

COMISIÓN REVISORA

SALA ESPECIALIZADA DE MOLÉCULAS NUEVAS, NUEVAS INDICACIONES Y MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS

ACTA No. 06 DE 2018

SESIÓN ORDINARIA

15, 16, 17 y 18 DE MAYO DE 2018

1. VERIFICACIÓN DE QUÓRUM
2. REVISIÓN DEL ACTA DE LA SESIÓN 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
 - 3.2.8 MODIFICACIÓN DE DOSIFICACIÓN
 - 3.3 CONSULTAS, DERECHOS DE PETICIÓN, AUDIENCIAS Y VARIOS
 - 3.4 ACLARACIONES

DESARROLLO DEL ORDEN DEL DÍA

1. VERIFICACIÓN DE QUÓRUM

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

Jorge Eliecer Olarte Caro

Jesualdo Fuentes González
Manuel José Martínez Orozco
Mario Francisco Guerrero Pabón
Fabio Ancizar Aristizábal Gutiérrez
Jose Gilberto Orozco Díaz
Kervis Asid Rodriguez Villanueva
Kenny Cristian Díaz Bayona
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

NA

3. TEMAS A TRATAR

3.1 MEDICAMENTOS DE SÍNTESIS

3.1.1 MOLÉCULAS NUEVAS

3.1.1.1 MICTONORM®, 5 mg TABLETAS RECUBIERTAS MICTONORM 30 mg CÁPSULAS DE LIBERACIÓN MODIFICADA

Expediente : 20141046
Radicado : 20181030936
Fecha : 22/02/2018
Interesado : Laboratorios Biopas S.A.

Composición:

Cada tableta recubierta contiene 5mg de Clorhidrato de Propiverina

Cada cápsula de liberación modificada contiene 30mg de Clorhidrato de Propiverina

Forma farmacéutica:

Tabletas recubiertas
Cápsulas de liberación modificada

Indicaciones:
Mictonorm®, 5 mg tabletas recubiertas

Para el tratamiento sintomático de incontinencia urinaria y/o en caso de mayor frecuencia de la micción y urgencia para orinar en pacientes que presentan

- Hiperactividad detrusoriana idiopática (vejiga hiperactiva) o
- Hiperactividad detrusoriana neurogénica (hiperreflejos del detrusor) debido a daños de la médula espinal, p. ej., paraplejía o meningomielocèle.

Mictonorm 30 mg cápsulas de liberación modificada

Mictonorm 30 mg cápsulas de liberación modificada está indicado en adultos para el tratamiento sintomático de la incontinencia urinaria y/o incremento de la frecuencia y urgencia urinarias en pacientes con síndrome de vejiga hiperactiva.

Contraindicaciones:
Mictonorm®, 5 mg tabletas recubiertas

- Hipersensibilidad al principio activo o a cualquiera de los excipientes
- Obstrucción intestinal
- Obstrucción significativa del flujo urinario en presencia de retención urinaria previsible
- Miastenia grave
- Atonía intestinal
- Colitis ulcerativa severa
- Megacolon tóxico
- Glaucoma de ángulo estrecho no controlado
- Lesión hepática de grado moderado o severo
- Taquiarritmias

Mictonorm 30 mg cápsulas de liberación modificada

Este medicamento está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad al principio activo o a cualquiera de los excipientes, así como en pacientes que padezcan las alteraciones siguientes:

- Obstrucción intestinal
- Obstrucción significativa del flujo urinario en presencia de retención urinaria precoz
- Miastenia grave

- Atonía intestinal
- Colitis ulcerativa severa
- Megacolon tóxico
- Glaucoma de ángulo cerrado no controlado
- Lesión hepática de grado moderado o severo
- Taquiarritmias

Precauciones y advertencias:

Mictonorm®, 5 mg tabletas recubiertas

Advertencias y medidas de precaución especiales en el uso

Este medicamento debe ser utilizado con precaución en pacientes que padecen:

- Neuropatía autonómica
- Insuficiencia renal
- Insuficiencia hepática

Después de la administración del medicamento, pueden agravarse los síntomas de las siguientes afecciones:

- Insuficiencia cardíaca congestiva severa (NYHA IV)
- Hipertrofia prostática
- Hernia de hiato con reflujo esofágico
- Arritmia cardíaca
- Taquicardia

Al igual que otros anticolinérgicos, la propiverina puede inducir midriasis. Por lo tanto, puede incrementarse el riesgo de inducirse glaucoma de ángulo estrecho en personas con predisposición a ángulos estrechos de la cámara anterior. Se informó que los principios activos de este grupo, incluida la propiverina, pueden inducir o agravar glaucoma agudo de ángulo estrecho.

Antes del tratamiento, debería descartarse la presencia de polaquiuria y nocturia a causa de lesión renal o insuficiencia cardíaca congestiva, así como patologías orgánicas de la vejiga (p. ej. infecciones del tracto urinario, lesiones malignas).

Este medicamento contiene glucosa monohidrato, lactosa monohidrato y sacarosa.

Glucosa monohidrato

Los pacientes con la poca frecuente malabsorción de glucosa o galactosa, no deben tomar Mictonorm®.

Lactosa monohidrato

Los pacientes con la poco frecuente intolerancia hereditaria a la galactosa, insuficiencia de lactasa o malabsorción de glucosa-galactosa no deben tomar Mictonorm®.

Sacarosa

Los pacientes con la poco frecuente intolerancia hereditaria a la fructosa, malabsorción de glucosa-galactosa o insuficiencia de sacarosa-isomaltosa no deben tomar Mictonorm®.

Mictonorm 30 mg cápsulas de liberación modificada

Advertencias y precauciones especiales de empleo

Este medicamento debe ser utilizado con precaución en pacientes que padecen:

- Neuropatía autonómica
- Insuficiencia renal
- Insuficiencia hepática

Tras la administración del fármaco, pueden agravarse los síntomas de las patologías siguientes:

- Insuficiencia cardíaca congestiva severa (NYHA IV)
- Hipertrofia prostática
- Hernia de hiato con reflujo esofágico
- Arritmia cardíaca
- Taquicardia

Al igual que otros anticolinérgicos, propiverina puede inducir midriasis. Por lo tanto, puede incrementarse el riesgo de inducirse glaucoma agudo de ángulo cerrado en sujetos con predisposición a ángulos estrechos de la cámara anterior. Los fármacos de este grupo, incluido propiverina, han evidenciado inducción de glaucoma agudo de ángulo cerrado.

Antes del tratamiento, debería ser descartada la presencia de poliaquiuria y nocturia debidas a lesión renal o insuficiencia cardíaca congestiva, así como patologías orgánicas de la vejiga (ej. infecciones del tracto urinario, lesiones malignas).

Este medicamento contiene lactosa monohidratada. Los pacientes con intolerancia hereditaria a la galactosa, insuficiencia de lactasa de Lapp o malabsorción de glucosa o galactosa, no deben tomar este medicamento.

Reacciones adversas:

Mictonorm®, 5 mg tabletas recubiertas

Las evaluaciones de las reacciones adversas se basan en la siguiente frecuencia:

Muy frecuentes:	($\geq 1/10$)
Frecuentes:	($\geq 1/100$ a $< 1/10$)
Ocasionales:	($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$)
Poco frecuentes:	($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$)
Muy poco frecuente	($< 1/10.000$)
No conocidas	(La frecuencia no puede estimarse sobre la base de los datos disponibles).

Todas las reacciones adversas son transitorias y remiten tras una reducción de la dosis o al final del tratamiento en un máximo de 1-4 días.

Trastornos del sistema inmunológico

Poco frecuente:	hipersensibilidad
-----------------	-------------------

Trastornos psiquiátricos

Muy poco frecuentes:	inquietud, confusión
No conocida:	alucinaciones

Trastornos del sistema nervioso

Frecuentes:	Cefalea
Ocasionales:	temblor, mareos, disgeusia
No conocida:	alteración en el habla

Trastornos oculares

Frecuentes:	trastornos de la acomodación, discapacidad visual
-------------	---

Trastornos cardíacos

Poco frecuente:	taquicardia
Muy poco frecuentes:	palpitaciones

Trastornos vasculares

Ocasionales:	descenso de la presión arterial con somnolencia, enrojecimiento
--------------	---

Trastornos gastrointestinales

Muy frecuente:	sequedad de boca
Frecuentes:	estreñimiento, dolor abdominal, dispepsia
Ocasionales:	náuseas/vómitos

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Ocasionales:	Prurito
Poco frecuente:	Erupción

Trastornos renales y urinarios

Ocasionales:	retención urinaria, síntomas en vejiga y uretra
--------------	---

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración

Frecuente:	Fatiga
------------	--------

Niños y adolescentes

En estudios realizados con niños se observaron además los siguientes efectos adversos: inapetencia, trastornos del sueño y dificultades de concentración.

Durante la administración prolongada deben controlarse las enzimas hepáticas, dado que en casos poco frecuentes pueden observarse alteraciones hepáticas reversibles.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Si notara cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico o farmacéutico o el personal de asistencia médica especializado. Ello también se aplica a efectos adversos que no se indicaron en este prospecto. También puede comunicar directamente los efectos adversos a través del sistema nacional de comunicación en el Instituto Federal para Medicamentos y Productos Medicinales “Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Ab. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn”, página de Internet: www.bfarm.de.

Mictonorm 30 mg cápsulas de liberación modificada

Reacciones Adversas

Las reacciones adversas se clasifican para cada sistema de órganos afectados en función de su frecuencia, de la manera siguiente:

Muy frecuentes (pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas)

Frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas)

Poco frecuentes (pueden afectar hasta a 1 de cada 100 pacientes)

Raras (pueden afectar hasta a 1 de cada 1000 pacientes)

Muy raras (pueden afectar hasta a 1 de cada 10.000 pacientes)

No conocidas (no pueden estimarse a partir de los datos disponibles).

Todas las reacciones adversas son transitorias y remiten tras una reducción de la dosis o al final del tratamiento en un máximo de 1-4 días

Trastornos del sistema inmunológico

Rara: hipersensibilidad

Trastornos psiquiátricos

Muy raras: inquietud, confusión

No conocida: alucinaciones

Trastornos del sistema nervioso

Frecuentes: cefalea

Poco frecuentes: temblor, mareos, disgeusia

No conocida: alteración en el habla

Trastornos oculares

Frecuentes: Trastornos de la acomodación, discapacidad visual

Trastornos cardíacos

Rara: taquicardia

Muy raras: palpitaciones

Trastornos vasculares

Poco frecuentes: descenso de la presión arterial con somnolencia, enrojecimiento

Trastornos gastrointestinales

Muy frecuente: sequedad de boca

Frecuentes: estreñimiento, dolor abdominal, dispepsia

Poco frecuentes: náuseas/vómitos

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Poco frecuentes: prurito

Rara: erupción

Trastornos renales y urinarios

Poco frecuentes: retención urinaria, síntomas en vejiga y uretra

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración

Frecuente: fatiga

Los enzimas hepáticos deben ser monitorizados durante el tratamiento a largo término, ya que en raras ocasiones pueden producirse alteraciones reversibles en los enzimas hepáticos.

Interacciones:

Mictonorm®, 5 mg tabletas recubiertas

Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

- Incremento del efecto debido a tratamiento concomitante con antidepresivos tricíclicos (p. ej., imipramina), tranquilizantes (p. ej., benzodiacepinas), anticolinérgicos (si se administran vía sistémica), amantadina, neurolépticos (p. ej., fenotiazinas) y agonistas de los beta-adrenoreceptores (beta-simpaticomiméticos).

- Disminución del efecto debido a tratamiento concomitante con fármacos colinérgicos.

- Disminución de la presión arterial en pacientes tratados con isoniazida.

- Puede reducirse el efecto de procinéticos como la metoclopramida.

- Pueden observarse interacciones con otros fármacos que se metabolizan a través del citocromo P4503A4 (CYP 3A4). No obstante, no se espera un incremento significativo en las concentraciones de estos fármacos, ya que el efecto de propiverina es reducido cuando se compara con otros inhibidores enzimáticos clásicos (p. ej., ketoconazol o zumo de uva). Propiverina puede ser considerado como un inhibidor débil del CYP 3A4. No se han llevado a cabo estudios farmacocinéticos en pacientes sometidos a tratamiento concomitante con inhibidores potentes del CYP 3A4 tales como antifúngicos azólicos (p. ej., ketoconazol, itraconazol) o antibióticos macrólidos (p. ej., eritromicina, claritromicina).

En pacientes en tratamiento concomitante con fármacos inhibidores potentes del CYP 3A4 en combinación con metimazol:

En pacientes en tratamiento con fármacos inhibidores potentes de FMO, tales como metimazol, en combinación con inhibidores potentes del CYP 3A4/5, el tratamiento con propiverina debería iniciarse con la menor dosis recomendada. La dosis puede ser incrementada posteriormente. Aunque debe tenerse precaución y los médicos deberían controlar cuidadosamente estos pacientes respecto de efectos adversos que puedan presentarse.

Mictonorm 30 mg cápsulas de liberación modificada

Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

- Incremento del efecto debido a tratamiento concomitante con antidepresivos tricíclicos (ej. imipramina), tranquilizantes (ej. benzodiazepinas), anticolinérgicos (si se administran vía sistémica), amantadina, neurolépticos (ej. fenotiazinas) y agonistas de los beta-adrenoreceptores (betasimpaticomiméticos).
- Disminución del efecto debido a tratamiento concomitante con fármacos colinérgicos.
- Disminución de la presión sanguínea en pacientes tratados con isoniazida.
- Puede reducirse el efecto de procinéticos como la metoclopramida.
- Pueden observarse interacciones con otros fármacos que se metabolizan a través del citocromo P4503A4 (CYP 3A4). No obstante, no se espera un incremento significativo en las concentraciones de estos fármacos, ya que el efecto de propiverina es reducido cuando se compara con otros inhibidores enzimáticos clásicos (ej. ketoconazol o zumo de uva). Propiverina puede ser considerado como un inhibidor débil del CYP 3A4. No se han llevado a cabo estudios farmacocinéticos en pacientes sometidos a tratamiento concomitante con inhibidores potentes del CYP 3A4 tales como antifúngicos azólicos (ej. ketoconazol, itraconazol) o antibióticos macrólidos (ej. eritromicina, claritromicina).
- Pacientes en tratamiento concomitante con fármacos inhibidores potentes del CYP 3A4 en combinación con metimazol.

En pacientes en tratamiento con fármacos inhibidores potentes de la flavina monooxigenasa (FMO), tales como metimazol, en combinación con inhibidores potentes del CYP 3A4/5, el tratamiento con propiverina debería iniciarse con dosis de 15 mg/día. La dosis puede ser incrementada posteriormente.

Sin embargo, debe tenerse precaución y los médicos deberían monitorizar cuidadosamente estos pacientes en virtud de potenciales efectos secundarios

Vía de administración: Vía oral

Dosificación y Grupo etario: Mictonorm®, 5 mg tabletas recubiertas

Posología y forma de administración

Dosis diarias recomendadas:

Niños: diariamente en promedio 0.8 mg/kg de peso corporal en dos a tres dosis individuales.

Esquemas de dosificación posibles

Peso corporal (kg)	Mictonorm® por día
12 – 16	1 – 0 - 1
17 – 22	1 – 1 – 1
23 – 28	2 – 0 – 2
29 – 34	2 – 1 – 2
≥ 35	2 – 2 – 2 o 3 – 0 – 3

En niños y adolescentes con un peso corporal superior a 35 kg, la dosis máxima equivale a la dosis estándar de adultos de 15 mg dos veces por día (2 x 3 Mictonorm®).

El tratamiento de la vejiga hiperactiva no debería comenzar antes de los 5 años de edad, dado que en muchos casos aún no concluyó el desarrollo orgánico. Aunque el tratamiento de la hiperactividad detrusoriana neurogénica debido a daños de la médula espinal también puede iniciarse antes de los 5 años de vida.

Debido a la falta de información, no se recomienda administrar clorhidrato de propiverina a niños menores de 1 año.

El tratamiento de niños solo debe realizarse en el marco de un concepto terapéutico general (p. ej., una “uroterapia” en caso de hiperactividad idiopática).

Adultos:

Como dosis habitual en el caso de hiperactividad detrusoriana idiopática se recomienda administrar 15 mg de clorhidrato de propiverina dos veces al día; es posible incrementar la dosis a tres veces al día. Para algunos pacientes ya puede ser suficiente una dosis de 15 mg una vez por día (3 x 5 mg).

En casos de hiperactividad detrusoriana neurogénica se recomienda una dosis de 15 mg de clorhidrato de propiverina tres veces al día. La dosis máxima diaria recomendada es de 45 mg.

Debido al reducido contenido de principio activo, Mictonorm® se usa sobre todo en niños o bien en adultos con peso corporal bajo.

Los adultos con un peso corporal superior a 35 kg deberían recibir un tratamiento con Mictonorm® (contiene 15 mg de clorhidrato de propiverina. Puede combinarse el uso de Mictonorm® y Mictonorm®).

Pacientes de edad avanzada:

Por lo general no existe un esquema especial de dosificación para personas de edad avanzada.

La administración debería realizarse con precaución y bajo control médico estricto a pacientes que padecen las siguientes afecciones:

Uso en pacientes con insuficiencia renal

En pacientes con insuficiencia renal de grado leve a moderado, no se requiere ajuste de dosis, pero el tratamiento debe efectuarse con precaución. En pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina < 30 ml/min) la dosis máxima diaria es de 30 mg.

Uso en pacientes con insuficiencia hepática

En pacientes con insuficiencia hepática de grado leve, no se requiere ajuste de dosis, pero se debe administrar el medicamento con precaución. No se han llevado a cabo estudios para investigar el uso de propiverina en pacientes con insuficiencia hepática de grado moderado a severo, por lo que no se recomienda su uso en este tipo de pacientes.

La ingestión simultánea de propiverina con una comida rica en grasas, aumenta la biodisponibilidad de propiverina. La toma por lo tanto debería efectuarse antes de las comidas. Esto es especialmente importante en pacientes con función hepática y renal limitada.

Una tableta recubierta contiene 0.3 mg de glucosa monohidrato.

Mictonorm 30 mg cápsulas de liberación modificada:

Posología: La dosis diaria recomendada es la siguiente:

Adultos: Como dosis habitual se recomienda una cápsula (= 30 mg clorhidrato de propiverina) una vez al día.

Uso en personas de edad avanzada: En general no se requiere ajuste de dosis en personas de edad avanzada.

Población pediátrica: Debido a la escasez de datos, este medicamento no está recomendado para su uso en niños.

Se recomienda re-evaluar la eficacia del medicamento a partir de las 4 semanas de tratamiento.

Se debe tener precaución y los médicos deben monitorizar atentamente al paciente en cuanto a los efectos adversos en las siguientes condiciones.

Uso en insuficiencia renal

En pacientes con insuficiencia renal de grado leve a moderado, no se requiere ajuste de dosis.

Uso en insuficiencia hepática

En pacientes con insuficiencia hepática de grado leve, no se requiere ajuste de dosis; sin embargo, debe administrarse el tratamiento con precaución. No se han llevado a cabo estudios para investigar el uso de propiverina en pacientes con insuficiencia hepática de grado moderado a severo, por lo que no se recomienda su uso en este tipo de pacientes.

Forma de administración: Cápsulas para uso oral.
No aplastar o masticar las cápsulas.

No se observa un efecto significativo de la comida en la farmacocinética de propiverina.

En base a ello, no hay recomendaciones particulares para la ingesta de propiverina en relación con la dieta.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

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

- Evaluación farmacológica
- Inserto allegado mediante radicado No. 20181030936
- Información para prescribir allegada mediante radicado No. 20181030936

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 presentar información clínica actualizada, incluyendo información de poscomercialización, ya que la mayor parte de lo anexado corresponde al año 2008.

