forma de administración

Para la recuperación de la neutropenia o para mantener el recuento normal de neutrófilos: Biofigran® debe administrarse en inyección subcutánea.

Pacientes de edad avanzada

Los ensayos clínicos con Biofigran® 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 Biofigran® 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 la NCG y cáncer

El 65% de los pacientes estudiados en el programa de ensayo 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 Biofigran® 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.

Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Biofigran® se puede diluir, si es necesario, en glucosa al 5%. No se recomienda en ningún caso diluir a concentraciones finales inferiores a 0,2 MU (2 mcg) por ml. La solución debe inspeccionarse visualmente antes de usarla. Solamente deben utilizarse soluciones transparentes sin partículas. Si Filgrastim se diluye a concentraciones inferiores a 1,5 MU (15 mcg) por ml, debe añadirse albúmina sérica humana (ASH) a una concentración final de 2 mg/ml. Ejemplo: si el volumen de inyección final es de 20 ml, las dosis totales de Filgrastim inferiores a 30 MU (300 mcg), deben administrarse añadiendo 0,2 ml de una solución de albúmina humana al 20% (F. Eur.). Biofigran® no contiene conservantes. En vista de un posible riesgo de contaminación microbiana, los viales de Biofigran® son para un solo uso.

Biofigran®, diluido en glucosa al 5%, es compatible con el vidrio y diversos plásticos como PVC, poliolefina (copolímero de polipropileno y polietileno) y polipropileno. 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.

Las diluciones de Biofigran® no deben prepararse más de 24 horas antes de su administración y se deben almacenar bajo refrigeración a temperatura entre 2 y 8 °C. Biofigran® no debe administrarse después de la fecha de vencimiento.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Historial comercial:

Filgrastim 300 mcg: Se comercializa en Vietnam, Ucrania, Costa Rica, Guatemala, Nicaragua, Líbano, Tailandia, Uruguay, Perú, Bolivia, Colombia, República Dominicana, Paraguay, El Salvador, Honduras, Pakistán, Argentina, México, Ecuador, Georgia, Sir Lanka.

Filgrastim 480 mcg: Se comercializa en Túnez, Brasil, Líbano, Tailandia, Perú, Bolivia, Colombia, Pakistán, Argentina, México, Ecuador.

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora la aprobación la evaluación farmacológica con el fin de continuar con el proceso de renovación de Registro Sanitarios para el producto de la referencia.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe certificar que el producto no ha tenido modificaciones en su composición y sus procesos de fabricación que pudieran afectar la seguridad y eficacia del producto.

Adicionalmente, la Sala considera que el interesado debe allegar plan de gestión del riesgo.

3.2.3.5. FRAGMIN 7500 UI ANTI-XA/ 0.3 mL SOLUCION INYECTABLE

Expediente : 19979363
Radicado : 2017056788
Fecha : 25/04/2017
Interesado : Pfizer S.A.S

Composición: Cada jeringa pre llenada contiene 7500UI de Dalteparina Sódica

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones: Tratamiento de la trombosis venosa profunda aguda y embolismo pulmonar. Prevención de formación de coágulos en el sistema extra-corporal durante la hemodiálisis y la hemofiltración, en pacientes con insuficiencia renal

aguda o crónica. Tromboprofilaxis en conjunción con cirugía. Enfermedad arterial coronaria inestable (angina inestable e infarto miocárdio sin elevación ST, conocido también como infarto miocárdio sin onda Q). 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. El tratamiento extendido de tromboembolia venosa sintomática (VTE) destinado a prevenir la recurrencia de VTE (trombo embolismo venoso) en los enfermos de cáncer.

Contraindicaciones:

No debe ser utilizada en pacientes con trombocitopenia severa estado activo de sangrado incontrolable excepto cuando esto sea debido a coagulación intravascular diseminada. Trombocitopenia hipersensibilidad a la heparina algunas de las condiciones en las cuales existe un peligro potencial de hemorragia las cuales pueden ocurrir en cualquier sitio y comprenden endocarditis bacterial sub-aguda. Hipertensión severa durante e inmediatamente después de anestesia en la columna vertebral o en una cirugía mayor que involucre especialmente el cerebro la médula espinal ojos y orejas, condiciones asociadas con unas tendencias potenciales de sangrado tales como la hemofilia la trombocitopenia y algunas púrpuras vasculares lesiones ulcerosas y tubo de drenaje continuo del estómago o del intestino delgado. Otras: menstruación enfermedad del hígado con una hematosi empeorada.

Precauciones y advertencias: Contraindicaciones y Advertencias:

No debe ser utilizada en pacientes con trombocitopenia severa estado activo de sangrado incontrolable excepto cuando esto sea debido a coagulación intravascular diseminada. Trombocitopenia hipersensibilidad a la heparina algunas de las condiciones en las cuales existe un peligro potencial de hemorragia las cuales pueden ocurrir en cualquier sitio y comprenden endocarditis bacterial sub-aguda. Hipertensión severa durante e inmediatamente después de anestesia en la columna vertebral o en una cirugía mayor que involucre especialmente el cerebro la médula espinal ojos y orejas, condiciones asociadas con unas tendencias potenciales de sangrado tales como la hemofilia la trombocitopenia y algunas púrpuras vasculares lesiones ulcerosas y tubo de drenaje continuo del estómago o del intestino delgado. Otras: menstruación enfermedad del hígado con una hematosi empeorada.

Advertencias Especiales y Precauciones de Uso

Anestesia Epidural o Espinal

Cuando se emplea anestesia neuroaxial (anestesia epidural/espinal) o punción espinal, los pacientes anticoagulados o programados para anticoagulación con heparinas de bajo peso molecular o heparinoides para la prevención de complicaciones tromboembólicas, corren el riesgo de desarrollar un hematoma epidural o espinal, que podría resultar en parálisis prolongada o permanente. El riesgo de esos eventos aumenta con el uso de catéteres epidurales para administración de analgesia o por el uso concomitante de medicamentos que afectan la hemostasia, como antiinflamatorios no-esteroides (AINEs), aumentar por punción epidural o espinal traumática o repetida. Los pacientes deben ser monitoreados frecuentemente, para detectar signos y síntomas de daño neurológico. Si se observa compromiso neurológico, es necesario un tratamiento urgente (descompresión de la columna vertebral).

La inserción o extracción del catéter epidural o espinal debe postergarse hasta 10-12 horas después de la administración de la dosis de dalteparina en el caso de profilaxis antitrombótica; en pacientes que reciben dosis terapéuticas más altas de dalteparina (p. ej. 100 IU/kg - 120 IU/kg cada 12 horas o 200 IU/kg una vez al día), el intervalo debe ser mínimo de 24 horas. Debe hacerse una vigilancia sistemática muy estrecha y frecuente para detectar cualquier signo o síntoma de alteraciones neurológicas, p. ej. dolor de espalda, deficiencias sensoriales o motoras (entumecimiento y debilidad en las extremidades inferiores) y disfunciones intestinales o vesicales.

Riesgo de Hemorragia

La dalteparina se debe usar con precaución en pacientes con alto riesgo potencial de hemorragia, como los pacientes con trombocitopenia, trastornos plaquetarios, insuficiencia hepática o renal severa, hipertensión no-controlada o retinopatía hipertensiva o diabética. Las dosis altas de dalteparina, t como las necesarias para tratar la trombosis venosa profunda, embolismo pulmonar, enfermedad arterial coronaria inestable, se deben usar con precaución en pacientes que hayan sido sometidos recientemente a algún procedimiento quirúrgico.

Trombocitopenia

Se recomienda hacer recuento de plaquetas antes de la iniciación del tratamiento con dalteparina y hacer seguimiento regular durante el tratamiento. Es necesaria precaución especial si se desarrolla trombocitopenia rápidamente o en un grado significativo (menos de 100.000/ μ L o mm³), durante el tratamiento con dalteparina. En cualquier caso, se recomienda una prueba in vitro de anticuerpos antiplaquetarios en presencia de heparina o heparinas de bajo peso molecular. Si

el resultado de la prueba in vitro es positiva o inconcluyente, o si no se efectúa la prueba, se debe interrumpir la dalteparina.

Monitoreo de Niveles Anti-Xa

El monitoreo del efecto anticoagulante de la dalteparina en general no es necesario, pero se debe considerar en poblaciones de pacientes específicas como la pediátrica; pacientes con insuficiencia renal o aquellos que están muy delgados o con obesidad mórbida, embarazadas, o en pacientes que tienen mayor riesgo de sangrado o retrombosis. Se considera que el método de escogencia para medir los niveles anti-Xa, son los análisis de laboratorio que utilizan un sustrato cromogénico. No se deben usar el Tiempo Parcial de tromboplastina Activada (TPT-A) o el Tiempo de Trombina, ya que esas pruebas son relativamente insensibles para determinar la actividad de dalteparina. Un aumento en la dosis de dalteparina, con la intención de prolongar el TPT-A, podría resultar en sangrado.

Hiperkalemia

La heparina y las heparinas de bajo peso molecular pueden suprimir la secreción suprarrenal de aldosterona lo cual conduce a hipercalemia, en especial en pacientes aquejados de diabetes mellitus, insuficiencia renal crónica, acidosis metabólica preexistente, elevación del potasio plasmático o que tomen medicamentos ahorradores de potasio. Se deberá medir el potasio plasmático en los pacientes de riesgo.

Intercambiabilidad con Otros Anticoagulantes

La dalteparina no se puede usar en forma intercambiable (unidad por unidad) con heparina no-fraccionada, otras heparinas de bajo peso molecular o polisacáridos sintéticos. Cada uno de esos medicamentos, difiere en sus materias primas, procesos de manufactura, propiedades fisicoquímicas, biológicas y clínicas, lo cual resulta en diferencias en su identidad bioquímica, dosificación, y posiblemente, en su eficacia y seguridad clínicas. Cada uno de esos medicamentos es único y tienen sus propias instrucciones de uso.

Osteoporosis

El tratamiento a largo plazo con heparina ha sido asociado con riesgo de osteoporosis. Si bien no se ha observado con dalteparina, no se puede descartar el riesgo de osteoporosis.

Pacientes Pediátricos

No se han establecido la seguridad y eficacia de la dalteparina sódica en niños.

Pacientes Adultos Mayores

Los adultos mayores (sobre todo los mayores de ochenta años) pueden estar en alto riesgo de sufrir complicaciones hemorrágicas dentro de los intervalos terapéuticos de dosificación. Se recomienda ejercer una vigilancia clínica estrecha.

Reacciones adversas: Aproximadamente el 3% de los pacientes sometidos a tratamiento profiláctico comunicaron efectos secundarios. Las reacciones adversas comunicadas, posiblemente relacionadas con la dalteparina sódica, se indican en la siguiente tabla según su clasificación por órganos y sistemas y el grupo de frecuencias: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), infrecuentes ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1000$), muy raras ($< 1/10.000$).

Clasificación por órganos y sistemas	Frecuencia	Reacciones adversas ^{62, 63, 64, 65, 67, 83, 119}
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 ¹⁰⁶
Trastornos vasculares	Frecuentes	Hemorragia ¹⁰⁹
Trastornos gastrointestinales	Desconocida*	Se han comunicado hemorragias retroperitoneales; algunas han sido mortales ¹⁰⁶
Trastornos hepáticos y biliares	Frecuentes	Aumento transitorio de las transaminasas
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Raros	Necrosis cutánea, alopecia transitoria ¹⁰³
	Desconocida*	Exantema ^{107, 108}
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 esteroideos 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: Sub-cutánea.

Dosificación y Grupo etario: 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.) Tromboprofilaxis 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).
- o 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.
- o 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.
- o Inicio preoperatorio: 5.000 UI SC, la noche antes de la cirugía. Después de la cirugía, 5.000 UI SC cada noche.
- o 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.
- o 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.

- 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 1: 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/mm³, se debe interrumpir la dalteparina hasta que el recuento plaquetario vuelva a estar por encima de 50.000/mm³.

Para recuentos de plaquetas entre 50.000 y 100.000/mm³, 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/mm³, se debe reinstituir la dosis completa de dalteparina.

Tabla 2: Disminución de la Dosis de Dalteparina por Trombocitopenia 50.000-100.000/mm³

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

Historial comercial: Aprobado en Colombia desde 2007 por INVIMA

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
- Información para prescribir allegada mediante radicado No. 2017056788

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda continuar con el proceso de renovación del Registro Sanitario para el producto de la referencia, teniendo en cuenta que la información permite concluir que no se han presentado cambios que modifiquen el balance riesgo/beneficio del producto de la referencia, con la siguiente información:

Composición: Cada jeringa pre llenada contiene 7500UI de Dalteparina Sódica

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones: Tratamiento de la trombosis venosa profunda aguda y embolismo pulmonar. Prevención de formación de coágulos en el sistema extra-corporal durante la hemodiálisis y la hemofiltración, en pacientes con insuficiencia renal aguda o crónica. Tromboprofilaxis en conjunción con cirugía. Enfermedad arterial coronaria inestable (angina inestable e infarto miocárdio sin elevación ST, conocido también como infarto miocárdio sin onda Q). 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. El tratamiento extendido de tromboembolia venosa sintomática (VTE) destinado a prevenir la recurrencia de VTE (trombo embolismo venoso) en los enfermos de cáncer.

Contraindicaciones:

No debe ser utilizada en pacientes con trombocitopenia severa estado activo de sangrado incontrolable excepto cuando esto sea debido a coagulación intravascular diseminada. Trombocitopenia hipersensibilidad a la heparina algunas de las condiciones en las cuales existe un peligro potencial de

hemorragia las cuales pueden ocurrir en cualquier sitio y comprenden endocarditis bacteriana sub-aguda. Hipertensión severa durante e inmediatamente después de anestesia en la columna vertebral o en una cirugía mayor que involucre especialmente el cerebro la médula espinal ojos y orejas, condiciones asociadas con unas tendencias potenciales de sangrado tales como la hemofilia la trombocitopenia y algunas púrpuras vasculares lesiones ulcerosas y tubo de drenaje continuo del estómago o del intestino delgado. Otras: menstruación enfermedad del hígado con una hematosi empeorada.

Precauciones y advertencias: Contraindicaciones y Advertencias:

No debe ser utilizada en pacientes con trombocitopenia severa estado activo de sangrado incontrolable excepto cuando esto sea debido a coagulación intravascular diseminada. Trombocitopenia hipersensibilidad a la heparina algunas de las condiciones en las cuales existe un peligro potencial de hemorragia las cuales pueden ocurrir en cualquier sitio y comprenden endocarditis bacteriana sub-aguda. Hipertensión severa durante e inmediatamente después de anestesia en la columna vertebral o en una cirugía mayor que involucre especialmente el cerebro la médula espinal ojos y orejas, condiciones asociadas con unas tendencias potenciales de sangrado tales como la hemofilia la trombocitopenia y algunas púrpuras vasculares lesiones ulcerosas y tubo de drenaje continuo del estómago o del intestino delgado. Otras: menstruación enfermedad del hígado con una hematosi empeorada.

Advertencias Especiales y Precauciones de Uso

Anestesia Epidural o Espinal

Cuando se emplea anestesia neuroaxial (anestesia epidural/espinal) o punción espinal, los pacientes anticoagulados o programados para anticoagulación con heparinas de bajo peso molecular o heparinoides para la prevención de complicaciones tromboembólicas, corren el riesgo de desarrollar un hematoma epidural o espinal, que podría resultar en parálisis prolongada o permanente. El riesgo de esos eventos aumenta con el uso de catéteres epidurales para administración de analgesia o por el uso concomitante de medicamentos que afectan la hemostasia, como antiinflamatorios no-esteroides (AINEs), aumentar por punción epidural o espinal traumática o repetida. Los pacientes deben ser monitoreados frecuentemente, para detectar signos y síntomas de daño neurológico. Si se

observa compromiso neurológico, es necesario un tratamiento urgente (descompresión de la columna vertebral).

La inserción o extracción del catéter epidural o espinal debe postergarse hasta 10-12 horas después de la administración de la dosis de dalteparina en el caso de profilaxis antitrombótica; en pacientes que reciben dosis terapéuticas más altas de dalteparina (p. ej. 100 IU/kg - 120 IU/kg cada 12 horas o 200 IU/kg una vez al día), el intervalo debe ser mínimo de 24 horas. Debe hacerse una vigilancia sistemática muy estrecha y frecuente para detectar cualquier signo o síntoma de alteraciones neurológicas, p. ej. dolor de espalda, deficiencias sensoriales o motoras (entumecimiento y debilidad en las extremidades inferiores) y disfunciones intestinales o vesicales.

Riesgo de Hemorragia

La dalteparina se debe usar con precaución en pacientes con alto riesgo potencial de hemorragia, como los pacientes con trombocitopenia, trastornos plaquetarios, insuficiencia hepática o renal severa, hipertensión no-controlada o retinopatía hipertensiva o diabética. Las dosis altas de dalteparina, t como las necesarias para tratar la trombosis venosa profunda, embolismo pulmonar, enfermedad arterial coronaria inestable, se deben usar con precaución en pacientes que hayan sido sometidos recientemente a algún procedimiento quirúrgico.

Trombocitopenia

Se recomienda hacer recuento de plaquetas antes de la iniciación del tratamiento con dalteparina y hacer seguimiento regular durante el tratamiento. Es necesaria precaución especial si se desarrolla trombocitopenia rápidamente o en un grado significativo (menos de 100.000/ μ L o mm³), durante el tratamiento con dalteparina. En cualquier caso, se recomienda una prueba in vitro de anticuerpos antiplaquetarios en presencia de heparina o heparinas de bajo peso molecular. Si el resultado de la prueba in vitro es positiva o inconcluyente, o si no se efectúa la prueba, se debe interrumpir la dalteparina.

Monitoreo de Niveles Anti-Xa

El monitoreo del efecto anticoagulante de la dalteparina en general no es necesario, pero se debe considerar en poblaciones de pacientes específicas como la pediátrica; pacientes con insuficiencia renal o aquellos que están muy delgados o con obesidad mórbida, embarazadas, o en pacientes que tienen mayor riesgo de sangrado o retrombosis. Se considera que el método

de escogencia para medir los niveles anti-Xa, son los análisis de laboratorio que utilizan un sustrato cromogénico. No se deben usar el Tiempo Parcial de tromboplastina Activada (TPT-A) o el Tiempo de Trombina, ya que esas pruebas son relativamente insensibles para determinar la actividad de dalteparina. Un aumento en la dosis de dalteparina, con la intención de prolongar el TPT-A, podría resultar en sangrado.

Hiperkalemia

La heparina y las heparinas de bajo peso molecular pueden suprimir la secreción suprarrenal de aldosterona lo cual conduce a hipercalemia, en especial en pacientes aquejados de diabetes mellitus, insuficiencia renal crónica, acidosis metabólica preexistente, elevación del potasio plasmático o que tomen medicamentos ahorradores de potasio. Se deberá medir el potasio plasmático en los pacientes de riesgo.

Intercambiabilidad con Otros Anticoagulantes

La dalteparina no se puede usar en forma intercambiable (unidad por unidad) con heparina no-fraccionada, otras heparinas de bajo peso molecular o polisacáridos sintéticos. Cada uno de esos medicamentos, difiere en sus materias primas, procesos de manufactura, propiedades fisicoquímicas, biológicas y clínicas, lo cual resulta en diferencias en su identidad bioquímica, dosificación, y posiblemente, en su eficacia y seguridad clínicas. Cada uno de esos medicamentos es único y tienen sus propias instrucciones de uso.

Osteoporosis

El tratamiento a largo plazo con heparina ha sido asociado con riesgo de osteoporosis. Si bien no se ha observado con dalteparina, no se puede descartar el riesgo de osteoporosis.

Pacientes Pediátricos

No se han establecido la seguridad y eficacia de la dalteparina sódica en niños.

Pacientes Adultos Mayores

Los adultos mayores (sobre todo los mayores de ochenta años) pueden estar en alto riesgo de sufrir complicaciones hemorrágicas dentro de los intervalos terapéuticos de dosificación. Se recomienda ejercer una vigilancia clínica estrecha.

Reacciones adversas: Aproximadamente el 3% de los pacientes sometidos a tratamiento profiláctico comunicaron efectos secundarios. Las reacciones adversas comunicadas, posiblemente relacionadas con la dalteparina sódica, se indican en la siguiente tabla según su clasificación por órganos y sistemas y el grupo de frecuencias: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), infrecuentes ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1000$), muy raras ($< 1/10.000$).

Clasificación por órganos y sistemas	Frecuencia	Reacciones adversas ^{62, 63, 64, 65, 67, 83, 119}
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 ¹⁰⁶
Trastornos vasculares	Frecuentes	Hemorragia ¹⁰⁹
Trastornos gastrointestinales	Desconocida*	Se han comunicado hemorragias retroperitoneales; algunas han sido mortales ¹⁰⁵
Trastornos hepáticos y biliares	Frecuentes	Aumento transitorio de las transaminasas
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Raros	Necrosis cutánea, alopecia transitoria ¹⁰³
	Desconocida*	Exantema ^{107, 108}
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 noesteroides 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: Sub-cutánea.

Dosificación y Grupo etario: 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.) Tromboprofilaxis 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).**
 - o **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.**
 - o **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.**
 - o **Inicio preoperatorio: 5.000 UI SC, la noche antes de la cirugía. Después de la cirugía, 5.000 UI SC cada noche.**
 - o **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.**
 - o **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.

• 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 1: 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/mm³, se debe interrumpir la dalteparina hasta que el recuento plaquetario vuelva a estar por encima de 50.000/mm³.

Para recuentos de plaquetas entre 50.000 y 100.000/mm³, 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/mm³, se debe reinstituir la dosis completa de dalteparina.

Tabla 2: Disminución de la Dosis de Dalteparina por Trombocitopenia 50.000-100.000/mm³

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

Norma farmacológica: 17.3.1.0.N10

Adicionalmente, la Sala recomienda aprobar Información para prescribir allegada mediante radicado No. 2017056788 para el producto de la referenciada.

3.2.3.6. KIOVIG®

Expediente : 19975421
Radicado : 2017036162 / 2017116837
Fecha : 16/08/2017
Interesado : Baxalta Colombia SAS
Fabricante : Baxalta Belgium Manufacturing SA

Composición: Cada 1mL de Kiovig contiene: Inmunoglobulina Humana Normal (IVIg) 100 mg, correspondiente a contenido de proteína humana del cual mínimo el 98% es IgG

Distribución de las subclases de IgG (valores aproximados):

IgG1 $\geq$ 56,9 %
IgG2 $\geq$ 26,6 %
IgG3 $\geq$ 3,4 %
IgG4 $\geq$ 1,7 %

Forma farmacéutica: Solución inyectable para infusión

Indicaciones:

- Terapia de reemplazo en: Síndromes de inmunodeficiencia primaria como:
- Agamaglobulinemia congénita o hipogamaglobulinemia
- Inmunodeficiencia variable común
- Inmunodeficiencia severa combinada
- Síndrome de Wiskott Aldrich. Mieloma o leucemia linfocítica crónica con hipogamaglobulinemia secundaria severa e infecciones recurrentes.
- Niños con SIDA congénito e infecciones recurrentes.
- Inmunomodulación en: púrpura trombocitopénico primario idiopático. En niños o adultos con alto riesgo de sangrado o previo a intervención quirúrgica para corregir el conteo de plaquetas. Síndrome de Guillain Barré. Enfermedad de Kawasaki.

- Trasplante de médula ósea alogénica.
- Coadyuvante en el manejo de la Neuropatía Motora Multifocal NMM
- Indicado en el tratamiento de Poliradiculoneuropatía desmielinizante inflamatoria crónica (CIPD).

Contraindicaciones: El uso de Kiovig está contraindicado en pacientes con antecedentes de respuestas anafilácticas o de hipersensibilidad severa a la inmunoglobulina (humana).

Los pacientes que presentan deficiencia de IgA ($\text{IgA} < 0,05 \text{ g/L}$) pueden desarrollar anticuerpos a la IgA, lo cual puede ocasionar una reacción anafiláctica severa. Se han reportado casos de anafilaxis debido al uso de Kiovig a pesar de que contiene bajas cantidades de IgA (en una concentración promedio de $37 \mu\text{g/mL}$)

Precauciones y advertencias: En raras ocasiones, la inmunoglobulina normal humana puede inducir una reacción anafiláctica acompañada de una disminución de la presión sanguínea, incluso en pacientes que anteriormente hayan tolerado el tratamiento con inmunoglobulina normal humana. Los pacientes con anticuerpos a IgA o con deficiencias de IgA que formen parte de una enfermedad de inmunodeficiencia primaria subyacente para la cual se indique el tratamiento con IGIV pueden estar en mayor riesgo de desarrollar una reacción anafiláctica.

Debido a que Kiovig se elabora a partir de plasma humano, su uso puede implicar el riesgo de transmisión de agentes infecciosos, tales como virus, el agente de la variante de la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob y, teóricamente, el agente de la enfermedad clásica de Creutzfeldt-Jakob. Lo mismo sucede en el caso de virus desconocidos o emergentes y otros patógenos. No se han confirmado casos de transmisión viral ni de la variante de la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob que hayan estado asociados al uso de Kiovig.

Las medidas normales para la prevención de infecciones ocasionadas por el uso de medicamentos elaborados a partir de sangre o plasma humano incluyen la selección de donantes, la selección de donaciones y mezclas de plasma individuales con base en marcadores específicos de infección y la incorporación pasos efectivos durante la elaboración para la inactivación o eliminación de virus. A pesar de estas medidas, cuando se administran medicamentos elaborados a partir de sangre o plasma humano, no se puede descartar totalmente la posibilidad de transmisión de agentes infecciosos. Lo mismo sucede en el caso de virus desconocidos o emergentes y otros patógenos.

Se considera que las medidas que se han tomado son efectivas contra virus encapsulados como el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), el virus de la hepatitis B (VHB) y el virus de la hepatitis C (VHC) así como contra los virus no encapsulados de la hepatitis A (VHA) y el parvovirus B19.

Se cuenta con experiencia clínica reconfortante con respecto a la ausencia de transmisión de hepatitis A o del parvovirus B19 a través de las inmunoglobulinas. Además, se asume que el contenido de anticuerpos realiza un aporte significativo a la seguridad viral. Se recomienda encarecidamente llevar un registro del nombre y del número de lote del producto cada vez que se administre Kiovig a un paciente para contar con información que relacione al paciente con el lote del producto.

Embarazo y lactancia:

No se cuenta con información suficiente sobre el uso de Kiovig en mujeres en embarazo o en madres lactantes. Se ha comprobado que los productos de IGIV administrados a las madres atraviesan la placenta, en mayor grado durante las últimas doce semanas de gestación.

El personal médico debe prestar atención a los posibles riesgos y beneficios para cada paciente de manera individual antes de formular Kiovig.

Precauciones especiales:

Se han reportado eventos trombóticos y tromboembólicos relacionados con el tratamiento con IGIV (incluida Kiovig), incluidos los siguientes:

- Infarto al miocardio
- Accidente cardiovascular
- Trombosis venosa profunda
- Embolia pulmonar
- Entre los pacientes con mayor riesgo de desarrollar eventos tromboembólicos se encuentran los pacientes que presenten:
 - Antecedentes de aterosclerosis,
 - Múltiples factores de riesgo cardiovascular,
 - Edad avanzada,
 - Disminución en el gasto cardiaco,
 - Hiperviscosidad presunta o confirmada, por ej. deshidratación o paraproteínas.
 - Trastornos de hipercoagulación, Períodos prolongados de inmovilización,
 - Obesidad
 - Diabetes mellitus,
 - Trastorno trombofílico adquirido o congénito

- Antecedentes de enfermedad vascular,
- Antecedentes de eventos trombóticos o tromboembólicos

Reacciones adversas: Se han reportado casos de reacciones renales adversas severas en pacientes en tratamiento con IGIV, especialmente con productos que contienen sacarosa

Estas reacciones incluyen las siguientes:

- Necrosis tubular aguda
- Nefropatía tubular proximal

Entre los factores que incrementan el riesgo de complicaciones renales se cuentan los siguientes:

- Insuficiencia renal pre-existente
- Diabetes mellitus,
- Hipovolemia,
- Medicamentos nefrotóxicos concomitantes
- Pacientes mayores de 65 años,
- Sepsia

Paraproteinemias.