Para la indicación en adultos el interesado presenta un estudio cuya variable desenlace primaria fueron mediciones fisiológicas, al respecto la Sala considera necesario justificar el desenlace utilizado y allegar resultados de estudios adicionales que demuestren el beneficio clínico del producto para esta población.

Para el uso pediátrico, la Sala considera que se deben allegar estudios clínicos adicionales comparativos que permitan demostrar la seguridad y eficacia en este grupo etario, teniendo en cuenta que los presentados arrojan resultados que muestran poca utilidad o tienen fallas metodológicas.

Adicionalmente, el interesado debe allegar los estudios clínicos referenciados en la documentación para la concentración de 30 mg de liberación modificada y retirar de la documentación presentada incluyendo el inserto e información para prescribir lo relacionado con concentraciones no solicitadas.

En cuanto al PSUR de 2010 allegado, se identificaron tres problemas que requieren atención: Alteraciones musculares, neurológicas e intestinales, por tanto se debe presentar información actualizada y las medidas que se han tomado al respecto.

3.1.1.2 XIIDRA® SOLUCIÓN DE GOTAS OFTÁLMICAS, 50 mg/ml.

Expediente : 20141523
Radicado : 20181039171
Fecha : 01/03/2018
Interesado : Baxalta Colombia S.A.S

Composición:
Cada mL de solución contiene 50 mg de lifitegrast

Forma farmacéutica: Solución para gotas oftálmicas

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

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

Precauciones y advertencias: Ninguna

Reacciones adversas: Resumen del perfil de seguridad

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

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

Lista tabulada de reacciones adversas

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

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

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Hipersensibilidad

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

Interacciones: No se han realizado estudios de interacción

Vía de administración: Oftálmica

Dosificación y Grupo etario:

Posología

Adultos y ancianos

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

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

Población pediátrica

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

Método de administración
Uso oftálmico.

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

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

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Solicitud: El interesado 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 01 Fecha 01 de Marzo de 2018
- Información para prescribir versión 01 Fecha 01 de Marzo de 2018

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

- Justificar la no utilización de un comparador activo dado que existen alternativas disponibles como ciclosporina, ya que los estudios clínicos presentados son comparados con placebo.
- Presentar información clínica adicional, que permita establecer la real eficacia y seguridad del producto en la indicación propuesta, teniendo en cuenta que los resultados en eficacia en algunos de los estudios clínicos presentados dejan dudas sobre el tamaño del beneficio.

**3.1.1.3 BRIVIACT 10
BRIVIACT 25
BRIVIACT 50
BRIVIACT 100
BRIVIACT SOLUCIÓN INYECTABLE PARA PERFUSIÓN 10 mg/
mL**

BRIVIACT SOLUCIÓN ORAL 10 mg/mL

Expediente : 20113129
Radicado : 2016108208 / 2017022578 / 20181032323
Fecha : 21/02/2018
Interesado : Laboratorios Biopas S.A.
Fabricante : UCB Pharma S.A

Composición:

- Briviact 10: Cada comprimido recubierto contiene: Brivaracetam 10 mg.
- Briviact 25: Cada comprimido recubierto contiene: Brivaracetam 25 mg.
- Briviact 50: Cada comprimido recubierto contiene: Brivaracetam 50 mg.
- Briviact 100: Cada comprimido recubierto contiene: Brivaracetam 100 mg
- Briviact Solución inyectable para perfusión 10 mg/ mL: Cada ml contiene 10 mg de brivaracetam (Cada vial de 5 ml contiene 50 mg de brivaracetam)
- Briviact Solución Oral 10 mg/mL: Cada ml contiene 10 mg de brivaracetam.

Forma Farmacéutica:

- Comprimidos recubiertos
- Solución inyectable para perfusión
- Solución Oral

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora recurso de reposición en contra de la resolución No. 2017054339 en los siguientes puntos:

1. Revocar la resolución No. 2017054339 y en su lugar se sirva emitir acto administrativo en virtud del cual, además de mantener su decisión en el sentido de aprobar la evaluación farmacológica, ordene la declaración del principio activo Brivaracetam como nueva entidad química y recomiende la protección de datos a la luz de lo establecido en el Decreto 2085 de 2002 y los requerimientos puntuales definidos en virtud de la circular externa DG 005-03.
2. Se proceda a la aprobación de la indicación Briviact esta indicado como terapia concomitante en el tratamiento de las crisis de inicio parcial con o sin generalización secundaria en adultos y adolescentes a partir de 16 años de edad con epilepsia, de conformidad con lo expuesto en los argumentos presentados.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora da respuesta al interesado en los siguientes puntos:

1. Revocar la resolución No. 2017054339 y en su lugar se sirva emitir acto administrativo en virtud del cual, además de mantener su decisión en el sentido de aprobar la evaluación farmacológica, ordene la declaración del principio activo Brivaracetam como nueva entidad química y recomiende la protección de datos a la luz de lo establecido en el Decreto 2085 de 2002 y los requerimientos puntuales definidos en virtud de la circular externa DG 005-03.

Rta: La Sala ratifica la negación en cuanto a declarar el principio activo brivaracetam como nueva entidad química ya que tiene el mismo farmacoforo de los derivados del racetam (entre ellos levetiracetam).

2. Se proceda a la aprobación de la indicación Briviact esta indicado como terapia concomitante en el tratamiento de las crisis de inicio parcial con o sin generalización secundaria en adultos y adolescentes a partir de 16 años de edad con epilepsia, de conformidad con lo expuesto en los argumentos presentados.

Rta: Revisados los argumentos presentados por los interesados la Sala considera que la indicación debe quedar así:

Indicaciones: Briviact esta indicado como terapia concomitante en el tratamiento de las crisis de inicio parcial con o sin generalización secundaria en adultos y adolescentes a partir de 16 años de edad con epilepsia

3.1.1.4 CYSTADROPS® 0.55%

Expediente : 20124069
Radicado : 2017029071 / 2017122788 / 20181040229
Fecha : 02/03/2018
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	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 preven 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

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

- Evaluación farmacológica
- Declaración de nueva entidad química, con protección de datos bajo el decreto 2085 de 2002.
- Inserto allegado mediante radicado No. 2017029071
- Información para prescribir allegado mediante radicado No. 2017029071

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada y dado que el interesado presenta respuesta satisfactoria al requerimiento emitido en el Acta No. 04 de de 2017, numeral 3.1.1.1., la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar el plan de gestión de riesgo para el producto de la referencia dado que allega las estrategias educativas a nivel local para prescriptores.

Adicionalmente, recomienda aprobar el resumen de las características del producto radicado bajo número 20181040229.

3.1.1.5 EPCLUSA®

Expediente : 20126648
Radicado : 2017059302 / 20181046450
Fecha : 12/03/2018
Interesado : Gador S.A.S.

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

Forma farmacéutica: Tabletas recubiertas

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2018001172 emitido mediante Acta No. 04 de 2017, numeral 3.1.1.3 con el fin de continuar con la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia.

- PGR y requerimiento de FV
- Inserto versión CO-MAR18-EU-SEP17
- Información para prescribir versión CO-MAR18-EU-SEP17

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

- Información para prescribir versión CO-MAR18-EU-SEP17
- Inserto versión CO-MAR18-EU-SEP17

En cuanto al Plan de gestión del riesgo el interesado debe retirar el formato de certificación de médico prescriptor, por cuanto el INVIMA no esta delegando una función que ya esta reglamentada en las normas de prescripción emitidas por el estado. El interesado junto con la solicitud de registro sanitario debe allegar al grupo de Farmacovigilancia el plan de gestión de riesgos ajustado junto con la sinopsis definitiva de los estudios propuestos en las fechas establecidas por el patrocinador.

Una vez iniciada la comercialización del producto se debe allegar al grupo de farmacovigilancia el PSUR/PBRER en los tiempos establecidos con énfasis en recurrencia de cáncer hepático y de novo.

**3.1.1.6 LONSURF 15 mg/6, 14 mg
LONSURF 20 mg/8.19 mg**

Expediente : 20126342
Radicado : 2017056380 / 2017159323 / 2017177249
Fecha : 04/12/2017
Interesado : Mutter y Asociados S.A.S
Fabricante : Taiho Pharmaceutical Co., Ltd

Composición:

Cada comprimido recubierto con película contiene 15 mg de trifluridina y 6,14 mg de tipiracilo.

Cada comprimido recubierto con película contiene 20 mg de trifluridina y 8,19 mg de tipiracilo.

Forma farmacéutica: Comprimido recubierto con película

Indicaciones: Lonsurf está indicado en el tratamiento de pacientes adultos con cáncer colorrectal metastásico (CCRM) que hayan sido previamente tratados o no se les considere candidatos al tratamiento con terapias disponibles, incluidas quimioterapia basada en fluoropirimidinas, oxaliplatino e irinotecán, agentes anti-VEGF y agentes anti-EGFR.

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

Precauciones y advertencias: Supresión de la médula ósea

Lonsurf provocó un aumento en la incidencia de mielosupresión, incluyendo anemia, neutropenia, leucopenia y trombocitopenia.

Se deben obtener recuentos hematológicos completos antes del inicio del tratamiento y cuando sea necesario para controlar la toxicidad, pero como mínimo, antes de cada ciclo de tratamiento.

El tratamiento no se debe iniciar si el recuento absoluto de neutrófilos es $< 1,5 \times 10^9/L$, si el recuento de plaquetas es $< 75 \times 10^9/L$, o si el paciente tiene una toxicidad no hematológica de Grado 3 o 4, no resuelta y clínicamente relevante, como consecuencia de terapias previas.

Se han notificado infecciones graves tras el tratamiento con Lonsurf. Dado que la mayoría fueron notificadas en el contexto de una supresión de la médula ósea, el estado del paciente debe ser controlado cuidadosamente, y se deben adoptar las medidas apropiadas, según el criterio clínico, tales como la administración de antibióticos y factor de estimulación de las colonias de granulocitos (G-CSF). En el estudio RECOURSE, un 9,4% de pacientes en el grupo de Lonsurf recibieron G-CSF principalmente como uso terapéutico.

Toxicidad gastrointestinal

Lonsurf provocó un aumento en la incidencia de toxicidades gastrointestinales, tales como náuseas, vómitos y diarrea.

Los pacientes con náuseas, vómitos, diarrea y otras toxicidades gastrointestinales deben ser controlados cuidadosamente, y se debe administrar, según indicación clínica, antieméticos, antidiarreicos y otras medidas, tales como terapia de reemplazo de electrolitos/fluidos. Las modificaciones de la dosis (aplazamiento y/o reducción) se deben aplicar según resulte necesario.

Insuficiencia renal

No se recomienda el uso de Lonsurf en pacientes con insuficiencia renal grave o insuficiencia renal terminal (aclaramiento de creatinina [CrCl] < 30 mL/min o que requieran diálisis, respectivamente), ya que Lonsurf no ha sido estudiado en estos pacientes. Los pacientes con insuficiencia renal moderada (CrCl = 30 a 59 mL/min) tuvieron una incidencia más alta (definida como una diferencia de al menos 5%) de eventos adversos $\geq$ Grado 3, eventos adversos graves y, aplazamientos y reducciones de la dosis comparados con los pacientes con función renal normal (CrCl $\geq$ 90 mL/min) o con insuficiencia renal leve (CrCl = 60 to 89 mL/min). Además, se observó una exposición más alta de trifluridina y tipiracilo en pacientes con insuficiencia renal moderada, en comparación con pacientes con función renal normal o pacientes con insuficiencia renal leve. Los pacientes con insuficiencia renal moderada deben ser monitorizados más frecuentemente para controlar toxicidades hematológicas.

Insuficiencia hepática

No se recomienda el uso de Lonsurf en pacientes con insuficiencia hepática moderada o grave (Criterios del Instituto Nacional del Cáncer [NCI] Grupo C y D) ya que Lonsurf no ha sido estudiado en estos pacientes.

Proteinuria

Se recomienda controlar la proteinuria mediante análisis de orina empleando tiras reactivas antes del inicio del tratamiento y durante el mismo.

Intolerancia a la lactosa

Lonsurf contiene lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, insuficiencia de lactasa de Lapp (insuficiencia observada en ciertas poblaciones de Laponia) o malabsorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento

Reacciones adversas: Las reacciones adversas más graves observadas en pacientes que reciben Lonsurf son supresión de la médula ósea y toxicidad gastrointestinal.

Las reacciones adversas observadas con mayor frecuencia ($\geq 30\%$) en pacientes que reciben Lonsurf son neutropenia (54% [35% $\geq$ Grado 3]), náuseas (39% [1% $\geq$ Grado 3]), fatiga (35% [4% $\geq$ Grado 3]), anemia (32% [13% $\geq$ Grado 3]) y leucopenia (31% [12% $\geq$ Grado 3]).

Las reacciones adversas más frecuentes en pacientes que reciben Lonsurf y que tuvieron como consecuencia la interrupción del tratamiento, la reducción de la dosis, el aplazamiento de la dosis, o la interrupción de la dosis fueron: neutropenia, deterioro general de la salud, anemia, neutropenia febril, fatiga, diarrea y disnea.

Interacciones: Estudios in vitro indican que trifluridina, tipiracilo hidrocloreto y 5-[trifluorometilo] uracilo (FTY) no inhibieron la actividad de las isoformas del citocromo humano P450 (CYP). La evaluación in vitro mostró que ni trifluridina ni FTY tuvieron efecto inductor en las isoformas humanas del CYP. No se puede excluir un efecto inductivo de tipiracilo sobre las isoformas humanas del CYP.

Estudios in vitro indicaron que trifluridina es un sustrato para los transportadores de nucleósidos CNT1, ENT1 y ENT2. Por tanto, se requiere precaución cuando se utilicen medicamentos que interactúen con estos transportadores. Tipiracilo hidrocloreto es un sustrato de OCT2 y MATE1, por tanto, la concentración podría aumentar cuando Lonsurf se administre de forma concomitante con inhibidores de OCT2 o MATE1.

Se requiere precaución cuando se utilicen medicamentos que sean sustratos de la timidina quinasa humana, por ejemplo, zidovudina. Tales medicamentos, si se usan de forma concomitante con Lonsurf, pueden competir con el efector, trifluridina, por la activación de la vía timidina quinasa. Por tanto, cuando se utilicen medicamentos antivirales que sean sustratos de la timidina quinasa humana, se precisa monitorizar un posible descenso de la eficacia del antiviral, y considerar el cambio a otro medicamento antiviral alternativo que no sea un sustrato de la timidina quinasa humana, tales como lamivudina, zalcitabina, didanosina y abacavir.

Se desconoce si Lonsurf puede reducir la efectividad de anticonceptivos hormonales. Por tanto, las mujeres que utilicen anticonceptivos hormonales deben utilizar también un método anticonceptivo barrera.

Vía de administración: Lonsurf se administra por vía oral. Los comprimidos se deben tomar con un vaso de agua en el transcurso de 1 hora después de la finalización del desayuno y de la cena.

Dosificación y Grupo etario: La dosis inicial recomendada de Lonsurf en adultos es 35 mg/m²/dosis, administrada por vía oral dos veces al día en los Días 1 al 5 y Días 8 al 12 de cada ciclo de 28 días mientras se observen beneficios o hasta la aparición de toxicidad inaceptable.

La dosis se calcula en base al área de superficie corporal (ASC) (ver Tabla 1 del RCP). La dosis se debe redondear al incremento de 5 mg más cercano. La dosis no debe exceder de 80 mg/dosis. Si se omiten dosis o se posponen, el paciente no debe recuperar las dosis omitidas.

Ajustes de dosis recomendados

Puede requerirse un ajuste de dosis basado en la seguridad y tolerabilidad individual.

Se permite un máximo de 3 reducciones de dosis hasta una dosis mínima de 20 mg/m² dos veces al día. No está permitido un aumento de dosis después de que se haya reducido.

En el caso de toxicidad hematológica y/o no hematológica, los pacientes deben seguir los criterios de interrupción, reanudación y reducción de la dosis establecidos en la Tabla 2, Tabla 3 y Tabla 4 del RCP.

Poblaciones especiales

Insuficiencia renal

Insuficiencia renal leve (CrCl 60 a 89 mL/min) o insuficiencia renal moderada (CrCl 30 a 59 mL/min)

No se recomienda un ajuste de la dosis inicial en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada.

Insuficiencia renal grave (CrCl inferior a 30 mL/min) o insuficiencia renal terminal

No se recomienda la administración en pacientes con insuficiencia renal grave o insuficiencia renal terminal ya que no se dispone de datos para estos pacientes.

Insuficiencia hepática

Insuficiencia hepática leve

No se recomienda un ajuste de la dosis inicial en pacientes con insuficiencia hepática leve.

Insuficiencia hepática moderada o grave

No se recomienda la administración en pacientes con insuficiencia hepática moderada o grave ya que no se dispone de datos para estos pacientes

Pacientes de edad avanzada

No se requiere un ajuste de la dosis inicial en pacientes ≥ 65 años.
Los datos de seguridad y eficacia en pacientes mayores de 75 años son escasos.

Población pediátrica

El uso de Lonsurf en la población pediátrica para la indicación de cáncer colorrectal metastásico no es relevante.

Diferencias étnicas

No se requiere un ajuste de la dosis inicial en base a la raza del paciente.
Existen escasos datos de Lonsurf en pacientes de raza Negra/Afroamericana pero no hay una base biológica para suponer diferencias entre este subgrupo y la población general

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2017011738 emitido mediante Acta No. 01 de 2017, numeral 3.1.1.11, 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. 2017056380
- Información para prescribir allegado mediante radicado No. 2017056380
- Plan de Gestión del Riesgo versión 4.0

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada y dado que el interesado no presenta respuesta satisfactoria al concepto del Acta No. 01 de 2017, numeral 3.1.1.11., la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda negar la evaluación farmacológica para el producto de la referencia dado que el interesado no allegó estudios clínicos adicionales y el balance de eficacia y seguridad con la información clínica aportada es desfavorable, puesto que muestra tiempos de supervivencia y libre de progresión que la Sala considera marginales, en contraste con una mayor presentación de efectos adversos serios (grado 3 - 4) para el producto de la referencia.

Adicionalmente, no da cumplimiento a la totalidad de los requerimientos generados para el Plan de Gestión del Riesgo, no allega estrategias de farmacovigilancia activa a implementar conforme a la normatividad vigente y tampoco aporta la versión nueva del PGR referida en la respuesta al auto.

3.1.2. MODIFICACIÓN DE INDICACIONES

3.1.2.1 SUTENT® CÁPSULAS 12.5 mg SUTENT® CÁPSULAS 25 mg SUTENT® CÁPSULAS 50 mg

Expediente : 19968255 / 19968257 / 19968258
Radicado : 20181042843 / 20181042845 / 20181042849
Fecha : 06/03/2018
Interesado : Pfizer S.A.S.

Composición:

Cada cápsula contiene 12.5mg de Sunitinib

Cada cápsula contiene 25mg de Sunitinib

Cada cápsula contiene 50mg de Sunitinib

Forma farmacéutica: Cápsula

Indicaciones:

Tratamiento de los tumores malignos del estroma gastrointestinal (GIST) luego del fracaso del tratamiento con imatinib, debido a resistencia o intolerancia". Tratamiento del carcinoma de células renales avanzado o metastásico y para el tratamiento de pacientes con tumores neuroendocrinos bien diferenciados del páncreas (NET).

Contraindicaciones:

Pacientes con hipersensibilidad al sunitinib maleato o a cualquier otro constituyente de las cápsulas de sutent. Hepatotoxicidad, disfunción ventricular izquierda y trastornos hemorrágicos. Embarazo (categoría D).

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

- Modificación de dosificación.
- Modificación de indicaciones.
- Modificación de precauciones y advertencias.
- Modificación de reacciones adversas.
- Inserto basado en CDS versión 39.0 v2 de 08 de Marzo del 2017
- Información para prescribir basado en CDS versión 39.0 v2 de 08 de Marzo del 2017

Nueva dosificación:

Para TEGI y CCRM, la dosis recomendada de sunitinib es 50 mg tomada oralmente todos los días, durante 4 semanas consecutivas, seguidas por un período de descanso de 2 semanas (Régimen 4/2), para abarcar un ciclo completo de 6 semanas.

Para el tratamiento adyuvante de CCR, la dosis recomendada de sunitinib es de 50 mg por vía oral una vez al día en un Cronograma 4/2 durante nueve ciclos de 6 semanas (aproximadamente 1 año).

Para TNEp, la dosis recomendada de sunitinib es 37,5 mg una vez al día vía oral sin periodo de reposo programado.

Sunitinib se puede ingerir con o sin alimentos.

Si se olvida una dosis, el paciente no debe tomarse una dosis adicional. El paciente debe tomarse la dosis usual prescrita el día siguiente.

Modificación de la Dosis

Seguridad y tolerabilidad

Para TEGI y CCRM, las dosis se pueden modificar, según la seguridad y tolerabilidad individuales, en incrementos o decrementos de 12,5 mg hasta subir a 75 mg o disminuir hasta 25 mg.

Para el tratamiento adyuvante de CCR, se pueden aplicar modificaciones de dosis en disminuciones de 12,5 mg, según la seguridad y tolerabilidad individual, hasta 37,5 mg. La dosis máxima administrada en el estudio de Fase 3 adyuvante de CCR fue de 50 mg al día.

Para TNEp, se pueden aplicar modificaciones de la dosis en incrementos o decrementos de 12,5 mg con base en la seguridad y tolerabilidad individual. La dosis máxima administrada en el estudio de Fase 3 de TNEp fue 50 mg diarios. De acuerdo con la seguridad y tolerabilidad individual podrían requerirse interrupciones de la dosis.

CYP3A4 Inducción/Inhibición

La coadministración de sunitinib con inductores potentes de la CYP3A4, tales como la rifampicina, se debe evitar. Si lo anterior no es posible, podría ser necesario aumentar progresivamente la dosis de sunitinib, en incrementos de 12,5 mg, hasta máximo 87,5 mg (TEGI y RCC) o 62,5 mg (TNEp) diarios, con base en un monitoreo cuidadoso de la tolerabilidad.

La coadministración de sunitinib con inhibidores potentes de la CYP3A4, tales como ketoconazol, debe ser evitada. Si esto no es posible, podría ser necesario

disminuir la dosis de sunitinib en 12,5 mg hasta llegar a un mínimo de 37,5 mg (TEGI y RCC) o 25 mg (TNEp) diarios.

Se recomienda seleccionar una medicación concomitante alternativa, con mínimo o ningún potencial para inducir o inhibir la CYP3A4.

Uso en pediatría

No se ha establecido la seguridad y la eficacia de sunitinib en sujetos pediátricos.

Uso en pacientes de edad avanzada

No se requieren ajustes de dosis en los sujetos de edad avanzada. Aproximadamente el 34% de los sujetos participantes en los estudios clínicos de sunitinib, tenían 65 o más años de edad. No se observaron diferencias significativas en seguridad o eficacia entre los sujetos jóvenes y mayores.

Insuficiencia hepática

No es necesario ajustar la dosis cuando se administra sunitinib a sujetos con insuficiencia hepática leve (Clase A Child-Pugh) o moderada (Clase B Child-Pugh). Sunitinib no ha sido estudiado en sujetos con insuficiencia hepática severa (Clase C Child-Pugh)

Insuficiencia renal

Cuando se administra sunitinib a sujetos con deterioro renal (leve a severo) o con enfermedad renal en estado terminal (ESRD) a los que se les realiza hemodiálisis no se requieren ajustes de la dosis inicial. Los ajustes de las dosis subsiguientes se deben basar en la seguridad y tolerabilidad individuales.

Nuevas indicaciones:

Tratamiento de los tumores malignos del estroma gastrointestinal (TEGI) luego del fracaso del tratamiento con imatinib, debido a resistencia o intolerancia. Tratamiento del carcinoma de células renales avanzado y/o metastásico (CCRM) y para el tratamiento de sujetos con tumores neuroendocrinos bien diferenciados del páncreas (TNEp).

Sunitinib está indicado para el tratamiento adyuvante de pacientes adultos con alto riesgo de carcinoma de células renales (CCR) recurrente luego de una nefrectomía.

Nuevas precauciones y advertencias:

Hepatotoxicidad, disfunción ventricular izquierda y trastornos hemorrágicos.

Piel y tejidos

La coloración de la piel, posiblemente debido al color (amarillo) de la sustancia activa, fue una reacción adversa muy común en ensayos clínicos de pacientes/sujetos. Los sujetos también deben ser advertidos de que podría ocurrir despigmentación del cabello o de la piel, durante el tratamiento con sunitinib. Otros efectos dermatológicos posibles, incluyen resequedad, engrosamiento o agrietamiento de la piel, ampollas y ocasionalmente erupción en las palmas de las manos y plantas de los pies.

Los eventos antes mencionados no fueron acumulativos, típicamente fueron reversibles y generalmente no resultaron en la interrupción del tratamiento.

Se informaron reacciones cutáneas graves, entre ellas casos de eritema multiforme (EM) y casos indicativos de síndrome de Stevens-Johnson (SSJ), algunas de las cuales fueron mortales. Si hay signos o síntomas de SSJ o EM (p.ej., erupción cutánea progresiva habitualmente con ampollas o lesiones de la mucosa), se debe interrumpir el tratamiento con sunitinib. Si se confirma el diagnóstico de SSJ, no se debe reiniciar el. En ciertos casos en que se sospecha de EM, los sujetos toleraron la reintroducción del tratamiento con una dosis menor de sunitinib después de la resolución de la reacción; algunos de estos sujetos también recibieron tratamiento concomitante con corticosteroides o antihistamínicos.

Eventos hemorrágicos

Eventos hemorrágicos han sido informados a través de la experiencia post comercialización, algunos de los cuales fueron fatales, entre los que están incluidos hemorragias gastrointestinales (GI), respiratorias, tumorales, del tracto urinario y del cerebro. En estudios clínicos, en aproximadamente el 2% de los sujetos con TEGI, ocurrió hemorragia del tumor. Estos eventos pueden ocurrir súbitamente, y en el caso de los tumores de pulmón, se pueden presentar como hemoptisis o hemorragia pulmonar, con riesgo para la vida. Casos de hemorragia pulmonar, algunos con resultados mortales se han observado en ensayos clínicos y se han informado en la experiencia postcomercialización en sujetos tratados con sunitinib para CCRM, TEGI y Carcinoma de pulmón de célula no pequeña metastásico (CPCNP). El sunitinib no está aprobado para uso en sujetos con CPCNP.

Eventos de sangrado emergente durante el tratamiento ocurrieron en 18% de los sujetos que recibieron sunitinib en la fase de tratamiento doble ciego de un estudio de TEGI, comparado con 17% de los sujetos que recibieron placebo. En los sujetos que recibían sunitinib para el tratamiento de CCRM (Carcinoma de Células Renales Metastásico) no tratado previamente (naïve), el 39% de los sujetos tuvieron eventos de sangrado, comparado con 11% de los sujetos que recibían interferón- α (IFN- α). Diecisiete (4,5%) de los sujetos en sunitinib versus 5 (1,7%)

de los sujetos en IFN- α experimentaron eventos hemorrágicos Grado 3 o mayores. De los sujetos que recibían sunitinib para CCRM resistente a citocina, 26% experimentó sangrado. En pacientes que recibieron sunitinib como tratamiento adyuvante de RCC, el 30% de estos presentó eventos hemorrágicos comparados con el 8,2% de pacientes que recibieron placebo. Los eventos hemorrágicos, excluida epistaxis, ocurrieron en 21,7% de los sujetos que estaban recibiendo sunitinib en el estudio de Fase 3 de TNEp comparados con el 9,85% de los sujetos que estaban recibiendo placebo. Los exámenes habituales para evaluar estos eventos, incluyen recuento sanguíneo completo y examen físico.

Tracto gastrointestinal

Complicaciones GI serias, algunas veces fatales, incluyendo perforación GI, han ocurrido raramente en sujetos con malignidades intrabdominales tratados con sunitinib.

Eventos gastrointestinales

Náuseas, diarrea, estomatitis, dispepsia y vómitos han sido los eventos más frecuentes asociados con el tratamiento. La asistencia complementaria en estos casos puede incluir anti-eméticos y anti-diarreicos.

Pancreatitis

Se ha informado pancreatitis en ensayos clínicos de sunitinib. Se han observado en sujetos con varios tumores sólidos que recibieron sunitinib, un aumento sérico de los niveles de lipasa y amilasa. Los aumentos de los niveles de lipasa fueron transitorios y generalmente no asociados a signos y síntomas de pancreatitis en pacientes con varios tumores sólidos. Si están presentes síntomas de pancreatitis, los sujetos deben suspender sunitinib y se les deberá proporcionar cuidado sintomático apropiado.

Hepatotoxicidad

En sujetos tratados con sunitinib se ha observado hepatotoxicidad. En <1% de los sujetos con tumores sólidos tratados con sunitinib, se observó insuficiencia hepática algunos casos con desenlaces fatales. Antes de iniciar el tratamiento, durante cada ciclo de tratamiento y como clínicamente sea indicado, se deberán controlar las pruebas de la función hepática (alanina transaminasa [ALT], aspartato transaminasa [AST], concentraciones de bilirrubina). Sunitinib se debe interrumpir durante eventos adversos hepáticos Grado 3 o 4 y deberá suspenderse si no se observa resolución.

Hematológicos

Recuentos absolutos de neutrófilos disminuidos y recuentos de plaquetas disminuidos fueron informados en ensayos clínicos. Tales eventos no fueron acumulativos, típicamente fueron reversibles y generalmente no resultaron en la interrupción del tratamiento. En adición, algunos casos de hemorragia fatal

asociada con trombocitopenia fueron informados a través de la experiencia post-mercadeo.

Al inicio de cada ciclo de tratamiento, se les deben realizar recuentos sanguíneos completos a los sujetos que estén recibiendo tratamiento con sunitinib.

Cardiovasculares

Eventos cardiovasculares, como insuficiencia cardíaca, cardiomiopatía, isquemia del miocardio e infarto miocárdicos, algunos de los cuales fueron fatales, han sido informados a través de la experiencia post-mercadeo. Utilice sunitinib con precaución en pacientes que corran riesgo de sufrir, o que tengan antecedentes de haber sufrido, estas patologías. En los estudios clínicos ocurrieron disminuciones $\geq 20\%$ y valores por debajo del límite inferior de la normalidad (LIN) de la fracción de eyección ventricular izquierda (FEVI), en aproximadamente el 2% de los sujetos con TEGI tratados con sunitinib, en el 4% de los sujetos con CCRM resistente a citocina y en el 2% de los sujetos tratados con placebo.

Estos descensos en la FEVI no fueron progresivos y frecuentemente mejoraron a medida que continuaba el tratamiento.

En el estudio de CCRM sin tratamiento previo (naïve), el 27% y 15% de los sujetos en sunitinib e IFN- α , respectivamente, tuvieron un valor de FEVI por debajo del límite inferior de la normalidad (Lower Limit of Normal-LLN). Dos sujetos ($<1\%$), que recibieron sunitinib, fueron diagnosticados con insuficiencia cardíaca congestiva (ICC).

En el estudio de tratamiento adyuvante de RCC, se reportó la disminución de la fracción de eyección causal total para el 1.3% de los pacientes en el brazo de sunitinib y para el 2.0% de los pacientes en el brazo de placebo. Ningún paciente que recibió sunitinib fue diagnosticado con ICC.

Insuficiencia cardíaca, insuficiencia cardíaca congestiva o insuficiencia ventricular izquierda se reportaron en 0,8% de los sujetos con tumores sólidos y en 1% de los sujetos tratados con placebo. En el estudio de Fase 3 de TNEp, 1 (1,2%) sujeto que estaba recibiendo sunitinib presentó insuficiencia cardíaca mortal relacionada con el tratamiento.

Los sujetos que habían presentado eventos cardíacos, tales como infarto del miocardio (incluyendo angina severa/inestable), injerto de derivación de arteria coronaria/periférica, insuficiencia cardíaca congestiva (ICC) sintomática, accidente cerebrovascular o ataque isquémico transitorio, o embolismo pulmonar dentro de los 12 meses previos a la administración de sunitinib, fueron excluidos de los estudios clínicos de sunitinib. Se desconoce si los pacientes con esas afecciones

concomitantes puedan estar en mayor riesgo de desarrollar disfunción ventricular izquierda relacionada con el fármaco. A los médicos se les aconseja sopesar este riesgo, contra los posibles beneficios del medicamento. Los sujetos deben ser monitoreados cuidadosamente, para identificar signos y síntomas clínicos de ICC, mientras estén recibiendo sunitinib. También se debe considerar la realización de evaluaciones periódicas de la FEVI, mientras el paciente esté recibiendo sunitinib. En los sujetos sin factores de riesgo cardíaco, se debe considerar la realización de una evaluación basal de la fracción de eyección. Si se presentan manifestaciones clínicas de ICC, se recomienda la interrupción de sunitinib. La dosificación de sunitinib debe ser interrumpida o reducida en los sujetos sin evidencia clínica de ICC, pero con una fracción de eyección $<50\%$ y $>20\%$ por debajo de la basal.

Prolongación del intervalo QT

Se ha evidenciado que en concentraciones aproximadamente el doble de las terapéuticas, sunitinib prolonga (corrección de Fridericia) el intervalo QTcF. Ningún sujeto tuvo una prolongación de intervalo QT/QTc, mayor que un Grado 2 de los Criterios de Terminologías Comunes para Eventos Adversos (CTCAE) version 3.0. La prolongación del intervalo QT puede llevar a un mayor riesgo de arritmias ventriculares, incluyendo torsade de pointes. El torsade de pointes ha sido observado en $<0,1\%$ de los sujetos expuestos a sunitinib. Sunitinib se debe usar con precaución en los sujetos con antecedentes conocidos de prolongación del intervalo QT, en los sujetos que estén tomando antiarrítmicos o en los sujetos con enfermedad cardíaca relevante pre existente, bradicardia o trastornos electrolíticos. El tratamiento concomitante con inhibidores potentes de la CYP3A4, que pueden aumentar las concentraciones plasmáticas de sunitinib, se debe implementar con precaución y reducir la dosis de sunitinib.

Hipertensión

La hipertensión fue una reacción adversa muy común informada en ensayos clínicos de sujetos con tumores sólidos, incluidos principalmente GIST y CCR resistente a citocina.

La dosis de sunitinib se redujo o retrasó temporalmente en aproximadamente el 2,7% de esta población de pacientes. A ninguno de ellos se le discontinuó el tratamiento con sunitinib. Se observó hipertensión severa (sistólica >200 mmHg o diastólica >110 mmHg) en el 4,7% de esta población de pacientes. Hipertensión se informó en aproximadamente el 33,9% de los sujetos que recibían sunitinib para el tratamiento de CCRM sin tratamiento previo (naïve), comparado con el 3,6% de los sujetos que recibían IFN- α . Se reportó Hipertensión en el 36,9% de los pacientes que recibieron sunitinib y 11,8% de pacientes con placebo en el estudio de tratamiento adyuvante de RCC. La hipertensión relacionada con el tratamiento fue informada en 26,5% de los sujetos que estaba recibiendo sunitinib en el estudio de Fase 3 de TNEp, comparados con el 4,9% de los pacientes que

estaban recibiendo placebo. Se presentó hipertensión severa en el 10% de los sujetos con TNEp bajo tratamiento con sunitinib y en 3% de los sujetos con placebo. Los sujetos deben ser sometidos a un tamizaje para hipertensión y controlados en la forma más apropiada. Se recomienda la suspensión temporal en los sujetos con hipertensión severa, que no estén siendo controlados con manejo médico. El tratamiento se puede reasumir cuando la hipertensión esté apropiadamente controlada.

Disfunción tiroidea

Se recomienda la medición basal de la función tiroidea por el laboratorio y en el caso de los sujetos con hipotiroidismo o hipertiroidismo, estos deben ser tratados antes de iniciar el manejo con SUTENT, según la práctica médica estándar. Durante el tratamiento con SUTENT, todos los sujetos deben ser cuidadosamente observados para la aparición de signos o síntomas de disfunción tiroidea. Los sujetos con signos o síntomas sugestivos de disfunción tiroidea, deben ser monitoreados con exámenes de laboratorio de función tiroidea y se deben tratar de acuerdo con la práctica médica estándar.

Hipotiroidismo adquirido emergente durante el tratamiento, se observó en el 6,2% de los sujetos con TEGI que recibían sunitinib versus 1% con placebo. Hipotiroidismo fue informado como un evento adverso en el 16% de los sujetos en tratamiento con sunitinib del estudio de sujetos con CCRM sin tratamiento previo (naïve) y en 3 sujetos (<1%) en el brazo del IFN- α , y en el 4% de los sujetos durante los 2 estudios de CCRM resistente a citocina. Adicionalmente, en el 2% de los sujetos con CCRM resistente a citocina se informaron aumentos de la hormona estimuladora de la tiroides (TSH). En total, el 7% de la población con CCRM resistente a citocina tuvo evidencia clínica o de laboratorio de hipotiroidismo emergente del tratamiento. En el estudio de tratamiento adyuvante de RCC, se reportó hipotiroidismo como un evento adverso en el 18% de los pacientes que recibieron sunitinib y en 1.3% de los pacientes que recibieron placebo. En el estudio de

Fase 3 de TNEp, se informó hipotiroidismo relacion en 6 (7,2%) sujetos que estaban recibiendo sunitinib y en 1 (1,2) sujeto que estaba recibiendo placebo.

Casos de hipertiroidismo, algunos seguidos por hipotiroidismo, se han informado en ensayos clínicos y durante la experiencia post-mercadeo.

Convulsiones

En los estudios clínicos de sunitinib, se observaron convulsiones en sujetos con evidencia radiológica de metástasis cerebrales. Adicionalmente, hubo informes raros (<1%), algunos fatales, de sujetos que presentaron convulsiones y evidencia radiológica del síndrome de leucoencefalopatía posterior reversible (SLPR). Los sujetos con convulsiones y signos/síntomas compatibles con SLPR, tales como

hipertensión, cefalea, estado de alerta disminuido, funcionamiento mental alterado y pérdida visual, incluyendo ceguera cortical, se deben controlar con atención médica, incluyendo control de hipertensión. Se recomienda la suspensión temporal de sunitinib; después de la resolución, el tratamiento se puede reasumir a discreción del médico tratante.

Procedimientos quirúrgicos

Durante el tratamiento con sunitinib se han informado casos de afectación del sanado de la herida quirúrgica. En sujetos sometidos a procedimientos quirúrgicos mayores se recomienda por precaución la interrupción temporal del tratamiento con sunitinib. La experiencia clínica con relación al momento de reiniciación del tratamiento después de intervención quirúrgica mayor es limitada. Por lo tanto, la decisión de reiniciar el tratamiento con sunitinib después de una intervención quirúrgica mayor se debe basar en el criterio clínico de recuperación de la cirugía.

Osteonecrosis de maxilar inferior (ONJ)

ONJ ha sido observada con poca frecuencia en ensayos clínicos y ha sido informada en la experiencia post-comercialización en los sujetos tratados con sunitinib. La mayoría de los casos ocurrieron en sujetos que habían recibido tratamiento previo o concomitante con bifosfonatos intravenosos (IV), para lo cual ONJ ha sido identificada como un riesgo. Por tanto, se debe tener atención y cuidado cuando se utilizan sunitinib y bifosfonatos IV de forma simultánea o secuencial.