- Se han presentado informes de casos de edema pulmonar no cardiogénico (lesión pulmonar aguda relacionada con transfusión) en pacientes a los que se ha administrado IGIV (incluida kiovig).

Se ha presentado un informe de un caso de síndrome de meningitis aséptica (SMA), el cual se presentó con relación al tratamiento con IGIV (incluido kiovig). La suspensión del tratamiento con IGIV dio como resultado la remisión del SMA durante el transcurso de varios días sin que se presentaran secuelas. El síndrome normalmente inicia dentro de varias horas hasta 2 días después del tratamiento con IGIV.

A menudo los estudios de líquido cefalorraquídeo arrojan resultados positivos indicando pleocitosis hasta en varios miles de células por mm³, predominantemente a partir de la serie granulocítica, así como elevados niveles de proteína de hasta varios cientos de mg/dL.

El síndrome de meningitis aséptica se puede presentar con mayor frecuencia cuando está asociado al tratamiento con IGIV a altas dosis (2 g/kg).

Se puede desarrollar anemia hemolítica después del tratamiento con IGIV (incluido kiovig). Los productos de IGIV pueden contener anticuerpos a grupos sanguíneos que pueden actuar como hemolisinas e inducir el recubrimiento in vivo de glóbulos rojos con inmunoglobulina, ocasionando una reacción antiglobulínica directa positiva y, en raras ocasiones, hemólisis.

Interferencia con exámenes de laboratorio:

Después de la infusión de inmunoglobulina, el aumento transitorio de los diferentes anticuerpos transferidos pasivamente a la sangre del paciente puede ocasionar resultados positivos engañosos en exámenes serológicos, por ej. hepatitis A, hepatitis B, sarampión y varicela. La transmisión pasiva de anticuerpos a antígenos eritrocíticos, por ej. A, B, D, puede interferir con algunos exámenes serológicos para la determinación de anticuerpos de glóbulos rojos, como por ej. el test de antiglobulina (test de Coombs).

Se pueden presentar hiperproteinemia e incremento en la viscosidad del suero en pacientes que estén recibiendo tratamiento con IGIV. Además, se puede presentar hiponatremia relacionada con productos de IGIV. Clínicamente es supremamente importante distinguir la hiponatremia verdadera de una pseudohiponatremia que esté asociada con la disminución concomitante de osmolalidad sérica calculada o brecha osmolar elevada, debido a que el tratamiento enfocado en la reducción de suero sin agua en pacientes con pseudohiponatremia puede dar como resultado el agotamiento del volumen, un mayor aumento en la viscosidad sérica y una posible predisposición a eventos tromboembólicos.

Interacciones: Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción. La presencia de anticuerpos en las preparaciones de inmunoglobulina puede interferir con las respuestas de los pacientes a vacunas vivas como las vacunas contra sarampión, paperas, rubéola y varicela.

Efectos en la capacidad de conducir un vehículo y manejar máquinas

En la actualidad no se cuenta con información sobre los efectos de Kiovig en la capacidad de conducir o manejar automóviles o maquinaria pesada.

Vía de administración: Intravenosa y Subcutánea

Dosificación y Grupo etario: El tratamiento reconstitutivo debe iniciarse y monitorizarse bajo la supervisión de un médico con experiencia en el tratamiento de inmunodeficiencias.

Posología

La dosis y el régimen de dosis dependen de la indicación. En el tratamiento reconstitutivo es necesario individualizar la dosis para cada paciente según la respuesta clínica y farmacocinética. Pueden emplearse los siguientes regímenes de dosificación como guía de orientación

Tratamiento reconstitutivo en Síndromes de Inmunodeficiencia Primaria

El régimen de dosificación debe conseguir un nivel mínimo (valle) de IgG (medido antes de la siguiente perfusión) por lo menos de 5 a 6 g/l. Se requieren de tres a seis meses desde el inicio de la terapia para establecer el equilibrio. La dosis inicial recomendada es de 0,4-0,8 g/kg en una única administración, seguida de, al menos, 0,2 g/kg cada tres a cuatro semanas.

La dosis requerida para conseguir un nivel mínimo (valle) de 5-6 g/l es de 0,2-0,8 g/kg/mes. El intervalo de dosis cuando se ha conseguido el estado estacionario varía de 3 a 4 semanas.

Deben medirse los niveles valle y valorarse junto con la incidencia de la infección. Para reducir la tasa de infección, puede que sea necesario aumentar la dosis y buscar niveles valle más elevados.

Hipogammaglobulinemia e infecciones bacterianas recurrentes en pacientes con leucemia linfocítica crónica en los que ha fallado el tratamiento profiláctico con antibióticos; Hipogammaglobulinemia e infecciones bacterianas recurrentes en pacientes con mieloma múltiple en fase de meseta en los que ha fallado la respuesta a la inmunización neumocócica; SIDA congénito e infecciones bacterianas recurrentes.

La dosis recomendada es de 0,2-0,4 g/kg cada tres a cuatro semanas.

Hipogammaglobulinemia en pacientes que han recibido un trasplante alogénico de células madre hematopoyéticas.

La dosis recomendada es de 0,2-0,4 g/kg cada tres a cuatro semanas. Los niveles valle deben mantenerse por encima de 5 g/l.

Trombocitopenia inmune primaria

Existen dos regímenes alternativos de tratamiento:

- 0,8-1 g/kg administrados el día uno; esta dosis puede repetirse una vez durante los 3 días siguientes.
- 0,4 g/kg administrados diariamente durante dos a cinco días. El tratamiento se puede repetir si se produce una recaída.

Síndrome de Guillain Barré
 0,4 g/kg/día durante 5 días.

Enfermedad de Kawasaki

Debe administrarse 1,6-2 g/kg dividido en varias dosis durante dos a cinco días o 2,0 g/kg como dosis única. Los pacientes deben recibir tratamiento concomitante con ácido acetilsalicílico.

Neuropatía motora multifocal (NMM)

Dosis inicial: 2 g/kg administrados durante 2-5 días. Dosis de mantenimiento: 1 g/kg cada 2 a 4 semanas o 2 g/kg cada 4 a 8 semanas.

Las dosis recomendadas se resumen en la tabla 1.

Tabla 1: Indicación Terapéutica y Frecuencia de Administración

Indicación	Dosis	Frecuencia de Administración
Tratamiento reconstitutivo en inmunodeficiencia Primaria	- Dosis inicial: 0,4-0,8 g/kg - Continuación: 0,2-0,8 g/kg	Cada 3-4 semanas para obtener un nivel mínimo (valle) de IgG de al menos 5-6 g/l
Tratamiento reconstitutivo en inmunodeficiencia Secundaria	0,2-0,4 g/kg	Cada 3-4 semanas para obtener un nivel mínimo (valle) de IgG de Al menos 5-6 g/l.
SIDA congénito	0,2-0,4 g/kg	Cada 3-4 semanas
Hipogammaglobulinemia (< 4 g/l) en pacientes que han recibido un trasplante alogénico de células madre	0,2-0,4 g/kg	Cada 3-4 semanas para obtener un nivel mínimo (valle) de IgG por encima de 5 g/l

hematopoyéticas.		
Immunomodulación:		El primer día, pudiéndose repetir una vez durante los tres días siguientes durante 2-5 días
Trombocitopenia inmune primaria	0,8-1 g/kg ó 0,4 g/kg/día	
Síndrome de Guillain - Barré	0,4 g/kg/día	Durante 5 días
Enfermedad de Kawasaki	1,6-2 g/kg ó 2 g/kg	En varias dosis durante 2-5 días, junto con ácido acetilsalicílico. En una dosis, junto con ácido acetilsalicílico administrado durante 2-5 días.
Neuropatía Motora Multifocal	Dosis Inicial: 2g/Kg	Durante 2-5 días
	Dosis de Mantenimiento: 1g/Kg ó	Cada 2-4 semanas Cada 4-8 semanas

	2g/Kg	
--	-------	--

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Historial comercial:

- Aprobado por la FDA el 27 de Abril de 2005
- Aprobado por EMA 19 de Enero de 2006
- Aprobado por INVIMA 21 de Septiembre de 2007

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2017008697 emitido mediante Acta No. 12 de 2017, numeral 3.1.3.1 con el fin de continuar con el proceso de aprobación la evaluación farmacológica y la renovación de Registro Sanitarios para el producto de la referencia.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, y dado que el interesado presenta respuesta satisfactoria al concepto emitido mediante Acta No. 12 de 2017, numeral 3.1.3.1., 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 1mL de Kiovig contiene: Inmunoglobulina Humana Normal (IVIg) 100 mg, correspondiente a contenido de proteína humana del cual mínimo el 98% es IgG

Distribución de las subclases de IgG (valores aproximados):

IgG1 ≥ 56,9 %
IgG2 ≥ 26,6 %
IgG3 ≥ 3,4 %
IgG4 ≥ 1,7 %

Forma farmacéutica: Solución inyectable para infusión

Indicaciones:

- Terapia de reemplazo en: Síndromes de inmunodeficiencia primaria como:
- Agamaglobulinemia congénita o hipogamaglobulinemia
- Inmunodeficiencia variable común
- Inmunodeficiencia severa combinada
- Síndrome de Wiskott Aldrich. Mieloma o leucemia linfocítica crónica con hipogamaglobulinemia secundaria severa e infecciones recurrentes.
- Niños con SIDA congénito e infecciones recurrentes.
- Inmunomodulación en: púrpura trombocitopénico primario idiopático. En niños o adultos con alto riesgo de sangrado o previo a intervención quirúrgica para corregir el conteo de plaquetas. Síndrome de Guillain Barré. Enfermedad de Kawasaki.
- Trasplante de médula ósea alogénica.
- Coadyuvante en el manejo de la Neuropatía Motora Multifocal NMM
- Indicado en el tratamiento de Poliradiculoneuropatía desmielinizante inflamatoria crónica (CIPD).

Contraindicaciones: El uso de Kiovig está contraindicado en pacientes con antecedentes de respuestas anafilácticas o de hipersensibilidad severa a la inmunoglobulina (humana).

Los pacientes que presentan deficiencia de IgA ($IgA < 0,05 \text{ g/L}$) pueden desarrollar anticuerpos a la IgA, lo cual puede ocasionar una reacción anafiláctica severa. Se han reportado casos de anafilaxis debido al uso de Kiovig a pesar de que contiene bajas cantidades de IgA (en una concentración promedio de $37 \mu\text{g/mL}$)

Precauciones y advertencias: En raras ocasiones, la inmunoglobulina normal humana puede inducir una reacción anafiláctica acompañada de una disminución de la presión sanguínea, incluso en pacientes que anteriormente hayan tolerado el tratamiento con inmunoglobulina normal humana. Los pacientes con anticuerpos a IgA o con deficiencias de IgA que formen parte de una enfermedad de inmunodeficiencia primaria subyacente para la cual se indique el tratamiento con IGIV pueden estar en mayor riesgo de desarrollar una reacción anafiláctica.

Debido a que Kiovig se elabora a partir de plasma humano, su uso puede implicar el riesgo de transmisión de agentes infecciosos, tales como virus, el agente de la variante de la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob y, teóricamente, el agente de la enfermedad clásica de Creutzfeldt-Jakob. Lo mismo sucede en el caso de virus desconocidos o emergentes y otros patógenos. No se han confirmado casos de transmisión viral ni de la variante de la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob que hayan estado asociados al uso de Kiovig.

Las medidas normales para la prevención de infecciones ocasionadas por el uso de medicamentos elaborados a partir de sangre o plasma humano incluyen la selección de donantes, la selección de donaciones y mezclas de plasma individuales con base en marcadores específicos de infección y la incorporación pasos efectivos durante la elaboración para la inactivación o eliminación de virus. A pesar de estas medidas, cuando se administran medicamentos elaborados a partir de sangre o plasma humano, no se puede descartar totalmente la posibilidad de transmisión de agentes infecciosos. Lo mismo sucede en el caso de virus desconocidos o emergentes y otros patógenos.

Se considera que las medidas que se han tomado son efectivas contra virus encapsulados como el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), el virus de la hepatitis B (VHB) y el virus de la hepatitis C (VHC) así como contra los virus no encapsulados de la hepatitis A (VHA) y el parvovirus B19.

Se cuenta con experiencia clínica reconfortante con respecto a la ausencia de transmisión de hepatitis A o del parvovirus B19 a través de las inmunoglobulinas. Además, se asume que el contenido de anticuerpos realiza un aporte significativo a la seguridad viral. Se recomienda encarecidamente llevar un registro del nombre y del número de lote del producto cada vez que se administre Kiovig a un paciente para contar con información que relacione al paciente con el lote del producto.

Embarazo y lactancia:

No se cuenta con información suficiente sobre el uso de Kiovig en mujeres en embarazo o en madres lactantes. Se ha comprobado que los productos de IGIV administrados a las madres atraviesan la placenta, en mayor grado durante las últimas doce semanas de gestación.

El personal médico debe prestar atención a los posibles riesgos y beneficios para cada paciente de manera individual antes de formular Kiovig.

Precauciones especiales:

Se han reportado eventos trombóticos y tromboembólicos relacionados con el tratamiento con IGIV (incluida Kiovig), incluidos los siguientes:

- Infarto al miocardio
- Accidente cardiovascular
- Trombosis venosa profunda
- Embolia pulmonar
- Entre los pacientes con mayor riesgo de desarrollar eventos tromboembólicos se encuentran los pacientes que presenten:
- Antecedentes de aterosclerosis,
- Múltiples factores de riesgo cardiovascular,
- Edad avanzada,
- Disminución en el gasto cardiaco,
- Hiperviscosidad presunta o confirmada, por ej. deshidratación o paraproteínas.
- Trastornos de hipercoagulación, Períodos prolongados de inmovilización,
- Obesidad
- Diabetes mellitus,
- Trastorno trombofílico adquirido o congénito
- Antecedentes de enfermedad vascular,
- Antecedentes de eventos trombóticos o tromboembólicos

Reacciones adversas: Se han reportado casos de reacciones renales adversas severas en pacientes en tratamiento con IGIV, especialmente con productos que contienen sacarosa

Estas reacciones incluyen las siguientes:

- Necrosis tubular aguda
- Nefropatía tubular proximal

Entre los factores que incrementan el riesgo de complicaciones renales se cuentan los siguientes:

- Insuficiencia renal pre-existente
- Diabetes mellitus,
- Hipovolemia,
- Medicamentos nefrotóxicos concomitantes
- Pacientes mayores de 65 años,
- Sepsia

Paraproteïnemia.

- Se han presentado informes de casos de edema pulmonar no cardiogénico (lesión pulmonar aguda relacionada con transfusión) en pacientes a los que se ha administrado IGIV (incluida kiovig).

Se ha presentado un informe de un caso de síndrome de meningitis aséptica (SMA), el cual se presentó con relación al tratamiento con IGIV (incluido kiovig). La suspensión del tratamiento con IGIV dio como resultado la remisión del SMA durante el transcurso de varios días sin que se presentaran secuelas. El síndrome normalmente inicia dentro de varias horas hasta 2 días después del tratamiento con IGIV.

A menudo los estudios de líquido cefalorraquídeo arrojan resultados positivos indicando pleocitosis hasta en varios miles de células por mm³, predominantemente a partir de la serie granulocítica, así como elevados niveles de proteína de hasta varios cientos de mg/dL.

El síndrome de meningitis aséptica se puede presentar con mayor frecuencia cuando está asociado al tratamiento con IGIV a altas dosis (2 g/kg).

Se puede desarrollar anemia hemolítica después del tratamiento con IGIV (incluido kiovig). Los productos de IGIV pueden contener anticuerpos a grupos sanguíneos que pueden actuar como hemolisinas e inducir el recubrimiento in vivo de glóbulos rojos con inmunoglobulina, ocasionando una reacción antiglobulínica directa positiva y, en raras ocasiones, hemólisis.

Interferencia con exámenes de laboratorio:

Después de la infusión de inmunoglobulina, el aumento transitorio de los diferentes anticuerpos transferidos pasivamente a la sangre del paciente puede ocasionar resultados positivos engañosos en exámenes serológicos, por ej. hepatitis A, hepatitis B, sarampión y varicela. La transmisión pasiva de anticuerpos a antígenos eritrocíticos, por ej. A, B, D, puede interferir con algunos exámenes serológicos para la determinación de anticuerpos de glóbulos rojos, como por ej. el test de antiglobulina (test de Coombs).

Se pueden presentar hiperproteinemia e incremento en la viscosidad del suero en pacientes que estén recibiendo tratamiento con IGIV. Además, se puede presentar hiponatremia relacionada con productos de IGIV.

Clínicamente es supremamente importante distinguir la hiponatremia verdadera de una pseudohiponatremia que esté asociada con la disminución concomitante de osmolalidad sérica calculada o brecha osmolar elevada, debido a que el tratamiento enfocado en la reducción de suero sin agua en pacientes con pseudohiponatremia puede dar como resultado el agotamiento del volumen, un mayor aumento en la viscosidad sérica y una posible predisposición a eventos tromboembólicos.

Interacciones: Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción

La presencia de anticuerpos en las preparaciones de inmunoglobulina puede interferir con las respuestas de los pacientes a vacunas vivas como las vacunas contra sarampión, paperas, rubéola y varicela.

Efectos en la capacidad de conducir un vehículo y manejar máquinas

En la actualidad no se cuenta con información sobre los efectos de Kiovig en la capacidad de conducir o manejar automóviles o maquinaria pesada

Vía de administración: Intravenosa y Subcutanea

Dosificación y Grupo etario: El tratamiento reconstitutivo debe iniciarse y monitorizarse bajo la supervisión de un médico con experiencia en el tratamiento de inmunodeficiencias.

Posología

La dosis y el régimen de dosis dependen de la indicación. En el tratamiento reconstitutivo es necesario individualizarla dosis para cada paciente según la respuesta clínica y farmacocinética. Pueden emplearse los siguientes regímenes de dosificación como guía de orientación

Tratamiento reconstitutivo en Síndromes de Inmunodeficiencia Primaria

El régimen de dosificación debe conseguir un nivel mínimo (valle) de IgG (medido antes de la siguiente perfusión) por lo menos de 5 a 6 g/l. Se requieren de tres a seis meses desde el inicio de la terapia para establecer el equilibrio. La dosis inicial recomendada es de 0,4-0,8 g/kg en una única administración, seguida de, al menos, 0,2 g/kg cada tres a cuatro semanas.

La dosis requerida para conseguir un nivel mínimo (valle) de 5-6 g/l es de 0,2-0,8 g/kg/mes. El intervalo de dosis cuando se ha conseguido el estado estacionario varía de 3 a 4 semanas.

Deben medirse los niveles valle y valorarse junto con la incidencia de la infección. Para reducir la tasa de infección, puede que sea necesario aumentar la dosis y buscar niveles valle más elevados.

Hipogammaglobulinemia e infecciones bacterianas recurrentes en pacientes con leucemia linfocítica crónica en los que ha fallado el tratamiento profiláctico con antibióticos; Hipogammaglobulinemia e infecciones bacterianas recurrentes en pacientes con mieloma múltiple en fase de meseta en los que ha fallado la respuesta a la inmunización neumocócica; SIDA congénito e infecciones bacterianas recurrentes.

La dosis recomendada es de 0,2-0,4 g/kg cada tres a cuatro semanas.

Hipogammaglobulinemia en pacientes que han recibido un trasplante alogénico de células madre hematopoyéticas.

La dosis recomendada es de 0,2-0,4 g/kg cada tres a cuatro semanas. Los niveles valle deben mantenerse por encima de 5 g/l.

Trombocitopenia inmune primaria

Existen dos regímenes alternativos de tratamiento:

- 0,8-1 g/kg administrados el día uno; esta dosis puede repetirse una vez durante los 3 días siguientes.
- 0,4 g/kg administrados diariamente durante dos a cinco días. El tratamiento se puede repetir si se produce una recaída.

Síndrome de Guillain Barré

0,4 g/kg/día durante 5 días.

Enfermedad de Kawasaki

Debe administrarse 1,6-2 g/kg dividido en varias dosis durante dos a cinco días o 2,0 g/kg como dosis única. Los pacientes deben recibir tratamiento concomitante con ácido acetilsalicílico.

Neuropatía motora multifocal (NMM)

Dosis inicial: 2 g/kg administrados durante 2-5 días. Dosis de mantenimiento: 1 g/kg cada 2 a 4 semanas o 2 g/kg cada 4 a 8 semanas.

Las dosis recomendadas se resumen en la tabla 1.

Tabla 1: Indicación Terapéutica y Frecuencia de Administración

Indicación	Dosis	Frecuencia de Administración
------------	-------	------------------------------

Tratamiento reconstitutivo en inmunodeficiencia Primaria	- Dosis inicial: 0,4-0,8 g/kg - Continuación: 0,2-0,8 g/kg	Cada 3-4 semanas para obtener un nivel mínimo (valle) de IgG de al menos 5-6 g/l
Tratamiento reconstitutivo en inmunodeficiencia Secundaria	0,2-0,4 g/kg	Cada 3-4 semanas para obtener un nivel mínimo (valle) de IgG de Al menos 5-6 g/l.
SIDA congénito	0,2-0,4 g/kg	Cada 3-4 semanas
Hipogammaglobulinemia (< 4 g/l) en pacientes que han recibido un trasplante alogénico de células madre hematopoyéticas.	0,2-0,4 g/kg	Cada 3-4 semanas para obtener un nivel mínimo (valle) de IgG por encima de 5 g/l
Inmunomodulación:		
Trombocitopenia inmune primaria	0,8-1 g/kg ó 0,4 g/kg/día	El primer día, pudiéndose repetir una vez durante los tres días siguientes durante 2-5 días
Síndrome de Guillain-Barré	0,4 g/kg/día	Durante 5 días
Enfermedad de Kawasaki	1,6-2 g/kg ó 2 g/kg	En varias dosis durante 2-5 días, junto con ácido acetilsalicílico. En una dosis, junto con ácido acetilsalicílico administrado durante 2-5 días.
Neuropatía Motora Multifocal	Dosis Inicial: 2g/Kg	Durante 2-5 días

	Dosis de Mantenimiento: 1g/Kg ó 2g/Kg	Cada 2-4 semanas Cada 4-8 semanas
--	--	--

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Norma farmacológica: 18.2.0.0.N10

3.2.3.7. YERVOY® 5 mg/mL

Expediente : 20031989
 Radicado : 2016185868 / 2017121385
 Fecha : 25/08/2017
 Interesado : Bristol-Myers Squibb de Colombia S.A.

Composición: Cada mL contiene 5mg de Ipilimumab

Forma farmacéutica: Solución Inyectable

Indicaciones: Yervoy® (Ipilimumab) está indicado para el tratamiento de melanoma no resecable o metastásico

Contraindicaciones: Yervoy® está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad a ipilimumab o a cualquier otro componente de Yervoy®.

Precauciones y advertencias: Yervoy® puede producir reacciones adversas inmuno-mediadas severas y fatales, debido a la activación y proliferación de células T. Estas reacciones mediadas por inmunidad pueden comprometer cualquier sistema orgánico; sin embargo, las reacciones adversas inmuno-mediadas más comunes son: enterocolitis, hepatitis, dermatitis (incluyendo necrólisis epidérmica tóxica), neuropatía, y endocrinopatía. La mayoría de estas reacciones inmuno-mediadas se manifestaron inicialmente durante el tratamiento; sin embargo, una minoría ocurrió semanas a meses después de discontinuar Yervoy®. Descontinúe Yervoy® permanentemente e inicie tratamiento con corticosteroide sistémico a dosis alta para las reacciones inmuno-mediadas severas.

Reacciones adversas: Las reacciones adversas más frecuentes ($\geq 5\%$) que se presentaron en los pacientes que recibieron 3 mg/kg de Yervoy® fueron: fatiga, diarrea, prurito, erupción cutánea, y colitis

Interacciones: No se han realizado estudios formales de interacción medicamentosa con Yervoy®

Vía de administración: Infusión intravenosa

Dosificación y Grupo etario:

Grupo etario: Adultos

Monoterapia:

La dosis recomendada de Yervoy®, administrado como monoterapia, es 3 mg/kg administrados en forma intravenosa durante 90 minutos, cada 3 semanas, hasta un total de 4 dosis.

Combinación:

La dosis recomendada de Yervoy®, administrado en combinación con nivolumab es la siguiente: Administrar nivolumab 1 mg/kg en forma de infusión intravenosa durante 60 minutos, seguida por Yervoy el mismo día, cada 3 semanas por 4 dosis. La dosis subsiguiente como monoterapia recomendada de nivolumab, es de 3 mg/kg en forma de infusión intravenosa durante 60 minutos cada 2 semanas, hasta la aparición de progresión de la enfermedad o de una toxicidad inaceptable. Leer la Información Completa sobre Prescripción para nivolumab antes de iniciar tratamiento.

Condición de venta: Venta con fórmula médica.

Historial comercial: Actualmente el producto se está comercializando en Argentina, Australia, Austria, Bahrén, Bélgica, Brasil, Bulgaria, Canadá, Chile, Colombia, Chipre, República Checa, Dinamarca, Finlandia, Francia, Alemania, Grecia, Hong Kong, Hungría, Islandia, Irlanda, Israel, Italia, Japón, Corea, Kuwait, Lebanon, Luxemburgo, Macao, Malta, México, Países Bajos, Nueva Zelanda, Noruega, Omán, Perú, Polonia, Portugal, Qatar, Rumania, Rusia, Arabia Saudita, Singapur, República Eslovaca, Eslovenia, Suráfrica, España, Suecia, Suiza, Taiwán, Tailandia, Turquía, Emiratos Árabes Unidos, Reino Unido, Estados Unidos, Venezuela

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2017006360, emitido mediante Acta No. 08 de 2017, numeral 3.1.3.6 con el fin de continuar con el proceso de aprobación de los siguientes puntos y la renovación de Registro Sanitarios para el producto de la referencia.

- Evaluación farmacológica
- Inserto allegado mediante radicado No. 2016185868
- Información para prescribir allegada mediante radicado No. 2016185868

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, y dado que el interesado presenta respuesta satisfactoria al concepto emitido mediante Acta No. 08 de 2017, numeral 3.1.3.6 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 5 mg de Ipilimumab

Forma farmacéutica: Solución Inyectable

Indicaciones: Yervoy® (Ipilimumab) está indicado para el tratamiento de melanoma no resecable o metastásico

Contraindicaciones: Yervoy® está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad a ipilimumab o a cualquier otro componente de Yervoy®.

Precauciones y advertencias: Yervoy® puede producir reacciones adversas inmuno-mediadas severas y fatales, debido a la activación y proliferación de células T. Estas reacciones mediadas por inmunidad pueden comprometer cualquier sistema orgánico; sin embargo, las reacciones adversas inmuno-mediadas más comunes son: enterocolitis, hepatitis, dermatitis (incluyendo necrólisis epidérmica tóxica), neuropatía, y endocrinopatía. La mayoría de estas reacciones inmuno-mediadas se manifestaron inicialmente durante el tratamiento; sin embargo, una minoría ocurrió semanas a meses después de discontinuar Yervoy®. Descontinúe Yervoy® permanentemente e inicie

tratamiento con corticosteroide sistémico a dosis alta para las reacciones inmuno-mediadas severas.

Reacciones adversas: Las reacciones adversas más frecuentes ($\geq 5\%$) que se presentaron en los pacientes que recibieron 3 mg/kg de Yervoy® fueron: fatiga, diarrea, prurito, erupción cutánea, y colitis

Interacciones: No se han realizado estudios formales de interacción medicamentosa con Yervoy®

Vía de administración: Infusión intravenosa

Dosificación y Grupo etario:

Grupo etario: Adultos

Monoterapia:

La dosis recomendada de Yervoy®, administrado como monoterapia, es 3 mg/kg administrados en forma intravenosa durante 90 minutos, cada 3 semanas, hasta un total de 4 dosis.