Los procedimientos dentales invasivos son también un factor de riesgo identificado para la

ONJ. Antes del tratamiento con sunitinib, se debe considerar un examen dental y una apropiada odontología preventiva. En sujetos tratados con sunitinib, que previamente han recibido o están recibiendo bifosfonatos IV, en caso de ser posible se deben evitar procedimientos dentales invasivos.

Síndrome de lisis tumoral (SLT)

Casos de SLT, algunos de ellos mortales, se han observado raramente en ensayos clínicos y se han informado en la experiencia postcomercialización en sujetos tratados con sunitinib. Generalmente los sujetos en riesgo de SLT son los que tienen elevada masa tumoral antes del tratamiento. Estos sujetos se deben controlar de cerca y tratar de la forma clínicamente indicada.

Fascitis necrotizante

Se han informado casos raros de fascitis necrotizante, incluida la del perineo, algunas veces fatal. Debe interrumpirse el tratamiento con Sunitinib en sujetos que desarrollan fascitis necrotizante y debe iniciarse con prontitud el tratamiento apropiado.

Microangiopatía Trombótica

Microangiopatía trombótica (MAT), incluyendo la púrpura trombocitopénica trombótica

(PTT) y el síndrome urémico hemolítico (SUH), que a veces lleva a la insuficiencia renal o a un desenlace fatal, han sido reportados en los estudios clínicos y en la experiencia ostcomercialización de SUTENT como monoterapia y en combinación con bevacizumab.

Interrumpa sunitinib en pacientes que desarrollan MAT. Reversión de los efectos de la

MAT se han observado después de la discontinuación del tratamiento.

Proteinuria

Se han informado casos de proteinuria y síndrome nefrótico. Se recomienda análisis de orina basal y debe monitorearse a los sujetos por si desarrollan proteinuria o si esta empeora. La seguridad del tratamiento continuado con sunitinib en sujetos con proteinuria moderada a severa no ha sido evaluada sistemáticamente. Suspenda el sunitinib en sujetos con síndrome nefrótico.

Hipoglucemia

Se informaron disminuciones del azúcar en la sangre, en ciertos casos con síntomas clínicos, con el tratamiento con sunitinib. Los niveles de glucemia en los pacientes diabéticos se deben controlar con regularidad para evaluar si es necesario ajustar la dosis de los hipoglucemiantes para minimizar el riesgo de hipoglucemia.

Nuevas reacciones adversas:

La Tabla 1 presenta las reacciones adversas al medicamento (RAM) por clasificación por órganos y sistemas (SOC) de estudios con agente único (N = 7527) en CCR avanzado, TEGI, TNEp, tratamiento adyuvante de CCR y de la experiencia posterior a la comercialización. Se utilizó un conjunto de datos que combinó los 12 estudios de agentes únicos en las indicaciones comercializadas para calcular la causalidad. Las RAM se enumeran dentro de cada SOC en orden de gravedad médica decreciente o importancia clínica.

Las frecuencias de RAM que se presentan en esta sección representan las frecuencias de los eventos que se produjeron en sujetos tratados con sunitinib, sin tomar en cuenta la evaluación de causalidad.

Las reacciones adversas serias más importantes, asociadas con el tratamiento de pacientes con tumores sólidos* con sunitinib fueron, embolia pulmonar, trombocitopenia, hemorragia tumoral, neutropenia febril e hipertensión.

Las RAM más comunes de cualquier grado, incluyeron: Fatiga; trastornos gastrointestinales, tales como diarrea, náuseas, estomatitis, dispepsia y vómitos; cambios en la coloración de la piel; erupción cutánea; eritrodiseptesia palmoplantar; piel seca; cambios en el color del cabello; inflamación mucosa, astenia, disgeusia, anorexia e hipertensión. Fatiga, hipertensión y neutropenia, fueron las RAM más comunes, con una severidad máxima de Grado 3, y lipasa aumentada fue RAM con una severidad máxima de Grado 4, que ocurrió más frecuentemente en sujetos con tumores sólidos.

Epistaxis fue la RAM hemorrágica más frecuente, siendo informada en aproximadamente la mitad de los sujetos con tumores sólidos* que experimentaron eventos hemorrágicos.

En los estudios clínicos de sunitinib, se observaron convulsiones en sujetos con evidencia radiológica de metástasis cerebrales. Adicionalmente, hubo informes (<1%), algunos fatales, de sujetos que presentaron convulsiones y evidencia radiológica de SLPR.

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Infecciones e Infestaciones

Se han informado casos de infecciones serias (con o sin neutropenia), en ocasiones con resultado mortal. Las infecciones observadas con el tratamiento con sunitinib son infecciones que normalmente se ven en pacientes con cáncer, por ejemplo, infecciones respiratorias (p. ej., neumonía, bronquitis), infecciones del tracto urinario, infecciones de la piel (p. ej., celulitis), sepsis/choque séptico y abscesos (p. ej., orales, genitales, anorrectales, cutáneos, de las extremidades, viscerales). Las infecciones pueden ser bacterianas, virales o fúngicas. Se han informado casos raros de fascitis necrotizante, incluido del perineo, algunas veces mortal.

Trastornos del Sistema Linfático y la Sangre

Se han informado casos raros de microangiopatía trombótica, en ocasiones con resultado mortal. Se recomienda la suspensión temporal de sunitinib; luego de la resolución, es posible que se reanude el tratamiento a discreción del médico tratante.

Trastornos Vasculares

Eventos tromboembólicos arteriales (ETA)

Se han informado casos de eventos tromboembólicos arteriales (ETA), algunas veces mortales, en pacientes tratados con sunitinib. Los eventos más frecuentes incluyeron accidente cerebrovascular, ataque isquémico transitorio e infarto cerebral. Los factores de riesgo asociados con ETA, además de la enfermedad maligna subyacente y la edad ≥ 65 años, incluyeron hipertensión, diabetes mellitus y enfermedad tromboembólica previa.

Eventos Tromboembólicos Venosos (ETV)

En la fase de tratamiento doble ciego en un estudio TEGI, 7 pacientes (3%) bajo sunitinib y ninguno bajo placebo experimentaron ETV; 5 de los 7 fueron trombosis venosas profundas (TVP) de Grado 3 y 2 fueron de Grado 1 o 2. A cuatro de esos 7 sujetos con TEGI, se les discontinuó el tratamiento después de la primera observación de TVP. Trece pacientes (3%) que recibían sunitinib para el tratamiento de CCRM sin tratamiento previo (naïve) y 4 (2%) pacientes en los 2 estudios de CCRM resistentes a citocina, tuvieron informes de ETV. Nueve de esos pacientes tuvieron embolia pulmonar, 1 fue de Grado 2 y 8 fueron de Grado 4, y ocho pacientes tuvieron TVP, 1 de Grado 1, 2 de Grado 2, 4 de Grado 3 y 1 de Grado 4. Un paciente con embolia pulmonar en el estudio de CCRM resistente a citocina requirió la interrupción de la dosis. Entre los sujetos que recibían IFN- α para el tratamiento de CCRM naïve, ocurrieron 6 (2%) ETV; 1 paciente (<1%) experimentó una TVP de Grado 3 y 5 (1%) pacientes tuvieron embolia pulmonar, todos Grado 4. En el tratamiento adyuvante del estudio de CCR, se informó embolia pulmonar en 2,0% de los pacientes que recibían sunitinib y en 0,7% de los pacientes que recibían placebo. Se informó TVP en 0,3% de los pacientes que recibía sunitinib y placebo.

La embolia pulmonar se informó en aproximadamente el 2,2% de los pacientes con tumores sólidos, que recibían sunitinib. Ninguno de esos eventos resultó en una interrupción del tratamiento con sunitinib; sin embargo, en unos pocos casos hubo una reducción temporal de la dosis o un retraso del tratamiento. Después de reanudar el tratamiento, no se presentaron eventos de embolia pulmonar en estos sujetos.

Trastornos Musculoesqueléticos y del Tejido Conectivo

Se han informado casos raros de miopatía y/o rabdomiólisis con o sin insuficiencia renal aguda, en ocasiones con resultado fatal. La mayoría de estos pacientes tenían factores de riesgo preexistentes y/o recibían medicamentos concomitantes conocidos por estar asociados con estas reacciones adversas. Los pacientes con signos o síntomas de toxicidad muscular se deben manejar según la práctica médica estándar.

Seguridad a Largo Plazo en CCR

La seguridad a largo plazo de sunitinib en pacientes con CCR metastásico se analizó en 9 estudios clínicos completados en los contextos de tratamiento de primera línea, con resistencia a bevacizumab y con resistencia a citoquinas. Los análisis incluyeron 5739 pacientes, de los cuales 807 (14%) fueron tratados durante ≥ 2 años hasta 6 años. El tratamiento prolongado con sunitinib no se asoció con tipos nuevos ni con aumento en la severidad de los eventos adversos relacionados con el tratamiento y exceptuando al hipotiroidismo, la toxicidad no fue acumulativa.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada y la información disponible sobre el producto de la referencia, incluyendo el estudio ASSURE publicado en la revista Lancet en marzo de 2016, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora, considera que no es posible aún establecer el real beneficio del medicamento en la indicación solicitada. Por lo anterior se solicita allegar información sobre el análisis del impacto en calidad de vida, dada la presencia de mayores eventos adversos significativos en el grupo del medicamento que en el grupo placebo.

Adicionalmente, la Sala solicita se allegue un plan de gestión de riesgos que contemple las modificaciones solicitadas.

3.1.2.2 GEMZAR GEMCITABINA® 200mg GEMZAR GEMCITABINA® 1 g

Expediente : 215185 / 215183
Radicado : 20181045010 / 20181045012
Fecha : 08/03/2018
Interesado : Eli Lilly Interamerica Inc.

Composición:

Cada frasco ampolla contiene 200mg de Clorhidrato de Gemcitabina
Cada frasco ampolla contiene 1g de Clorhidrato de Gemcitabina

Forma farmacéutica: Polvo liofilizado para reconstituir

Indicaciones: Coadyuvante en el tratamiento de pacientes con cáncer pulmonar de células no pequeñas localmente avanzado o metastasico. Para el tratamiento de pacientes con adenocarcinoma de pancreas localmente avanzado o metastasico. Para pacientes con cáncer pancreático refractario al 5-fu. Coadyuvante en el

tratamiento de cáncer de vejiga. Tratamiento del cáncer de mama solo o en combinación. Tratamiento de carcinoma epitelial de ovario recurrente que ha recaído después de una terapia basada en platinos.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al producto, embarazo, lactancia, niños, falla hepática e insuficiencia renal crónica. La prolongación del tiempo de la infusión y la frecuencia de dosis aumentada ha demostrado que aumenta la toxicidad.- el producto puede suprimir la función medular ósea. Requiere manejo de especialista.

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

- Modificación de indicaciones
- Modificación de contraindicaciones, precauciones y advertencias.
- Modificación de reacciones adversas
- Inserto CDS22MAR13 v4.0 (10Nov16) Fuente Vianex S.A. y CDS22MAR13 v2.0 (10Nov16) Fuente Eli Lilly and Company
- Información para prescribir CDS22MAR13 v4.0 (10Nov16) Fuente Vianex S.A. y CDS22MAR13 v2.0 (10Nov16) Fuente Eli Lilly and Company

Nuevas indicaciones:

Cáncer de Vejiga:

Gemzar® (gemcitabina) en combinación con cisplatino está indicado para el tratamiento de pacientes con cáncer de vejiga localmente avanzado o metastásico.

Cáncer de Páncreas:

Gemzar® (gemcitabina) está indicado para el tratamiento de pacientes con adenocarcinoma pancreático localmente avanzado o metastásico.

Cáncer Pulmonar de Células No Pequeñas:

Gemzar® (gemcitabina) está indicado en combinación con cisplatino como tratamiento de primera línea en pacientes con cáncer pulmonar de células no pequeñas localmente avanzado o metastásico. Gemzar® (gemcitabina) como monoterapia puede ser considerado en pacientes en edad avanzada o en aquellos con evolución en estado 2.

Cáncer de Ovario:

Gemzar® (gemcitabina) en combinación con carboplatino está indicado para el tratamiento de pacientes con carcinoma epitelial ovárico localmente avanzado o

metastásico y en pacientes que han recaído después de un mínimo de 6 meses de finalizada una terapia de primera línea basada en platinos.

Cáncer de Mama:

Gemzar® (gemcitabina) en combinación con paclitaxel está indicado para el tratamiento de pacientes con cáncer de mama con recurrencia local o metastásico, no resecable, que han recaído después de quimioterapia adyuvante/neoadyuvante. La quimioterapia previa debe haber incluido una antraciclina a menos que estuviera clínicamente contraindicada

Nuevas contraindicaciones, precauciones y advertencias:

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.

Lactancia.

Advertencias y precauciones especiales de uso

En Centroamérica: Debido a su potencial toxicidad, este medicamento debe utilizarse únicamente en áreas hospitalarias.

Se ha demostrado un aumento de la toxicidad al prolongar el tiempo de perfusión y al aumentar la frecuencia de administración.

Toxicidad hematológica

Gemzar® (gemcitabina) tiene la capacidad de producir supresión de la función medular, manifestándose como leucopenia, trombocitopenia y anemia.

Se debe monitorizar a los pacientes que estén recibiendo Gemzar® (gemcitabina), antes de que les sea administrada cada dosis, mediante recuentos de leucocitos, plaquetas y granulocitos. Cuando se detecte depresión medular ósea inducida farmacológicamente se debe considerar la suspensión o modificación del tratamiento. Sin embargo, la mielosupresión tiene corta duración y comúnmente no resulta en la reducción de la dosis y raramente su interrupción.

El recuento de sangre periférica puede continuar disminuyendo después de suspender la medicación. El tratamiento se debe iniciar con precaución en pacientes con función medular ósea deprimida. Como con otros tratamientos citotóxicos, se debe considerar el riesgo de supresión medular ósea acumulativa cuando se utiliza tratamiento de GEMZAR® (gemcitabina) junto con otra quimioterapia.

Insuficiencia hepática y renal

En pacientes con insuficiencia hepática o renal, Gemzar® (gemcitabina) se deberá utilizar con precaución ya que no hay información suficiente de los ensayos clínicos que permitan establecer recomendaciones posológicas claras para esta población de pacientes.

La administración de Gemzar® (gemcitabina) a pacientes con metástasis hepática concurrente o con historial pre-existente de hepatitis, alcoholismo o cirrosis hepática puede producir una exacerbación de la insuficiencia hepática subyacente. Se deben valorar periódicamente la función renal y hepática (incluyendo pruebas virológicas).

Radioterapia concomitante

Radioterapia concomitante (administrada conjuntamente o separada ≤ 7 días): Se ha notificado la existencia de toxicidad.

Vacunas vivas

No se recomienda en pacientes tratados con Gemzar® (gemcitabina) la administración de vacunas contra la fiebre amarilla y otras vacunas vivas atenuadas.

Síndrome de encefalopatía posterior reversible

Informes de síndrome de encefalopatía posterior reversible (SEPR) con consecuencias potencialmente graves han sido reportados en pacientes tratados con Gemzar® (gemcitabina) en monoterapia o en combinación con otros agentes quimioterapéuticos. La mayoría de los pacientes que experimentan SEPR han reportado hipertensión aguda y convulsiones, sin embargo, otros síntomas como dolor de cabeza, letargo, confusión y ceguera pueden también estar presentes. El diagnóstico se confirma de manera óptima por imágenes de resonancia magnética (IRM). El SEPR fue típicamente reversible con medidas de apoyo adecuadas. Se debe interrumpir Gemzar® (gemcitabina) permanentemente y medidas de apoyo deben implementarse, incluyendo el control de la presión arterial y terapias anticonvulsivantes, si el SEPR se desarrolla durante la terapia.

Sistema cardiovascular

Debido al riesgo de trastornos cardíacos y/o vasculares con Gemzar® (gemcitabina), se debe tener una especial precaución con aquellos pacientes que presenten una historia clínica de eventos cardiovasculares.

Síndrome de extravasación capilar

Se han notificado casos de síndrome de extravasación capilar en pacientes tratados con Gemzar® (gemcitabina) en monoterapia o en combinación con otros agentes quimioterapéuticos. Normalmente este síndrome es tratable si se reconoce con prontitud y se maneja adecuadamente, pero se han notificado casos mortales. El trastorno implica una hiperpermeabilidad capilar sistémica con extravasación de fluido y proteínas del espacio intravascular al intersticial. El cuadro clínico incluye edema generalizado, ganancia de peso, hipoalbuminemia, hipotensión grave, insuficiencia renal aguda y edema pulmonar. En caso de producirse un síndrome de extravasación capilar durante la terapia, se debe suspender el tratamiento con Gemzar® (gemcitabina) y adoptar medidas de soporte. El síndrome de extravasación capilar puede ocurrir en ciclos posteriores y en la literatura se ha asociado al síndrome de dificultad respiratoria del adulto.

Sistema pulmonar

Se han notificado alteraciones pulmonares, a veces graves, (tales como edema pulmonar, neumonitis intersticial o síndrome de distress respiratorio del adulto (SDRA) en asociación con el tratamiento con Gemzar® (gemcitabina). Si se produjeran estos efectos, se debe considerar la posibilidad de interrumpir el tratamiento con Gemzar® (gemcitabina). La aplicación inmediata de medidas terapéuticas de apoyo puede contribuir a mejorar la situación.

Sistema renal

Síndrome urémico-hemolítico

En raras ocasiones se han comunicado (reportes post-mercadeo) hallazgos clínicos relacionados con el síndrome urémico-hemolítico (SHU) en pacientes tratados con gemzar® (gemcitabina). El SHU es un trastorno potencialmente mortal. Se debe suspender el tratamiento con Gemzar® (gemcitabina) en cuanto se observe la más mínima evidencia de anemia hemolítica microangiopática, como por ejemplo descensos rápidos de hemoglobina con trombocitopenia concomitante, elevación de la bilirrubina sérica, creatinina sérica, nitrógeno ureico sanguíneo o LDH. Incluso después de suspender el tratamiento, el fallo renal puede ser irreversible y precisar diálisis.

Fertilidad

En los estudios de fertilidad, Gemzar® (gemcitabina) causó hipoespermatoogénesis en ratones machos. Por lo tanto, se aconseja a los hombres bajo tratamiento con Gemzar® (gemcitabina) que no sean padres durante el tratamiento y hasta 6 meses después de éste, así como buscar más información sobre la crioconservación del esperma antes de un tratamiento debido a la posibilidad de infertilidad a causa del tratamiento con Gemzar® (gemcitabina).

Sodio

Gemzar 200 mg contiene 3,5 mg (< 1 mmol) de sodio por vial, por lo que se considera esencialmente “exento de sodio”.

Gemzar 1000 mg contiene 17,5 mg (< 1 mmol) de sodio por vial, por lo que se considera esencialmente “exento de sodio”.

Fertilidad, Embarazo y Lactancia

Embarazo

No se dispone de datos adecuados obtenidos del uso de Gemzar® (gemcitabina) durante el embarazo. Los estudios en animales han mostrado toxicidad reproductiva. En base a los estudios realizados en animales y a su mecanismo de acción, Gemzar® (gemcitabina) no se debe usar durante el embarazo a menos que sea claramente necesario. Se debe aconsejar a las mujeres que eviten quedarse embarazadas durante la terapia con Gemzar® (gemcitabina) y que avisen inmediatamente a su médico si esto ocurre.

Lactancia

Se desconoce si Gemzar® (gemcitabina) se excreta en la leche humana y no se pueden excluir los efectos adversos en el lactante. Se debe interrumpir la lactancia durante el tratamiento con Gemzar® (gemcitabina).

Fertilidad

En estudios de fertilidad con Gemzar® (gemcitabina) se produjo hipoespermatozoides en ratones macho. Por lo tanto, se advierte a los varones que estén siendo tratados con Gemzar® (gemcitabina), que no tengan un hijo durante el tratamiento y hasta 6 meses después de finalizado el tratamiento y que busquen información adicional sobre la crioconservación de esperma antes de comenzar el tratamiento, debido a la posibilidad de producirse infertilidad ocasionada por la terapia con Gemzar® (gemcitabina).

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No se han realizado estudios de los efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. Sin embargo, se han reportado casos de somnolencia de leve a moderada con el uso de Gemzar® (gemcitabina), especialmente si se combina con el consumo de alcohol. Los pacientes deben evitar conducir o manejar máquinas hasta que se demuestre que no sufren somnolencia.

Nuevas reacciones adversas:

Las reacciones adversas asociadas con el tratamiento con Gemzar® (gemcitabina) más comúnmente notificadas incluyen: náuseas, con o sin vómitos, elevaciones de

las transaminasas hepáticas (AST/ALT) y fosfatasa alcalina, notificadas en aproximadamente el 60% de los pacientes; proteinuria y hematuria notificadas en aproximadamente el 50% de los pacientes; disnea notificada en el 10-40% de los pacientes (la incidencia más alta notificada en pacientes con cáncer de pulmón); se ha observado erupción cutánea de tipo alérgico en aproximadamente un 25% de los pacientes, que está asociada a prurito en un 10% de los pacientes.

La dosis, la velocidad de perfusión y los intervalos entre las dosis afectan a la frecuencia y severidad de las reacciones adversas. Las reacciones adversas que provocan una limitación en la dosis son las reducciones en los recuentos de plaquetas, leucocitos y granulocitos.

Datos procedentes de ensayos clínicos

Frecuencia: Muy frecuentes ($\geq 1/10$), Frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), Poco frecuentes ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$), Raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1000$), Muy raras ($< 1/10.000$).

La siguiente tabla de efectos indeseables y frecuencias se basa en datos procedentes de ensayos clínicos. Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

Clasificación de Órganos	Intervalo de frecuencia
Trastornos de la sangre y el sistema linfático	Muy frecuentes - Leucopenia (Neutropenia Grado 3 = 19,3%; Grado 4 = 6%) La supresión medular es normalmente leve a moderada y afecta principalmente al recuento de granulocitos. - Trombocitopenia - Anemia Frecuentes - Neutropenia febril Muy raras - Trombocitosis
Trastornos del sistema inmunológico	Muy raras - Reacciones anafilácticas
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Frecuentes - Anorexia
Trastornos del sistema nervioso	Frecuentes - Dolor de cabeza - Insomnio - Somnolencia Poco frecuentes - Accidente cerebrovascular

Clasificación de Órganos	Intervalo de frecuencia
	Muy raras -Síndrome de encefalopatía posterior reversible.
Trastornos cardíacos	Poco frecuentes -Arritmias, predominantemente de naturaleza supraventricular - Insuficiencia cardíaca Raras - Infarto de miocardio
Trastornos vasculares	Raras -Signos clínicos de vasculitis periférica y gangrena - Hipotensión Muy raras -Síndrome de extravasación capilar.
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Muy frecuentes -Disnea; normalmente leve y pasa rápidamente sin tratamiento Frecuentes - Tos - Rinitis Poco frecuentes -Neumonitis intersticial -Broncoespasmo; normalmente leve y pasajero pero puede requerir tratamiento parenteral. Raras - Edema pulmonar - Síndrome de distress respiratorio del adulto.
Trastornos gastrointestinales	Muy frecuentes - Vómitos - Náuseas Frecuentes - Diarrea - Estomatitis y llagas en la boca - Estreñimiento Muy raras - Colitis isquémica
Trastornos hepatobiliares	Muy frecuentes - Elevación de las transaminasas hepáticas (AST and ALT) y fosfatasa alcalina

Clasificación de Órganos	Intervalo de frecuencia
	Frecuentes - Aumento de la bilirrubina Poco frecuentes - Hepatotoxicidad grave, incluyendo fallo hepático y muerte Raras - Aumento de gamma glutamil transferasa (GGT)
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Muy frecuentes - Erupción cutánea alérgica frecuentemente asociada con prurito - Alopecia Frecuentes - Prurito - Sudoración Raras - Reacciones cutáneas graves, incluyendo descamación y ampollas en la piel - Ulceración - Formación de vesículas y ampollas - Descamación Muy raras - Necrólisis epidérmica tóxica - Síndrome de Stevens-Johnson
Trastornos músculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Frecuentes - Dolor de espalda - Mialgia
Trastornos renales y urinarios	Muy frecuentes - Hematuria - Proteinuria leve Poco frecuentes - Fallo renal - Síndrome urémico hemolítico.
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Muy frecuentes - Síndrome pseudogripal, los síntomas más frecuentes son fiebre, dolor de cabeza, escalofríos, mialgia, astenia, y anorexia. También se ha notificado tos, rinitis, malestar, sudoración, dificultades del sueño. - Edema/edema periférico, incluyendo edema facial. Tras la interrupción del tratamiento el edema suele ser reversible

Clasificación de Órganos	Intervalo de frecuencia
	Frecuentes - Fiebre - Astenia - Escalofríos Raras - Reacciones en el lugar de la inyección, generalmente de naturaleza leve
Lesiones, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos.	Raras -Toxicidad asociada a la radioterapia. -Radiodermatitis tardía "Radiation recall"

Administración en combinación en cáncer de mama

La frecuencia de toxicidades hematológicas de grado 3 y 4, especialmente neutropenia, aumenta cuando se usa GEMZAR® (gemcitabina) en combinación con paclitaxel. Sin embargo, el aumento de las reacciones adversas no se asocia con aumento de la incidencia de infecciones o acontecimientos hemorrágicos. La fatiga y neutropenia febril ocurren más frecuentemente cuando se usa GEMZAR® (gemcitabina) en combinación con paclitaxel. La fatiga que no se asocia con anemia, se resuelve normalmente después del primer ciclo.

Acontecimientos adversos de grado 3 y 4 Paclitaxel versus GEMZAR® (gemcitabina) más paclitaxel				
	Número (%) de pacientes			
	Paclitaxel (N=259)		Gemcitabina más Paclitaxel (N=262)	
	Grado 3	Grado 4	Grado 3	Grado 4
Laboratorio				
Anemia	5 (1,9)	1 (0,4)	15 (5,7)	3 (1,1)
Trombocitopenia	0	0	14 (5,3)	1 (0,4)
Neutropenia	11 (4,2)	17 (6,6)*	82 (31,3)	45 (17,2)*
No Laboratorio				
Neutropenia febril	3 (1,2)	0	12 (4,6)	1 (0,4)
Fatiga	3 (1,2)	1 (0,4)	15 (5,7)	2 (0,8)
Diarrea	5 (1,9)	0	8 (3,1)	0
Neuropatía motora	2 (0,8)	0	6 (2,3)	1 (0,4)
Neuropatía sensorial	9 (3,5)	0	14 (5,3)	1 (0,4)

*Neutropenia de Grado 4 que duró más de 7 días ocurrió en el 12,6% de los pacientes tratados con la combinación y en el 5,0% de los pacientes tratados con paclitaxel.

Administración en combinación en cáncer de vejiga

Acontecimientos adversos de grado 3 y 4 MVAC versus GEMZAR® (gemcitabina) más cisplatino				
	Número (%) de pacientes			
	MVAC (metotrexato, vinblastina, doxorubicina y cisplatino) (N=196)		Gemcitabina más cisplatino (N=200)	
	Grado 3	Grado 4	Grado 3	Grado 4
Laboratorio				
Anemia	30 (16)	4 (2)	47 (24)	7 (4)
Trombocitopenia	15 (8)	25 (13)	57 (29)	57 (29)
No Laboratorio				
Náusea y vómitos	37 (19)	3 (2)	44 (22)	0 (0)
Diarrea	15 (8)	1 (1)	6 (3)	0 (0)
Infección	19 (10)	10 (5)	4 (2)	1 (1)
Estomatitis	34 (18)	8 (4)	2 (1)	0 (0)

Administración en combinación en cáncer de ovario

Acontecimientos adversos de grado 3 y 4 Carboplatino versus GEMZAR® (gemcitabina) más carboplatino				
	Número (%) de pacientes			
	Carboplatino (N=174)		Gemcitabina más o Carboplatino (N=175)	
	Grado 3	Grado 4	Grado 3	Grado 4
Laboratorio				
Anemia	10 (5,7)	4 (2,3)	39 (22,3)	9 (5,1)
Neutropenia	19 (10,9)	2 (1,1)	73 (41,7)	50 (28,6)
Trombocitopenia	18 (10,3)	2 (1,1)	53 (30,3)	8 (4,6)
Leucopenia	11 (6,3)	1 (0,6)	84 (48,0)	9 (5,1)
No Laboratorio				
Hemorragia	0 (0,0)	0 (0,0)	3 (1,8)	(0,0)
Neutropenia Febril	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (1,1)	(0,0)
Infección sin neutropenia	0 (0)	0 (0,0)	(0,0)	1 (0,6)

También fue más frecuente la neuropatía sensorial en los pacientes tratados en el brazo de terapia combinada que en los pacientes tratados con carboplatino en monoterapia.

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 de salud a notificar las sospechas de reacciones adversas según los procedimientos locales vigentes

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

- **Modificación de indicaciones**
- **Modificación de contraindicaciones, precauciones y advertencias.**
- **Modificación de reacciones adversas**

Nuevas indicaciones:

Cáncer de Vejiga:

Gemzar® (gemcitabina) en combinación con cisplatino está indicado para el tratamiento de pacientes con cáncer de vejiga localmente avanzado o metastásico.

Cáncer de Páncreas:

Gemzar® (gemcitabina) está indicado para el tratamiento de pacientes con adenocarcinoma pancreático localmente avanzado o metastásico.

Cáncer Pulmonar de Células No Pequeñas:

Gemzar® (gemcitabina) está indicado en combinación con cisplatino como tratamiento de primera línea en pacientes con cáncer pulmonar de células no pequeñas localmente avanzado o metastásico. Gemzar® (gemcitabina) como monoterapia puede ser considerado en pacientes en edad avanzada o en aquellos con evolución en estado 2.

Cáncer de Ovario:

Gemzar® (gemcitabina) en combinación con carboplatino está indicado para el tratamiento de pacientes con carcinoma epitelial ovárico localmente avanzado o metastásico y en pacientes que han recaído después de un mínimo de 6 meses de finalizada una terapia de primera línea basada en platinos.

Cáncer de Mama:

Gemzar® (gemcitabina) en combinación con paclitaxel está indicado para el tratamiento de pacientes con cáncer de mama con recurrencia local o metastásico, no resecable, que han recaído después de quimioterapia

adyuvante/neoadyuvante. La quimioterapia previa debe haber incluido una antraciclina a menos que estuviera clínicamente contraindicada

Nuevas contraindicaciones, precauciones y advertencias:
Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.
Lactancia.

Advertencias y precauciones especiales de uso

Uso únicamente hospitalario

Se ha demostrado un aumento de la toxicidad al prolongar el tiempo de perfusión y al aumentar la frecuencia de administración.

Toxicidad hematológica

Gemzar® (gemcitabina) tiene la capacidad de producir supresión de la función medular, manifestándose como leucopenia, trombocitopenia y anemia.

Se debe monitorizar a los pacientes que estén recibiendo Gemzar® (gemcitabina), antes de que les sea administrada cada dosis, mediante recuentos de leucocitos, plaquetas y granulocitos. Cuando se detecte depresión medular ósea inducida farmacológicamente se debe considerar la suspensión o modificación del tratamiento. Sin embargo, la mielosupresión tiene corta duración y comúnmente no resulta en la reducción de la dosis y raramente su interrupción.

El recuento de sangre periférica puede continuar disminuyendo después de suspender la medicación. El tratamiento se debe iniciar con precaución en pacientes con función medular ósea deprimida. Como con otros tratamientos citotóxicos, se debe considerar el riesgo de supresión medular ósea acumulativa cuando se utiliza tratamiento de GEMZAR® (gemcitabina) junto con otra quimioterapia.

Insuficiencia hepática y renal

En pacientes con insuficiencia hepática o renal, Gemzar® (gemcitabina) se deberá utilizar con precaución ya que no hay información suficiente de los ensayos clínicos que permitan establecer recomendaciones posológicas claras para esta población de pacientes.

La administración de Gemzar® (gemcitabina) a pacientes con metástasis hepática concurrente o con historial pre-existente de hepatitis, alcoholismo o cirrosis hepática puede producir una exacerbación de la insuficiencia hepática subyacente.

Se deben valorar periódicamente la función renal y hepática (incluyendo pruebas virológicas).

Radioterapia concomitante

Radioterapia concomitante (administrada conjuntamente o separada ≤ 7 días): Se ha notificado la existencia de toxicidad.

Vacunas vivas

No se recomienda en pacientes tratados con Gemzar® (gemcitabina) la administración de vacunas contra la fiebre amarilla y otras vacunas vivas atenuadas.

Síndrome de encefalopatía posterior reversible

Informes de síndrome de encefalopatía posterior reversible (SEPR) con consecuencias potencialmente graves han sido reportados en pacientes tratados con Gemzar® (gemcitabina) en monoterapia o en combinación con otros agentes quimioterapéuticos. La mayoría de los pacientes que experimentan SEPR han reportado hipertensión aguda y convulsiones, sin embargo, otros síntomas como dolor de cabeza, letargo, confusión y ceguera pueden también estar presentes. El diagnóstico se confirma de manera óptima por imágenes de resonancia magnética (IRM). El SEPR fue típicamente reversible con medidas de apoyo adecuadas. Se debe interrumpir Gemzar® (gemcitabina) permanentemente y medidas de apoyo deben implementarse, incluyendo el control de la presión arterial y terapias anticonvulsivantes, si el SEPR se desarrolla durante la terapia.

Sistema cardiovascular

Debido al riesgo de trastornos cardíacos y/o vasculares con Gemzar® (gemcitabina), se debe tener una especial precaución con aquellos pacientes que presenten una historia clínica de eventos cardiovasculares.

Síndrome de extravasación capilar

Se han notificado casos de síndrome de extravasación capilar en pacientes tratados con Gemzar® (gemcitabina) en monoterapia o en combinación con otros agentes quimioterapéuticos. Normalmente este síndrome es tratable si se reconoce con prontitud y se maneja adecuadamente, pero se han

notificado casos mortales. El trastorno implica una hiperpermeabilidad capilar sistémica con extravasación de fluido y proteínas del espacio intravascular al intersticial. El cuadro clínico incluye edema generalizado, ganancia de peso, hipoalbuminemia, hipotensión grave, insuficiencia renal aguda y edema pulmonar. En caso de producirse un síndrome de extravasación capilar durante la terapia, se debe suspender el tratamiento con Gemzar® (gemcitabina) y adoptar medidas de soporte. El síndrome de extravasación capilar puede ocurrir en ciclos posteriores y en la literatura se ha asociado al síndrome de dificultad respiratoria del adulto.

Sistema pulmonar

Se han notificado alteraciones pulmonares, a veces graves, (tales como edema pulmonar, neumonitis intersticial o síndrome de distress respiratorio del adulto (SDRA) en asociación con el tratamiento con Gemzar® (gemcitabina). Si se produjeran estos efectos, se debe considerar la posibilidad de interrumpir el tratamiento con Gemzar® (gemcitabina). La aplicación inmediata de medidas terapéuticas de apoyo puede contribuir a mejorar la situación.

Sistema renal

Síndrome urémico-hemolítico

En raras ocasiones se han comunicado (reportes post-mercadeo) hallazgos clínicos relacionados con el síndrome urémico-hemolítico (SHU) en pacientes tratados con gemzar® (gemcitabina). El SHU es un trastorno potencialmente mortal. Se debe suspender el tratamiento con Gemzar® (gemcitabina) en cuanto se observe la más mínima evidencia de anemia hemolítica microangiopática, como por ejemplo descensos rápidos de hemoglobina con trombocitopenia concomitante, elevación de la bilirrubina sérica, creatinina sérica, nitrógeno ureico sanguíneo o LDH. Incluso después de suspender el tratamiento, el fallo renal puede ser irreversible y precisar diálisis.

Fertilidad

En los estudios de fertilidad, Gemzar® (gemcitabina) causó hipoespermatogénesis en ratones machos. Por lo tanto, se aconseja a los hombres bajo tratamiento con Gemzar® (gemcitabina) que no sean padres durante el tratamiento y hasta 6 meses después de éste, así como buscar más información sobre la crioconservación del esperma antes de un tratamiento debido a la posibilidad de infertilidad a causa del tratamiento con Gemzar® (gemcitabina).

Sodio

Gemzar 200 mg contiene 3,5 mg (< 1 mmol) de sodio por vial, por lo que se considera esencialmente “exento de sodio”.

Gemzar 1000 mg contiene 17,5 mg (< 1 mmol) de sodio por vial, por lo que se considera esencialmente “exento de sodio”.

Fertilidad, Embarazo y Lactancia

Embarazo

No se dispone de datos adecuados obtenidos del uso de Gemzar® (gemcitabina) durante el embarazo. Los estudios en animales han mostrado toxicidad reproductiva. En base a los estudios realizados en animales y a su mecanismo de acción, Gemzar® (gemcitabina) no se debe usar durante el embarazo a menos que sea claramente necesario. Se debe aconsejar a las mujeres que eviten quedarse embarazadas durante la terapia con Gemzar® (gemcitabina) y que avisen inmediatamente a su médico si esto ocurre.

Lactancia

Se desconoce si Gemzar® (gemcitabina) se excreta en la leche humana y no se pueden excluir los efectos adversos en el lactante. Se debe interrumpir la lactancia durante el tratamiento con Gemzar® (gemcitabina).

Fertilidad

En estudios de fertilidad con Gemzar® (gemcitabina) se produjo hipoespermatogénesis en ratones macho. Por lo tanto, se advierte a los varones que estén siendo tratados con Gemzar® (gemcitabina), que no tengan un hijo durante el tratamiento y hasta 6 meses después de finalizado el tratamiento y que busquen información adicional sobre la crioconservación de espermatozoides antes de comenzar el tratamiento, debido a la posibilidad de producirse infertilidad ocasionada por la terapia con Gemzar® (gemcitabina).

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No se han realizado estudios de los efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. Sin embargo, se han reportado casos de somnolencia de leve a moderada con el uso de Gemzar® (gemcitabina), especialmente si se combina con el consumo de alcohol. Los pacientes deben evitar conducir o manejar máquinas hasta que se demuestre que no sufren somnolencia.

Nuevas reacciones adversas:

Las reacciones adversas asociadas con el tratamiento con Gemzar® (gemcitabina) más comúnmente notificadas incluyen: náuseas, con o sin vómitos, elevaciones de las transaminasas hepáticas (AST/ALT) y fosfatasa alcalina, notificadas en aproximadamente el 60% de los pacientes; proteinuria y hematuria notificadas en aproximadamente el 50% de los pacientes; disnea notificada en el 10-40% de los pacientes (la incidencia más alta notificada en pacientes con cáncer de pulmón); se ha observado erupción cutánea de tipo alérgico en aproximadamente un 25% de los pacientes, que está asociada a prurito en un 10% de los pacientes.

La dosis, la velocidad de perfusión y los intervalos entre las dosis afectan a la frecuencia y severidad de las reacciones adversas. Las reacciones adversas que provocan una limitación en la dosis son las reducciones en los recuentos de plaquetas, leucocitos y granulocitos.