Combinación:

La dosis recomendada de Yervoy®, administrado en combinación con nivolumab es la siguiente: Administrar nivolumab 1 mg/kg en forma de infusión intravenosa durante 60 minutos, seguida por Yervoy el mismo día, cada 3 semanas por 4 dosis. La dosis subsiguiente como monoterapia recomendada de nivolumab, es de 3 mg/kg en forma de infusión intravenosa durante 60 minutos cada 2 semanas, hasta la aparición de progresión de la enfermedad o de una toxicidad inaceptable. Leer la Información Completa sobre Prescripción para nivolumab antes de iniciar tratamiento.

Condición de venta: Venta con fórmula médica.

Norma farmacológica: 6.0.0.0.N10

Adicionalmente, la Sala recomienda aprobar el inserto allegado mediante radicado No. 2016185868 y la información para prescribir allegada mediante radicado No. 2016185868

3.2.3.8. LACTEOL FORT 170MG CAPSULAS

Expediente : 19959454
Radicado : 2016168798 / 2017124989
Fecha : 31/08/2017
Interesado : Laboratorios Biopas S.A

Composición: Cada capsulas contiene 5 billones de lactobacillus acidophilus lb lacteol strain y 80mg de medio de cultivo fermentado (neutralizado) equivalente a 170mg.

Forma farmacéutica: Capsulas

Indicaciones: Disbacteriosis Intestinal

Indicaciones: Coadyuvante en el manejo de la diarrea secundaria a alteración de flora intestinal inducida por antibióticos

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al medicamento o a cualquiera los excipientes.

Precauciones y advertencias:

Advertencias especiales

- Si la diarrea persiste después de 2 días de tratamiento, el curso de la acción debe ser reevaluado y la necesidad de rehidratación por vía oral o por vía intravenosa debe ser considerada.
- Este medicamento contiene lactosa. Su uso no se recomienda en pacientes con intolerancia a la galactosa, déficit de lactasa de Lapp o síndrome de malabsorción glucosa-galactosa (enfermedades hereditarias raras).
- Los pacientes con antecedentes de alergia a las proteínas de la leche de vaca no deben tomar Lacteol 170 mg cápsula.
- Debido al riesgo de dificultad para tragar, no utilice cápsulas en niños menores de 6 años.

Precauciones de uso

El paciente debe ser informado de la necesidad de:

- rehidratarse tomando muchos fluidos que contengan azúcar y sal, con el fin de compensar los fluidos perdidos debidos a la diarrea (los adultos deben tomar aproximadamente 2 litros de agua al día).
- alimentarse durante la diarrea:
 - o evitando ciertos alimentos, especialmente vegetales crudos, frutas, vegetales verdes, alimentos picantes así como alimentos y bebidas helados.
 - o prefiriendo la carne asada y el arroz

Fertilidad, embarazo y lactancia

No existen datos fiables de teratogenicidad en el animal.

En clínica, hasta la fecha, no se ha notado ningún particular efecto de malformación o de toxicidad fetal, sin embargo, el seguimiento de embarazos expuestos a este medicamento no es suficiente para excluir todos los riesgos. En consecuencia, para mayor seguridad, es preferible no utilizar este medicamento durante el embarazo.

Efectos en la capacidad para conducir vehículos y usar máquinas

Lacteol no tiene influencia o esta es despreciable, sobre la capacidad para conducir vehículos y usar máquinas

Reacciones adversas:

Efectos indeseables

Desde la comercialización de Lacteol, se han reportado los siguientes efectos indeseables con frecuencia desconocida, (no se puede estimar a partir de los datos disponibles), y se enumeran a continuación por clase de órgano:

Trastornos del sistema inmune: Hipersensibilidad

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: Urticaria y eritema nodoso

Interacciones: Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

No se han realizado estudios de interacción

Vía de administración: Vía oral.

Dosificación y Grupo etario: Posología y forma de administración

Para administración oral

Solo para adultos y niños mayores de 6 años:

La dosis es de 2 a 4 cápsulas diarias, dependiendo de la gravedad de los síntomas.

La dosis puede ser aumentada a 6 capsulas el primer día de tratamiento

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Historial comercial:

País	Fecha de aprobación
Bélgica	20-Feb-1995
Francia	02-May-1978
Luxemburgo	05-Jul-1979

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2017009069, emitido mediante Acta No. 05 de 2017, numeral 3.1.3.5, con e fin de continuar con el proceso de aprobación de los siguientes puntos y la renovación de Registro Sanitarios para el producto de la referencia.

- Evaluación farmacológica
- Inserto versión 2017
- Información para prescribir versión 2017

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, y dado que el interesado presenta respuesta satisfactoria al concepto emitido mediante Acta No. 05 de 2017 numeral 3.1.3.5., la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda continuar con el proceso de renovación del Registro Sanitario para el producto de la referencia, teniendo en cuenta que la información permite concluir que no se han presentado cambios que modifiquen el balance riesgo/beneficio del producto de la referencia, con la siguiente información:

Composición: Cada capsulas contiene 5 billones de lactobacillus acidophilus lb lacteol strain y 80mg de medio de cultivo fermentado (neutralizado) equivalente a 170mg.

Excipientes: Ácido silícico, Talco, Estearato de Magnesio, Lactosa Anhidra

Forma farmacéutica: Capsulas

Indicaciones: Disbacteriosis Intestinal

Indicaciones: Coadyuvante en el manejo de la diarrea secundaria a alteración de flora intestinal inducida por antibióticos

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al medicamento o a cualquiera los excipientes.

Precauciones y advertencias:

Advertencias especiales

- Si la diarrea persiste después de 2 días de tratamiento, el curso de la acción debe ser reevaluado y la necesidad de rehidratación por vía oral o por vía intravenosa debe ser considerada.
- Este medicamento contiene lactosa. Su uso no se recomienda en pacientes con intolerancia a la galactosa, déficit de lactasa de Lapp o síndrome de malabsorción glucosa-galactosa (enfermedades hereditarias raras).
- Los pacientes con antecedentes de alergia a las proteínas de la leche de vaca no deben tomar Lacteol 170 mg cápsula.
- Debido al riesgo de dificultad para tragar, no utilice cápsulas en niños menores de 6 años.

Precauciones de uso

El paciente debe ser informado de la necesidad de:

- rehidratarse tomando muchos fluidos que contengan azúcar y sal, con el fin de compensar los fluidos perdidos debidos a la diarrea (los adultos deben tomar aproximadamente 2 litros de agua al día).
- alimentarse durante la diarrea:
 - o evitando ciertos alimentos, especialmente vegetales crudos, frutas, vegetales verdes, alimentos picantes así como alimentos y bebidas helados.
 - o prefiriendo la carne asada y el arroz

Fertilidad, embarazo y lactancia

No existen datos fiables de teratogenicidad en el animal.

En clínica, hasta la fecha, no se ha notado ningún particular efecto de malformación o de toxicidad fetal, sin embargo, el seguimiento de embarazos expuestos a este medicamento no es suficiente para excluir todos los riesgos. En consecuencia, para mayor seguridad, es preferible no utilizar este medicamento durante el embarazo.

Efectos en la capacidad para conducir vehículos y usar máquinas

Lacteol no tiene influencia o esta es despreciable, sobre la capacidad para conducir vehículos y usar máquinas

Reacciones adversas:

Efectos indeseables

Desde la comercialización de Lacteol, se han reportado los siguientes efectos indeseables con frecuencia desconocida, (no se puede estimar a partir de los datos disponibles), y se enumeran a continuación por clase de órgano:

Trastornos del sistema inmune: Hipersensibilidad

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: Urticaria y eritema nodoso

Interacciones: Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

No se han realizado estudios de interacción

Vía de administración: Vía oral.

Dosificación y Grupo etario: Posología y forma de administración

Para administración oral

Solo para adultos y niños mayores de 6 años:

La dosis es de 2 a 4 cápsulas diarias, dependiendo de la gravedad de los síntomas.

La dosis puede ser aumentada a 6 capsulas el primer día de tratamiento

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Norma farmacológica: 8.1.13.0.N10

Adicionalmente, la Sala recomienda aprobar el inserto versión 2017 y la información para prescribir versión 2017

3.2.3.9. INSULEX® N

Expediente : 20021159
Radicado : 2017025368 / 2017131617
Fecha : 13/09/2017
Interesado : Pisa Farmaceutica de Colombia S.A.
Fabricante : Laboratorios pisa S.A. de C.V

Composición: Cada mL contiene 100 UI de Insulina Humana Isofana (Adn Recombinante)

Forma farmacéutica: Solución Inyectable

Indicaciones: Está indicado para mejorar el control glicémico en adultos (> 18 años de edad) con diabetes mellitus

Contraindicaciones: La hipoglucemia es uno de los eventos adversos más frecuentes

Observados con el uso de cualquier tipo de insulina, incluyendo la Insulina humana. Esto puede ocurrir debido a las siguientes causas.o el uso de demasiada insulina.o comidas perdidas / retrasadas.o infecciones o enfermedades interrecurrentes.o

Realizar ejercicios rigurosos.enfermedades de las glándulas suprarrenales, la apófisis o tiroides o la progresión de enfermedad renal o hepática también pueda dar lugar a la hipoglucemia. La administración concomitante con otros fármacos que reduce la glucosa sanguínea como los hipoglucemiantes orales, salicilatos (por ej, aspirina) sulfamidas y ciertos antidepresivos puede conducir a la hipoglucemia. El consumo concomitante con bebidas lcohólicas también puede dar lugar a la hipoglucemia. Los síntomas de la hipoglucemia moderada leve puede ocurrir de forma repentina y puede incluir: sudoración, mareo, palpitaciones, temblores, hambre, inquietud, sensación de hormigueo en las manos, pies, labios y lengua; mareos, incapacidad para concentrarse, dolor de cabeza, somnolencia, alteraciones del sueño, ansiedad, visión borrosa; discurso incoherente; estado de ánimo depresivo; irritabilidad; anormal comportamiento, de movimiento inestable, cambios de personalidad.

Los signos de hipoglucemia severa

Pueden incluir: la desorientación, Inconciencia, convulsiones y muerte.

Por lo tanto, es importante que la asistencia se obtenga inmediatamente.

Los primeros síntomas de alarma de hipoglucemia pueden ser diferentes o menos pronunciados bajo ciertas condiciones, tales como diabetes de larga duración, neuropatía diabética, la administración concomitante de medicamentos como los betabloqueadores,

El cambio en la preparación de insulina o el control intensificado (3 o más inyecciones de insulina diarias) de la diabetes. El empleo de preparados de insulínica debe reducir al mínimo la incidencia de efectos asociados con el uso de insulina de origen animal. Usos

Pedriátricos: debido a la limitada experiencia la eficacia y seguridad de insulínica debe ser evitado en pacientes menores de 18 años

Precauciones y advertencias: La insulina humana de origen recombinante es idéntica a la producida en el hombre, lo que la hace diferente a las insulinas de origen animal. Todo cambio de insulina en cuanto a su tipo u origen deberá ser indicado y supervisado por el médico, pues en estos casos puede hacerse necesario un ajuste en la dosis o frecuencia de aplicación

Reacciones adversas: Los efectos adversos que pueden presentarse, aunque en forma aislada son: alergia local, lipodistrofia, resistencia a la insulina y reacciones de hipersensibilidad.

Interacciones:

Medicamentos tales como los anticonceptivos orales, corticoesteroides o terapia sustitutiva tiroidea pueden aumentar los requerimientos de insulina.

Puede llegar a requerirse una disminución en la dosis de insulina cuando el paciente recibe medicamentos como hipoglucemiantes orales, Salicilatos, antibióticos del tipo de las sulfamidas, bloqueadores beta adrenérgicos y algunos antidepresivos

Vía de administración: Subcutánea, intramuscular

Dosificación y Grupo etario: Se determina la dosis de acuerdo a los requerimientos del paciente

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Historial comercial: No informa

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2017009419, emitido mediante Acta No. 12 de 2017, numeral 3.1.3.3, con el fin de continuar con el proceso de aprobación de la evaluación farmacológica y la renovación de Registro Sanitarios para el producto de la referencia.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, y dado que el interesado presenta respuesta satisfactoria al concepto emitido mediante Acta No. 12 de 2017, numeral 3.1.3.3., la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda continuar con el proceso de renovación del Registro Sanitario para el producto de la referencia, teniendo en cuenta que la información permite concluir que no se han presentado cambios que modifiquen el balance riesgo/beneficio del producto de la referencia, con la siguiente información:

Composición: Cada mL contiene 100 UI de Insulina Humana Isofana (Adn Recombinante)

Forma farmacéutica: Solución Inyectable

Indicaciones: Está indicado para mejorar el control glicémico en adultos (> 18 años de edad) con diabetes mellitus

Contraindicaciones: La hipoglucemia es uno de los eventos adversos más frecuentes

Observados con el uso de cualquier tipo de insulina, incluyendo la Insulina humana. Esto puede ocurrir debido a las siguientes causas:
o el uso de demasiada insulina.
o comidas perdidas / retrasadas.
o infecciones o enfermedades interrecurrentes.
Realizar ejercicios rigurosos.
enfermedades de las glándulas suprarrenales, la apófisis o tiroides o la progresión de enfermedad renal o hepática también pueda dar lugar a la hipoglucemia. La administración concomitante con

otros fármacos que reduce la glucosa sanguínea como los hipoglucemiantes orales, salicilatos (por ej, aspirina) sulfamidas y ciertos antidepresivos puede conducir a la hipoglucemia. El consumo concomitante con bebidas lcohólicas también puede dar lugar a la hipoglucemia. Los síntomas de la hipoglucemia moderada leve puede ocurrir de forma repentina y puede incluir: sudoración, mareo, palpitaciones, temblores, hambre, inquietud, sensación de hormigueo en las manos, pies, labios y lengua; mareos, incapacidad para concentrarse, dolor de cabeza, somnolencia, alteraciones del sueño, ansiedad, visión borrosa; discurso incoherente; estado de ánimo depresivo; irritabilidad; anormal comportamiento, de movimiento inestable, cambios de personalidad.

Los signos de hipoglucemia severa

Pueden incluir: la desorientación, Inconciencia, convulsiones y muerte.

Por lo tanto, es importante que la asistencia se obtenga inmediatamente.

Los primeros síntomas de alarma de hipoglucemia pueden se diferentes o menos pronunciados bajo ciertas condiciones, tales como diabetes de larga duración, neuropatía diabética, la administración concomitante de medicamentos como los betabloqueadores,

El cambio en la preparación de insulina o el control intensificado (3 o más inyecciones de insulina diarias) de la diabetes. El empleo de preparados de insugen-n debe reducir al mínimo la incidencia de efectos asociados con el uso de insulina de origen animal. Usos

Pediátricos: debido a la limitada experiencia la eficacia y seguridad de insugen-n debe ser evitado en pacientes menores de 18 años

Precauciones y advertencias: La insulina humana de origen recombinante es idéntica a la producida en el hombre, lo que la hace diferente a las insulinas de origen animal. Todo cambio de insulina en cuanto a su tipo u origen deberá ser indicado y supervisado por el médico, pues en estos casos puede hacerse necesario un ajuste en la dosis o frecuencia de aplicación

Reacciones adversas: Los efectos adversos que pueden presentarse, aunque en forma aislada son: alergia local, lipodistrofia, resistencia a l insulina y reacciones de hipersensibilidad.

Interacciones:

Medicamentos tales como los anticonceptivosorales, corticoesteroides o terapia sustitutiva tiroidea pueden aumentar los requerimientos de insulina.

Puede llegar a requerirse una disminución en la dosis de insulina cuando el paciente recibe medicamentos como hipoglucemiantes orales, Salicilatos, antibióticos del tipo delas sulfamidas, bloqueadores beta adrenérgicos y algunos antidepresivos

Vía de administración: Subcutánea, intramuscular

Dosificación y Grupo etario: Se determina la dosis de acuerdo a los requerimientos del paciente

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Norma farmacológica: 8.2.3.0.N10

3.2.3.10. FLEXBUMIN 20% ALBUMINA (HUMANA), USP SOLUCION AL 20%

Expediente : 19968918
Radicado : 2017003989 / 2017131247
Fecha : 12/09/2017
Interesado : Baxalta Colombia S.A.S

Composición: Cada 10 mL contiene 20g de Albúmina humana

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones: Hipovolemia, Hipoalbuminemia, Quemaduras, Síndrome de dificultad respiratoria, dificultad respiratoria aguda, nefrosis, antes o después de cirugía de derivación cardiopulmonar, enfermedad neolítica neonatal.

Contraindicaciones: Un historial de reacciones alérgicas a la albúmina y a cualquiera de los excipientes es una contraindicación específica del uso de este producto.

Flexbumin 20%

También está contraindicado en el caso de pacientes con anemia grave y pacientes con insuficiencia cardíaca.

Flexbumin 20% no debe diluirse con agua estéril para inyección, porque puede causar hemólisis en los receptores. Existe un riesgo de posible hemólisis fulminante e insuficiencia renal aguda por el uso inadecuado de agua estéril para inyección como diluyente de albúmina (humana). Los diluyentes aceptados incluyen cloruro de sodio al 0,9% o dextrosa al 5% en agua.

Precauciones y advertencias:

Precauciones

Hemodinámica

Flexbumin 20% no se debe administrar sin el estricto control hemodinámico. Se deben buscar indicios de insuficiencia cardíaca o respiratoria, insuficiencia renal o aumento de la presión endocraneal.

Hipervolemia/Hemodilución

Flexbumin 20% se debe usar con precaución en afecciones donde la hipervolemia y sus consecuencias, o la hemodilución puedan representar un riesgo especial para el paciente. Los ejemplos pueden incluir, entre otras afecciones: insuficiencia cardíaca descompensada, hipertensión vanees esofágicas, edema pulmonar, diátesis hemorrágica, anemia grave, insuficiencia renal.

Flexbumin 20% debe administrarse por vía intravenosa. La velocidad de administración debe adaptarse de acuerdo con la concentración de la solución y las mediciones hemodinámicas del paciente y no debe superar la velocidad de 1 ml/min en pacientes con volumen sanguíneo normal. Una velocidad de administración más rápida podría provocar una sobrecarga circulatoria y edema pulmonar. 11 Ante los primeros signos clínicos de sobrecarga cardiovascular (cefalea, disnea, congestión de la vena yugular, un aumento en la presión arterial, elevación de la presión venosa central y edema pulmonar, debe detenerse la infusión de inmediato.

Presión arterial

Un aumento en la presión arterial luego de una infusión de albúmina al 20% en el paciente lesionado o en el paciente en postoperatorio necesita de un control cuidadoso para detectar y tratar vasos sanguíneos lesionados que pueden no haber sangrado con una presión arterial baja.

Embarazo: categoría C

No se han realizado estudios de reproducción animal con FLEXBUMIN 20%. Se desconoce si Flexbumin 20% puede causar daño al feto si se administra a una mujer embarazada o si puede afectar la capacidad reproductiva. Los médicos deben analizar cuidadosamente los beneficios y riesgos potenciales para cada paciente en específico antes de prescribir Flexbumin 20%. Flexbumin 20% sólo debe administrarse a una mujer embarazada si es estrictamente necesario.

Lactancia

No se conoce si Flexbumin 20% es excretado en la leche materna. Ya que muchos medicamentos son excretados en la leche materna, se debe tener precaución cuando se administre Flexbumin 20% a una mujer en periodo de lactancia.

Uso pediátrico

Se ha demostrado la seguridad del uso de las soluciones de albúmina en niños siempre que se proporcione la dosis adecuada según el peso corporal; sin embargo, no se ha evaluado la seguridad de Flexbumin 20% en pacientes pediátricos.

Grandes volúmenes

Si deben reemplazarse volúmenes relativamente grandes, es necesario realizar controles de coagulación y de hematocritos. Se deben tomar precauciones para asegurar la sustitución adecuada de otros constituyentes sanguíneos (factores de coagulación, electrolitos, plaquetas y eritrocitos). Se debe realizar el control hemodinámico correspondiente.

Estado de electrolitos

Cuando se administra Flexbumin 20%, debe controlarse el estado de electrolitos del paciente y asegurar las medidas adecuadas para restaurar o mantener el equilibrio electrolítico.

Reacciones adversas:

Reacciones adversas en ensayos clínicos

No existen datos disponibles sobre reacciones adversas en ensayos clínicos llevados a cabo con Flexbumin 20%.

Reacciones adversas informadas después de la comercialización

Se han informado las siguientes reacciones adversas después de la comercialización del producto. Estas reacciones se enumeran en el Sistema de Clasificación de Órganos (SOC) de MedDRA y luego, por término preferido en orden de gravedad.

Trastornos del sistema inmunitario: choque anafiláctico, reacciones anafilácticas, hipersensibilidad/reacciones alérgicas
Trastornos del sistema nervioso: cefalea, disgeusia
Trastornos cardíacos: taquicardia, fibrilación atrial, infarto del miocardio
Trastornos vasculares: hipotensión, rubefacción
Trastornos respiratorios, torácicos
Y del mediastino: disnea, edema pulmonar
Trastornos gastrointestinales: vómitos, náusea
Trastornos dérmicos o de tejidos subcutáneos: urticaria, sarpullido, prurito
Trastornos generales y afecciones en el lugar de Administración: pirexia, escalofríos

Interacciones: No se han realizado estudios de interacción con Flexbumin 20%.

Vía de administración: Intravenosa

Dosificación y Grupo etario:

Dosis recomendadas

1. Choque hipovolémico

La dosis de Flexbumin 20% debe adecuarse a cada individuo. En líneas generales, el tratamiento inicial debe estar dentro del rango de 125 a 250 mL para adultos y de 3 a 6 mL por kg de peso para niños. Si la respuesta no es adecuada, se puede repetir la dosis entre •15 y 30 minutos después. En Aquellos pacientes con déficits importantes de volumen de plasma, el reemplazo de albúmina se administra mejor en forma de albúmina (humana) al 5%.

Luego de la administración de albúmina adicional o si ha ocurrido una hemorragia, se producirá hemodilución y anemia relativa. Esta afección debe controlarse mediante la administración complementaria de glóbulos rojos compatibles o sangre compatible.

2. Quemaduras

No se ha establecido el régimen terapéutico óptimo de la administración de soluciones coloides y cristaloides después de quemaduras extensas. Cuando se administra Flexbumin 20% después de las primeras 24 horas de ocurrida la quemadura, se debe determinar la dosis de acuerdo con el estado del paciente y la respuesta al tratamiento.

3. Hipoalbuminemia

Por lo general, la hipoalbuminemia está acompañada por una deficiencia de albúmina extravascular oculta de igual magnitud. Al determinar la cantidad de albúmina necesaria para revertir la hipoalbuminemia, se debe considerar el déficit total de albúmina en el cuerpo. Cuando se utiliza la concentración de albúmina sérica del paciente para estimar el déficit, se debe calcular que el compartimiento de albúmina corporal es 80 a 100 mL por kg de peso corporal.

La dosis diaria no debe superar los 2 g de albúmina por kilogramo de peso corporal.

4. Enfermedad hemolítica del recién nacido se puede administrar Flexbumin 20% antes o durante la transfusión de intercambio en una dosis de 1 g por kilogramo de peso corporal.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Historial Comercial: Flexbumin fue aprobado en EEUU desde el 11 Oct 2005 y tiene Licencia actualmente en 57 países.

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2017009415, emitido mediante Acta No. 08 de 2017, numeral 3.1.3.4., con el fin de continuar con el proceso de aprobación de los siguientes puntos y la renovación de Registro Sanitarios para el producto de la referencia.

- Evaluación Farmacológica
- Información para prescribir allegada mediante radicado No. 2017003989

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, y dado que el interesado presenta respuesta satisfactoria al concepto emitido mediante Acta No. 08 de 2017, numeral 3.1.3.4., la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda continuar con el proceso de renovación del Registro Sanitario para el producto de la referencia, teniendo en cuenta que la información permite concluir que no se han presentado cambios que modifiquen el balance riesgo/beneficio del producto de la referencia, únicamente con la siguiente información:

Composición: Cada 10 mL contiene 20g de Albúmina humana

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones: Hipovolemia, Hipoalbuminemia, Quemaduras, Síndrome de dificultad respiratoria, dificultad respiratoria aguda, nefrosis, antes o después de cirugía de derivación cardiopulmonar, enfermedad hemolítica neonatal.

Contraindicaciones: Un historial de reacciones alérgicas a la albúmina y a cualquiera de los excipientes es una contraindicación específica del uso de este producto.

Flexbumin 20%

También está contraindicado en el caso de pacientes con anemia grave y pacientes con insuficiencia cardíaca.

Flexbumin 20% no debe diluirse con agua estéril para inyección, porque puede causar hemólisis en los receptores. Existe un riesgo de posible hemólisis fulminante e insuficiencia renal aguda por el uso inadecuado de agua estéril para inyección como diluyente de albúmina (humana). Los diluyentes aceptados incluyen cloruro de sodio al 0,9% o dextrosa al 5% en agua.

Precauciones y advertencias:

Precauciones

Hemodinámica

Flexbumin 20% no se debe administrar sin el estricto control hemodinámico. Se deben buscar indicios de insuficiencia cardíaca o respiratoria, insuficiencia renal o aumento de la presión endocraneal.

Hipervolemia/Hemodilución

Flexbumin 20% se debe usar con precaución en afecciones donde la hipervolemia y sus consecuencias, o la hemodilución puedan representar un riesgo especial para el paciente. Los ejemplos pueden incluir, entre otras afecciones: insuficiencia cardíaca descompensada, hipertensión vanees esofágicas, edema pulmonar, diátesis hemorrágica, anemia grave, insuficiencia renal.

Flexbumin 20% debe administrarse por vía intravenosa. La velocidad de administración debe adaptarse de acuerdo con la concentración de la solución y las mediciones hemodinámicas del paciente y no debe superar la velocidad de 1 ml/min en pacientes con volumen sanguíneo normal. Una velocidad de administración más rápida podría provocar una sobrecarga circulatoria y edema pulmonar. 11 Ante los primeros signos clínicos de sobrecarga cardiovascular (cefalea, disnea, congestión de la vena yugular, un aumento en la presión arterial, elevación de la presión venosa central y edema pulmonar, debe detenerse la infusión de inmediato.

Presión arterial

Un aumento en la presión arterial luego de una infusión de albúmina al 20% en el paciente lesionado o en el paciente en postoperatorio necesita de un control cuidadoso para detectar y tratar vasos sanguíneos lesionados que pueden no haber sangrado con una presión arterial baja.

Embarazo: categoría C

No se han realizado estudios de reproducción animal con FLEXBUMIN 20%. Se desconoce si Flexbumin 20% puede causar daño al feto si se administra a una mujer embarazada o si puede afectar la capacidad reproductiva. Los médicos deben analizar cuidadosamente los beneficios y riesgos potenciales para cada paciente en específico antes de prescribir Flexbumin 20%. Flexbumin 20% sólo debe administrarse a una mujer embarazada si es estrictamente necesario.

Lactancia

No se conoce si Flexbumin 20% es excretado en la leche materna. Ya que muchos medicamentos son excretados en la leche materna, se debe tener precaución cuando se administre Flexbumin 20% a una mujer en periodo de lactancia.

Uso pediátrico

Se ha demostrado la seguridad del uso de las soluciones de albúmina en niños siempre que se proporcione la dosis adecuada según el peso corporal; sin embargo, no se ha evaluado la seguridad de Flexbumin 20% en pacientes pediátricos.

Grandes volúmenes

Si deben reemplazarse volúmenes relativamente grandes, es necesario realizar controles de coagulación y de hematocritos. Se deben tomar

precauciones para asegurar la sustitución adecuada de otros constituyentes sanguíneos (factores de coagulación, electrolitos, plaquetas y eritrocitos). Se debe realizar el control hemodinámico correspondiente.