Datos procedentes de ensayos clínicos

Frecuencia: Muy frecuentes ($\geq 1/10$), Frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), Poco frecuentes ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$), Raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1000$), Muy raras ($< 1/10.000$).

La siguiente tabla de efectos indeseables y frecuencias se basa en datos procedentes de ensayos clínicos. Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

Clasificación de Órganos	Intervalo de frecuencia
Trastornos de la sangre y el sistema linfático	Muy frecuentes - Leucopenia (Neutropenia Grado 3 = 19,3%; Grado 4 = 6%) La supresión medular es normalmente leve a moderada y afecta principalmente al recuento de granulocitos. - Trombocitopenia - Anemia Frecuentes - Neutropenia febril Muy raras - Trombocitosis
Trastornos del sistema inmunológico	Muy raras - Reacciones anafilácticas
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Frecuentes - Anorexia
Trastornos del sistema nervioso	Frecuentes - Dolor de cabeza - Insomnio

Clasificación de Órganos	Intervalo de frecuencia
	- Somnolencia Poco frecuentes -Accidente cerebrovascular Muy raras -Síndrome de encefalopatía posterior reversible.
Trastornos cardiacos	Poco frecuentes -Arritmias, predominantemente de naturaleza supraventricular - Insuficiencia cardiaca Raras - Infarto de miocardio
Trastornos vasculares	Raras -Signos clínicos de vasculitis periférica y gangrena - Hipotensión Muy raras -Síndrome de extravasación capilar.
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Muy frecuentes -Disnea; normalmente leve y pasa rápidamente sin tratamiento Frecuentes - Tos - Rinitis Poco frecuentes -Neumonitis intersticial -Broncoespasmo; normalmente leve y pasajero pero puede requerir tratamiento parenteral. Raras - Edema pulmonar - Síndrome de distress respiratorio del adulto.
Trastornos gastrointestinales	Muy frecuentes - Vómitos - Náuseas Frecuentes - Diarrea - Estomatitis y llagas en la boca - Estreñimiento Muy raras

Clasificación de Órganos	Intervalo de frecuencia
	- Colitis isquémica
Trastornos hepatobiliares	Muy frecuentes - Elevación de las transaminasas hepáticas (AST and ALT) y fosfatasa alcalina Frecuentes - Aumento de la bilirrubina Poco frecuentes - Hepatotoxicidad grave, incluyendo fallo hepático y muerte Raras - Aumento de gamma glutamil transferasa (GGT)
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Muy frecuentes - Erupción cutánea alérgica frecuentemente asociada con prurito - Alopecia Frecuentes - Prurito - Sudoración Raras - Reacciones cutáneas graves, incluyendo descamación y ampollas en la piel - Ulceración - Formación de vesículas y ampollas - Descamación Muy raras - Necrólisis epidérmica tóxica - Síndrome de Stevens-Johnson
Trastornos músculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Frecuentes - Dolor de espalda - Mialgia
Trastornos renales y urinarios	Muy frecuentes - Hematuria - Proteinuria leve Poco frecuentes - Fallo renal - Síndrome urémico hemolítico.
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Muy frecuentes - Síndrome pseudogripal, los síntomas más frecuentes son fiebre, dolor de cabeza, escalofríos, mialgia, astenia, y anorexia. También se ha notificado tos,

Clasificación de Órganos	Intervalo de frecuencia
	rinitis, malestar, sudoración, dificultades del sueño. - Edema/edema periférico, incluyendo edema facial. Tras la interrupción del tratamiento el edema suele ser reversible Frecuentes - Fiebre - Astenia - Escalofríos Raras - Reacciones en el lugar de la inyección, generalmente de naturaleza leve
Lesiones, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos.	Raras -Toxicidad asociada a la radioterapia. -Radiodermatitis tardía "Radiation recall"

Administración en combinación en cáncer de mama

La frecuencia de toxicidades hematológicas de grado 3 y 4, especialmente neutropenia, aumenta cuando se usa GEMZAR® (gemcitabina) en combinación con paclitaxel. Sin embargo, el aumento de las reacciones adversas no se asocia con aumento de la incidencia de infecciones o acontecimientos hemorrágicos. La fatiga y neutropenia febril ocurren más frecuentemente cuando se usa GEMZAR® (gemcitabina) en combinación con paclitaxel. La fatiga que no se asocia con anemia, se resuelve normalmente después del primer ciclo.

Acontecimientos adversos de grado 3 y 4 Paclitaxel versus GEMZAR® (gemcitabina) más paclitaxel				
	Número (%) de pacientes			
	Paclitaxel (N=259)		Gemcitabina más Paclitaxel (N=262)	
	Grado 3	Grado 4	Grado 3	Grado 4
Laboratorio				
Anemia	5 (1,9)	1 (0,4)	15 (5,7)	3 (1,1)
Trombocitopenia	0	0	14 (5,3)	1 (0,4)
Neutropenia	11 (4,2)	17 (6,6)*	82 (31,3)	45 (17,2)*
No Laboratorio				
Neutropenia febril	3 (1,2)	0	12 (4,6)	1 (0,4)
Fatiga	3 (1,2)	1 (0,4)	15 (5,7)	2 (0,8)
Diarrea	5 (1,9)	0	8 (3,1)	0
Neuropatía motora	2 (0,8)	0	6 (2,3)	1 (0,4)
Neuropatía sensorial	9 (3,5)	0	14 (5,3)	1 (0,4)

*Neutropenia de Grado 4 que duró más de 7 días ocurrió en el 12,6% de los pacientes tratados con la combinación y en el 5,0% de los pacientes tratados con paclitaxel.

Administración en combinación en cáncer de vejiga

Acontecimientos adversos de grado 3 y 4 MVAC versus GEMZAR® (gemcitabina) más cisplatino				
	Número (%) de pacientes			
	MVAC (metotrexato, vinblastina, doxorubicina y cisplatino) (N=196)		Gemcitabina más cisplatino (N=200)	
	Grado 3	Grado 4	Grado 3	Grado 4
Laboratorio				
Anemia	30 (16)	4 (2)	47 (24)	7 (4)
Trombocitopenia	15 (8)	25 (13)	57 (29)	57 (29)
No Laboratorio				
Náusea y vómitos	37 (19)	3 (2)	44 (22)	0 (0)
Diarrea	15 (8)	1 (1)	6 (3)	0 (0)
Infección	19 (10)	10 (5)	4 (2)	1 (1)
Estomatitis	34 (18)	8 (4)	2 (1)	0 (0)

Administración en combinación en cáncer de ovario

Acontecimientos adversos de grado 3 y 4 Carboplatino versus GEMZAR® (gemcitabina) más carboplatino				
	Número (%) de pacientes			
	Carboplatino (N=174)		Gemcitabina más Carboplatino (N=175)	
	Grado 3	Grado 4	Grado 3	Grado 4
Laboratorio				
Anemia	10 (5,7)	4 (2,3)	39 (22,3)	9 (5,1)
Neutropenia	19 (10,9)	2 (1,1)	73 (41,7)	50 (28,6)
Trombocitopenia	18 (10,3)	2 (1,1)	53 (30,3)	8 (4,6)
Leucopenia	11 (6,3)	1 (0,6)	84 (48,0)	9 (5,1)
No Laboratorio				
Hemorragia	0 (0,0)	0 (0,0)	3 (1,8)	(0,0)
Neutropenia Febril	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (1,1)	(0,0)
Infección sin neutropenia	0 (0)	0 (0,0)	(0,0)	1 (0,6)

También fue más frecuente la neuropatía sensorial en los pacientes tratados en el brazo de terapia combinada que en los pacientes tratados con carboplatino en monoterapia.

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 de salud a notificar las sospechas de reacciones adversas según los procedimientos locales vigentes

La Sala considera que el inserto y la información para prescribir debe ajustar las precauciones y advertencias a las descritas en el presente concepto.

3.1.2.3 TAXOTERE VIAL X 20 mg/1mL TAXOTERE VIAL X 80 mg/4mL

Expediente : 112083 / 112084
 Radicado : 20181046227 / 20181046231
 Fecha : 09/03/2018
 Interesado : Sanofi Aventis de Colombia S.A.

Composición:

Cada vial contiene 20mg de Docetaxel Trihidrato equivalente a Docetaxel Anhidro
 Cada vial contiene 80mg de Docetaxel Trihidrato equivalente a Docetaxel Anhidro

Forma farmacéutica: Solución concentrada para infusión

Indicaciones:

Cáncer de mama:

Tratamiento adyuvante en cáncer de mama:

- taxotere® en combinación con doxorrubicina y ciclofosfamida está indicado para el tratamiento adyuvante de pacientes con:
- cáncer de mama operable con ganglios positivos.
- cáncer de mama operable con ganglios negativos con uno o más factores de alto riesgo (ver eficacia clínica/estudios clínicos).
- doxorrubicina y ciclofosfamida seguidos por taxotere® en combinación con trastuzumab (ac th) está indicado para el tratamiento adyuvante de pacientes con cáncer de mama operable cuyos tumores sobreexpresan HER2.
- taxotere® en combinación con trastuzumab y carboplatino (TCH) está indicado para el tratamiento adyuvante de pacientes con cáncer de mama operable cuyos tumores sobreexpresan HER2.

Cáncer de mama metastásico:

- Taxotere® en combinación con doxorrubicina está indicado para el tratamiento de pacientes con cáncer de mama localmente avanzado o metastásico que no recibieron previamente terapia citotóxica para esta enfermedad.
- Taxotere® en combinación con trastuzumab está indicado para el tratamiento de pacientes con cáncer de mama metastásico cuyos tumores sobreexpresan HER2 y que no recibieron previamente quimioterapia para la enfermedad metastásica.
- Taxotere® como monoterapia está indicado para el tratamiento de pacientes con cáncer de mama localmente avanzado o metastásico después del fracaso de la terapia citotóxica. La quimioterapia previa debe haber incluido una antraciclina o un agente alquilante.
- Taxotere® en combinación con capecitabina está indicado para el tratamiento de pacientes con cáncer de mama localmente avanzado o metastásico después del fracaso de la quimioterapia citotóxica. La terapia previa debe haber incluido una antraciclina.

Cáncer pulmonar de células no-pequeñas:

- Taxotere® en combinación con cisplatino está indicado para el tratamiento de pacientes con cáncer pulmonar de células no pequeñas irresecable, localmente avanzado o metastásico, en los pacientes que no recibieron previamente

quimioterapia para esta enfermedad. Taxotere® en combinación con carboplatino representa una opción de tratamiento para la terapia a base de cisplatino.

- Taxotere® está indicado para el tratamiento de pacientes con cáncer pulmonar de células no pequeñas localmente avanzado o metastásico después del fracaso de la quimioterapia previa.

Cáncer de ovario:

Cáncer de próstata:

Taxotere® en combinación con prednisona o prednisolona está indicado para el tratamiento de pacientes con cáncer de próstata metastásico independiente de andrógeno (refractario a hormonas).

Adenocarcinoma gástrico:

Taxotere® en combinación con cisplatino y 5-fluorouracilo está indicado para el tratamiento de pacientes con adenocarcinoma gástrico avanzado, incluyendo adenocarcinoma de la unión gastroesofágica, que no recibieron quimioterapia previa para la enfermedad avanzada.

Cáncer de cabeza y cuello:

Taxotere®, en combinación con cisplatino y 5-fluorouracilo, está indicado para el tratamiento de pacientes con cáncer escamocelular de cabeza y cuello localmente avanzado, no resecable (estados III y IV) con buen estado funcional.

Tratamiento de pacientes con sarcoma de kaposi diseminado y/o visceral asociado a sida, después del fracaso de quimioterapia previa.

Contraindicaciones:

Pacientes con cáncer de mama operable con ganglios negativos con uno o más factores de alto riesgo.

Hipersensibilidad al medicamento, pacientes con recuento basal de neutrofilos inferior a 1500 células / mm³.

Con el medicamento han aparecido reacciones graves de hipersensibilidad caracterizados por hipotensión, broncoespasmo y rash eritema generalizado.

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 posología
- Modificación de indicaciones

- Modificación de precauciones y advertencias
- Modificación de reacciones adversas
- Inserto versión CCDS V35 LRC 17 de octubre de 2017
- Información para prescribir versión CCDS V35 LRC 17 de octubre de 2017

Nueva posología:

Modo de administración

La seguridad de la información presentada en este documento remite a las siguientes instrucciones de uso:

General

Se puede utilizar premedicación con un corticosteroide (ver a continuación el caso del cáncer de próstata), como 16 mg de dexametasona oral por día (p.ej., 8 mg BID) durante 3 días comenzando 1 día antes de la administración de docetaxel, a menos que esté contraindicado

En el cáncer de próstata metastásico, resistente a la castración, dado el uso concomitante de prednisona o prednisolona, el régimen de premedicación recomendado es 8 mg de dexametasona oral, 12 horas, 3 horas y 1 hora antes de la infusión de Taxotere®.

Para el cáncer de próstata metastásico sensible a hormonas, independientemente del uso concomitante de prednisona o prednisolona, el régimen de premedicación recomendado es 8mg de dexametasona oral, 12 horas, 3 horas y 1 hora antes de la infusión de Taxotere®

Se puede utilizar Profilaxis con G-CSF para mitigar el riesgo de toxicidades hematológicas.

Docetaxel se administra como infusión de una hora cada tres semanas.

Cáncer de mama

- Tratamiento adyuvante para cáncer de mama

En el tratamiento adyuvante del cáncer de mama operable con ganglios positivos y negativos, la dosis de Taxotere® recomendada es 75 mg/m² administrados 1 hora después de administrar 50 mg/m² de doxorubicina y 500 mg/m² de ciclofosfamida cada 3 semanas durante 6 ciclos (Régimen TAC).

En el tratamiento adyuvante de pacientes con cáncer de mama operable cuyos tumores sobreexpresan HER2, la dosis de Taxotere® recomendada es la siguiente:

– AC TH:

AC (ciclos 1-4): 60 mg/m² de doxorubicina (A) seguidos por 600 mg/m² de ciclofosfamida (C) administrados cada tres semanas durante 4 ciclos.

TH (ciclos 5-8): 100 mg/m² de docetaxel (T) administrados cada tres semanas durante 4 ciclos, y trastuzumab (H) administrados semanalmente de acuerdo con el siguiente esquema:

- Ciclo 5 (comenzando tres semanas después del último ciclo de AC):

Día 1: 4 mg/kg de trastuzumab (dosis de carga)

Día 2: 100 mg/m² de docetaxel

Días 8 y 15: 2 mg/kg de trastuzumab

- Ciclos 6-8:

Día 1: 100 mg/m² de docetaxel y 2 mg/kg de trastuzumab

Días 8 y 15: 2 mg/kg de trastuzumab

Tres semanas después del día 1 del ciclo 8: 6 mg/kg de trastuzumab cada tres semanas.

Trastuzumab se administra por una duración total de 1 año.

- TCH:

TCH (ciclos 1-6): 75 mg/m² de docetaxel (T) y carboplatino (C) a un AUC de 6 mg/ml/min administrados cada tres semanas y trastuzumab (H) administrados semanalmente de acuerdo con el siguiente esquema:

- Ciclo 1:

Día 1: 4 mg/kg de trastuzumab (dosis de carga)

Día 2: 75 mg/m² de docetaxel y carboplatino a un AUC de 6 mg/ml/min

Días 8 y 15: 2 mg/kg de trastuzumab

- Ciclos 2-6:

Día 1: 75 mg/m² de docetaxel seguidos por carboplatino a un AUC de 6mg/ml/min y 2 mg/kg de trastuzumab

Días 8 y 15: 2 mg/kg de trastuzumab

Tres semanas después del día 1 del ciclo 6: 6 mg/kg de trastuzumab cada tres semanas.

Trastuzumab se administra por una duración total de 1 año.

- Cáncer de mama metastásico

En el tratamiento de primera línea del cáncer de mama, se administran 75 mg/m² de docetaxel en tratamiento combinado con 50 mg/m² de doxorrubicina .

En la combinación de Taxotere® más trastuzumab, la dosis de Taxotere® recomendada es 100 mg/m² cada tres semanas, y el trastuzumab se administra semanalmente. Acerca de la posología y administración de trastuzumab, ver el prospecto local.

En el tratamiento de segunda línea del cáncer de mama, la dosis recomendada de docetaxel es 100 mg/m² como agente único.

La dosis recomendada de docetaxel es 75 mg/m² cada tres semanas, cuando se administra combinado con capecitabina administrada por vía oral a 1.250mg/m² dos veces al día (dentro de los 30 minutos después de comer) durante 2 semanas, seguidos por 1 semana de descanso. Para calcular la dosis de capecitabina de

acuerdo con el área de superficie corporal, ver el prospecto local (léase Preparación)

Cáncer pulmonar de células no-pequeñas

En los pacientes que nunca recibieron quimioterapia para el cáncer pulmonar de células no pequeñas, el régimen de dosis recomendado es 75 mg/m² de docetaxel seguidos inmediatamente por 75 mg/m² de cisplatino durante 30 a 60 minutos o carboplatino (AUC 6mg/ml/min) durante 30 a 60 minutos.

En el tratamiento después del fracaso de una quimioterapia previa a base de platino, la dosis recomendada es 75 mg/m² de docetaxel como agente único (Léase Preparación).

Cáncer de ovario

En el tratamiento de segunda línea del cáncer de ovario, la dosis recomendada de docetaxel es 100 mg/m² como agente único.

Cáncer de próstata

Cáncer de próstata metastásico resistente a la castración

La dosis recomendada de Taxotere® es 75 mg/m² cada 3 semanas. La dosis de 5mg de prednisona o prednisolona por vía oral dos veces al día se administra en forma continua.

Cáncer de próstata metastásico sensible a hormonas

La dosis recomendada de Taxotere® es 75 mg/m² cada 3 semanas por 6 ciclos. La dosis diaria de 10mg de prednisona o prednisolona por vía oral se administra de forma continua.

Adenocarcinoma gástrico

En el adenocarcinoma gástrico, la dosis recomendada de Taxotere® es 75 mg/m² como infusión de 1 hora, seguidos por 75 mg/m² de cisplatino, como infusión de 1 a 3 horas (ambos solamente el día 1), seguidos por 750 mg/m² de 5-fluorouracilo por día como infusión continua durante 24 horas por 5 días, comenzando al finalizar la infusión de cisplatino. El tratamiento se repite cada tres semanas. Los pacientes deben recibir premedicación con antieméticos e hidratación adecuada para la administración de cisplatino. Se debe usar profilaxis con G-CSF para mitigar el riesgo de toxicidades hematológicas (léase ajustes de la dosis).

Cáncer de cabeza y cuello

Los pacientes deben recibir premedicación con antieméticos, e hidratación adecuada (antes y después de la administración de cisplatino). Se debe administrar profilaxis para infecciones neutropénicas. Todos los pacientes del grupo que recibió Taxotere® en los estudios TAX 323 y TAX 324 recibieron antibióticos profilácticos.

- Quimioterapia de inducción seguida por radioterapia (TAX 323)

En el tratamiento de inducción de carcinoma escamocelular de cabeza y cuello (SCCHN) localmente avanzado inoperable, la dosis recomendada de Taxotere® es 75 mg/m² como infusión de 1 hora seguidos por 75 mg/m² de cisplatino durante 1 hora, el día uno, seguidos por 5 fluorouracilo como infusión continua a 750 mg/m² por día durante cinco días. Este régimen se administra cada 3 semanas durante 4 ciclos. Después de la quimioterapia, los pacientes deben recibir radioterapia.