Estado de electrolitos

Cuando se administra Flexbumin 20%, debe controlarse el estado de electrolitos del paciente y asegurar las medidas adecuadas para restaurar o mantener el equilibrio electrolítico.

Reacciones adversas:

Reacciones adversas en ensayos clínicos

No existen datos disponibles sobre reacciones adversas en ensayos clínicos llevados a cabo con Flexbumin 20%.

Reacciones adversas informadas después de la comercialización

Se han informado las siguientes reacciones adversas después de la comercialización del producto. Estas reacciones se enumeran en el Sistema de Clasificación de Órganos (SOC) de MedDRA y luego, por término preferido en orden de gravedad.

Trastornos del sistema inmunitario: choque anafiláctico, reacciones anafilácticas, hipersensibilidad/reacciones alérgicas

Trastornos del sistema nervioso: cefalea, disgeusia

Trastornos cardíacos: taquicardia, fibrilación atrial, infarto del miocardio

Trastornos vasculares: hipotensión, rubefacción

Trastornos respiratorios, torácicos

Y del mediastino: disnea, edema pulmonar

Trastornos gastrointestinales: vómitos, náusea

Trastornos dérmicos o de tejidos subcutáneos: urticaria, sarpullido, prurito

Trastornos generales y afecciones en el lugar de Administración: pirexia, escalofríos

Interacciones: No se han realizado estudios de interacción con Flexbumin 20%.

Vía de administración: Intravenosa

Dosificación y Grupo etario:

Dosis recomendadas

1. Choque hipovolémico

La dosis de Flexbumin 20% debe adecuarse a cada individuo. En líneas generales, el tratamiento inicial debe estar dentro del rango de 125 a 250 mL para adultos y de 3 a 6 mL por kg de peso para niños. Si la respuesta no es adecuada, se puede repetir la dosis entre 15 y 30 minutos después. En Aquellos pacientes con déficits importantes de volumen de plasma, el reemplazo de albúmina se administra mejor en forma de albúmina (humana) al 5%.

Luego de la administración de albúmina adicional o si ha ocurrido una hemorragia, se producirá hemodilución y anemia relativa. Esta afección debe controlarse mediante la administración complementaria de glóbulos rojos compatibles o sangre compatible.

2. Quemaduras

No se ha establecido el régimen terapéutico óptimo de la administración de soluciones coloides y cristaloides después de quemaduras extensas. Cuando se administra Flexbumin 20% después de las primeras 24 horas de ocurrida la quemadura, se debe determinar la dosis de acuerdo con el estado del paciente y la respuesta al tratamiento.

3. Hipoalbuminemia

Por lo general, la hipoalbuminemia está acompañada por una deficiencia de albúmina extravascular oculta de igual magnitud. Al determinar la cantidad de albúmina necesaria para revertir la hipoalbuminemia, se debe considerar el déficit total de albúmina en el cuerpo. Cuando se utiliza la concentración de albúmina sérica del paciente para estimar el déficit, se debe calcular que el compartimiento de albúmina corporal es 80 a 100 mL por kg de peso corporal.

La dosis diaria no debe superar los 2 g de albúmina por kilogramo de peso corporal.

4. Enfermedad hemolítica del recién nacido se puede administrar Flexbumin 20% antes o durante la transfusión de intercambio en una dosis de 1 g por kilogramo de peso corporal.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Norma farmacológica: 17.5.0.0.N10

Adicionalmente, la Sala recomienda negar la información para prescribir puesto que no se ajusta a las indicaciones aprobadas en el presente concepto.

3.2.3.11. EYLIA® SOLUCIÓN PARA INYECCIÓN INTRAVÍTREA

Expediente : 20039080
Radicado : 2017035751 / 2017119554
Fecha : 22/08/2017
Interesado : Bayer S.A.
Fabricante : Regeneron Pharmaceuticals, INC

Composición: Un mL de solución para inyección contiene 40 mg de Aflibercept.

Forma farmacéutica: Solución para inyección

Indicaciones: Eylia® está indicado para el tratamiento de

- ☐ Degeneración macular asociada a la edad neovascular (húmeda) (DMAE húmeda)
- ☐ Edema macular secundario a la oclusión de la vena central de la retina (OVCR)
- ☐ Edema macular secundario a la oclusión de rama de la vena de la retina (ORVR)
- ☐ Edema macular diabético (EMD)
- ☐ Neovascularización coroidea miópica (NVC miópica)

Contraindicaciones:

- ☐ Infección ocular o periocular
- ☐ Inflamación intraocular activa severa
- ☐ Hipersensibilidad conocida a aflibercept o a alguno de sus excipientes

Precauciones y Advertencias: Endoftalmitis

Las inyecciones intravítreas, incluyendo las de Eylia®, se han asociado a endoftalmitis. Siempre que se administre Eylia® se debe emplear una técnica de inyección aséptica adecuada. Se debe instruir a los pacientes para que informen inmediatamente cualquier síntoma sugestivo de endoftalmitis y deben tratarse adecuadamente.

Aumento de la presión intraocular

Se han observado aumentos de la presión intraocular en los 60 minutos siguientes a una inyección intravítrea, incluida Eyllia®. Se ha de tener precaución especial en los pacientes con glaucoma mal controlado. Por lo tanto, en todos los casos se deberá realizar un seguimiento y tratar adecuadamente tanto la presión intraocular como la perfusión de la cabeza del nervio óptico.

Reacciones Adversas: Lista tabulada de reacciones adversas

Los datos de seguridad descritos a continuación incluyen todas las reacciones adversas de los ocho estudios de fase III con una posibilidad razonable de causalidad con el procedimiento de inyección o con el medicamento.

Las reacciones adversas se listan con un sistema de clasificación de órganos y frecuencia usando el siguiente criterio:

Muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1,000$ a $< 1/100$), muy poco frecuentes ($\square \square 1/10,000$ a $< 1/1,000$)

En cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas al fármaco se presentan en orden decreciente de seriedad.

Tabla 1: Todas las reacciones adversas emergentes del tratamiento informadas en pacientes de estudios de fase III.

Clase de órgano o sistema	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Muy poco frecuentes
Trastornos del sistema inmunológico			Hipersensibilidad***	
Trastornos oculares	Hemorragia conjuntival, Dolor ocular	Desgarro del epitelio pigmentario retiniano*, Desprendimiento del epitelio pigmentario de la retina, Catarata, Catarata cortical, Catarata nuclear, Catarata subcapsular, Erosión corneal, Abrasión corneal, Aumento de la presión intraocular, Visión borrosa, Moscas volantes, Desprendimiento vítreo, Dolor en el lugar de la inyección, Sensación de cuerpo extraño en los ojos, Aumento del lagrimeo, Edema palpebral, Hemorragia en el lugar de la inyección, Queratitis punteada, Hiperemia conjuntival, Hiperemia ocular	Endoftalmitis**, Desprendimiento retiniano, Desgarro retiniano, Uveítis, Iritis, Iridociclitis, Opacidades lenticulares, Defecto del epitelio corneal, Turbidez del humor acuoso de la cámara anterior, Edema corneal	Catarata traumática, Vitritis, Hipopión

*Condiciones conocidas por estar asociadas con la DMAE húmeda. Observadas sólo en los estudios de DMAE húmeda.

** Endoftalmitis con cultivo positivo y cultivo negativo

*** Durante el periodo posterior a la comercialización, los reportes de hipersensibilidad incluyeron erupción cutánea, prurito, urticaria y casos aislados de reacciones anafilácticas/ anafilactoides severas.

Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

Eventos tromboembólicos arteriales

Eventos tromboembólicos arteriales (ETA) son eventos adversos potencialmente relacionados con la inhibición sistémica del VEGF. Hay un riesgo teórico de ETA, incluyendo accidente cerebrovascular e infarto de miocardio, después del uso intravítreo de inhibidores del VEGF.

Se observó una baja tasa de incidencia de eventos tromboembólicos arteriales en los estudios clínicos de EYLIA® en pacientes con DMAE, EMD, OVCR, ORVR y NCV miópica. En las indicaciones no se observaron diferencias notables entre los grupos tratados con aflibercept y los grupos del comparador respectivo.

Inmunogenicidad

Como con todas las proteínas terapéuticas, hay un potencial de inmunogenicidad con Eylia®.

Sobredosis

En general, fueron bien toleradas dosis de hasta 4 mg a intervalos mensuales en los ensayos clínicos y de 8 mg en casos aislados de sobredosis.

La sobredosis con aumento del volumen de inyección puede incrementar la presión intraocular. Por tanto, en caso de sobredosis se debe monitorizar la presión intraocular y, si se considera necesario por el médico responsable, debe iniciarse el tratamiento adecuado.

Interacciones: Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

No se han realizado estudios formales de interacción de medicamentos con Eylia®

Dosificación y Grupo Etario: Degeneración macular asociada a la edad neovascular (húmeda) (DMAE húmeda)

La dosis recomendada de Eylia® es de 2 mg (equivalente a 50 microlitros).

El tratamiento con Eylia® se inicia con una inyección mensual para tres dosis consecutivas, seguida por una inyección cada 2 meses. A largo plazo (luego de los primeros 12 meses de tratamiento), se recomienda que los pacientes continúen con el tratamiento con Eylia® cada 2 meses.

Edema macular secundario a la oclusión de la vena central de la retina (OVCR)

La dosis recomendada de Eylia® es de 2 mg (equivalente a 50 microlitros).

Después de la inyección inicial, el tratamiento se administra una vez al mes hasta la estabilización de los resultados visuales y/o anatómicos. Pueden requerirse tres o más inyecciones consecutivas mensuales.

El tratamiento se debe continuar y el intervalo se puede extender en función de los resultados visuales y/o anatómicos.

Edema macular secundario a la oclusión de rama de la vena de la retina (ORVR)

La dosis recomendada de Eylia® es de 2mg (equivalente a 50 microlitros).

Posterior a la inyección inicial, el tratamiento se debe administrar mensualmente hasta la estabilización de los resultados visuales y/o anatómicos. Pueden requerirse tres o más inyecciones consecutivas mensuales.

El tratamiento se debe continuar y el intervalo se puede extender en función de los resultados visuales y/o anatómicos.

Edema macular diabético (EMD)

La dosis recomendada de Eylia® es 2 mg de aflibercept, equivalente a 50 microlitros.

El tratamiento con Eylia® se inicia con una inyección mensual para las cinco primeras dosis consecutivas, seguido de una inyección cada dos meses. No es necesario realizar una monitorización entre inyecciones.

Tras los primeros 12 meses de tratamiento con Eylia®, en función de los resultados visuales y/o anatómicos, el intervalo entre tratamientos puede ampliarse, como en una pauta posológica de “tratar y extender”, aumentando gradualmente los intervalos entre tratamientos para mantener unos resultados visuales y/o anatómicos estables, aunque no se dispone de datos suficientes para concretar la duración de estos intervalos. Si se observa un deterioro de los resultados visuales y/o anatómicos, se debe reducir el intervalo entre dosis según corresponda.

Por tanto, el programa de monitorización se determinará según criterio médico y puede ser más frecuente que el programa de administración de las inyecciones. Si los resultados visuales y anatómicos indican que el paciente no se beneficia del tratamiento continuado, se debe interrumpir el tratamiento con EYLIA®.

Neovascularización coroidea miópica (NVC miópica)

La dosis recomendada de Eylia® es una única inyección intravítrea de 2 mg (equivalente a 50 microlitros).

Solo deben administrarse dosis adicionales si los resultados visuales y anatómicos indican que la enfermedad persiste.

Pacientes con insuficiencia hepática y/o renal:

No se han realizado estudios específicos en pacientes con insuficiencia hepática y/o renal con Eylia®.

Los datos disponibles no indican la necesidad de ajustar la dosis con Eylia® en estos pacientes.

Pacientes de edad avanzada:
No es necesaria ninguna consideración especial.

Vía de Administración: Eylia® es para inyección intravítrea

Condición de Venta: Venta con fórmula médica / Uso Institucional

El interesado presenta a la Sala Especializada de Moléculas nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2017008699 emitido mediante Acta No. 12 de 2017, numeral 3.1.3.5, con el fin de continuar con el proceso de aprobación de los siguientes puntos y la renovación del Registro Sanitario para el producto de la referencia:

- Evaluación farmacológica.
- Inserto CCPI Versión 10
- Información para prescribir CCDS Versión 10

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada y dado que el interesado presenta respuesta satisfactoria al requerimiento emitido en el Acta No. 12 de 2017, numeral 3.1.3.5., la Sala Especializada de Moléculas nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar el Inserto CCPI Versión 10 y la Información para prescribir CCDS Versión 10 para el producto de la referencia allegados mediante radicado 2017119554.

**3.2.3.12. NPLATE ®
NPLATE ® 500 mcg**

Expediente : 20027769
Radicado : 2016170455/ 2017080146
Fecha : 07/05/2017
Interesado : Amgen Biotecnológica S.A.S.

Composición:

- Cada vial de 5 mL contiene 375 mcg de romiplostim polvo para reconstituir a solución.
- Cada vial de 5 mL contiene 625 mcg de romiplostim polvo para reconstituir a solución.

Forma Farmacéutica: Polvo para reconstituir a solución inyectable

Indicaciones:

Nplate está indicado para el tratamiento de trombocitopenia en pacientes adultos con púrpura trombocitopénica inmune (idiopática) (PTI) crónica:

- Que no fueron sometidos a una esplenectomía o tuvieron una respuesta inadecuada o son intolerantes a los corticoides y las inmunoglobulinas;
- Que fueron sometidos a una esplenectomía y tuvieron una respuesta inadecuada a la esplenectomía

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al principio activo o a cualquiera de los excipientes o a las proteínas derivadas de *E.coli*.

Precauciones y advertencias:

Se han observado las siguientes advertencias y precauciones especiales o efectos de clase de estimuladores del receptor de trombopoyetina (TPO).

Reaparición de Trombocitopenia y Hemorragia Tras la Finalización del Tratamiento

Tras la discontinuación de Nplate, es probable que la trombocitopenia reaparezca; algunos pacientes podrían desarrollar trombocitopenia de mayor severidad que la que estaba presente antes de recibir Nplate. Existe un riesgo aumentado de sangrado si romiplostim se discontinúa en la presencia de agentes anticoagulantes o antiplaquetarios. Los pacientes deberían seguirse de cerca a fin de detectar una disminución en el recuento de plaquetas y ser controlados por el médico para evitar sangrado al suspender Nplate. Luego de la discontinuación de Nplate, obtener semanalmente hemogramas, incluyendo recuentos plaquetarios, al menos durante 2 semanas y considerar tratamientos alternativos para el empeoramiento de la trombocitopenia, de acuerdo con pautas actuales de tratamiento. Si se discontinúa el tratamiento con Nplate, se recomienda reiniciar la terapia para la púrpura trombocitopénica inmune (idiopática) (PTI), de acuerdo con las pautas de

tratamiento actuales. El manejo médico adicional puede incluir el cese de la terapia con anticoagulantes y/o tratamiento antiplaquetario, la reversión de la anticoagulación o el soporte plaquetario.

Aumento de la Reticulina en la Médula Ósea

Se ha observado reticulina en la médula ósea de algunos pacientes con PTI antes del tratamiento con Nplate y pareció aumentar en algunos pacientes tratados con Nplate. Se cree que la reticulina incrementada en médula ósea se debe al aumento del número de megacariocitos en la médula ósea, que posteriormente podrían liberar citocinas. En estudios clínicos con Nplate, la reticulina no se asoció con efectos clínicos adversos, casos de mielofibrosis idiopática crónica (MIC) o mielofibrosis secundaria y puede mejorar tras la discontinuación de Nplate. El aumento en la reticulina puede detectarse mediante una biopsia de la médula ósea y puede indicarse por cambios morfológicos en las células sanguíneas periféricas.

Antes del y durante el tratamiento con Nplate, analice los frotis de sangre periférica y el conteo sanguíneo completo a fin de identificar nuevas anomalías morfológicas o anomalías morfológicas agravadas (por ejemplo, glóbulos rojos con forma de lágrima y nucleados, leucocitos inmaduros) o citopenia(s). Si un paciente desarrolla nuevas anomalías morfológicas o anomalías morfológicas agravadas o citopenia(s), interrumpir el tratamiento con Nplate y considerar efectuar una biopsia de médula ósea, con tinción adecuada para detectar fibrosis. También debería tenerse en cuenta el análisis citogenético de la muestra de médula ósea a fin de identificar una anomalía clonal.

Complicaciones Trombóticas/Tromboembólicas

Los recuentos de plaquetas por encima del rango normal presentan un riesgo teórico de complicaciones trombóticas/tromboembólicas. Las incidencias de eventos trombóticos/tromboembólicos observadas en los grupos de control son comparables con Nplate en los estudios clínicos. No se notó una asociación entre estos eventos y los recuentos elevados de plaquetas. Se debe cumplir con las normativas respecto de los ajustes de dosis. En el contexto de poscomercialización, se han observado eventos trombóticos/tromboembólicos.

Progresión de Síndrome Mielodisplásico (SMD) Existente

Los estimuladores del receptor de la TPO son factores de crecimiento hematopoyético que llevan a la expansión de la célula madre trombopoyética, a la diferenciación y la producción de plaquetas. El receptor de la TPO se expresa predominantemente sobre la superficie de las células de la línea mieloide. No hay

expresión confirmada del receptor de la TPO sobre tumores sólidos. En cuanto a los estimuladores del receptor de la TPO, hay una preocupación teórica de que éstos pueden estimular la progresión de SMD existente.

En estudios clínicos del tratamiento con Nplate en pacientes con SMD, hubo casos reportados de progresión a leucemia mieloide aguda (LMA), un potencial resultado clínico de SMD. Además, hubo casos de aumentos transitorios de blastocitos, que no progresaron a LMA.

No se estableció el perfil de riesgo-beneficio para Nplate en SMD u otras poblaciones de pacientes sin púrpura trombocitopénica idiopática (PTI).

Pérdida de Respuesta a Nplate

Una pérdida de respuesta o el hecho de no mantener una respuesta plaquetaria con Nplate debería impulsar la búsqueda de factores causales, incluso anticuerpos neutralizantes contra Nplate y un aumento de reticulina de la médula ósea.

Errores de Medicación

Se han reportado errores de medicación, incluida la sobredosis y la administración insuficiente de dosis, en pacientes que reciben Nplate. La sobredosis podría generar un aumento excesivo en los recuentos plaquetarios asociado con complicaciones trombóticas/tromboembólicas. Si los recuentos plaquetarios aumentan excesivamente, suspender el tratamiento con Nplate y monitorear los recuentos plaquetarios. Reiniciar el tratamiento con Nplate de acuerdo con las recomendaciones de dosis y administración. Una administración insuficiente de dosis podría causar recuentos de plaquetas más bajos de lo esperado y posible sangrado. Los recuentos plaquetarios deben ser monitoreados en pacientes que reciben Nplate.

Efectos de Romiplostim Sobre los Glóbulos Rojos y Blancos

Se han observado alteraciones en parámetros relacionados con los glóbulos rojos (disminución) y blancos (aumento) en estudios toxicológicos no-clínicos (ratas y monos) y en pacientes con PTI. Aunque se ha observado con mayor frecuencia en pacientes que han sido sometidos a esplenectomía, los pacientes pueden presentar anemia y leucocitosis (en un período de 4 semanas) independientemente de su estado (esplenectomizados o no). Debería considerarse el control de estos parámetros en los pacientes tratados con romiplostim.

Precauciones

Pacientes con Insuficiencia Hepática o Renal

La experiencia es limitada en pacientes con insuficiencia hepática o renal severa. En estas poblaciones, Nplate debería usarse con precaución.

Efectos Sobre la Fertilidad

Romiplostim no tuvo un efecto observado sobre la fertilidad de ratas macho y hembra en dosis subcutáneas de hasta 100 mcg/kg administradas 3 veces por semana (hasta 9 veces el ABC en humanos en la dosis clínica máxima recomendada). No obstante, el valor predictivo de este estudio efectuado en animales es limitado debido al desarrollo frecuente de anticuerpos neutralizantes contra el medicamento.

Uso en el Embarazo

La seguridad y eficacia de romiplostim no se ha establecido en mujeres embarazadas.

En estudios de toxicidad del desarrollo en ratas y conejos, no se observó evidencia de daño fetal a dosis de romiplostim hasta 11 veces (ratas) y hasta 82 veces (conejos) más altas que la dosis máxima indicada en humanos de 10 mcg/kg. En ratones expuestos a dosis 5 veces más altas que la dosis máxima indicada en humanos, se presentaron reducciones en el peso corporal de la madre y se evidenció aumento de pérdidas post implantación.

Estudios sobre el desarrollo prenatal y postnatal realizados en ratas, a exposiciones 11 veces más altas que la dosis máxima indicada en humanos, mostraron un ligero aumento en la incidencia de la tasa de mortalidad peri-natal de las crías.

Es conocido que romiplostim atraviesa la barrera placentaria en ratas cuando se administra en dosis clínicamente relevantes o más altas. Romiplostim debe ser utilizado durante el embarazo solo si el posible beneficio justifica el posible riesgo para el feto.

Uso Durante el Período de Lactancia

Se desconoce si romiplostim está presente en la leche humana. Muchos medicamentos están presentes en la leche materna y dados los potenciales efectos adversos de romiplostim en lactantes, se debe tomar la decisión de suspender la lactancia o suspender el medicamento, teniendo en cuenta el posible

beneficio del medicamento para la madre o el posible beneficio de la lactancia para el infante.

Uso en Pacientes Pediátricos

No se determinaron la seguridad y la eficacia de Nplate en pacientes pediátricos (< 18 años). En un estudio de búsqueda de dosis de fase 1/2 de 22 (17 romiplostim, 5 placebo) pacientes pediátricos, se demostró que el perfil de seguridad y eficacia de Nplate es comparable con el de los estudios en adultos.

Uso en Pacientes de Edad Avanzada

De los 271 pacientes que recibieron Nplate en estudios clínicos sobre púrpura trombocitopénica inmune (idiopática) (PTI), 55 (20%) eran ≥ 65 años y 27 (10%) eran ≥ 75 . No se observaron diferencias globales de seguridad o eficacia entre los pacientes de edad avanzada y los pacientes más jóvenes en los estudios controlados con placebo.

Carcinogénesis

No se ha investigado el potencial carcinogénico de romiplostim. Hay una preocupación teórica de que romiplostim puede estimular la proliferación de células cancerosas existentes que expresan el receptor de la TPO.

Genotoxicidad

No se ha investigado el potencial genotóxico de romiplostim.

Interacciones Medicamentosas

No se efectuaron estudios de interacciones medicamentosas con Nplate.

Las terapias médicas para la PTI utilizadas en combinación con Nplate en estudios clínicos incluyeron corticoides, danazol y/o azatioprina, inmunoglobulina normal (IVIG) e inmunoglobulina anti-D Rho. Deberían controlarse los recuentos de plaquetas al combinar Nplate con otras terapias farmacológicas para la PTI a fin de evitar los recuentos de plaquetas fuera del rango recomendado.

Efectos Sobre los Ensayos de Laboratorio

No se identificaron interacciones con pruebas de diagnóstico y de laboratorio

Reacciones adversas: Experiencia en Ensayos Clínicos

La siguiente tabla presenta las reacciones adversas de los dos estudios de fase 3 controlados con placebo con una mayor incidencia en los pacientes con

romiplostim $\geq 5\%$ en relación con placebo. La mayoría de estas reacciones adversas fueron de leves a moderadas en gravedad.

Término Preferido	Romiplostim	Placebo
	N = 84	N = 41
Artralgia	26%	20%
Mareos	17%	0%
Insomnio	16%	7%
Mialgia	14%	2%
Dolor en extremidades	13%	5%
Dolor abdominal	11%	0%
Dolor de hombros	8%	0%
Dispepsia	7%	0%
Parestesia	6%	0%

Otras reacciones adversas que no mostraron una diferencia $> 5\%$ entre romiplostim y placebo incluyen lo siguiente:

Dolor de cabeza: el dolor de cabeza fue la reacción adversa más comúnmente reportada en el 35% de los pacientes que recibieron romiplostim y en el 32% de los pacientes que recibieron placebo. El dolor de cabeza ocurrió con mayor incidencia en pacientes que fueron sometidos a una esplenectomía y reciben romiplostim (43%) en comparación con pacientes que reciben placebo (33%). En los pacientes que no fueron sometidos a una esplenectomía, los dolores de cabeza ocurrieron en el 26% de los pacientes que reciben romiplostin y 30% en quienes reciben placebo. En general, los dolores de cabeza fueron leves o moderados y se controlaron con analgésicos no narcóticos.

Las reacciones adversas menos comunes observadas en todo el programa clínico de PTI fueron trombocitopenia recurrente tras el cese del tratamiento con algunos pacientes que desarrollaron trombocitopenia de mayor gravedad que la presente antes de recibir romiplostim, reticulina de médula ósea aumentada y trombocitemia.

Análisis de Eventos de Sangrado Informados

En todo el programa clínico sobre PTI, se observó una relación inversa entre los eventos de sangrado y los recuentos de plaquetas. Todos los eventos de sangrado clínicamente significativos ($\geq$ grado 3) se produjeron en los recuentos de plaquetas $< 30 \times 10^9/L$. Todos los eventos de sangrado $>$ grado 2 se produjeron en los recuentos de plaquetas $< 50 \times 10^9/L$.

En los estudios de fase 3, 9 pacientes informaron un evento de sangrado que fue considerado serio (5 [6,0%] con romiplostim, 4 [9,8%] con placebo). El 15% de los pacientes tratados con Nplate y el 34% de los pacientes tratados con placebo informaron eventos de sangrado grado 2 o más alto.

En el grupo de seguridad a largo plazo y de fase 3 en relación con la PTI, la tasa de eventos ajustada por duración del estudio de los eventos de sangrado grado 2 o mayor fue 71 cada 100 paciente-años para los pacientes tratados con Nplate y 132 cada 100 paciente-años para los pacientes tratados con placebo.

Estas tendencias en las tasas de eventos de sangrado se observaron en el contexto de una mayor reducción de medicación concomitante para la PTI entre pacientes que recibían Nplate en comparación con placebo. Además, hubo una mayor incidencia de uso de medicación de rescate entre pacientes que recibían placebo.

Inmunogenicidad

Los pacientes fueron evaluados con respecto a inmunogenicidad a Nplate por medio de un inmunoensayo biosensor basado en Biacore. Este ensayo tiene la capacidad de detectar anticuerpos de unión de alta y baja afinidad que se unen a romiplostim y presentan reacción cruzada con trombopoyetina (TPO). Las muestras de pacientes que dieron positivo con respecto a los anticuerpos de unión fueron luego evaluadas en relación con la capacidad neutralizante por medio de un bioensayo basado en células.

En los estudios clínicos, la incidencia de anticuerpos preexistentes a romiplostim fue del 8% y la incidencia de desarrollo de anticuerpos de unión durante el tratamiento con romiplostim fue del 6%. La incidencia de anticuerpos preexistentes a TPO endógena fue del 5% y la incidencia de desarrollo de anticuerpos de unión a TPO endógena durante el tratamiento con romiplostim fue del 4%. De los pacientes con anticuerpos positivos a romiplostim o a TPO, 2 (0,4%) pacientes tuvieron actividad neutralizante a romiplostim y ninguno tuvo actividad neutralizante a TPO.

Como con todas las proteínas terapéuticas, hay un potencial de inmunogenicidad. Si se sospecha la formación de anticuerpos neutralizantes, contactar a Amgen para información sobre pruebas de anticuerpos.

Experiencia Poscomercialización

Se informaron casos de eritromelalgia.

Se informaron casos de hipersensibilidad y angioedema

Interacciones:

No se efectuaron estudios de interacciones medicamentosas con Nplate.

Las terapias médicas para la PTI utilizadas en combinación con Nplate en estudios clínicos incluyeron corticoides, danazol, azatioprina, inmunoglobulina normal (IVIG) e inmunoglobulina anti-D Rho. Deberían controlarse los recuentos de plaquetas al combinar Nplate con otras terapias farmacológicas para la PTI a fin de evitar los recuentos de plaquetas fuera del rango recomendado.

Vía de administración: Subcutánea

Dosificación y Grupo Etario:

El tratamiento debería ser supervisado por un profesional de la salud experimentado.

Régimen de Dosis Recomendado

Nplate se administra en forma semanal como una inyección subcutánea con ajustes de dosis basados en la respuesta del recuento plaquetario.

Utilice la dosis más baja de Nplate necesaria para lograr y mantener un recuento de plaquetas $\geq 50 \times 10^9/L$.

La dosis de Nplate prescrita puede consistir en un volumen muy pequeño (por ejemplo, 0,15 mL). Nplate debería administrarse sólo con una jeringa con graduaciones de 0,01 mL.

Dosis Inicial

La dosis inicial de Nplate es 1 mcg/kg basada en el peso corporal real.

Ajustes de Dosis

Ajustar la dosis semanal de Nplate en incrementos de 1 mcg/kg hasta que el paciente logre un recuento plaquetario $\geq 50 \times 10^9/L$, pero $\leq 200 \times 10^9/L$. Evaluar el recuento plaquetario en forma semanal hasta que se logre un recuento plaquetario estable ($\geq 50 \times 10^9/L$ durante por lo menos 4 semanas sin ajuste de dosis). Después, obtener recuentos plaquetarios mensuales. No exceder la dosis máxima semanal de 10 mcg/kg. Ajustar la dosis como se muestra en la Tabla 1.

Tabla 1. Guía para el Ajuste de Dosis Sobre la Base del Recuento Plaquetario

Recuento de Plaquetas (x 10 ⁹ /L)	Acción
La dosis inicial únicamente es de 1 mcg/kg en base al peso corporal real	
< 50	Aumentar la dosis en 1 mcg/kg.
> 200 durante 2 semanas consecutivas	Reducir la dosis en un 1 mcg/kg.
> 400	No dosificar. Continuar con la evaluación de recuento de plaquetas semanalmente. Reiniciar la terapia cuando el recuento de plaquetas sea < 200 x 10⁹/L a una dosis reducida en 1 mcg/kg.
Si se interrumpe el tratamiento y los recuentos de plaquetas caen, reiniciar la terapia en la dosis previa de Nplate. Si el paciente pierde respuesta, ver la sección ADVERTENCIAS: Pérdida de Respuesta a Nplate.	

Discontinuación del Tratamiento

Los pacientes deberían evaluarse clínica y periódicamente y el médico debería decidir la continuación del tratamiento teniendo en cuenta a cada paciente en particular.

Si el recuento de plaquetas no se incrementa a un nivel suficiente, después de 4 semanas de administración de la dosis más alta (10 mcg/kg) en forma semanal, suspender Nplate para evitar un sangrado importante clínicamente.

Es probable que la trombocitopenia reaparezca tras la discontinuación del tratamiento.

Uso de Nplate con Terapias Farmacológicas Concomitantes para la Púrpura Trombocitopénica Inmune (idiopática) (PTI)

Las terapias farmacológicas para la PTI utilizadas en combinación con Nplate en estudios clínicos incluyeron corticoides, danazol, azatioprina, inmunoglobulina normal (IVIG) e inmunoglobulina anti-D Rho. Si el recuento plaquetario del paciente es $> 50 \times 10^9/L$, otras terapias farmacológicas para la PTI pueden reducirse o suspenderse.

Reconstitución

Reconstituir sólo con agua estéril para inyecciones como se detalla en la Tabla 2. No utilizar agua salina o bacteriostática para inyección al reconstituir el producto.

Tabla 2. Contenido y Reconstitución de Frascos Ampolla de Nplate Monodosis

Nplate Frasco Ampolla Monodosis	Contenido Total por Frasco Ampolla de Romiplostim	Volumen de Agua Estéril para Inyectable	Volumen y Producto Entregable	Concentración Final
250 mcg	375 mcg	agregar 0,72 mL	= 250 mcg en 0,5 mL	500 mcg/mL
500 mcg	625 mcg	agregar 1,2 mL	= 500 mcg en 1 mL	500 mcg/mL

Cada frasco ampolla contiene un sobrellenado adicional a fin de garantizar que 250 mcg o 500 mcg de romiplostim puedan ser entregados (Tabla 2).

Dado que el volumen de inyección puede ser muy pequeño, debería utilizarse una jeringa con graduaciones de 0,01 mL.

Remover el frasco ampolla ligeramente e invertirlo para reconstituir. **NO SACUDIR O AGITAR EL FRASCO AMPOLLA FUERTEMENTE.** Generalmente, la disolución de Nplate lleva menos de 2 minutos. La solución reconstituida debe ser transparente e incolora.

Antes de la administración, los productos parenterales deben inspeccionarse visualmente a fin de identificar material particulado y decoloración. Si se observan partículas o decoloración, no debe utilizarse el contenido del recipiente.

El producto reconstituido puede mantenerse en una jeringa por un periodo máximo de 4 horas, aunque se recomienda que el producto reconstituido sea utilizado inmediatamente después de la reconstitución. La esterilidad del producto post-

reconstitución, dependerá de la técnica aséptica y del ambiente en el que se preparó la dosis. Durante el tiempo que se conserve el romiplostim reconstituido en una jeringa, la temperatura no debe exceder 25°C y debe estar protegido de la luz.

Nplate debe utilizarse dentro de las 24 horas de la reconstitución.

El producto es para utilizarse una sola vez en un solo paciente. Desechar cualquier residuo.

No deben agregarse otros medicamentos a las soluciones que contienen Nplate.

Cálculo de la Dosis

Para determinar el volumen de inyección que deberá administrarse, primero identificar la dosis total de los pacientes en microgramos, empleando la información sobre dosificación en Dosis y Administración: Dosis Inicial y Ajustes de Dosis. Para calcular la dosis de Nplate, siempre debe utilizarse el peso corporal real al inicio del tratamiento. Por ejemplo, un paciente de 75 kg que inicia una terapia a 1 mcg/kg comenzará con una dosis de 75 mcg. El volumen de la solución de Nplate que deberá administrarse se calcula dividiendo la dosis en microgramos por la concentración de la solución de Nplate reconstituida (500 mcg/mL). En el ejemplo de este paciente, la dosis de 75 mcg se divide por 500 mcg/mL, lo cual da como resultado un volumen de inyección de 0,15 mL.

Precauciones Durante la Administración

Se deberá tener precaución durante la preparación de Nplate en el cálculo de la dosis y la reconstitución con el volumen correcto de agua estéril para inyectable. Se debe tener especial cuidado para asegurar que se retira el volumen adecuado de Nplate del frasco ampolla para la administración subcutánea

Condición de venta: Venta con fórmula médica

El interesado presenta ante la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2017005910 emitido con respecto al concepto del Acta No. 05 de 2017 numeral 3.1.3.10., con el fin de continuar con la aprobación de los siguientes puntos para continuar con la renovación del Registro Sanitario para el producto de la referencia:

- Evaluación farmacológica
- Inserto versión 5, noviembre de 2016

- Información para prescribir versión 5, noviembre de 2016

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora aplaza la emisión de éste concepto por cuanto requiere de mayor estudio.

3.2.4. MODIFICACIÓN DE INDICACIONES

3.2.4.1. STELARA® 45 mg/ 0.5 mL

Expediente : 20009810
Radicado : 2017118802
Fecha : 18/08/2017
Interesado : Janssen Cilag S.A.

Composición: Cada frasco ampolla o cada Jeringa prellenada contienen 45mg de Ustekinumab.

Forma farmacéutica: Solución Inyectable

Indicaciones:

- En pacientes con psoriasis en placa de moderada a grave que son candidatos para fototerapia o tratamiento sistémico.
- En pacientes adultos con artritis psoriásica (psa) cuando la respuesta a la terapia previa con medicamentos antirreumáticos modificadores de la enfermedad no biológicos (dmard) no ha sido adecuada.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a los componentes, embarazo, lactancia y en menores de 18 años. Infecciones

- Stelara® es un inmunosupresor selectivo y puede aumentar potencialmente el riesgo de infecciones y de infecciones reactivas latentes.
- En estudios clínicos se han observado infecciones bacteriales, micóticas y virales graves en pacientes que reciben stelara®.
- Stelara® no debe administrarse en pacientes con una infección activa clínicamente importante. Se debe tener precaución con el uso de stelara® en pacientes con una infección crónica o antecedentes de infecciones recurrentes.

- Antes de iniciar el tratamiento con stelara®, se debe evaluar a los pacientes en caso de tuberculosis. No se debe administrar stelara® en pacientes con tuberculosis activa. Antes de administrar stelara®, se debe iniciar el tratamiento contra la infección latente de tuberculosis. Asimismo, se debe considerar el tratamiento contra la tuberculosis antes de stelara® en pacientes con antecedentes de tuberculosis latente o activa cuyo curso de tratamiento adecuado no pueda ser confirmado. Se debe monitorear de cerca de los pacientes que reciben stelara® en caso de signos o síntomas de tuberculosis activa durante y después del tratamiento.
- Se debe indicar a los pacientes que, en caso de signos o síntomas que sugieran la presencia de una infección, acudan al médico. Si un paciente presenta una infección seria, se le debe monitorear de cerca y se no se debe administrar stelara® hasta que ceda la infección.

Maligñades reacciones de hipersensibilidad inmunizaciones inmunosupresión poblaciones especiales: uso geriátrico insuficiencia hepática insuficiencia renal. Advertencia: en pacientes con psoriasis, se han notificado casos de dermatitis exfoliativa tras el tratamiento con ustekinumab. Los pacientes con psoriasis en placa pueden desarrollar psoriasis eritrodérmica, presentando síntomas que pueden no ser distinguidos clínicamente de la dermatitis exfoliativa, como parte del curso natural de su enfermedad. Como parte del seguimiento de la psoriasis del paciente, los médicos deben prestar atención a los síntomas de psoriasis eritrodérmica o dermatitis exfoliativa. Si se presentan estos síntomas, se debe instaurar el tratamiento adecuado. Se debe interrumpir el tratamiento con ustekinumab si se sospecha de una reacción al fármaco.

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

Nuevas indicaciones:

- En pacientes con psoriasis en placa de moderada a grave que son candidatos para fototerapia o tratamiento sistémico.
- En pacientes adultos con artritis psoriásica (psa) cuando la respuesta a la terapia previa con medicamentos antirreumáticos modificadores de la enfermedad no biológicos (dmard) no ha sido adecuada.

Psoriasis en placa

Adultos

Stelara® está indicado:

- En pacientes con psoriasis en placa, de moderada a grave, que son candidatos para fototerapia o tratamiento sistémico.

Población pediátrica

Stelara® está indicado para:

- Para el tratamiento de psoriasis
- Mejorar la salud relacionado con la calidad de vida en pacientes pediátricos de 12 años de edad y mayores con psoriasis de placa moderada a severa que son candidatos para fototerapia o terapia sistémica.

Artritis psoriásica (PsA):

- En pacientes adultos con artritis psoriásica (PsA) cuando la respuesta a la terapia previa no biológica con fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FARME) no ha sido adecuada.

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

Las indicaciones deben ser únicamente:

- En pacientes mayores de 12 años con psoriasis en placa de moderada a grave que no han respondido o son intolerantes a otros tratamientos incluso sistémicos
- En pacientes adultos con artritis psoriásica (psa) cuando la respuesta a la terapia previa con medicamentos antirreumáticos modificadores de la enfermedad no biológicos (dmard) no ha sido adecuada.

Adicionalmente, la Sala considera que el interesado debe incluir en Precauciones y advertencias: el medicamento es de uso por especialistas los cuales deben vigilar los riesgos de incremento en problemas o en afectaciones del corazón o los vasos sanguíneos, así como depresión, de acuerdo con recomendaciones internacionales

Así mismo, la Sala solicita al interesado allegue plan de gestión del riesgo y anexe las estrategias de educación a los profesionales de la salud para la adecuada dosificación del producto en población pediátrica

Finalmente, el interesado deba ajustar el inserto y la información para prescribir al presente concepto.

3.2.4.2. GAZYVA®

Expediente : 20065694
Radicado : 2016189938 / 2017117789
Fecha : 17/08/2017
Interesado : Productos Roche S.A.

Composición: Cada vial de 40 mL contiene 1000mg de Obinutuzumab

Forma farmacéutica: Solución para infusión

Indicaciones:

- leucemia linfocítica crónica
gazyva en combinación con clorambucilo está indicado para el tratamiento de pacientes con leucemia linfocítica crónica (llc) no tratada previamente.
- linfoma folicular
gazyva en combinación con bendamustina, seguido por el tratamiento de mantenimiento con gazyva, está indicado en el tratamiento de pacientes con linfoma folicular (lf) que no han respondido o han sufrido una progresión de la enfermedad durante el tratamiento con rituximab o con un régimen que contuviera rituximab o después del mismo.

Contraindicaciones: Gazyva® está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida (mediada por IGE) al obinutuzumab o a alguno de los excipientes.

Precauciones y advertencias: debe registrarse (o identificarse) claramente en la historia clínica del paciente el nombre comercial del producto administrado con objeto de mejorar la trazabilidad de los biomedicamentos.

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2017008694 emitido mediante Acta No. 08 de 2017,

numeral 3.3.1, con el fin de continuar con el proceso de aprobación de la modificación de indicaciones para el producto de la referencia:

Nuevas indicaciones:

Leucemia linfocítica crónica

Gazyva® en combinación con clorambucilo está indicado para el tratamiento de pacientes con leucemia linfocítica crónica (LLC) que no han sido tratados previamente.

Linfoma folicular

Gazyva® en combinación con quimioterapia, seguido por el tratamiento de mantenimiento con Gazyva, está indicado para el tratamiento de pacientes con linfoma folicular que no han sido tratados previamente.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada y dado que el interesado no presentó respuesta satisfactoria al requerimiento emitido en el Acta No. 08 de 2017, numeral 3.3.1., la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda negar la modificación de indicaciones solicitadas para el producto de la referencia, ya que los nuevos datos allegados no permiten establecer una ventaja marcada en eficacia sobre rituximab y las dudas sobre mayores problemas de seguridad se mantienen.

Por tanto, la sala considera que las indicaciones para el producto de la referencia deben ser:

Indicaciones:

- leucemia linfocítica crónica

Gazyva en combinación con clorambucilo está indicado para el tratamiento de pacientes con leucemia linfocítica crónica (llc) no tratada previamente.

- linfoma folicular

Gazyva en combinación con bendamustina, seguido por el tratamiento de mantenimiento con gazyva, está indicado en el tratamiento de pacientes con linfoma folicular (lf) que no han respondido o han sufrido una progresión de la enfermedad durante el tratamiento con rituximab o con un régimen que contuviera rituximab o después del mismo.

**3.2.4.3. OPDIVO® 100MG/10ML
OPDIVO® 40MG/4ML.**

Expediente : 20091924 / 20108161
Radicado : 2017011969 / 2017129707 / 2017011971 / 2017129711
Fecha : 08/09/2017
Interesado : Bristol-Myers Squibb de Colombia S.A.

Composición:
Cada 10 mL contiene 100mg de Nivolumab
Cada 4 mL contiene 40mg de Nivolumab

Forma farmacéutica: Solución Inyectable

Indicaciones: Cáncer de pulmón metastásico de células no pequeñas opdivotm (nivolumab) está indicado para el tratamiento de pacientes con cáncer de pulmón metastásico de células no pequeñas (CPNM o NSCLC, por sus siglas en inglés) que muestra progresión durante o después de la quimioterapia basada en platino. Previo a recibir opdivotm, los pacientes con mutaciones tumorales genómicas de EGFR o ALK deben haber presentado progresión de la enfermedad con una terapia aprobada para estas mutaciones melanoma irresecable o metastásico 1. Opdivotm (nivolumab) como monoterapia está indicado para el tratamiento de pacientes con melanoma irresecable o metastásico. 2. Opdivotm como monoterapia está indicado para el tratamiento de pacientes con melanoma irresecable o metastásico, positivo para la mutación BRAF v600, y progresión de la enfermedad luego del tratamiento con ipilimumab y un inhibidor de BRAF 3. Opdivotm, en combinación con ipilimumab, está indicado para el tratamiento de pacientes con melanoma irresecable o metastásico. Carcinoma de células renales opdivotm (nivolumab) está indicado para el tratamiento de pacientes con carcinoma avanzado de células renales (RCC, por sus siglas en inglés) que han recibido terapia anti-angiogénica previa.

Contraindicaciones: Opdivotm (nivolumab) está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad previamente demostrada a nivolumab o a cualquier componente del producto. Precauciones y advertencias: opdivotm (nivolumab) puede provocar reacciones adversas mediadas por la respuesta inmunitaria. Descartar una etiología alternativa y administrar corticosteroides basado en la severidad de la reacción. Las reacciones adversas inmunomediadas pueden involucrar cualquier

sistema orgánico; la mayoría de las reacciones adversas inmunomediadas clínicamente significativas reportadas a la fecha son neumonitis, colitis, hepatitis, nefritis y disfunción renal, e hipotiroidismo e hipertiroidismo. Las reacciones adversas mediadas por la respuesta inmunitaria pueden ocurrir en cualquier momento durante o luego de la discontinuación de la terapia con opdivotm. Opdivotm puede causar daño fetal cuando se administra a una mujer embarazada. Advertir a las mujeres embarazadas sobre el potencial riesgo para el feto. Aconsejar a las mujeres en edad fértil que usen un método anticonceptivo efectivo durante el tratamiento con opdivotm y durante al menos 5 meses después de la última dosis de opdivotm. reacciones adversas: la reacción adversa más común (reportada en al menos el 20% de los pacientes con melanoma) fue erupción. Las reacciones adversas más comunes (reportadas en al menos el 20% de los pacientes con cáncer de pulmón metastásico de células no pequeñas de tipo escamoso) fueron fatiga, disnea, dolor musculo- esquelético, disminución del apetito, tos, náuseas y constipación. Interacciones: no se han realizado estudios farmacocinéticos formales de interacciones medicamentosas con opdivo.

El interesado presenta a la Sala Especializada de Nuevas Moléculas, Nuevas indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta a los Autos No. 2017008949 y 2017009092 emitidos mediante Acta No. 10 numeral 3.3.3 con el fin de continuar con el proceso de aprobación de los siguientes puntos para los productos de la referencia:

- Modificación de indicaciones.
- Inserto versión Noviembre 2016. Código: 1371268A0
- Información para Prescribir versión Noviembre 2016. Código: 1371268A0

Nuevas indicaciones:

Cáncer de pulmón metastásico de células no pequeñas

Opdivo® (Nivolumab) está indicado para el tratamiento de pacientes con cáncer de pulmón metastásico de células no pequeñas (NSCLC, por sus siglas en inglés) que muestra progresión durante o después de la quimioterapia basada en platino. Previo a recibir Opdivo®, los pacientes con mutaciones tumorales genómicas de EGFR o ALK deben haber presentado progresión de la enfermedad con una terapia aprobada para estas mutaciones

Melanoma irresecable o metastásico

1. Opdivo® (Nivolumab) como monoterapia está indicado para el tratamiento de pacientes con melanoma irresecable o metastásico sin mutación BRAF V600 (wild type).
2. Opdivo® como monoterapia está indicado para el tratamiento de pacientes con melanoma irresecable o metastásico, positivo para la mutación BRAF V600.
3. Opdivo®, en combinación con ipilimumab, está indicado para el tratamiento de pacientes con melanoma irresecable o metastásico.

Carcinoma de células renales

Opdivo® (Nivolumab) está indicado para el tratamiento de pacientes con carcinoma avanzado de células renales (RCC, por sus siglas en inglés) que han recibido terapia anti-angiogénica previa.

Carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello (SCCHN)

Opdivo está indicado para el tratamiento de pacientes con carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello (SCCHN, por sus siglas en inglés) recurrente o metastásico que han sufrido progresión de la enfermedad durante o luego de una terapia basada en platino.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada y dado que el interesado presenta respuesta satisfactoria al requerimiento emitido en el Acta No. 10 de 2017, numeral 3.3.3., la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar el producto de la referencia, únicamente con la siguiente indicación:

Indicaciones:

Cáncer de pulmón metastásico de células no pequeñas opdivotm (nivolumab) está indicado para el tratamiento de pacientes con cáncer de pulmón metastásico de células no pequeñas (CPNM o NSCLC, por sus siglas en inglés) que muestra progresión durante o después de la quimioterapia basada en platino. Previo a recibir opdivotm, los pacientes con mutaciones tumorales genómicas de EGFR o ALK deben haber presentado progresión de la enfermedad con una terapia aprobada para estas mutaciones

Melanoma irresecable o metastásico

1. Opdivotm (nivolumab) como monoterapia está indicado para el tratamiento de pacientes con melanoma irresecable o metastásico.

2. Opdivotm como monoterapia está indicado para el tratamiento de pacientes con melanoma irresecable o metastásico, positivo para la mutación BRAF v600, y progresión de la enfermedad luego del tratamiento con ipilimumab y un inhibidor de BRAF

3. Opdivotm, en combinación con ipilimumab, está indicado para el tratamiento de pacientes con melanoma irresecable o metastásico. Carcinoma de células renales opdivotm (nivolumab) está indicado para el tratamiento de pacientes con carcinoma avanzado de células renales (RCC, por sus siglas en inglés) que han recibido terapia anti-angiogénica previa.

Carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello (SCCHN)

Opdivo está indicado para el tratamiento de pacientes con carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello (SCCHN, por sus siglas en inglés) recurrente o metastásico que han sufrido progresión de la enfermedad durante o luego de una terapia basada en platino.

La Sala no acepta la modificación de indicaciones en melanoma irresecable o metastásico, dado que el interesado no allegó justificación para la modificación.

Adicionalmente, la Sala recomienda negar la Información para Prescribir puesto que no se ajusta al presente concepto

3.2.7 NUEVA CONCENTRACIÓN

3.2.7.1 STELARA® 130 mg

Expediente : 20132269
Radicado : 2017118857
Fecha : 18/08/2017
Interesado : Janssen Cilag S.A.

Composición: Cada vial con 26 mL contiene 130mg de Ustekinumab

Forma farmacéutica: Solución para infusión intravenosa.

Indicaciones: Enfermedad de Crohn

En los pacientes con enfermedad de Crohn, el régimen de tratamiento recomendado es una dosis intravenosa (IV) única escalonada de Stelara® basada en el peso corporal (Tabla 1), seguido de dosificación subcutánea de 90 mg 8 semanas después y posteriormente cada 12 semanas.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad severa a ustekinumab o a cualquiera de los excipientes.

Precauciones y advertencias: Infecciones

Stelara® es un inmunosupresor selectivo y puede tener el potencial de incrementar el riesgo de las infecciones y reactivar las infecciones latentes.

En estudios clínicos se han observado infecciones bacterianas, micóticas y virales graves en pacientes que reciben Stelara®.

Stelara® no se debe administrar en pacientes con una infección activa clínicamente importante. Se debe tener precaución cuando se considera el uso de STELARA® en pacientes con una infección crónica o antecedente de infección recurrente.

Antes de iniciar el tratamiento con Stelara®, se debe evaluar a los pacientes para detectar infección tuberculosa. No se debe administrar Stelara® a pacientes con tuberculosis activa. Se debe iniciar tratamiento de infección tuberculosa latente antes de administrar Stelara®. También se debe considerar la terapia anti-tuberculosis antes de iniciar Stelara® en pacientes con antecedente de tuberculosis latente o activa en quienes no se puede confirmar un curso de tratamiento adecuado. Se debe monitorear cercanamente a los pacientes que reciben Stelara® por signos o síntomas de tuberculosis activa durante y después del tratamiento.

Se debe instruir a los pacientes de buscar consejo médico si ocurren signos o síntomas sugestivos de una infección. Si un paciente desarrolla una infección grave, se le debe monitorear cercanamente y no se debe administrar Stelara® hasta que se resuelva la infección.

Neoplasias malignas

Stelara® es un inmunosupresor selectivo. Los agentes inmunosupresores tienen el potencial de incrementar el riesgo de neoplasia maligna. Algunos pacientes que recibieron Stelara® en estudios clínicos desarrollaron neoplasias malignas cutáneas o no cutáneas.

Stelara® no se ha estudiado en pacientes con antecedente de neoplasia maligna. Se debe tener precaución cuando se considera el uso de Stelara® en pacientes con antecedente de neoplasia maligna o cuando se considera continuar el tratamiento en pacientes que desarrollan una neoplasia maligna.

Todos los pacientes, en particular aquellos mayores a 60 años de edad, pacientes con antecedente médico de terapia inmunosupresora prolongada o aquellos con antecedente de tratamiento PUVA (psoraleno y ultravioleta A), deberán ser monitoreados por la aparición de cáncer de piel no melanoma.

Reacciones de hipersensibilidad

En la experiencia posterior a la comercialización, se han reportado reacciones de hipersensibilidad grave, incluyendo anafilaxis y angioedema. Si ocurre una reacción anafiláctica u otra reacción de hipersensibilidad grave, instituir la terapia apropiada y se debe discontinuar la administración de Stelara®.

Inmunizaciones

Se recomienda no administrar vacunas virales o bacterianas vivas concomitantemente con Stelara®.

No existen datos disponibles de la transmisión secundaria de la infección por vacunas vivas en pacientes que recibieron Stelara®. Se recomienda tener precaución cuando se administran algunas vacunas vivas a familiares que están en contacto con pacientes que reciben Stelara® debido al riesgo potencial que se esparzan desde los familiares en contacto y se transmitan al paciente.

Los pacientes que reciben Stelara® pueden recibir concomitantemente vacunas inactivas o no vivas.

El tratamiento a largo plazo con Stelara® no suprime la respuesta humoral inmune a las vacunas antineumocócica de polisacárido o a la vacuna antitetánica.

Inmunosupresión

En estudios de psoriasis, no se ha evaluado la seguridad y eficacia de Stelara® en combinación con agentes inmunosupresores o fototerapia. En estudios de artritis psoriásica, el uso concomitante con MTX no pareció influenciar la seguridad o eficacia de Stelara®. En estudios de enfermedad de Crohn, el uso concomitante de inmunomoduladores [6-mercaptopurina (6-MP), azatioprina (AZA), MTX] o corticosteroides no pareció influenciar la seguridad y eficacia de Stelara®. Se debe tener precaución cuando se considera el uso concomitante de agentes inmunosupresores y Stelara® o al momento de la transición de otros agentes biológicos

Inmunoterapia

No se ha evaluado Stelara® en pacientes que han sido sometidos a inmunoterapia alérgica. Stelara® puede afectar la inmunoterapia alérgica. Se debe tener precaución en pacientes que reciben o han recibido inmunoterapia alérgica especialmente por anafilaxis.

General

La cubierta de la aguja de la jeringa prellenada contiene goma natural seca (un derivado del látex), la cual puede causar reacciones alérgicas en individuos sensibles al látex.

Reacciones adversas:

En esta sección, se presentan las reacciones adversas. Las reacciones adversas son eventos adversos que se consideran estar razonablemente asociados con el uso del ustekinumab basado en la evaluación exhaustiva de la información disponible del evento adverso. No se puede establecer con fiabilidad una relación causal con ustekinumab en casos individuales. Además, debido a que los estudios clínicos se conducen bajo condiciones ampliamente variables, las tasas de la reacción adversa observadas en los estudios clínicos de un fármaco no pueden ser comparadas directamente con las tasas en los estudios clínicos de otro fármaco y pueden no reflejar las tasas observadas en la práctica clínica.

Experiencia en estudios clínicos en pacientes adultos con psoriasis, artritis psoriásica y enfermedad de Crohn

Los datos de seguridad descritos a continuación reflejan la exposición a Stelara® en 12 estudios de fase 2 y fase 3 en 5884 pacientes (4135 con psoriasis y/o artritis

psoriásica, y 1749 para enfermedad de Crohn) con duración de la exposición a Stelara® presentada en la tabla 3.