- Quimioterapia de inducción seguida por quimiorradioterapia (TAX 324)

En el tratamiento de inducción de pacientes con SCCHN localmente avanzado (irreseccable, con baja probabilidad de curación mediante cirugía o con el fin de preservar los órganos), la dosis recomendada de Taxotere® es 75 mg/m² como infusión intravenosa de 1 hora el día 1, seguidos por 100 mg/m² de cisplatino administrados como infusión de 30 minutos a 3 horas, seguidos por 1000 mg/m²/día de 5-fluorouracilo como infusión continua desde el día 1 al día 4. Este régimen se administra cada 3 semanas durante 3 ciclos. Después de la quimioterapia, los pacientes deben recibir quimiorradioterapia.

Acerca de las modificaciones de la dosis de cisplatino y 5-fluorouracilo, léase el prospecto correspondiente.

Ajustes de la dosis

- General

Docetaxel se debe administrar cuando el recuento de neutrófilos sea $\geq 1.500/\text{mm}^3$. En los pacientes que hayan presentado ya sea neutropenia febril, neutrófilos $< 500/\text{mm}^3$ durante más de una semana, reacciones cutáneas severas o acumulativas o signos y/o síntomas neuropsensoriales severos durante el tratamiento con docetaxel se debe reducir la dosis de 100 a 75 mg/m² y/o de 75 a 60 mg/m². Si el paciente continúa experimentando estas reacciones a 60 mg/m², se debe interrumpir el tratamiento.

- Tratamiento combinado con Taxotere® para el cáncer de mama

Se debe tener en cuenta la profilaxis primaria con G-CSF en los pacientes que reciben tratamiento adyuvante con Taxotere®, doxorrubicina y ciclofosfamida (TAC) para el cáncer de mama (ver Precauciones y Reacciones Adversas). En los pacientes que experimentan neutropenia febril y/o infección neutropénica se debe reducir la dosis de Taxotere® a 60 mg/m² en todos los ciclos posteriores. En los pacientes que experimentan estomatitis grado 3 ó 4, se debe reducir la dosis a 60 mg/m².

Los pacientes que recibieron tratamiento adyuvante con AC TH o TCH para el cáncer de mama operable cuyos tumores sobreexpresan HER2 y que experimentan un episodio de neutropenia febril o infección deben recibir profilaxis con G-CSF en todos los ciclos posteriores. En caso de segundo episodio de neutropenia febril o infección, los pacientes deben continuar la profilaxis con G-CSF y se reducirá la dosis de Taxotere® de 100 mg/m² a 75 mg/m² (en el régimen AC TH); se reducirá la dosis de Taxotere® de 75 mg/m² a 60 mg/m² (en el régimen TCH).

Sin embargo, en la práctica clínica se puede presentar neutropenia en el ciclo 1. Así, se debe utilizar G-CSF teniendo en cuenta el riesgo neutropénico del paciente y las recomendaciones vigentes. Según el régimen de tratamiento, en los pacientes que experimentan estomatitis grado 3 ó 4 se debe disminuir la dosis de 100 mg/m² a 75 mg/m² (en el régimen AC TH) o de 75 mg/m² a 60 mg/m² (en el régimen TCH).

Acerca de las modificaciones de la dosis de capecitabina cuando se administra combinada con docetaxel, ver el prospecto local. En los pacientes que desarrollen la primera aparición de una toxicidad grado 2 que persista al momento de la siguiente administración de Taxotere®/capecitabina, demorar el tratamiento hasta que se resuelva a grado 0-1 y retomar el tratamiento al 100% de la dosis original. En los pacientes que desarrollen la segunda aparición de una toxicidad grado 2, o la primera aparición de una toxicidad grado 3, en cualquier momento durante el ciclo de tratamiento, demorar el tratamiento hasta que se resuelva a grado 0-1, luego retomar el tratamiento con 55 mg/m² de Taxotere®. En caso de aparición de toxicidades posteriores o cualquier toxicidad grado 4, interrumpir la dosis de Taxotere®.

Acerca de las modificaciones de la dosis de Taxotere® debidas a compromiso hepático, léanse Precauciones.

- Tratamiento combinado con Taxotere® para el NSCLC

En los pacientes que reciben una dosis inicial de 75 mg/m² de docetaxel en combinación con cisplatino o carboplatino, y cuyo punto más bajo del recuento de plaquetas durante el curso de tratamiento previo sea <25.000/mm³ (con cisplatino) y <75.000/mm³ (con carboplatino) o en los pacientes que experimentan neutropenia febril o los pacientes con toxicidades no-hematológicas serias, la dosis de docetaxel en los ciclos posteriores debe reducirse a 65 mg/m².

Acerca de los ajustes de la dosis de cisplatino, ver el prospecto local.

- Taxotere® en combinación con cisplatino y 5-fluorouracilo en el cáncer gástrico o el cáncer de cabeza y cuello.

Los pacientes tratados con Taxotere® en combinación con cisplatino y 5-fluorouracilo deben recibir antieméticos e hidratación adecuada de acuerdo con los lineamientos institucionales vigentes. Se debe administrar G-CSF para mitigar el riesgo de neutropenia complicada.

Si se presenta un episodio de neutropenia febril, neutropenia prolongada o infección neutropénica a pesar del uso de G-CSF, se debe reducir la dosis de Taxotere® de 75 a 60 mg/m². Si se presentan episodios posteriores de neutropenia complicada, se debe reducir la dosis de Taxotere® de 60 a 45 mg/m². En caso de trombocitopenia grado 4 se debe reducir la dosis de Taxotere® de 75 a 60 mg/m². No se debe volver a tratar a los pacientes con ciclos posteriores de Taxotere® hasta que el nivel de neutrófilos se recupere a >1.500 células/mm³ y el de plaquetas a >100.000 células/mm³. Interrumpir el tratamiento si persisten estas toxicidades.

Tabla 14 - Modificaciones de la dosis recomendada para las toxicidades que se presentan en los pacientes tratados con Taxotere® en combinación con cisplatino y 5-fluorouracilo (5-FU):

Toxicidad	Ajuste de la dosis
Diarrea grado 3	Primer episodio: reducir la dosis de fluorouracilo (5-FU) un 20%. Segundo episodio: luego reducir la dosis de Taxotere® un 20%
Diarrea grado 4	Primer episodio: reducir las dosis de Taxotere® y fluorouracilo (5-FU) un 20%. Segundo episodio: interrumpir el tratamiento.
Estomatitis/mucositis grado 3	Primer episodio: reducir la dosis de fluorouracilo (5-FU) un 20%. Segundo episodio: interrumpir el fluorouracilo (5-FU) solamente, en todos los ciclos posteriores. Tercer episodio: reducir la dosis de Taxotere® un 20%.
Estomatitis/mucositis grado 4	Primer episodio: interrumpir el fluorouracilo (5-FU) solamente, en todos los ciclos posteriores. Segundo episodio: reducir la dosis de Taxotere® un 20%.

Acerca de los ajustes de la dosis de cisplatino y 5-fluorouracilo, ver el prospecto local.

Poblaciones especiales

Pacientes pediátricos

No se ha establecido la eficacia en pacientes pediátricos

Pacientes de edad avanzada

Con base en un análisis farmacocinético de la población, no hay instrucciones especiales para el uso de Taxotere® en pacientes de edad avanzada.

Acerca de la reducción de la dosis de capecitabina cuando se administra combinada con docetaxel, ver el prospecto local de capecitabina.

Compromiso hepático

Pacientes con compromiso hepático: Con base en los datos farmacocinéticos obtenidos con Taxotere® 100 mg/m² como agente único, los pacientes que presentan elevaciones de los niveles de ambas transaminasas (ALT y/o AST) superiores a 1,5 veces el límite superior del rango normal (LSN) y de la fosfatasa alcalina superiores a 2,5 veces el LSN, la dosis recomendada de docetaxel es 75

mg/m². En aquellos pacientes con nivel sérico de bilirrubina >LSN y/o ALT y AST >3,5 veces el LSN asociado a un nivel de fosfatasa alcalina >6 veces el LSN, no se puede recomendar una reducción de la dosis y no se debe utilizar docetaxel a menos que esté estrictamente indicado. No se dispone de datos en los pacientes con deterioro hepático tratados con Taxotere® en terapia combinada.

Nuevas indicaciones:

Cáncer de mama

Tratamiento adyuvante en cáncer de mama

- Taxotere® en combinación con doxorrubicina y ciclofosfamida está indicado para el tratamiento adyuvante de pacientes con:

- Cáncer de mama operable con ganglios positivos.
- Cáncer de mama operable con ganglios negativos con uno o más factores de alto riesgo (ver Eficacia Clínica/Estudios Clínicos).

- Doxorrubicina y ciclofosfamida seguidos por Taxotere® en combinación con trastuzumab (AC TH) está indicado para el tratamiento adyuvante de pacientes con cáncer de mama operable cuyos tumores sobreexpresan HER2.

- Taxotere® en combinación con trastuzumab y carboplatino (TCH) está indicado para el tratamiento adyuvante de pacientes con cáncer de mama operable cuyos tumores sobreexpresan HER2.

Cáncer de mama metastásico

- Taxotere® en combinación con doxorrubicina está indicado para el tratamiento de pacientes con cáncer de mama localmente avanzado o metastásico que no recibieron previamente terapia citotóxica para esta enfermedad.

- Taxotere® en combinación con trastuzumab está indicado para el tratamiento de pacientes con cáncer de mama metastásico cuyos tumores sobreexpresan HER2 y que no recibieron previamente quimioterapia para la enfermedad metastásica.

- Taxotere® como monoterapia está indicado para el tratamiento de pacientes con cáncer de mama localmente avanzado o metastásico después del fracaso de la terapia citotóxica. La quimioterapia previa debe haber incluido una antraciclina o un agente alquilante.

- Taxotere® en combinación con capecitabina está indicado para el tratamiento de pacientes con cáncer de mama localmente avanzado o metastásico después del fracaso de la quimioterapia citotóxica. La terapia previa debe haber incluido una antraciclina.

Cáncer pulmonar de células no-pequeñas

- Taxotere® en combinación con cisplatino está indicado para el tratamiento de pacientes con cáncer pulmonar de células no pequeñas irresecable, localmente avanzado o metastásico, en los pacientes que no recibieron previamente quimioterapia para esta enfermedad. Taxotere® en combinación con carboplatino representa una opción de tratamiento para la terapia a base de cisplatino.
- Taxotere® está indicado para el tratamiento de pacientes con cáncer pulmonar de células no pequeñas localmente avanzado o metastásico después del fracaso de la quimioterapia previa.

Cáncer de ovario

Cáncer de próstata

Taxotere® en combinación con prednisona o prednisolona está indicado para el tratamiento de pacientes con cáncer de próstata metastásico resistente a castración.

Taxotere® en combinación con terapia de deprivación androgénica (TDA), con o sin prednisona o prednisolona, está indicado en el tratamiento de pacientes con cáncer de próstata metastásico sensible a hormonas.

Adenocarcinoma gástrico

Taxotere® en combinación con cisplatino y 5-fluorouracilo está indicado para el tratamiento de pacientes con adenocarcinoma gástrico avanzado, incluyendo adenocarcinoma de la unión gastroesofágica, que no recibieron quimioterapia previa para la enfermedad avanzada.

Cáncer de cabeza y cuello

Taxotere®, en combinación con cisplatino y 5-fluorouracilo, está indicado para el tratamiento de pacientes con cáncer escamocelular de cabeza y cuello localmente avanzado, no resecable (estados III y IV) con buen estado funcional.

Nuevas precauciones y advertencias:

La administración de un corticosteroide oral (ver a continuación cáncer de próstata) como 16 mg de dexametasona por día (p.ej., 8 mg BID) durante 3 días comenzando un día antes de la administración de docetaxel, a menos que esté

contraindicado, puede reducir la incidencia y la severidad de la retención de líquidos así como la severidad de las reacciones de hipersensibilidad.

El régimen de pretratamiento en el cáncer de próstata es 8 mg de dexametasona oral, 12 horas, 3 horas y 1 hora antes de la infusión de Taxotere®.

- **Neutropenia**

Los niveles más bajos en el recuento de neutrófilos se presentaron a una mediana de 7 días, pero este intervalo puede ser menor en los pacientes fuertemente pretratados. Se debe realizar un monitoreo frecuente de los recuentos sanguíneos completos en todos los pacientes que reciben docetaxel. Se debe volver a tratar a los pacientes con docetaxel sólo cuando el nivel de neutrófilos se recupere a $\geq 1.500/\text{mm}^3$ (léase Administración).

En los pacientes tratados con Taxotere® en combinación con cisplatino y 5-fluorouracilo (TCF), se presentaron neutropenia febril y/o infección neutropénica a una incidencia menor cuando los pacientes recibieron profilaxis con G-CSF. Los pacientes tratados con TCF deben recibir profilaxis con G-CSF para mitigar el riesgo de neutropenia complicada (neutropenia febril, neutropenia prolongada o infección neutropénica). Los pacientes que estén recibiendo TCF deben ser estrechamente monitoreados (léase Administración y Reacciones Adversas).

En los pacientes tratados con Taxotere® en combinación con doxorrubicina y ciclofosfamida (TAC), se presentaron neutropenia febril y/o infección neutropénica a una incidencia menor cuando los pacientes recibieron profilaxis primaria con G-CSF.

Se debe tener en cuenta la profilaxis primaria con G-CSF en los pacientes que reciben tratamiento adyuvante con TAC para el cáncer de mama para mitigar el riesgo de neutropenia complicada (neutropenia febril, neutropenia prolongada o infección neutropénica). Los pacientes que estén recibiendo TAC deben ser estrechamente monitoreados (léase Administración y Reacciones Adversas).

- **Reacciones gastrointestinales**

Se recomienda precaución en pacientes con neutropenia, particularmente aquellos en riesgo de desarrollar complicaciones gastrointestinales. La enterocolitis podría desarrollarse en cualquier momento, lo que podría tener un desenlace fatal desde el primer día del comienzo de la enfermedad. Los pacientes deben ser evaluados cuidadosamente para identificar manifestaciones tempranas de toxicidad gastrointestinal severa.

- **Reacciones de hipersensibilidad**

Se debe observar estrechamente a los pacientes para determinar la presencia de reacciones de hipersensibilidad especialmente durante la primera y la segunda

infusión. Se pueden presentar reacciones de hipersensibilidad unos minutos después de iniciar la infusión de docetaxel, por lo tanto se debe contar con instalaciones para tratar hipotensión y broncoespasmo. Se han informado reacciones severas, como exantema/eritema generalizado, hipotensión severa, broncoespasmo o, muy rara vez, anafilaxia fatal en los pacientes que recibieron premedicación. Las reacciones de hipersensibilidad requieren la interrupción inmediata de docetaxel y el tratamiento adecuado. Los pacientes que hayan desarrollado reacciones de hipersensibilidad severas, no deben ser tratados nuevamente con docetaxel.

Los pacientes que previamente hayan experimentado reacciones de hipersensibilidad al paclitaxel, pueden desarrollar una reacción de hipersensibilidad potencialmente fatal a docetaxel.

- **Reacciones cutáneas**

Se ha observado eritema cutáneo localizado de las extremidades (palmas de las manos y plantas de los pies) con edema seguido por descamación.

- **Retención de líquidos**

Los pacientes con retención de líquidos severa como derrame pleural, derrame pericárdico y ascitis deben ser estrechamente monitoreados.

- **Pacientes con insuficiencia hepática**

En los pacientes tratados con docetaxel 100 mg/m² como agente único que presentan niveles séricos de transaminasas (ALT y/o AST) superiores a 1,5 veces el LSN concomitante con niveles séricos de fosfatasa alcalina superiores a 2,5 veces el LSN, existe un mayor riesgo de desarrollar reacciones adversas severas como muertes tóxicas incluyendo septicemia y hemorragia gastrointestinal, neutropenia febril, infecciones, trombocitopenia, estomatitis y astenia.

La dosis recomendada de docetaxel en los pacientes con pruebas de función hepática elevadas (PFH) es 75 mg/m². Se deben controlar las PFH en la condición basal y antes de cada ciclo.

En los pacientes con nivel sérico de bilirrubina >LSN y/o ALT y AST >3,5 veces el LSN concomitante con niveles séricos de fosfatasa alcalina >6 veces el LSN, no se puede recomendar una reducción de la dosis y no se debe utilizar docetaxel a menos que esté estrictamente indicado.

No se dispone de datos en los pacientes con deterioro hepático tratados con docetaxel en terapia combinada.

La cantidad de etanol en Taxotere® debe ser tenida en cuenta cuando se administra en los pacientes con deficiencia hepática

- **Sistema nervioso**

Se ha observado desarrollo de signos y/o síntomas neurosensoriales severos y requieren reducción de la dosis.

- **Toxicidad cardíaca**

Se ha observado insuficiencia cardíaca en los pacientes que reciben Taxotere® en combinación con trastuzumab, particularmente después de quimioterapia con una antraciclina (doxorrubicina o epirrubicina). Puede ser de moderada a severa y se ha asociado con muerte.

Arritmia ventricular incluyendo taquicardia ventricular (algunas veces fatal) ha sido reportada en pacientes tratados con docetaxel en combinación con esquemas de tratamiento que incluyen doxorrubicina, 5-fluoracilo y /o ciclofosfamida.

Se recomienda evaluación cardíaca basal.

- **Alteraciones oculares**

Se ha reportado edema macular cistoide (EMC) en pacientes tratados con docetaxel y con otros taxanos. Los pacientes que presenten alteraciones de la visión deben someterse a una evaluación oftalmológica completa prontamente. En caso que se diagnostique el EMC, el tratamiento con docetaxel debe discontinuarse e iniciar el tratamiento que se requiera para esta afección.

- **Leucemia**

En el tratamiento adyuvante del cáncer de mama, el riesgo de mielodisplasia tardía o leucemia mieloide requiere seguimiento hematológico

Nuevas reacciones adversas:

Se utilizan las siguientes categorías de frecuencia CIOMS, cuando corresponde: Muy común $\geq 10\%$; Común ≥ 1 y $< 10\%$; Poco común $\geq 0,1$ y $< 1\%$; Raro $\geq 0,01$ y $< 0,1\%$; Muy raro $< 0,01\%$, Desconocido (no se puede estimar a partir de los datos existentes).

1. Estudios clínicos

Se obtuvieron las reacciones adversas consideradas como posible o probablemente relacionadas con la administración de docetaxel a partir de pacientes tratados con docetaxel como agente único o en terapia combinada; estos pacientes tenían PFH normales en la condición basal. El siguiente texto describe las reacciones adversas que experimentaron los pacientes tratados con docetaxel como agente único a 100 mg/m^2 , en estudios clínicos y estudios poscomercialización.

A menos que se indique lo contrario, las tablas presentan un resumen de los siguientes grupos: entre los pacientes que recibieron docetaxel como monoterapia, 1.312 pacientes recibieron 100 mg/m^2 y 121 pacientes recibieron 75 mg/m^2 de Taxotere®, 258 pacientes recibieron 75 mg/m^2 de Taxotere® con 50 mg/m^2 de doxorrubicina. Estas reacciones se describen mediante los Criterios Comunes de Toxicidad del National Cancer Institute (NCI) y el diccionario de términos de

reacciones adversas COSTART (The Coding Symbols for a Thesaurus of Adverse Reaction Terms).

- Hematología

Supresión de médula ósea y otras reacciones adversas hematológicas a docetaxel incluyen:

La neutropenia (en los pacientes que no recibieron G-CSF) (96,6%), la reacción adversa más frecuente, fue reversible y no acumulativa. La mediana de los días transcurridos hasta el punto más bajo fue 7 días y la mediana de la duración de la neutropenia severa (<500 células/mm³) (76,4%) fue 7 días.