Tabla 3: Exposición a largo plazo de Stelara® en estudios clínicos de fase 2 y fase 3

Exposición	Número de pacientes
6 meses	4105 ^a
1 año	2846 ^a
≥ 4 años	1482 ^b
≥ 5 años	838 ^b

^a Número total de pacientes en los estudios de psoriasis, artritis psoriásica y enfermedad de Crohn.

^b Número de pacientes con psoriasis.

Las reacciones adversas más comunes (>5%) en períodos controlados en los estudios clínicos de psoriasis, artritis psoriásica y enfermedad de Crohn con STELARA® fueron nasofaringitis y dolor de cabeza. La mayoría fueron consideradas leves y no fue necesario discontinuar el fármaco. El perfil de seguridad global de STELARA® fue similar en pacientes con psoriasis, artritis psoriásica y enfermedad de Crohn.

En la Tabla 4 se presenta un resumen de las reacciones adversas a partir de los estudios clínicos de psoriasis, artritis psoriásica y enfermedad de Crohn. La frecuencia de estas reacciones adversas está basada en aquellas que ocurrieron durante los periodos iniciales controlados de los estudios clínicos. Las reacciones adversas se clasificaron por frecuencia, usando la siguiente convención:

Muy común ($\geq 1/10$)
 Común (frecuente) ($\geq 1/100$, $<1/10$)
 Poco común (poco frecuente) ($\geq 1/1000$, $<1/100$)
 Rara ($\geq 1/10000$, $<1/1000$)

Tabla 4: RESUMEN DE LAS REACCIONES ADVERSAS EN ESTUDIOS CLÍNICOS

Infecciones e infestaciones	Común: Infección del tracto respiratorio superior, nasofaringitis. Poco común: Celulitis, infecciones dentales, herpes zoster, infección viral del tracto respiratorio superior, infección vulvovaginal micótica.
Trastornos psiquiátricos	Poco común: Depresión
Trastornos del sistema nervioso	Común: Mareo, dolor de cabeza
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Común: Dolor profundizado faríngeo. Poco común: congestión nasal
Trastornos gastrointestinales	Común: Diarrea, náusea, vómitos
Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo	Común: Prurito Poco común: Acné
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo	Común: Dolor de espalda, mialgia, artralgia
Trastornos generales y condiciones en el sitio de administración	Común: Fatiga, eritema en el sitio de la inyección, dolor en el sitio de la inyección. Poco común: reacciones en el sitio de la inyección (incluyendo hemorragia, hematoma, induración, inflamación y prurito), astenia.

Infecciones

En los estudios controlados con placebo de pacientes con psoriasis, artritis psoriásica y enfermedad de Crohn, las tasas de infección o infección grave fueron similares entre los pacientes tratados con Stelara® y los tratados con el placebo. En el periodo controlado con placebo de los estudios clínicos de pacientes con psoriasis, artritis psoriásica y enfermedad de Crohn, la tasa de infección fue 1.38 por paciente-año de seguimiento en los pacientes tratados con Stelara® y 1.35 por paciente-año de seguimiento en los pacientes tratados con el placebo. Las infecciones graves ocurrieron a una tasa de 0.03 por paciente-año de seguimiento en los pacientes tratados con Stelara® (27 infecciones graves en 829 pacientes-año de seguimiento) y 0.03 por paciente-año de seguimiento en los pacientes tratados con el placebo (11 infecciones graves en 385 pacientes-año de seguimiento).

En los periodos controladas y no controladas de los estudios clínicos de psoriasis, artritis psoriásica y enfermedad de Crohn, que representan 10953 paciente-años de exposición en 5884 pacientes, la mediana de seguimiento fue 0.99 años; 3.2 años para estudios de psoriasis y 1.0 año para estudios de artritis psoriásica y 0.6 años para estudios de enfermedad de Crohn. La tasa de infección fue de 0.91 por paciente-año de seguimiento en los pacientes tratados con Stelara®. La tasa de infecciones graves fue 0.02 por paciente-año de seguimiento en los pacientes tratados con Stelara® (178 infecciones graves en 10953 pacientes-año de seguimiento) e incluyeron abscesos anales, celulitis, neumonía, diverticulitis, gastroenteritis e infecciones virales.

En estudios clínicos, los pacientes con tuberculosis latente que fueron tratados concomitantemente con isoniazida no desarrollaron tuberculosis.

Neoplasias malignas

En el periodo controlado con placebo de los estudios clínicos de psoriasis, artritis psoriásica y enfermedad de Crohn, la incidencia de neoplasias malignas, excluyendo el cáncer de piel no melanoma, fue 0.12 por 100 pacientes-año de seguimiento para los pacientes tratados con Stelara® (1 paciente en 829 pacientes-año de seguimiento) en comparación con 0.26 por 100 pacientes-año de seguimiento para los pacientes tratados con el placebo (1 paciente en 385 pacientes-año de seguimiento). La incidencia de cáncer de piel no melanoma fue 0.48 por 100 pacientes-año de seguimiento para los pacientes tratados con Stelara® (4 pacientes en 829 pacientes-año de seguimiento) en comparación con 0.52 por 100 pacientes-año de seguimiento para los pacientes tratados con el placebo (2 pacientes en 385 pacientes-año de seguimiento).

En los períodos controlados y no controlados de los estudios clínicos de psoriasis, artritis psoriásica y enfermedad de Crohn representan 10935 pacientes-años de exposición en 5884 pacientes, la mediana de seguimiento fue 1.0 año; 3.2 años para los estudios de psoriasis, 1.0 año para los estudios de artritis psoriásica y 0.6 años para los estudios de enfermedad de Crohn. Las neoplasias malignas, excluyendo cánceres de piel no melanoma, fueron reportadas en 58 pacientes en 10935 pacientes años de seguimiento (incidencia de 0.53 por 100 pacientes años de seguimiento para los pacientes tratados con Stelara®). La incidencia de neoplasias malignas reportadas en los pacientes tratados con Stelara® fue comparable a la incidencia esperada en la población general (tasa de incidencia estandarizada = 0.87 [intervalo de confianza del 95%: 0.66, 1.14], ajustada por la edad, género y raza). Las neoplasias malignas más frecuentemente observadas, diferentes al cáncer de piel no melanoma, fueron cáncer de próstata, colorrectal, melanoma y mama. La incidencia del cáncer de piel no melanoma fue 0.49 por 100 pacientes-años de seguimiento para los pacientes tratados con Stelara® (53 pacientes en 10919 pacientes-años de seguimiento). La tasa de pacientes con cánceres de células basales frente a células escamosas (4:1) es comparable con la tasa esperada en la población general.

Hipersensibilidad y reacciones a la infusión

Administración subcutánea

Durante los períodos controlados de los estudios clínicos de psoriasis y artritis psoriásica de Stelara®, se observó salpullido y urticaria cada uno en < 1% de los pacientes.

Administración IV

En los estudios de inducción de la enfermedad de Crohn, no se reportaron eventos de anafilaxis u otras reacciones graves a la infusión. En estos estudios, el 2.4% de los 466 pacientes tratados con el placebo y el 2.6% de los 470 pacientes tratados con la dosis recomendada de Stelara® reportaron eventos adversos que ocurrieron durante o dentro de una hora de la infusión.

Inmunogenicidad

En estudios clínicos de psoriasis y artritis psoriásica, hasta el 12.4% de los pacientes tratados con Stelara® desarrollaron anticuerpos a ustekinumab. En estudios clínicos de enfermedad de Crohn, menos del 3% de los pacientes tratados con Stelara® desarrollaron anticuerpos a ustekinumab. No se observó asociación aparente entre el desarrollo de anticuerpos para ustekinumab y el desarrollo de las reacciones en el sitio de la inyección. Los pacientes positivos para los anticuerpos a ustekinumab tendieron a tener una eficacia más baja, sin embargo, la positividad del anticuerpo no impidió una respuesta clínica. La mayoría de los pacientes que fueron positivos para los anticuerpos a ustekinumab presentaron anticuerpos neutralizantes.

Interacciones:

- No se han realizado estudios de interacción farmacológica con Stelara®.
- Los efectos de IL-12 o IL-23 en la regulación de las enzimas del CYP450 fueron evaluados en un estudio *in vitro* usando hepatocitos humanos, el cual mostró que IL-12 y/o IL-23 a niveles de 10 ng/mL no alteran las actividades de la enzima del CYP450 (CYP1A2, 2B6, 2C9, 2C19, 2D6, o 3A4) en humanos. Estos resultados no sugieren la necesidad de ajustar la dosis en pacientes que están recibiendo concomitantemente sustratos del CYP450.
- No se deben administrar vacunas vivas concomitantemente con Stelara®.

Vía de administración: Intravenosa

Dosificación y Grupo etario: Posología y administración

Posología - (Adultos)

Psoriasis en placa

Para el tratamiento de psoriasis en placa, Stelara® se administra por inyección subcutánea.

La dosis recomendada de Stelara® es 45 mg, administrada en la semana 0 y 4, y posteriormente cada 12 semanas. Alternativamente, 90 mg se puede usar en pacientes con un peso corporal superior a 100 kg.

Ajuste de la dosis:

Para los pacientes que no responden adecuadamente con 45 mg cada 12 semanas, se debe considerar la administración del tratamiento con 90 mg cada 12 semanas. Para pacientes que no responden adecuadamente a la dosificación cada 12 semanas, se puede considerar la dosificación de 90 mg cada 8 semanas.

Retratamiento

Se ha demostrado que el retratamiento con un régimen de dosificación de las semanas 0 y 4 después de la interrupción del tratamiento es seguro y efectivo.

Artritis psoriásica

Para el tratamiento de artritis psoriásica, Stelara® se administra por inyección subcutánea. La dosis recomendada de Stelara® es 45 mg administrada en la semana 0 y 4, y posteriormente cada 12 semanas. Alternativamente, 90 mg se puede usar en pacientes con un peso corporal mayor a 100 kg.

Enfermedad de Crohn

En los pacientes con enfermedad de Crohn, el régimen de tratamiento recomendado es una dosis intravenosa (IV) única escalonada de Stelara® basada en el peso corporal (Tabla 1), seguido de dosificación subcutánea de 90 mg 8 semanas después y posteriormente cada 12 semanas.

Tabla 1: Dosificación inicial IV de Stelara®a

Tabla 1: Dosificación inicial IV de STELARA®a		
Peso corporal del paciente en el momento de la dosificación	Dosis	Número de frascos de STELARA® 130 mg
≤ 55 kg	260 mg	2
> 55 kg to ≤ 85 kg	390 mg	3
> 85 kg	520 mg	4

Los pacientes que no han mostrado respuesta adecuada a las 8 semanas después de la primera dosis subcutánea pueden recibir una segunda dosis subcutánea en este momento.

Los pacientes que pierden la respuesta con la dosificación cada 12 semanas pueden beneficiarse de un incremento en la frecuencia de la dosificación de cada 8 semanas.

Los pacientes pueden posteriormente ser dosificados cada 8 semanas o cada 12 semanas de acuerdo al análisis clínico.

Se puede continuar con los inmunomoduladores y/o corticosteroides durante el tratamiento con Stelara®. En los pacientes que han respondido al tratamiento con Stelara®, los corticosteroides se pueden reducir o discontinuar de acuerdo con el estándar de atención.

Si la terapia se interrumpe, reanudar el tratamiento con la dosificación subcutánea cada 8 semanas es segura y efectiva.

Dosificación – (Población pediátrica, 12 años de edad y mayores)

Psoriasis en placa

Para el tratamiento de psoriasis en placa, Stelara® se debe administrar por inyección subcutánea. La dosis recomendada de Stelara® basada en el peso corporal se muestra a continuación (Tabla 2). Stelara® se debe administrar en la semana 0 y 4, y posteriormente cada 12 semanas.

Tabla 2: Dosis recomendada de Stelara® para psoriasis pediátrica

Tabla 2: Dosis recomendada de STELARA® para psoriasis pediátrica		
Peso	Dosis recomendada	Forma farmacéutica
< 60 kg	0.75 mg/kg ^a	Frasco
≥ 60 a ≤ 100 kg	45 mg	Jeringa prellenada, frasco
> 100 kg	90 mg	Jeringa prellenada, frasco
^a Para calcular el volumen de inyección (mL) para pacientes < 60 kg, usar la siguiente fórmula: $\text{peso corporal (kg)} \times 0.0083 \text{ (mL/kg)}$. El volumen calculado se debe redondear al 0.01 ml más próximo y se debe administrar usando una jeringa graduada de 1 mL. Un frasco de 45 mg está disponible para pacientes pediátricos que necesitan recibir menos de la dosis completa de 45 mg.		

Consideración general para la administración

Administración subcutánea

Stelara® está destinado a utilizarse bajo la dirección y supervisión de un médico. En pacientes pediátricos, se recomienda que Stelara® sea administrado por un profesional de la salud. El paciente puede autoinyectarse Stelara® si el médico determina que es apropiado y con seguimiento médico cuando sea necesario, después del entrenamiento apropiado de la técnica de inyección subcutánea y eliminación.

Se debe instruir a los pacientes inyectar la cantidad de Stelara® según las instrucciones proporcionadas en esta información para prescribir. La cubierta de la aguja de la jeringa prellenada contiene caucho natural seco (un derivado del látex), el cual puede causar reacciones alérgicas en individuos sensibles al látex.

Infusión intravenosa (Enfermedad de Crohn)

Stelara® 130 mg frasco es para solamente infusión intravenosa. La infusión intravenosa de Stelara® debe ser administrada por profesionales de la salud calificados.

Poblaciones especiales

Población pediátrica

No se han realizado estudios de Stelara® en pacientes pediátricos menores de 12 años.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Historial comercial:

Country	Indication	Date of Approval
United States	Crohn's Disease	23 Sep 2016
EU	Crohn's Disease	11 Nov 2016
Canada	Crohn's Disease	12 Dec 2016
Australia	Crohn's Disease	27 Feb 2017
Japan	Crohn's Disease	30 Mar 2017
Israel	Crohn's Disease	21 May 2017
Switzerland	Crohn's Disease	02 Jun 2017

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 de la nueva concentración
- Inserto allegado mediante radicado No. 2017118857

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar la evaluación farmacológica para el producto de la referencia, únicamente con la siguiente información:

Composición: Cada vial con 26 mL contiene 130 mg de Ustekinumab

Forma farmacéutica: Solución para infusión intravenosa.

Indicaciones:

Enfermedad de Crohn

Stelara está indicado para el tratamiento de la enfermedad de Crohn activa, de moderada a grave, en pacientes adultos que hayan tenido una respuesta inadecuada, presenten pérdida de respuesta o sean intolerantes al tratamiento convencional o antagonistas de TNFalfa o presenten contraindicaciones médicas a esos tratamientos.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad severa a ustekinumab o a cualquiera de los excipientes.

Precauciones y advertencias: Infecciones

Stelara® es un inmunosupresor selectivo y puede tener el potencial de incrementar el riesgo de las infecciones y reactivar las infecciones latentes.

En estudios clínicos se han observado infecciones bacterianas, micóticas y virales graves en pacientes que reciben Stelara®.

Stelara® no se debe administrar en pacientes con una infección activa clínicamente importante. Se debe tener precaución cuando se considera el uso de Stelara® en pacientes con una infección crónica o antecedente de infección recurrente.

Antes de iniciar el tratamiento con Stelara®, se debe evaluar a los pacientes para detectar infección tuberculosa. No se debe administrar Stelara® a pacientes con tuberculosis activa. Se debe iniciar tratamiento de infección tuberculosa latente antes de administrar Stelara®. También se debe considerar la terapia anti-tuberculosis antes de iniciar Stelara® en pacientes

con antecedente de tuberculosis latente o activa en quienes no se puede confirmar un curso de tratamiento adecuado. Se debe monitorear cercanamente a los pacientes que reciben Stelara® por signos o síntomas de tuberculosis activa durante y después del tratamiento.

Se debe instruir a los pacientes de buscar consejo médico si ocurren signos o síntomas sugestivos de una infección. Si un paciente desarrolla una infección grave, se le debe monitorear cercanamente y no se debe administrar Stelara® hasta que se resuelva la infección.

Neoplasias malignas

Stelara® es un inmunosupresor selectivo. Los agentes inmunosupresores tienen el potencial de incrementar el riesgo de neoplasia maligna. Algunos pacientes que recibieron Stelara® en estudios clínicos desarrollaron neoplasias malignas cutáneas o no cutáneas.

Stelara® no se ha estudiado en pacientes con antecedente de neoplasia maligna. Se debe tener precaución cuando se considera el uso de Stelara® en pacientes con antecedente de neoplasia maligna o cuando se considera continuar el tratamiento en pacientes que desarrollan una neoplasia maligna.

Todos los pacientes, en particular aquellos mayores a 60 años de edad, pacientes con antecedente médico de terapia inmunosupresora prolongada o aquellos con antecedente de tratamiento PUVA (psoraleno y ultravioleta A), deberán ser monitoreados por la aparición de cáncer de piel no melanoma.

Reacciones de hipersensibilidad

En la experiencia posterior a la comercialización, se han reportado reacciones de hipersensibilidad grave, incluyendo anafilaxis y angioedema. Si ocurre una reacción anafiláctica u otra reacción de hipersensibilidad grave, instituir la terapia apropiada y se debe discontinuar la administración de Stelara®.

Inmunizaciones

Se recomienda no administrar vacunas virales o bacterianas vivas concomitantemente con Stelara®.

No existen datos disponibles de la transmisión secundaria de la infección por vacunas vivas en pacientes que recibieron Stelara®. Se recomienda tener precaución cuando se administran algunas vacunas vivas a familiares que están en contacto con pacientes que reciben Stelara® debido al riesgo potencial que se esparzan desde los familiares en contacto y se transmitan al paciente.

Los pacientes que reciben Stelara® pueden recibir concomitantemente vacunas inactivas o no vivas.

El tratamiento a largo plazo con Stelara® no suprime la respuesta humoral inmune a las vacunas antineumocócica de polisacárido o a la vacuna antitetánica.

Inmunosupresión

En estudios de psoriasis, no se ha evaluado la seguridad y eficacia de Stelara® en combinación con agentes inmunosupresores o fototerapia. En estudios de artritis psoriásica, el uso concomitante con MTX no pareció influenciar la seguridad o eficacia de Stelara®. En estudios de enfermedad de Crohn, el uso concomitante de inmunomoduladores [6-mercaptopurina (6-MP), azatioprina (AZA), MTX] o corticosteroides no pareció influenciar la seguridad y eficacia de Stelara®. Se debe tener precaución cuando se considera el uso concomitante de agentes inmunosupresores y Stelara® o al momento de la transición de otros agentes biológicos

Inmunoterapia

No se ha evaluado Stelara® en pacientes que han sido sometidos a inmunoterapia alérgica. Stelara® puede afectar la inmunoterapia alérgica. Se debe tener precaución en pacientes que reciben o han recibido inmunoterapia alérgica especialmente por anafilaxis.

General

La cubierta de la aguja de la jeringa prellenada contiene goma natural seca (un derivado del látex), la cual puede causar reacciones alérgicas en individuos sensibles al látex.

Reacciones adversas:

En esta sección, se presentan las reacciones adversas. Las reacciones adversas son eventos adversos que se consideran estar razonablemente asociados con el uso del ustekinumab basado en la evaluación exhaustiva de la información disponible del evento adverso. No se puede establecer con fiabilidad una relación causal con ustekinumab en casos individuales. Además, debido a que los estudios clínicos se conducen bajo condiciones ampliamente variables, las tasas de la reacción adversa observadas en los estudios clínicos de un fármaco no pueden ser comparadas directamente con las tasas en los estudios clínicos de otro fármaco y pueden no reflejar las tasas observadas en la práctica clínica.

Experiencia en estudios clínicos en pacientes adultos con psoriasis, artritis psoriásica y enfermedad de Crohn

Los datos de seguridad descritos a continuación reflejan la exposición a Stelara® en 12 estudios de fase 2 y fase 3 en 5884 pacientes (4135 con psoriasis y/o artritis psoriásica, y 1749 para enfermedad de Crohn) con duración de la exposición a Stelara® presentada en la tabla 3.

Tabla 3: Exposición a largo plazo de Stelara® en estudios clínicos de fase 2 y fase 3

Exposición	Número de pacientes
6 meses	4105 ^a
1 año	2846 ^a
≥ 4 años	1482 ^b
≥ 5 años	838 ^b

^a Número total de pacientes en los estudios de psoriasis, artritis psoriásica y enfermedad de Crohn.

^b Número de pacientes con psoriasis.

Las reacciones adversas más comunes (>5%) en períodos controlados en los estudios clínicos de psoriasis, artritis psoriásica y enfermedad de Crohn con Stelara® fueron nasofaringitis y dolor de cabeza. La mayoría fueron consideradas leves y no fue necesario discontinuar el fármaco. El perfil de seguridad global de Stelara® fue similar en pacientes con psoriasis, artritis psoriásica y enfermedad de Crohn.

En la Tabla 4 se presenta un resumen de las reacciones adversas a partir de los estudios clínicos de psoriasis, artritis psoriásica y enfermedad de Crohn. La frecuencia de estas reacciones adversas está basada en aquellas que ocurrieron durante los periodos iniciales controlados de los estudios clínicos. Las reacciones adversas se clasificaron por frecuencia, usando la siguiente convención:

Muy común ($\geq 1/10$)

Común (frecuente) ($\geq 1/100$, $<1/10$)

Poco común (poco frecuente) ($\geq 1/1000$, $<1/100$)

Rara ($\geq 1/10000$, $<1/1000$)

Tabla 4: RESUMEN DE LAS REACCIONES ADVERSAS EN ESTUDIOS CLÍNICOS

Infecciones e infestaciones	Común: Infección del tracto respiratorio superior, nasofaringitis. Poco común: Celulitis, infecciones dentales, herpes zoster, infección viral del tracto respiratorio superior, infección vulvovaginal micótica.
Trastornos psiquiátricos	Poco común: Depresión
Trastornos del sistema nervioso	Común: Mareo, dolor de cabeza
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Común: Dolor orofaríngeo Poco común: congestión nasal
Trastornos gastrointestinales	Común: Diarrea, náusea, vómitos
Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo	Común: Prurito Poco común: Acné
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo	Común: Dolor de espalda, mialgia, artralgia
Trastornos generales y condiciones en el sitio de administración	Común: Fatiga, eritema en el sitio de la inyección, dolor en el sitio de la inyección. Poco común: reacciones en el sitio de la inyección (incluyendo hemorragia, hematoma, induración, inflamación y prurito), astenia.

Infecciones

En los estudios controlados con placebo de pacientes con psoriasis, artritis psoriásica y enfermedad de Crohn, las tasas de infección o infección grave fueron similares entre los pacientes tratados con Stelara® y los tratados con el placebo. En el periodo controlado con placebo de los estudios clínicos de pacientes con psoriasis, artritis psoriásica y enfermedad de Crohn, la tasa de infección fue 1.38 por paciente-año de seguimiento en los pacientes tratados con Stelara® y 1.35 por paciente-año de seguimiento en los pacientes tratados con el placebo. Las infecciones graves ocurrieron a una tasa de 0.03 por paciente-año de seguimiento en los pacientes tratados con Stelara® (27 infecciones graves en 829 pacientes-año de seguimiento) y 0.03 por paciente-año de seguimiento en los pacientes tratados con el placebo (11 infecciones graves en 385 pacientes-año de seguimiento).

En los periodos controladas y no controladas de los estudios clínicos de psoriasis, artritis psoriásica y enfermedad de Crohn, que representan 10953 paciente-años de exposición en 5884 pacientes, la mediana de seguimiento fue 0.99 años; 3.2 años para estudios de psoriasis y 1.0 año para estudios de artritis psoriásica y 0.6 años para estudios de enfermedad de Crohn. La tasa

de infección fue de 0.91 por paciente-año de seguimiento en los pacientes tratados con Stelara®. La tasa de infecciones graves fue 0.02 por paciente-año de seguimiento en los pacientes tratados con Stelara® (178 infecciones graves en 10953 pacientes-año de seguimiento) e incluyeron abscesos anales, celulitis, neumonía, diverticulitis, gastroenteritis e infecciones virales.

En estudios clínicos, los pacientes con tuberculosis latente que fueron tratados concomitantemente con isoniazida no desarrollaron tuberculosis.

Neoplasias malignas

En el periodo controlado con placebo de los estudios clínicos de psoriasis, artritis psoriásica y enfermedad de Crohn, la incidencia de neoplasias malignas, excluyendo el cáncer de piel no melanoma, fue 0.12 por 100 pacientes-año de seguimiento para los pacientes tratados con Stelara® (1 paciente en 829 pacientes-año de seguimiento) en comparación con 0.26 por 100 pacientes-año de seguimiento para los pacientes tratados con el placebo (1 paciente en 385 pacientes-año de seguimiento). La incidencia de cáncer de piel no melanoma fue 0.48 por 100 pacientes-año de seguimiento para los pacientes tratados con Stelara® (4 pacientes en 829 pacientes-año de seguimiento) en comparación con 0.52 por 100 pacientes-año de seguimiento para los pacientes tratados con el placebo (2 pacientes en 385 pacientes-año de seguimiento).

En los períodos controlados y no controlados de los estudios clínicos de psoriasis, artritis psoriásica y enfermedad de Crohn representan 10935 pacientes-años de exposición en 5884 pacientes, la mediana de seguimiento fue 1.0 año; 3.2 años para los estudios de psoriasis, 1.0 año para los estudios de artritis psoriásica y 0.6 años para los estudios de enfermedad de Crohn. Las neoplasias malignas, excluyendo cánceres de piel no melanoma, fueron reportadas en 58 pacientes en 10935 pacientes años de seguimiento (incidencia de 0.53 por 100 pacientes años de seguimiento para los pacientes tratados con Stelara®). La incidencia de neoplasias malignas reportadas en los pacientes tratados con Stelara® fue comparable a la incidencia esperada en la población general (tasa de incidencia estandarizada = 0.87 [intervalo de confianza del 95%: 0.66,1.14], ajustada por la edad, género y raza). Las neoplasias malignas más frecuentemente observadas, diferentes al cáncer de piel no melanoma, fueron cáncer de próstata, colorrectal, melanoma y mama. La incidencia del cáncer de piel no melanoma fue 0.49 por 100 pacientes-años de seguimiento para los

pacientes tratados con Stelara® (53 pacientes en 10919 pacientes-años de seguimiento). La tasa de pacientes con cánceres de células basales frente a células escamosas (4:1) es comparable con la tasa esperada en la población general.

Hipersensibilidad y reacciones a la infusión

Administración IV

En los estudios de inducción de la enfermedad de Crohn, no se reportaron eventos de anafilaxis u otras reacciones graves a la infusión. En estos estudios, el 2.4% de los 466 pacientes tratados con el placebo y el 2.6% de los 470 pacientes tratados con la dosis recomendada de Stelara® reportaron eventos adversos que ocurrieron durante o dentro de una hora de la infusión.

Inmunogenicidad

En estudios clínicos de psoriasis y artritis psoriásica, hasta el 12.4% de los pacientes tratados con Stelara® desarrollaron anticuerpos a ustekinumab. En estudios clínicos de enfermedad de Crohn, menos del 3% de los pacientes tratados con Stelara® desarrollaron anticuerpos a ustekinumab. No se observó asociación aparente entre el desarrollo de anticuerpos para ustekinumab y el desarrollo de las reacciones en el sitio de la inyección. Los pacientes positivos para los anticuerpos a ustekinumab tendieron a tener una eficacia más baja, sin embargo, la positividad del anticuerpo no impidió una respuesta clínica. La mayoría de los pacientes que fueron positivos para los anticuerpos a ustekinumab presentaron anticuerpos neutralizantes.

Interacciones:

- No se han realizado estudios de interacción farmacológica con Stelara®.
- Los efectos de IL-12 o IL-23 en la regulación de las enzimas del CYP450 fueron evaluados en un estudio *in vitro* usando hepatocitos humanos, el cual mostró que IL-12 y/o IL-23 a niveles de 10 ng/mL no alteran las actividades de la enzima del CYP450 (CYP1A2, 2B6, 2C9, 2C19, 2D6, o 3A4) en humanos. Estos resultados no sugieren la necesidad de ajustar la dosis en pacientes que están recibiendo concomitantemente sustratos del CYP450.

- No se deben administrar vacunas vivas concomitantemente con Stelara®

Vía de administración: Intravenosa

Dosificación:

Enfermedad de Crohn

En los pacientes con enfermedad de Crohn, el régimen de tratamiento recomendado es una dosis intravenosa (IV) única escalonada de Stelara® basada en el peso corporal (Tabla 1), seguido de dosificación subcutánea de 90 mg 8 semanas después y posteriormente cada 12 semanas.

Tabla 1: Dosificación inicial IV de Stelara®a

Tabla 1: Dosificación inicial IV de STELARA®a		
Peso corporal del paciente en el momento de la dosificación	Dosis	Número de frascos de STELARA® 130 mg
≤ 55 kg	260 mg	2
> 55 kg to ≤ 85 kg	390 mg	3
> 85 kg	520 mg	4

Los pacientes que no han mostrado respuesta adecuada a las 8 semanas después de la primera dosis subcutánea pueden recibir una segunda dosis subcutánea en este momento.

Los pacientes que pierden la respuesta con la dosificación cada 12 semanas pueden beneficiarse de un incremento en la frecuencia de la dosificación de cada 8 semanas.

Los pacientes pueden posteriormente ser dosificados cada 8 semanas o cada 12 semanas de acuerdo al análisis clínico.

Se puede continuar con los inmunomoduladores y/o corticosteroides durante el tratamiento con Stelara®. En los pacientes que han respondido al tratamiento con Stelara®, los corticosteroides se pueden reducir o discontinuar de acuerdo con el estándar de atención.

Si la terapia se interrumpe, reanudar el tratamiento con la dosificación subcutánea cada 8 semanas es segura y efectiva.

Así mismo, la Sala considera que el inserto debe ajustarse al presente concepto en cuanto a indicaciones y posología.

Adicionalmente, la Sala considera que el interesado debe presentar estrategias educativas para minimizar los errores de prescripción y administración

Norma farmacológica: 8.1.13.0.N30

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

3.2.9 MODIFICACIÓN DE CONTRAINDICACIONES

3.2.9.1. SANDOGLOBULINA 6g

Expediente : 35971
Radicado : 2016107142 / 2017096479
Fecha : 10/07/2017
Interesado : CSL Behring A.G.

Composición: Proteínas plasmáticas humanas (de las cuales como mínimo el 96% de Inmunoglobulinas G) 6g

Forma farmacéutica: Polvo liofilizado para reconstituir a solución inyectable.

Indicaciones: Profilaxis y tratamiento de la hepatitis viral a y b síndrome de deficiencia de anticuerpos congénita y adquirida, purpura trombocitopenica idiopática, terapia de remplazo para prevenir infecciones en pacientes con síndrome de deficiencia, inmunodeficiencia secundaria a trasplantes de médula ósea, sida pediátrico y leucemia linfocítica crónica, enfermedad de kawasaki, síndrome de guillain- barre. Aborto recurrente y sepsis neonatal.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al medicamento

El interesado presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2017004899, emitido mediante Acta No. 26 de 2016, numeral 3.4.9 con el fin de continuar con el proceso de aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia.

- Modificación de contraindicaciones, precauciones y advertencias.
- Inserto fecha de la revisión del texto: marzo de 2014

Nuevas contraindicaciones, precauciones y advertencias:

Contraindicaciones

Hipersensibilidad a cualquiera de los componentes de sandoglobulina.

Hipersensibilidad a las inmunoglobulinas humanas, especialmente en pacientes con deficiencia de IgA y que se sepa que presentan anticuerpos contra la IgA.

Advertencias y precauciones de uso Ciertas reacciones adversas graves pueden estar relacionadas con la velocidad de la infusión. Debe seguirse estrechamente la velocidad de infusión recomendada en "Método de administración". Los pacientes deben ser supervisados estrechamente y mantenerse bajo observación para detectar cualquier síntoma que pueda manifestarse durante el periodo de la infusión.

Determinadas reacciones adversas pueden producirse más frecuentemente:

- Si la velocidad de la infusión es elevada;
- En pacientes con hipo o agammaglobulinemia, con o sin deficiencia de IgA;
- En pacientes que reciban inmunoglobulina G humana normal por primera vez o en casos raros, cuando se cambie el producto de inmunoglobulina humana normal o si ha transcurrido mucho tiempo desde la última infusión. Los pacientes con agammaglobulinemia o con hipogammaglobulinemia grave que no hayan recibido nunca terapia de restitución de inmunoglobulina, así como aquellos que hayan recibido el último tratamiento hace más de 8 semanas, pueden correr un riesgo de experimentar reacciones anafilactoides que ocasionalmente podrían dar lugar a un estado de choque, al recibir inmunoglobulina intravenosa (IGIV) mediante una infusión rápida.

Por ello, en estos pacientes debe evitarse realizar una infusión rápida, deben monitorizarse de forma continua los signos vitales y debe supervisarse estrechamente al paciente durante toda la infusión.

Debe disponerse de adrenalina y corticosteroides parenterales para el tratamiento de cualquier posible reacción anafilactoide que pueda producirse.

Las reacciones adversas graves tienen lugar poco después del inicio de la infusión o a menudo, durante los siguientes 30 – 60 minutos.

A menudo, las potenciales complicaciones pueden evitarse asegurándose de lo siguiente:

- Que los pacientes no sean sensibles a la inmunoglobulina humana normal, para lo que inicialmente se administrará la infusión del producto a una velocidad baja (30 mg/kg/h);
- Que los pacientes se mantengan bajo una supervisión estrecha para detectar cualquier síntoma que pueda manifestarse durante el periodo de la infusión.

En particular, los pacientes que no hayan recibido previamente inmunoglobulina humana normal, los pacientes que anteriormente recibiesen otro producto de IGIV o aquellos que hayan recibido hace mucho tiempo la infusión anterior deben ser supervisados estrechamente durante la primera infusión así como durante la hora siguiente con el fin de detectar posibles signos adversos. Todos los demás pacientes deben mantenerse en observación durante al menos 20 minutos después de la administración.

- En el caso de los pacientes con diabetes mellitus latente (que puede asociarse con glucosuria transitoria), con diabetes mellitus manifiesta o que sigan una dieta baja en azúcar, debe tenerse en cuenta el contenido de glucosa (esto solamente es relevante si se utiliza glucosa al 5% como disolvente). En todos los pacientes, para la administración de IGIV se requiere:
 - Una hidratación adecuada antes de iniciar la infusión de IGIV;
 - Supervisión de la diuresis;
 - Supervisión de las concentraciones de creatinina en suero;
 - Evitar la administración concomitante de diuréticos del asa. En caso de producirse una reacción adversa, debe reducirse la velocidad de la administración o bien detenerse la infusión. El tratamiento requerido depende de la naturaleza y la gravedad de la reacción adversa. En caso de Estado de choque, debe iniciarse un tratamiento médico estándar.
- Hipersensibilidad Las verdaderas reacciones de hipersensibilidad solamente se manifiestan en casos raros. Pueden producirse en casos muy raros de deficiencia de IgA con anticuerpos contra la IgA. La IGIV no está indicada en pacientes con deficiencia selectiva de IgA cuando la deficiencia de IgA sea la única anomalía de interés. En raras ocasiones, la inmunoglobulina humana normal puede ocasionar una disminución de la

presión arterial y una reacción anafiláctica, incluso en pacientes que hayan tolerado un tratamiento previo con inmunoglobulina humana normal.

Tromboembolismo” Existen datos clínicos que señalan una asociación entre la administración de IGIV y episodios tromboembólicos como el infarto de miocardio, el accidente cerebrovascular (incluida la apoplejía), la embolia pulmonar y la trombosis venosa profunda, lo cual se asume que está relacionado con el aumento en la viscosidad de la sangre debido al elevado influjo de inmunoglobulina en pacientes de alto riesgo. Debe tenerse precaución al prescribir e infundir IGIV a pacientes obesos y a pacientes con factores pre-existent de riesgo de episodios trombóticos (como edad avanzada, hipertensión, diabetes mellitus e historia de vasculopatía o de episodios trombóticos, pacientes con trastornos trombofílicos adquiridos o hereditarios, pacientes que hayan sufrido periodos prolongados de inmovilización, pacientes con hipovolemia grave y pacientes con enfermedades que aumenten la viscosidad de la sangre). En pacientes con riesgo de reacciones adversas de tipo tromboembólico, los productos de IGIV deben administrarse con la velocidad de infusión y la dosis más bajas que puedan utilizarse. Insuficiencia renal aguda Se han observado casos de insuficiencia renal aguda en pacientes tratados con IGIV. En la mayoría de los casos se han identificado factores de riesgo como la insuficiencia renal pre-existente, la diabetes mellitus, la hipovolemia, el sobrepeso, la administración concomitante de medicamentos nefrotóxicos o la edad superior a 65 años. Tal y como sucede con otros preparados a base de IGIV, se han observado casos raros de aumento de la concentración de creatinina tras la administración de Sandoglobulina y en algunos pacientes, puede producirse una insuficiencia renal aguda. La mayoría de los pacientes presentaba múltiples factores de riesgo y recibían IGIV por primera vez. Además, más del 50 % de los pacientes que desarrollaron una insuficiencia renal aguda recibieron > 0,4 g IVIG/kg de peso corporal al día. Si bien en la mayoría de los casos el aumento de la creatinina fue leve, transitorio (5 –12 días) y se observó 2– 5 días después de la infusión, en algunos casos puede que sea necesario administrar tratamiento complementario.

En caso de alteración renal, puede considerarse el abandono del tratamiento con IGIV. Si bien estos casos de disfunción renal e insuficiencia renal aguda se han asociado al uso de muchos de los productos autorizados de IGIV, los que contienen sacarosa como estabilizador representaron una parte considerable del número total. Puede considerarse la administración de productos de IGIV que no contengan sacarosa en el caso de los pacientes en situación de riesgo.

En pacientes con riesgo de insuficiencia renal aguda, los productos de IGIV deben administrarse con la velocidad de infusión y la dosis más bajas que puedan utilizarse. Síndrome de meningitis aséptica (SMA) Se han observado casos de síndrome de meningitis aséptica asociados al tratamiento con IGIV. El abandono del tratamiento con IGIV ha tenido como resultado una remisión del SMA al cabo de varios días y sin secuelas. El síndrome generalmente comienza a manifestarse entre varias horas y 2 días después del tratamiento con IGIV. Los estudios del líquido cerebroespinal son por lo general positivos, con pleocitosis de hasta varios miles de células por mm³, predominantemente de la serie granulocítica y concentración de proteínas elevada hasta varios cientos de mm/dl. El SMA se produce más frecuentemente tras la administración de una dosis alta (2 g/kg) del tratamiento con IGIV.

Anemia hemolítica Los productos de IGIV pueden contener anticuerpos del grupo sanguíneo que pueden actuar como hemolisinas e inducir el revestimiento in vivo de los glóbulos rojos con inmunoglobulina, lo que a su vez causa una reacción positiva de antiglobulina directa (prueba de Coombs) y en casos raros, hemólisis. La anemia hemolítica puede manifestarse tras un tratamiento con IGIV debido a la potenciación del secuestro de glóbulos rojos. Los pacientes que reciban IGIV deben supervisarse en busca de signos y síntomas clínicos de hemólisis. Interferencia con las pruebas serológicas Tras la inyección con inmunoglobulina, el aumento transitorio de los diversos anticuerpos transferidos de forma pasiva en la sangre del paciente puede ocasionar resultados falsamente positivos en las pruebas serológicas. La transmisión pasiva de anticuerpos contra antígenos eritrocitarios, por ejemplo A, B, D, puede interferir con algunos análisis serológicos para detectar anticuerpos contra los glóbulos rojos, como por ejemplo la prueba de antiglobulina directa (DAT, prueba de Coombs directa). Información para diabéticos Tras su administración intravenosa, la sacarosa no se metaboliza en el organismo sino que se excreta sin modificar a través de los riñones (orina). Así, la cantidad de sacarosa administrada con el tratamiento intravenoso de Sandoglobulina no influye en el estado metabólico de la glucosa; como consecuencia, no está indicada la adaptación del tratamiento individual de la diabetes (dieta, dosis de antidiabéticos orales y/o insulina). Agentes transmisibles Cuando se administran medicamentos elaborados a partir de sangre o plasma humanos, no se puede descartar la transmisión de enfermedades causadas por agentes infecciosos pese a la cuidadosa selección de los donantes, el cribado de las donaciones individuales y las mezclas de plasmas en busca de marcadores

específicos de infección y la inclusión de medidas eficaces de inactivación y eliminación de virus durante la producción. Esto se aplica igualmente a los patógenos emergentes de naturaleza todavía desconocida. No obstante, se toman las siguientes medidas para reducir el riesgo de transmisión de materiales infecciosos:

- Selección de donantes de acuerdo con criterios estrictos;
- Análisis de las donaciones individuales en busca de HBsAg y anticuerpos contra el VIH y el VHC;
- Análisis de la mezcla de plasma en busca de material genómico del VHC, HBsAg y anticuerpos contra el VIH;
- Adición de procedimientos de inactivación/ eliminación al proceso de producción y validación con virus modelo. Este procedimiento se considera eficaz contra el VIH, VHC, VHA, parvovirus B19 y VHB. No se ha observado ninguna transmisión de la hepatitis A ni del parvovirus B19 como consecuencia de la administración de un producto de inmunoglobulina, lo que lleva a pensar que el contenido de anticuerpos supone una contribución importante para la seguridad vírica. Cada vez que se administre Sandoglobulina, deberá registrarse el nombre y el número de lote del producto.

Embarazo y lactancia No se han llevado a cabo estudios clínicos controlados de Sandoglobulina durante el embarazo y la experiencia en mujeres embarazadas es limitada. Por consiguiente, deberá evaluarse cuidadosamente el uso de Sandoglobulina en mujeres embarazadas o que estén amamantando. No obstante, la amplia experiencia clínica con inmunoglobulinas sugiere que no cabe esperar ningún efecto adversos sobre el curso del embarazo ni sobre el feto o el neonato.

Las inmunoglobulinas se excretan en la leche materna y pueden contribuir a proteger al neonato frente a patógenos.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No hay ningún signo de que la Sandoglobulina afecte a la capacidad del paciente para conducir o usar máquinas.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada y dado que el interesado presenta respuesta satisfactoria al requerimiento emitido en el Acta No. 26 de 2016, numeral 3.4.9., 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:

- **Modificación de contraindicaciones, precauciones y advertencias.**
- **Inserto fecha de la revisión del texto: marzo de 2014**

Nuevas contraindicaciones, precauciones y advertencias:

Contraindicaciones

Hipersensibilidad a cualquiera de los componentes de sandoglobulina.

Hipersensibilidad a las inmunoglobulinas humanas, especialmente en pacientes con deficiencia de IgA y que se sepa que presentan anticuerpos contra la IgA.

Advertencias y precauciones de uso Ciertas reacciones adversas graves pueden estar relacionadas con la velocidad de la infusión. Debe seguirse estrechamente la velocidad de infusión recomendada en "Método de administración". Los pacientes deben ser supervisados estrechamente y mantenerse bajo observación para detectar cualquier síntoma que pueda manifestarse durante el periodo de la infusión.

Determinadas reacciones adversas pueden producirse más frecuentemente:

- Si la velocidad de la infusión es elevada;
- En pacientes con hipo o agammaglobulinemia, con o sin deficiencia de IgA;
- En pacientes que reciban inmunoglobulina G humana normal por primera vez o en casos raros, cuando se cambie el producto de inmunoglobulina humana normal o si ha transcurrido mucho tiempo desde la última infusión. Los pacientes con agammaglobulinemia o con hipogammaglobulinemia grave que no hayan recibido nunca terapia de restitución de inmunoglobulina, así como aquellos que hayan recibido el último tratamiento hace más de 8 semanas, pueden correr un riesgo de experimentar reacciones anafilactoides que ocasionalmente podrían dar lugar a un estado de choque, al recibir inmunoglobulina intravenosa (IGIV) mediante una infusión rápida.

Por ello, en estos pacientes debe evitarse realizar una infusión rápida, deben monitorizarse de forma continua los signos vitales y debe supervisarse estrechamente al paciente durante toda la infusión. Debe disponerse de adrenalina y corticosteroides parenterales para el tratamiento de cualquier posible reacción anafilactoide que pueda producirse.

Las reacciones adversas graves tienen lugar poco después del inicio de la infusión o a menudo, durante los siguientes 30 – 60 minutos.

A menudo, las potenciales complicaciones pueden evitarse asegurándose de lo siguiente:

- Que los pacientes no sean sensibles a la inmunoglobulina humana normal, para lo que inicialmente se administrará la infusión del producto a una velocidad baja (30 mg/kg/h);
- Que los pacientes se mantengan bajo una supervisión estrecha para detectar cualquier síntoma que pueda manifestarse durante el periodo de la infusión.

En particular, los pacientes que no hayan recibido previamente inmunoglobulina humana normal, los pacientes que anteriormente recibiesen otro producto de IGIV o aquellos que hayan recibido hace mucho tiempo la infusión anterior deben ser supervisados estrechamente durante la primera infusión así como durante la hora siguiente con el fin de detectar posibles signos adversos. Todos los demás pacientes deben mantenerse en observación durante al menos 20 minutos después de la administración.

- En el caso de los pacientes con diabetes mellitus latente (que puede asociarse con glucosuria transitoria), con diabetes mellitus manifiesta o que sigan una dieta baja en azúcar, debe tenerse en cuenta el contenido de glucosa (esto solamente es relevante si se utiliza glucosa al 5% como disolvente). En todos los pacientes, para la administración de IGIV se requiere:
- Una hidratación adecuada antes de iniciar la infusión de IGIV;
- Supervisión de la diuresis;
- Supervisión de las concentraciones de creatinina en suero;
- Evitar la administración concomitante de diuréticos del asa. En caso de producirse una reacción adversa, debe reducirse la velocidad de la administración o bien detenerse la infusión. El tratamiento requerido depende de la naturaleza y la gravedad de la reacción

adversa. En caso de Estado de choque, debe iniciarse un tratamiento médico estándar. Hipersensibilidad Las verdaderas reacciones de hipersensibilidad solamente se manifiestan en casos raros. Pueden producirse en casos muy raros de deficiencia de IgA con anticuerpos contra la IgA. La IGIV no está indicada en pacientes con deficiencia selectiva de IgA cuando la deficiencia de IgA sea la única anomalía de interés. En raras ocasiones, la inmunoglobulina humana normal puede ocasionar una disminución de la presión arterial y una reacción anafiláctica, incluso en pacientes que hayan tolerado un tratamiento previo con inmunoglobulina humana normal.

Tromboembolismo Existen datos clínicos que señalan una asociación entre la administración de IGIV y episodios tromboembólicos como el infarto de miocardio, el accidente cerebrovascular (incluida la apoplejía), la embolia pulmonar y la trombosis venosa profunda, lo cual se asume que está relacionado con el aumento en la viscosidad de la sangre debido al elevado influjo de inmunoglobulina en pacientes de alto riesgo. Debe tenerse precaución al prescribir e infundir IGIV a pacientes obesos y a pacientes con factores pre-existentes de riesgo de episodios trombóticos (como edad avanzada, hipertensión, diabetes mellitus e historia de vasculopatía o de episodios trombóticos, pacientes con trastornos trombofílicos adquiridos o hereditarios, pacientes que hayan sufrido periodos prolongados de inmovilización, pacientes con hipovolemia grave y pacientes con enfermedades que aumenten la viscosidad de la sangre). En pacientes con riesgo de reacciones adversas de tipo tromboembólico, los productos de IGIV deben administrarse con la velocidad de infusión y la dosis más bajas que puedan utilizarse.

Insuficiencia renal aguda Se han observado casos de insuficiencia renal aguda en pacientes tratados con IGIV. En la mayoría de los casos se han identificado factores de riesgo como la insuficiencia renal pre-existente, la diabetes mellitus, la hipovolemia, el sobrepeso, la administración concomitante de medicamentos nefrotóxicos o la edad superior a 65 años. Tal y como sucede con otros preparados a base de IGIV, se han observado casos raros de aumento de la concentración de creatinina tras la administración de Sandoglobulina y en algunos pacientes, puede producirse una insuficiencia renal aguda. La mayoría de los pacientes presentaba múltiples factores de riesgo y recibían IGIV por primera vez. Además, más del 50 % de los pacientes que desarrollaron una insuficiencia renal aguda recibieron > 0,4 g IVIG/kg de peso corporal al día. Si bien en la mayoría de los casos el aumento de la creatinina fue leve,

transitorio (5 –12 días) y se observó 2– 5 días después de la infusión, en algunos casos puede que sea necesario administrar tratamiento complementario.

En caso de alteración renal, puede considerarse el abandono del tratamiento con IGIV. Si bien estos casos de disfunción renal e insuficiencia renal aguda se han asociado al uso de muchos de los productos autorizados de IGIV, los que contienen sacarosa como estabilizador representaron una parte considerable del número total. Puede considerarse la administración de productos de IGIV que no contengan sacarosa en el caso de los pacientes en situación de riesgo.

En pacientes con riesgo de insuficiencia renal aguda, los productos de IGIV deben administrarse con la velocidad de infusión y la dosis más bajas que puedan utilizarse. Síndrome de meningitis aséptica (SMA) Se han observado casos de síndrome de meningitis aséptica asociados al tratamiento con IGIV. El abandono del tratamiento con IGIV ha tenido como resultado una remisión del SMA al cabo de varios días y sin secuelas. El síndrome generalmente comienza a manifestarse entre varias horas y 2 días después del tratamiento con IGIV. Los estudios del líquido cerebroespinal son por lo general positivos, con pleocitosis de hasta varios miles de células por mm³, predominantemente de la serie granulocítica y concentración de proteínas elevada hasta varios cientos de mm/dl. El SMA se produce más frecuentemente tras la administración de una dosis alta (2 g/kg) del tratamiento con IGIV.

Anemia hemolítica Los productos de IGIV pueden contener anticuerpos del grupo sanguíneo que pueden actuar como hemolisinas e inducir el revestimiento in vivo de los glóbulos rojos con inmunoglobulina, lo que a su vez causa una reacción positiva de antiglobulina directa (prueba de Coombs) y en casos raros, hemólisis. La anemia hemolítica puede manifestarse tras un tratamiento con IGIV debido a la potenciación del secuestro de glóbulos rojos. Los pacientes que reciban IGIV deben supervisarse en busca de signos y síntomas clínicos de hemólisis. Interferencia con las pruebas serológicas Tras la inyección con inmunoglobulina, el aumento transitorio de los diversos anticuerpos transferidos de forma pasiva en la sangre del paciente puede ocasionar resultados falsamente positivos en las pruebas serológicas. La transmisión pasiva de anticuerpos contra antígenos eritrocitarios, por ejemplo A, B, D, puede interferir con algunos análisis serológicos para detectar anticuerpos contra los glóbulos rojos,

como por ejemplo la prueba de antiglobulina directa (DAT, prueba de Coombs directa). Información para diabéticos Tras su administración intravenosa, la sacarosa no se metaboliza en el organismo sino que se excreta sin modificar a través de los riñones (orina). Así, la cantidad de sacarosa administrada con el tratamiento intravenoso de Sandoglobulina no influye en el estado metabólico de la glucosa; como consecuencia, no está indicada la adaptación del tratamiento individual de la diabetes (dieta, dosis de antidiabéticos orales y/o insulina). Agentes transmisibles Cuando se administran medicamentos elaborados a partir de sangre o plasma humanos, no se puede descartar la transmisión de enfermedades causadas por agentes infecciosos pese a la cuidadosa selección de los donantes, el cribado de las donaciones individuales y las mezclas de plasmas en busca de marcadores específicos de infección y la inclusión de medidas eficaces de inactivación y eliminación de virus durante la producción. Esto se aplica igualmente a los patógenos emergentes de naturaleza todavía desconocida. No obstante, se toman las siguientes medidas para reducir el riesgo de transmisión de materiales infecciosos:

- Selección de donantes de acuerdo con criterios estrictos;
- Análisis de las donaciones individuales en busca de HBsAg y anticuerpos contra el VIH y el VHC;
- Análisis de la mezcla de plasma en busca de material genómico del VHC, HBsAg y anticuerpos contra el VIH;
- Adición de procedimientos de inactivación/eliminación al proceso de producción y validación con virus modelo. Este procedimiento se considera eficaz contra el VIH, VHC, VHA, parvovirus B19 y VHB. No se ha observado ninguna transmisión de la hepatitis A ni del parvovirus B19 como consecuencia de la administración de un producto de inmunoglobulina, lo que lleva a pensar que el contenido de anticuerpos supone una contribución importante para la seguridad vírica. Cada vez que se administre Sandoglobulina, deberá registrarse el nombre y el número de lote del producto.

Embarazo y lactancia No se han llevado a cabo estudios clínicos controlados de Sandoglobulina durante el embarazo y la experiencia en mujeres embarazadas es limitada. Por consiguiente, deberá evaluarse cuidadosamente el uso de Sandoglobulina en mujeres embarazadas o que estén amamantando. No obstante, la amplia experiencia clínica con inmunoglobulinas sugiere que no cabe esperar ningún efecto adversos sobre el curso del embarazo ni sobre el feto o el neonato.

Las inmunoglobulinas se excretan en la leche materna y pueden contribuir a proteger al neonato frente a patógenos.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No hay ningún signo de que la Sandoglobulina afecte a la capacidad del paciente para conducir o usar máquinas.

3.2.9.2. M-M-R® II (VACUNA VIRUS VIVOS ATENUADOS DE SARAMPION, PAROTIDITIS Y RUBEOLA)

Expediente : 19983099

Radicado : 2016162884 / 2017080887

Fecha : 08/06/2017

Interesado : Merck Sharp & Dohme Colombia S.A.S

Composición: Cada dosis de 0.5mL contiene:

Virus vivos atenuados de sarampión derivada de la cepa Edmonson B – 1000 TCID50/dose

Virus vivos atenuados de parotiditis de la cepa Jeryl Lynn (R) – 20000 TCID50/dose

Virus vivos atenuados de rubeola de la cepa Wistar RA 27/3 – 1000 TCID50/dose

Forma Farmacéutica: Polvo liofilizado

Indicaciones: Inmunizar simultáneamente contra el sarampión, la parotiditis y la rubéola a personas de 12 meses de edad o mayores. Existe alguna evidencia que sugiere que los niños nacidos de madres que tuvieron sarampión y que son vacunados antes del año de vida pueden no desarrollar niveles de anticuerpos consistentes cuando son posteriormente revacunados. Deben evaluarse la ventaja de la protección temprana contra la posibilidad de falla de respuesta adecuada a la reinmunización. En los niños menores de 12 meses puede fallar la respuesta al componente de sarampión de la vacuna, debido a la presencia en su circulación de anticuerpos desiduales de origen materno contra el sarampión; cuanto más pequeño sea el niño, menor será la probabilidad de seroconversión. En grupos de población aislados geográficamente o relativamente inaccesibles a los que es difícil que lleguen los programas de inmunización, y en aquellos en los que muchos de los niños menores de 15 meses pueden padecer el sarampión natural,

puede ser conveniente administrar la vacuna a los menores de esa edad. Niños vacunados bajo de estas condiciones en menos de 12 meses de edad deben ser revacunados después de alcanzar de 12 a 15 meses de edad.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a cualquier componente de la vacuna, incluyendo gelatina. No administrar m-m-r ii a mujeres embarazadas, pues aún no se conocen los posibles efectos de la vacuna sobre el desarrollo fetal. Si se vacuna a mujeres pospúberes, estas deben evitar el embarazo durante los tres meses siguientes a la vacunación. Reacciones anafilácticas o anafilactoides a la neomicina (cada dosis de vacuna reconstituida contiene aproximadamente 25mcg de neomicina). Cualquier enfermedad respiratoria febril u otra infección febril activa. Tuberculosis activa no tratada. Pacientes bajo terapia inmunosupresora. Esta contraindicación no es aplicable a los pacientes que estén recibiendo corticosteroides como tratamiento de reemplazo como por ejemplo, en la enfermedad de Addison. Pacientes con discrasias sanguíneas, leucemia, linfomas de cualquier tipo, u otras neoplasias malignas que afectan la médula ósea o el sistema linfático. Estados de inmunodeficiencia primaria y adquirida, incluyendo pacientes inmunosuprimidos en relación con el sida u otras manifestaciones clínicas de infección con virus que producen inmunodeficiencia humana; deficiencias inmunológicas celulares y estados hipogamaglobulinémicos disgamaglobulinémicos. Se han reportado casos de encefalitis de cuerpos de inclusión por sarampión, neumonitis y muerte, como consecuencia directa de infección viral diseminada en individuos severamente inmunocomprometidos vacunados inadvertidamente con la vacuna que contiene el virus del sarampión. Individuos con antecedentes familiares de inmunodeficiencia congénita o hereditaria, hasta que se demuestre su competencia inmunológica

El interesado presenta a la Sala Especializada de Moléculas nuevas, Nuevas Indicaciones y medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2017002915 emitidos mediante Acta No. 02 de 2017, numeral 3.4.2 con el fin de continuar con el proceso de aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- Modificación de reacciones adversas.
- Inserto versión 092016
- Información para prescribir versión 092016

Nuevas reacciones adversas:

Efectos Colaterales

Las reacciones adversas asociadas con el uso de M-M-R® II son las reportadas luego de la administración de las vacunas monovalentes o combinadas.

Comunes

Ardor y/o dolor tipo punzada, de corta duración en el lugar de la inyección.

Ocasionales

Generales

Fiebre (38,3°C [101°F] ó más)

Dermatológicas

Erupción, o erupción del tipo sarampión, habitualmente mínima pero puede ser generalizada.

Por lo general, entre los días 5 y 12 aparece: fiebre, erupción o ambas.

Raras

Generales

Reacciones locales leves tales como: eritema, induración y sensibilidad, dolor de garganta, malestar general, sarampión atípico, síncope, irritabilidad.

Cardiovasculares

Vasculitis

Digestivas

Parotiditis, náuseas, vómitos, diarrea.

Hematológicas, Linfáticas

Linfadenopatía regional, trombocitopenia, púrpura.

Hipersensibilidad

Reacciones alérgicas tales como máculas y pápulas en el sitio de la inyección, reacciones anafilácticas y anafilactoides, así como también fenómenos relacionados tales como edema angioneurótico (incluyendo edema periférico o facial) y espasmo bronquial, urticaria en individuos con o sin antecedentes alérgicos.

Musculoesqueléticas

Artralgias y/o artritis (generalmente transitorias y raramente crónicas), mialgias.

Sistema Nervioso / Psiquiátricas

Convulsiones febriles en niños, convulsiones afebriles o ataques epilépticos, cefalea, mareos, parestesia, polineuritis, polineuropatía, síndrome de Guillain Barre, ataxia, encefalomiелitis diseminada aguda (ADEM, por sus siglas en inglés),

mielitis transversa, meningitis aséptica, encefalitis de cuerpos de inclusión por sarampión (MIBE por sus siglas en inglés). Encefalitis/encefalopatía.

Respiratorias

Neumonía, Neumonitis, tos, rinitis.

Dermatológicas

Eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson, púrpura de Henoch-Schönlein, edema hemorrágico agudo de la infancia, vesículas en el sitio de la inyección, hinchazón, prurito.

Sentidos especiales

Formas de neuritis óptica, incluyendo neuritis retrobulbar, papilitis y retinitis, parálisis oculares, otitis media, sordera nerviosa, conjuntivitis.

Urogenitales

Orquitis, epididimitis

Otros

Raramente se han informado casos de muerte por causas diversas y, en algunos casos, desconocidas, luego de la vacunación con vacunas de sarampión, parotiditis y rubéola; sin embargo, no se ha establecido una relación causal en individuos sanos. En un estudio post-comercialización publicado realizado en Finlandia en 1,5 millones de niños y adultos vacunados con M-M-R® II durante 1982-1993, no se reportaron muertes ni secuelas permanentes.

Artralgia y/o artritis

La artralgia y/o artritis (generalmente transitoria y raramente crónica), y la polineuritis, son características de la rubéola de tipo salvaje y varían en frecuencia y severidad de acuerdo a la edad y el sexo, siendo mayores en las mujeres adultas y menores en los niños pre-púberes.

La artritis crónica se ha asociado con la infección por rubéola de tipo salvaje y se ha relacionado con el virus persistente y/o con el antígeno viral aislado de los tejidos corporales. Solo raramente los receptores de la vacuna desarrollan síntomas crónicos en las articulaciones.

Luego de la vacunación en los niños, no son comunes las reacciones en las articulaciones y son, generalmente, de breve duración. En las mujeres, las tasas de incidencia para la artritis y artralgias son generalmente más altas que las observadas en niños (niños: 0 3%, mujeres: 12 20%) y las reacciones tienden a

ser más marcadas y de una mayor duración. Los síntomas pueden persistir durante unos meses o en raras ocasiones durante años. En mujeres adolescentes, las reacciones parecen ser de incidencia intermedia entre las observadas en niños y en mujeres adultas. Aún en mujeres mayores (35 45 años) estas reacciones son generalmente bien toleradas y raramente interfieren con las actividades normales.

Panencefalitis esclerosante subaguda (PEES)

Existen informes de la aparición de panencefalitis esclerosante subaguda (PEES) en niños que no poseían antecedentes de sarampión de tipo salvaje pero que recibieron la vacuna de sarampión. Algunos de estos casos pueden haber sido el resultado de un sarampión no detectado dentro del primer año de vida o posiblemente de la vacunación de sarampión. Basados en el estimado de distribución de la vacuna de sarampión en la nación, la asociación de casos de PEES por vacunación de sarampión es de alrededor de un caso por cada millón de dosis de vacuna distribuidas. Esto es mucho menor que su asociación con el sarampión de tipo salvaje, 6 22 casos de PEES por cada millón de casos de sarampión. Los resultados de un estudio retrospectivo de casos controlados conducido por el Centro de Control y Prevención de Enfermedades, sugiere que el efecto total de la vacuna de sarampión ha sido proteger contra la PEES por medio de la prevención del sarampión con su consiguiente alto riesgo de PEES.

Meningitis aséptica

Se han reportado casos de meningitis aséptica luego de la vacunación con sarampión, parotiditis y rubéola. Aunque se ha demostrado una relación causal entre la cepa Urabe de vacuna parotiditis y la meningitis aséptica, no existe evidencia de asociación entre la vacuna parotiditis con la cepa Jeryl Lynn y la meningitis aséptica.

Encefalitis y encefalopatía

Se han notificado casos de encefalitis/encefalopatía aproximadamente una vez por cada 3 millones de dosis de la vacuna contra sarampión, parotiditis y rubéola fabricada por Merck & Co., Inc. Desde 1978, la vigilancia postcomercialización indica que los efectos adversos graves como encefalitis y encefalopatía continúan siendo rara vez reportadas. El riesgo de trastornos neurológicos graves como consecuencia de la administración de la vacuna contra el virus de sarampión vivo sigue siendo mucho menor que el de la encefalitis y la encefalopatía con sarampión de tipo salvaje (uno por cada mil casos notificados).

En individuos inmunocomprometidos de forma severa vacunados inadvertidamente con vacuna que contenga sarampión, se han reportado

encefalitis del cuerpo de inclusión de sarampión, neumonitis y resultado fatal como consecuencia directa de la infección diseminada por el virus de la vacuna contra el sarampión; La diseminación de la parotiditis y la infección por el virus de la vacuna contra la rubéola también han sido reportados.

Paniculitis

Raramente se reportó paniculitis luego de la administración de la vacuna de sarampión.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada y dado que el interesado presenta respuesta satisfactoria al requerimiento emitido en el Acta No. 26 de 2016, numeral 3.4.9., 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:

- **Modificación de reacciones adversas.**
- **Inserto versión 092016**
- **Información para prescribir versión 092016**

Nuevas reacciones adversas:

Efectos Colaterales

Las reacciones adversas asociadas con el uso de M-M-R® II son las reportadas luego de la administración de las vacunas monovalentes o combinadas.

Comunes

Ardor y/o dolor tipo punzada, de corta duración en el lugar de la inyección.

Ocasionales

Generales

Fiebre (38,3°C [101°F] ó más)

Dermatológicas

Erupción, o erupción del tipo sarampión, habitualmente mínima pero puede ser generalizada.

Por lo general, entre los días 5 y 12 aparece: fiebre, erupción o ambas.

Raras

Generales

Reacciones locales leves tales como: eritema, induración y sensibilidad, dolor de garganta, malestar general, sarampión atípico, síncope, irritabilidad.

Cardiovasculares

Vasculitis

Digestivas

Parotiditis, náuseas, vómitos, diarrea.

Hematológicas, Linfáticas

Linfadenopatía regional, trombocitopenia, púrpura.

Hipersensibilidad

Reacciones alérgicas tales como máculas y pápulas en el sitio de la inyección, reacciones anafilácticas y anafilactoides, así como también fenómenos relacionados tales como edema angioneurótico (incluyendo edema periférico o facial) y espasmo bronquial, urticaria en individuos con o sin antecedentes alérgicos.

Musculoesqueléticas

Artralgias y/o artritis (generalmente transitorias y raramente crónicas), mialgias.

Sistema Nervioso / Psiquiátricas

Convulsiones febriles en niños, convulsiones afebriles o ataques epilépticos, cefalea, mareos, parestesia, polineuritis, polineuropatía, síndrome de Guillain Barre, ataxia, encefalomiелitis diseminada aguda (ADEM, por sus siglas en inglés), miелitis transversa, meningitis aséptica, encefalitis de cuerpos de inclusión por sarampión (MIBE por sus siglas en inglés). Encefalitis/encefalopatía.

Respiratorias

Neumonía, Neumonitis, tos, rinitis.

Dermatológicas

Eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson, púrpura de Henoch-Schönlein, edema hemorrágico agudo de la infancia, vesículas en el sitio de la inyección, hinchazón, prurito.

Sentidos especiales

Formas de neuritis óptica, incluyendo neuritis retrobulbar, papilitis y retinitis, parálisis oculares, otitis media, sordera nerviosa, conjuntivitis.

Urogenitales

Orquitis, epididimitis

Otros

Raramente se han informado casos de muerte por causas diversas y, en algunos casos, desconocidas, luego de la vacunación con vacunas de sarampión, parotiditis y rubéola; sin embargo, no se ha establecido una relación causal en individuos sanos. En un estudio post-comercialización publicado realizado en Finlandia en 1,5 millones de niños y adultos vacunados con M-M-R® II durante 1982-1993, no se reportaron muertes ni secuelas permanentes.

Artralgia y/o artritis

La artralgia y/o artritis (generalmente transitoria y raramente crónica), y la polineuritis, son características de la rubéola de tipo salvaje y varían en frecuencia y severidad de acuerdo a la edad y el sexo, siendo mayores en las mujeres adultas y menores en los niños pre-púberes.

La artritis crónica se ha asociado con la infección por rubéola de tipo salvaje y se ha relacionado con el virus persistente y/o con el antígeno viral aislado de los tejidos corporales. Solo raramente los receptores de la vacuna desarrollan síntomas crónicos en las articulaciones.

Luego de la vacunación en los niños, no son comunes las reacciones en las articulaciones y son, generalmente, de breve duración. En las mujeres, las tasas de incidencia para la artritis y artralgias son generalmente más altas que las observadas en niños (niños: 0 3%, mujeres: 12 20%) y las reacciones tienden a ser más marcadas y de una mayor duración. Los síntomas pueden persistir durante unos meses o en raras ocasiones durante años. En mujeres adolescentes, las reacciones parecen ser de incidencia intermedia entre las observadas en niños y en mujeres adultas. Aún en mujeres mayores (35 45 años) estas reacciones son generalmente bien toleradas y raramente interfieren con las actividades normales.

Panencefalitis esclerosante subaguda (PEES)

Existen informes de la aparición de panencefalitis esclerosante subaguda (PEES) en niños que no poseían antecedentes de sarampión de tipo salvaje pero que recibieron la vacuna de sarampión. Algunos de estos casos pueden haber sido el resultado de un sarampión no detectado dentro del primer año de vida o posiblemente de la vacunación de sarampión. Basados en el estimado de distribución de la vacuna de sarampión en la nación, la

asociación de casos de PEES por vacunación de sarampión es de alrededor de un caso por cada millón de dosis de vacuna distribuidas. Esto es mucho menor que su asociación con el sarampión de tipo salvaje, 6 22 casos de PEES por cada millón de casos de sarampión. Los resultados de un estudio retrospectivo de casos controlados conducido por el Centro de Control y Prevención de Enfermedades, sugiere que el efecto total de la vacuna de sarampión ha sido proteger contra la PEES por medio de la prevención del sarampión con su consiguiente alto riesgo de PEES.

Meningitis aséptica

Se han reportado casos de meningitis aséptica luego de la vacunación con sarampión, parotiditis y rubéola. Aunque se ha demostrado una relación causal entre la cepa Urabe de vacuna parotiditis y la meningitis aséptica, no existe evidencia de asociación entre la vacuna parotiditis con la cepa Jeryl Lynn y la meningitis aséptica.

Encefalitis y encefalopatía

Se han notificado casos de encefalitis/encefalopatía aproximadamente una vez por cada 3 millones de dosis de la vacuna contra sarampión, parotiditis y rubéola fabricada por Merck & Co., Inc. Desde 1978, la vigilancia postcomercialización indica que los efectos adversos graves como encefalitis y encefalopatía continúan siendo rara vez reportadas. El riesgo de trastornos neurológicos graves como consecuencia de la administración de la vacuna contra el virus de sarampión vivo sigue siendo mucho menor que el de la encefalitis y la encefalopatía con sarampión de tipo salvaje (uno por cada mil casos notificados).

En individuos inmunocomprometidos de forma severa vacunados inadvertidamente con vacuna que contenga sarampión, se han reportado encefalitis del cuerpo de inclusión de sarampión, neumonitis y resultado fatal como consecuencia directa de la infección diseminada por el virus de la vacuna contra el sarampión; La diseminación de la parotiditis y la infección por el virus de la vacuna contra la rubéola también han sido reportados.

Paniculitis

Raramente se reportó paniculitis luego de la administración de la vacuna de sarampión.

3.3 CONSULTAS, DERECHOS DE PETICIÓN, AUDIENCIAS Y VARIOS

3.3.1. VACUNAS ESTACIONARIAS

CONCEPTO: La Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aceptar los lineamientos establecidos por OMS con respecto a la composición de vacunas de influenza a ser usadas en el período invernal 2018 PARA EL HEMISFERIO SUR. Es decir, que las vacunas trivalentes contra influenza usadas en la siguiente estación invernal deberán contener:

- Un virus del tipo A/Michigan/45/2015 (H1N1)pdm09
- Un virus del tipo A/Singapore/INFIMH-16-0019/2016 (H3N2)
- Un virus del tipo B/Phuket/3073/2013

Para las vacunas tetravalentes que contienen dos virus de influenza B deben contener los tres virus anteriores y:

- Un virus del tipo B/Brisbane/60/2008

3.3.2. CEREZYME (IMIGLUCERASA)

Radicado : 17040191

Fecha : 12/04/2017

Interesado : Genzyme de Colombia Ltda-Sanofi Aventis de Colombia S.A

La Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora recibió en las sesiones de Noviembre de 2017 a los interesados Genzyme de Colombia Ltda y Sanofi Aventis de Colombia S.A. con el fin de escuchar los argumentos en razón del producto Cerezyme (Imiglucerasa) .

3.4 ACLARACIONES

3.4.1. PROFENID® COMPRIMIDOS 100 mg

Expediente : 19918722
Radicado : 2016114561 / 2017066780
Fecha : 19/08/2016
Interesado : Sanofi Aventis de Colombia S.A.

El grupo de Apoyo de la Sala Especializada de la Comisión Revisora solicita aclarar el concepto emitido por la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora en el Acta No. 1 de 2017 numeral 3.1.2.10. en el sentido de conceptuar sobre la solicitud

- Modificación de advertencias.
- Modificación de reacciones adversas.
- Información para prescribir CCDS V9 LRC 09 Junio 2.016. Revisión Julio 2016

CONCEPTO: La Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora complementa el concepto emitido en el Acta No. 01 de 2017 numeral 3.1.2.10 SEMNNIMB., en el sentido de recomendar aprobar los siguientes puntos:

Nuevas Advertencias:

Los efectos indeseables pueden ser minimizados usando la mínima dosis efectiva durante el tiempo más corto necesario para controlar los síntomas.

Reacciones Gastrointestinales:

- Se debe tener precaución en pacientes que estén recibiendo concomitantemente medicamentos que puedan incrementar el riesgo de úlcera o sangrado, tales como corticosteroides orales, anticoagulantes tales como warfarina (derivado cumarínico), inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina, agentes antiagregantes como ácido acetilsalicílico ASA ó nicorandil, ya que incrementa el riesgo de úlcera gastrointestinal y sus complicaciones.
- Sangrado gastrointestinal, úlcera y perforación: estos eventos se han reportado con todos los AINEs, que pueden ser fatales, en cualquier

momento durante el tratamiento, con o sin síntomas de alerta o historia previa de eventos serios gastrointestinales.

- Este producto puede aumentar los efectos anticoagulantes de la cumarina / derivados cumarínicos.

- **Ancianos:** Los pacientes ancianos tienen una mayor frecuencia de reacciones adversas a los AINEs, especialmente sangrados gastrointestinales y perforaciones que pueden llegar a ser fatales.

- **Reacciones Cardiovasculares:**

Estudios clínicos y datos epidemiológicos sugieren que el uso de AINEs -excepto aspirina-, especialmente a dosis altas y con tratamiento prolongado, puede estar asociado con un riesgo incrementado de eventos arteriotrombóticos (por ejemplo, infarto de miocardio o evento cerebrovascular).

Al igual que con todos los AINEs, una cuidadosa consideración debe tenerse cuando se están tratando pacientes con hipertensión no controlada existente, insuficiencia cardíaca congestiva, cardiopatía isquémica establecida, enfermedad arterial periférica y/o enfermedad cerebrovascular, así como, antes de iniciar el tratamiento a largo plazo, en pacientes con factores de riesgo de enfermedad cardiovascular (por ejemplo, hipertensión, hiperlipidemia, diabetes mellitus, tabaquismo).

Se ha reportado un riesgo incrementado para eventos tromboticos arteriales en pacientes tratados con AINEs -excepto aspirina- por dolor perioperatorio en el contexto de cirugía de revascularización miocárdica bypass (CABG).

- **Reacciones Cutáneas:** raramente se han reportado, en asociación con el uso de AINEs, reacciones dermatológicas serias, algunas de ellas fatales, incluyendo dermatitis exfoliativa, síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica. Los pacientes parecen tener más alto riesgo de estas reacciones en el curso temprano de la terapia, la aparición de las reacciones se produce en la mayoría de los casos durante el primer mes de tratamiento.

Nuevas interacciones medicamentosas:

Asociaciones no recomendadas:

Otros AINEs (incluyendo inhibidores selectivos de la COX-2) y altas dosis de salicilatos por incrementar el riesgo de úlcera y sangrado gastrointestinal.

Anticoagulantes (heparina y warfarina), e inhibidores de la agregación plaquetaria (ticlopidina, clopidogrel): por aumentar el riesgo hemorrágico, si la coadministración es inevitable el paciente debe ser cuidadosamente monitorizado.

Litio: Riesgo de aumento de los niveles plasmáticos de litio, algunas veces alcanzando niveles tóxicos debido a disminución en la excreción renal de litio. Cuando sea necesario los niveles de litio en plasma deberán ser monitorizados estrechamente y se deberán realizar ajustes respectivos en la dosis de litio durante y después de la terapia con AINEs.

Metotrexate en dosis mayores de 15 mg/semana: Incrementa el riesgo de toxicidad hematológica de metotrexate, particularmente si se administra a altas dosis (>15mg / semana), esto se relaciona posiblemente al desplazamiento del metotrexate unido a proteínas y a la disminución de la depuración renal.

Asociaciones que necesitan precauciones de empleo:

Productos medicinales y categorías terapéuticas que pueden promover la hiperkalemia

(ejem. sales de potasio, diuréticos ahorradores de potasio, inhibidores de la ECA y antagonistas de la angiotensina I, AINEs, heparinas (de bajo peso molecular o no fraccionadas), ciclosporina, tacrolimus y trimetoprim):

El riesgo de hiperkalemia puede ser aumentado cuando los medicamentos mencionados anteriormente, son administrados concomitantemente. (Ver Precauciones).

Corticoesteroides: incremento en el riesgo de sangrado o úlcera gastrointestinal.

Diuréticos: pacientes en tratamiento con diuréticos, particularmente pacientes deshidratados quienes están en un mayor riesgo de desarrollar falla renal secundaria a la disminución del flujo renal causado por la inhibición de prostaglandinas. Estos pacientes deben ser rehidratados antes

de iniciar el tratamiento y cuando éste se inicie, la función renal debe ser monitorizada.

Inhibidores de la ECA y antagonistas de la Angiotensina II: En pacientes con función renal comprometida (p. ej. pacientes deshidratados o ancianos) la coadministración de un inhibidor de la ECA o antagonista de angiotensina II y agentes que inhiben la Ciclooxygenasa, puede resultar en mayor deterioro de la función renal, incluyendo posible falla renal aguda.

Metrotexate a dosis inferiores a 15 mg /semana:

Durante las primeras semanas de tratamiento combinado, se debe evaluar semanalmente mediante un cuadro hemático. Si hay alguna alteración de la función renal o si el paciente es anciano, ésta evaluación debe hacerse más frecuentemente.

Pentoxifilina:

Hay un aumento del riesgo de sangrado. Se requiere evaluación clínica y monitoreo más frecuente de tiempos de sangrado.

Tenofovir: la administración concomitante de tenofovir disoproxil fumarato y AINEs puede incrementar el riesgo de falla renal.

Nicorandil:

En pacientes que reciben concomitantemente nicorandil y AINEs, existe un riesgo incrementado de complicaciones severas como son ulceración gastrointestinal, perforación y hemorragia (ver advertencias).

Glicósidos Cardíacos:

No ha sido demostrada una interacción farmacocinética entre ketoprofeno y digoxina. Sin embargo, debe tenerse precaución, en particular en pacientes con insuficiencia renal, debido a que los AINEs pueden reducir la función renal y disminuir el aclaramiento renal de glicósidos cardíacos.

Ciclosporina: riesgo incrementado de nefrotoxicidad.

Tacrolimus: riesgo incrementado de nefrotoxicidad.

Asociaciones que necesitan ser tomados en cuenta:

Medicamentos antihipertensivos (beta-bloqueadores, inhibidores de la ECA, diuréticos): riesgo de disminución en la potencia antihipertensiva (inhibición de las prostaglandinas vasodilatadoras por los AINES).

Trombolíticos: aumento del riesgo de sangrado.

Probenecid: la administración concomitante puede reducir marcadamente la depuración plasmática de Ketoprofeno.

Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina: incremento del riesgo de sangrado gastrointestinal.

Nuevas Reacciones adversas

La siguiente clasificación CIOMS se utiliza cuando es aplicable, de la siguiente forma: muy común $\geq 10\%$, común $\geq 1\%$ y $\leq 10\%$, poco común $\geq 0.1\%$ y $\leq 1\%$, raro $\geq 0.01\%$ y $\leq 0.1\%$, muy raro < 0.01 y desconocido (no puede ser estimado con los datos disponibles).

La lista de los siguientes efectos adversos se relaciona con eventos que fueron experimentados con presentaciones sólidas de ketoprofeno, utilizadas para el tratamiento de condiciones agudas o crónicas.

- **Desordenes del Sistema hematológico y linfático:**
Raro: anemia hemorrágica.
Desconocido: agranulocitosis, trombocitopenia, aplasia de médula ósea, anemia hemolítica, leucopenia.
- **Desordenes del sistema inmune:**
Desconocido: reacciones anafilácticas (incluyendo choque anafiláctico).
- **Desordenes psiquiátricos:**
Desconocido: depresión, alucinaciones, confusión, alteración del estado de ánimo.
- **Desordenes del Sistema nervioso:**
Poco común: cefalea, mareo, somnolencia.
Raro: parestesia.
Desconocido: meningitis aséptica, convulsiones, disgeusia, vértigo.
- **Desordenes visuales**

Raro: visión borrosa (ver Advertencias y precauciones de empleo).

- **Desordenes del oído y laberínticos:**
Raro: tinitus.
- **Desordenes cardiacos:**
Desconocido: Exacerbación de la falla cardíaca. Fibrilación atrial.
- **Desordenes del sistema vascular:**
Desconocido: hipertensión, vasodilatación, vasculitis (incluyendo vasculitis leucocitoclástica).
- **Desordenes respiratorios, torácicos y mediastinales:**
Raro: asma.
Desconocido: broncoespasmo (particularmente en pacientes con hipersensibilidad conocida al ASA o a otros AINEs).
- **Desordenes gastrointestinales:**
Común: dispepsia, dolor abdominal, náuseas, vómitos.
Poco común: diarrea, constipación (estreñimiento), flatulencia, gastritis.
Raro: estomatitis, úlcera péptica.
Desconocido: exacerbación de colitis y enfermedad de Crohn, sangrado gastrointestinal y perforación, pancreatitis.
- **Desordenes hepatobiliares:**
Raro: elevación de niveles de transaminasas, hepatitis.
- **Desordenes de la piel y subcutáneos**
Poco común: rash, prurito.
Desconocido: reacciones de fotosensibilidad, alopecia, urticaria, angioedema, erupciones bullosas incluyendo síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica, pustulosis exantematosa aguda generalizada.
- **Desordenes Renales:**
Desconocido: pruebas de función renal anormales, falla renal aguda, nefritis túbulointersticial, síndrome nefrítico.
- **Desordenes generales y condiciones en el sitio de administración:**
Poco común: edema.

- **Desordenes del metabolismo y nutricionales:**
Desconocido: hiponatremia, hiperkalemia.
- **Investigaciones**
Raro: aumento de peso.

Adicionalmente, la Sala ratifica el concepto emitido mediante Acta No. 01 de 2017 SEMNNIMB, numeral 3.1.2.10.

Siendo las 16:00 del día 23 de Noviembre de 2017, se da por terminada la sesión ordinaria.

Se firma por los que en ella intervinieron:

JORGE OLARTE CARO
Miembro SEMNNIMB

JESUALDO FUENTES GONZÁLEZ
Miembro SEMNNIMB

MARIO FRANCISCO GUERRERO
Miembro SEMNNIMB

MANUEL JOSÉ MARTÍNEZ OROZCO
Miembro SEMNNIMB

FABIO ANCIZAR ARISTIZABAL
Miembro SEMNNIMB

JOSE GILBERTO OROZCO DÍAZ
Miembro SEMNNIMB

CLAUDIA YANETH NIÑO CORDERO
Miembro SEMNNIMB

JOHANNA ANDREA GARCIA CORTES
Miembro SEMNNIMB

ROSANA RAMIREZ PEDREROS
Miembro SEMNNIMB

LAURA PINEDA VELANDIA
Miembro SEMNNIMB

MAYRA ALEJANDRA GÓMEZ LEAL
Miembro SEMNNIMB

GICEL KARINA LÓPEZ GONZÁLEZ
Secretaria SEMNNIMB

FRANCISCO JAVIER SIERRA ESTEBAN
Director Técnico de Medicamentos y Productos Biológicos
Presidente SEMNNIMB