Se presentaron neutropenia febril (11,8%) e infecciones severas (4,6%) asociadas a un recuento de neutrófilos <500 /mm³, episodios infecciosos (20%) (5,7% severos incluyendo septicemia y neumonía, fatales en el 1,7%). También se informaron trombocitopenia <100.000 /mm³ (7,8%), (0,2% severa), episodios de sangrado (2,4%) (rara vez asociado a trombocitopenia severa (<50.000 /mm³) y anemia (<11 g/dl): 90,4% (8,9% severa (<8 g/dl)).

Tabla 15 - Reacciones adversas hematológicas a docetaxel

Tabla 15 - Reacciones adversas hematológicas a docetaxel

	% de pacientes		
	Agente único		Combinado con doxorubicina
	100 mg/m ²	75 mg/m ²	75 mg/m ²
Neutropenia: Todas	96,6	89,8	99,2
Severa*	76,4	54,2	91,7
Neutropenia febril	11,8	8,3	34,1
Trombocitopenia: Todas	7,8	10	28,1
Severa*	0,2	1,7	0,8
Anemia: Todas	90,4	93,3	96,1
Severa**	8,9	10,8	9,4
Infecciones: Todas	20	10,7	35,3
Severas**	5,7	5	7,8

* Grado 4 según el NCI
 ** Grado 3-4 según el NCI

- Reacciones de hipersensibilidad

Las reacciones de hipersensibilidad (25,9%), se presentaron en general pocos minutos después de comenzar la infusión, normalmente fueron de leves a moderadas. Los síntomas frecuentemente informados fueron rubefacción, exantema con o sin prurito, opresión en el pecho, dolor de espalda, disnea y fiebre farmacológica o escalofríos. Las reacciones severas (5,3%) se resolvieron después de interrumpir la infusión y el tratamiento adecuado.

Tabla 16 - Reacciones de hipersensibilidad

	% de pacientes		
	Agente único		Combinado con doxorubicina
	100 mg/m ²	75 mg/m ²	75 mg/m ²
Todas	25,9	2,5	4,7
Severa*	5,3	0	1,2

* Grado 3-4 según el NCI

- Reacciones cutáneas

Las reacciones cutáneas reversibles (56,6%) fueron en general de leves a moderadas. Las reacciones se caracterizaron por un exantema incluyendo erupciones localizadas principalmente en pies, manos, (incluyendo síndrome de pies y manos severo), pero también en brazos, rostro o tórax, y estuvieron frecuentemente asociadas a prurito.

Las erupciones en general se presentaron dentro de la semana después de la infusión de docetaxel. Se informaron menos frecuentemente (5,9%) síntomas severos como erupciones seguidas por descamación que rara vez generaron la interrupción o discontinuación del tratamiento con docetaxel. Los trastornos en las uñas (27,9%) se caracterizaron por hipo- o hiperpigmentación, dolor y onicólisis.

En algunos casos múltiples factores como infecciones concomitantes, medicamentos concomitantes y enfermedad subyacente pueden haber contribuido al desarrollo de estos efectos.

Tabla 17 - Reacciones cutáneas

	% de pacientes		
	Agente único		Combinado con doxorubicina
	100 mg/m ²	75 mg/m ²	75 mg/m ²
Cutáneas: Todas	56,6	15,7	13,6
Severas*	5,9	0,8	0
Cambios en las uñas: Todas	27,9	9,9	20,2
Severos	2,6	0,8	0,4

* Grado 3-4 según el NCI

• Retención de líquidos

Las reacciones adversas de retención de líquidos se obtuvieron a partir de un análisis retrospectivo de 92 pacientes tratados con docetaxel como agente único, 100 mg/m², que también recibieron el régimen de premedicación de 3 días.

Se observó retención de líquidos en el 64,1% (6,5% severa) de los pacientes que recibieron 3 días de premedicación. Se han informado eventos tales como edema periférico y menos frecuentemente derrame pleural, derrame pericárdico, ascitis y aumento de peso. El edema periférico generalmente comienza en las extremidades inferiores y puede generalizarse con un aumento de peso de 3 Kg o más. La retención de líquidos es acumulativa en incidencia y severidad (léanse Precauciones).

Tabla 18 - Reacción de retención de líquidos

	% de pacientes		
	Agente único		Combinado con doxorubicina
	100 mg/m ²	75 mg/m ²	75 mg/m ²
Todas	64,1	24,8	35,7
Severa	6,5	0,8	1,2

En los pacientes tratados con docetaxel como agente único, a 100 mg/m², la mediana de la dosis acumulativa hasta la interrupción del tratamiento fue más de 1.000 mg/m² y la mediana del tiempo transcurrido hasta la reversibilidad de la retención de líquidos fue 16,4 semanas (rango 0 a 42 semanas). La aparición de retención moderada y severa se retrasa (dosis acumulativa media: 818,9 mg/m²) en los pacientes con premedicación en comparación con los pacientes sin premedicación (dosis acumulativa media: 489,7 mg/m²); sin embargo, se ha informado en algunos pacientes durante los primeros cursos de tratamiento. La

retención de líquidos no estuvo acompañada por episodios agudos de oliguria o hipotensión.

- **Gastrointestinales**

Se han informado los siguientes efectos gastrointestinales:

- Náuseas: 40,5% (4% severas)
- Vómitos: 24,5% (3% severos)
- Diarrea: 40,6% (4% severa),
- Dolor abdominal: 7,3% (1% severo)
- Anorexia: 16,8%
- Estreñimiento: 9,8% (0,2% severo)
- Estomatitis: 41,8% (5,3% severa)
- Esofagitis: 1% (0,4% severa)
- Alteración del gusto: 10,1% (0,07% severa)
- Sangrado gastrointestinal: 1,4% (0,3% severo)

Tabla 19 - Eventos adversos gastrointestinales

	% de pacientes		
	Agente único		Combinado con doxorubicina
	100 mg/m ²	75 mg/m ²	75 mg/m ²
Náuseas: Todas	40,5	28,9	64
Severas*	4	3,3	5
Vómitos: Todas	24,5	16,5	45
Severos*	3	0,8	5
Diarrea: Todas	40,6	11,6	45,7
Severa*	4	1,7	6,2
Anorexia	16,8	19,0	8,5
Estreñimiento	9,8	6,6	14,3
Estomatitis: Todas	41,8	24,8	58,1
Severa*	5,3	1,7	7,8

* Grado 3-4 según el NCI

- **Neurológicos**

Se presentaron signos y/o síntomas neurosensoriales de leves a moderados en el 50% de los pacientes. Se observaron síntomas neurosensoriales severos (parestesia, disestesia, dolor incluyendo ardor) en el 4,1% de las pacientes con cáncer de mama metastásico y generaron la interrupción del tratamiento en el 2%. Los eventos neuromotores (13,8% con un 4% severos) se caracterizaron principalmente por debilidad. Cuando se presentan estos síntomas, se debe ajustar la dosis. Si los síntomas persisten, se debe interrumpir el tratamiento (léase Posología).

Los pacientes que presentaron neurotoxicidad en los estudios clínicos y de los cuales se cuenta con la información de seguimiento sobre la resolución completa del evento, presentaron reversión espontánea de los síntomas con una mediana de 81 días desde la aparición (rango: 0 a 741 días).

Tabla 20 - Eventos adversos neurológicos

	% de pacientes		
	Agente único		Combinado con doxorubicina
	100 mg/m ²	75 mg/m ²	75 mg/m ²
Neurosensoriales: Todos	50	24	30,2
Severos*	4,1	0,8	0,4
Neuromotores: Todos	13,8	9,9	2,3
Severos*	4	2,5	0,4

* Grado 3 según el NCI

- **Cardiovasculares**

Los eventos cardiovasculares consistieron en:

- Hipotensión (3,8%)
- Disritmia (4,1%)
- Hipertensión (2,4%)
- Insuficiencia cardíaca (0,5%)

Tabla 21 - Eventos adversos cardiovasculares

	% de pacientes		
	Agente único		Combinado con doxorubicina
	100 mg/m ²	75 mg/m ²	75 mg/m ²
Hipotensión	3,8	1,7	0,4
Disritmia cardíaca: Todas	4,1	2,5	1,2
Severa	0,7	0	0
Insuficiencia cardíaca	0,5	0	2,3

- **Hepáticos**

En los pacientes tratados a 100 mg/m² como agente único, se observaron aumentos en los niveles séricos de AST, ALT, bilirrubina y fosfatasa alcalina superiores a 2,5 veces el LSN en menos del 5% de los pacientes.

Tabla 22 - Eventos adversos hepáticos

	% de pacientes		
	Agente único		Combinado con doxorubicina
	100 mg/m ²	75 mg/m ²	75 mg/m ²
Aumento de AST: Severo*	< 3,0	0	< 1,0
Aumento de ALT: Severo*	< 2,0	0	< 1,0
Aumento de bilirrubina: Severo*	< 5,0	< 2,0	< 2,5
Aumento de fosfatasa alcalina: Severo*	< 4,0	0	< 2,5

* Grado 3-4 según el NCI

- **Otros**

- Alopecia (79% con 0,5% severa)
- Astenia (62,6% con 11,2% severa)
- Artralgias (8,6%)
- Mialgias (20%)
- Disnea (16,1% con 2,7% severa)
- Dolor generalizado o localizado (16,5% con 0,8% severo), incluyendo dolor de pecho (4,5% con 0,4% severo) sin afección cardíaca o respiratoria
- Reacciones en el lugar de infusión, en general leves en el 5,6% de los pacientes y consistieron en hiperpigmentación, inflamación, enrojecimiento o sequedad de la piel, flebitis o extravasación e hinchazón de la vena.

Tabla 23 – Otros eventos adversos

	% de pacientes		
	Agente único		Combinado con doxorubicina
	100 mg/m ²	75 mg/m ²	75 mg/m ²
Alopecia	79	38	94,6
Astenia: Todas	62,6	48,8	54,7
Severa	11,2	12,4	8,1
Mialgia: Todas	20	5,8	8,5
Severa	1,4	0	0
Reacciones en el lugar de infusión	5,6	0	3,1
Dolor	16,5	10,7	17,1

En general, el patrón de eventos adversos observado en los pacientes tratados con Taxotere® en combinación con doxorubicina es similar al de los tratados con Taxotere® como monoterapia.

1.1. Tratamiento combinado con Taxotere® en el tratamiento adyuvante de cáncer de mama operable con ganglios positivos y ganglios negativos de alto riesgo

La siguiente tabla presenta los eventos adversos aparecidos durante el tratamiento (TEAE) observados durante el periodo de tratamiento en 744 pacientes con cáncer de mama con ganglios positivos, que fueron tratados con 75 mg/m² de Taxotere® cada 3 semanas en combinación con doxorubicina y ciclofosfamida.

Tabla 24 - Eventos adversos relacionados con el tratamiento clínicamente importantes en los pacientes que reciben Taxotere® en combinación con doxorubicina y ciclofosfamida. (TAX 316)

75 mg/m ² de Taxotere® + 50 mg/m ² de doxorubicina + 500 mg/m ² de ciclofosfamida n = 744		
Sistema corporal Evento adverso	Todos los grados (%)	Grado 3/4 (%)
<i>Infecciones e infestaciones</i>		
Infección	29,2	3,2
Infección neutropénica	17,3	3,6
<i>Trastornos sanguíneos y del sistema linfático</i>		
Anemia	92,1	4,2
Neutropenia	71,8	65,3
Trombocitopenia	39,5	2,0
Neutropenia febril	24,6	N/A
<i>Trastornos del sistema inmune</i>		
Reacciones de hipersensibilidad	9,0	0,9
<i>Trastornos metabólicos y nutricionales</i>		
Anorexia	19,9	2,2
<i>Trastornos del sistema nervioso</i>		
Disgeusia	27,3	0,7
Neuropatía sensorial periférica	23,1	0,0
Neuropatía motora periférica	2,7	0,0
Síncope	0,4	0,0
Somnolencia	0,3	0,0
<i>Trastornos oculares</i>		
Conjuntivitis	3,8	0,0
Incremento de lacrimación	10,1	0,1
<i>Trastornos cardíacos</i>		
Arritmias cardíacas	2,8	0,3
<i>Trastornos vasculares</i>		
Oleadas de calor	21,4	0,9
Hipotensión	1,5	0,0
Flebitis	0,7	0,0
Linfedema	0,3	0,0
<i>Trastornos respiratorios, torácicos y <u>mediastinales</u></i>		

Tos	3,0	0,0
<i>Trastornos gastrointestinales</i>		
Náuseas	80,4	5,1
Estomatitis	68,4	7,1
Vómito	42,5	4,3
Diarrea	30,9	3,2
Estreñimiento	24,5	0,4
Dolor abdominal	6,5	0,5
<i>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</i>		
Alopecia	97,7	N/A
Trastorno de la piel	16,1	0,7
Trastornos de las uñas	18,4	0,4
<i>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo</i>		
Mialgia	22,8	0,8
Artralgia	15,1	0,4
<i>Trastornos del seno y del sistema reproductivo</i>		
Amenorrea	26,2	N/A
<i>Trastornos generales y condiciones del sitio de administración</i>		
Astenia	79,2	11,0
Fiebre en ausencia de infección	36,6	N/A
Edema periférico	26,6	0,4
<i>Investigaciones</i>		
Aumento de peso	12,5	0,0
Disminución de peso	2,6	0,3

N/A = No aplica

- Fiebre e infección

Se observó fiebre en ausencia de infección en el 36,6% de los pacientes e infección en el 29,2% (G3/4: 3,2%) de los pacientes con TAC durante el periodo del estudio. No se observaron muertes debidas a sepsis durante el periodo del estudio.

- Eventos gastrointestinales

Además de los eventos gastrointestinales reflejados en la tabla anterior, se informó que 7 pacientes presentaron colitis/enteritis/perforación del intestino grueso. Dos de estos pacientes debieron interrumpir el tratamiento; no se presentaron muertes debidas a estos eventos durante el periodo del estudio.

- Eventos cardiovasculares

Durante el periodo del estudio se reportaron los siguientes eventos cardiovasculares emergentes por el tratamiento: arritmias, todos los grados (6,2%), hipotensión, todos los grados (1,9%) e Insuficiencia Cardíaca Congestiva (3,5%). Veintiseis pacientes del grupo con TAC presentaron Insuficiencia Cardíaca Congestiva durante el periodo del estudio, siendo reportados la mayoría de los casos en el periodo de seguimiento. La Insuficiencia Cardíaca Congestiva llevó a la muerte a 2 pacientes con TAC y a 4 pacientes con FAC. El riesgo de Insuficiencia Cardíaca Congestiva es mayor en el grupo con TAC en el primer año.

- Leucemia mieloide aguda (LMA)/Síndrome mielodisplásico

Después de 10 años de seguimiento al estudio TAX316, se presentó LMA en 3 de los 744 (0,4%) pacientes que recibieron Taxotere®, doxorubicina y ciclofosfamida y en 1 de los 736 (0,1%) pacientes que recibieron fluorouracilo, doxorubicina y ciclofosfamida. Un paciente con TAC murió por LMA durante el periodo de

seguimiento (tiempo medio de seguimiento de 8 años). El síndrome mielodisplásico se presentó en 2 de 744 pacientes (0.3%) que recibieron Taxotere®, doxorubicina y ciclofosfamida y en 1 de 736 pacientes (0.1%) que recibieron fluorouracilo, doxorubicina y ciclofosfamida.

- Otras reacciones persistentes

En el estudio TAX316, los eventos adversos más comunes que iniciaron durante el período de tratamiento y persistieron en el período de seguimiento en pacientes con TAC se describen en la tabla 23 (tiempo medio de seguimiento de 8 años). La mayoría de los eventos adversos que persistieron se resolvieron durante el período de seguimiento.

Tabla 25 – Reacciones persistentes en pacientes que recibieron Taxotere® en combinación con doxorubicina y ciclofosfamida (TAX316).

Taxotere®75mg/m ² , Doxorubicina 50mg/m ² y Ciclofosfamida 500mg/m ²		
n = 744		
Sistema Corporal	Reacción persistente desde el período de tratamiento hasta el período de seguimiento	Reacción que continuó hasta el final del período de seguimiento
	n (%)	n (%)
Alopecia	687 (92.3)	29 (3.9)
Astenia	236 (31.7)	29 (3.9)
Amenorrea	202 (27.2)	121 (16.3)
Linfedema	11 (1.5)	6 (0.8)
Edema Periférico	119 (16.0)	19 (2.6)
Neuropatía Sensorial Periférica	84 (11.3)	10 (1.3)

La siguiente tabla presenta los eventos adversos aparecidos durante el tratamiento (TEAE) observados durante el periodo de tratamiento en 532 pacientes con cáncer de mama con ganglios negativos, que fueron tratados con 75 mg/m² de Taxotere® cada 3 semanas en combinación con doxorubicina y ciclofosfamida.

Tabla 26 - Eventos adversos relacionados con el tratamiento clínicamente importantes en los pacientes que reciben Taxotere® en combinación con doxorubicina y ciclofosfamida. (GEICAM 9805)

	75 mg/m ² de Taxotere® + 50 mg/m ² de doxorubicina + 500 mg/m ² de ciclofosfamida n = 532	
Sistema corporal	Todos los grados (%)	Grado 3/4 (%)
Evento adverso		
<i>Infecciones e infestaciones</i>		
Infección	15,4	1,1
Infección neutropénica	6,6	1,3
<i>Trastornos sanguíneos y del sistema linfático</i>		
Anemia	94,7	1,3
Neutropenia	71,1	50,8
Trombocitopenia	12,0	1,1
Neutropenia febril	9,6	N/A
<i>Trastornos del sistema inmune</i>		
Hipersensibilidad	3,6	0,2
<i>Trastornos metabólicos y nutricionales</i>		
Anorexia	16,2	0,6
<i>Trastornos del sistema nervioso</i>		
Disgeusia	15,8	0,6
Neuropatía sensorial periférica	14,7	0,2
Neuropatía motora periférica	2,3	0
Síncope	0,6	0
Neurotoxicidad	0,6	0
Somnolencia	0,2	0
<i>Trastornos oculares</i>		
Conjuntivitis	20,1	0,2
Incremento de lacrimación	5,1	0
<i>Trastornos cardíacos</i>		
Arritmias cardíacas	2,1	0,2
<i>Trastornos vasculares</i>		
Oleadas de calor	13,3	0
Hipotensión	0,8	0
Flebitis	1,1	0
Linfedema	0,8	0
<i>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastinales</i>		
Tos	2,1	0
<i>Trastornos gastrointestinales</i>		
Náuseas	70,7	4,9
Estomatitis	54,5	4,5
Vómito	54,3	4,1
Diarrea	26,3	3,6
Estreñimiento	19,7	0,8
Dolor abdominal	12,0	0,2
<i>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</i>		
Alopecia	95,3	0,2
Trastorno de la piel	16,5	0,6
Trastornos de las uñas	19,7	0,6
<i>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo</i>		
Mialgia	19,4	0,6
Artralgia	16,4	0
<i>Trastornos del seno y del sistema reproductivo</i>		
Amenorrea	20,3	N/A
<i>Trastornos generales y condiciones del sitio de administración</i>		
Astenia	79,2	11,0
Pirexia*	17,9	N/A
Edema periférico	16,4	0
<i>Investigaciones</i>		

Aumento de peso	3,4	0
Disminución de peso	0,8	0

*Pírexia: fiebre en ausencia de infección
 N/A = No aplica

La siguiente tabla muestra que la incidencia de neutropenia grado 4, neutropenia febril e infección neutropénica disminuyó en los pacientes que recibieron profilaxis primaria con G-CSF después de que se indicara como obligatoria en el grupo TAC.

Tabla 27 - Complicaciones neutropénicas en los pacientes que recibieron TAC con o sin profilaxis primaria con G-CSF (GEICAM 9805)

	Sin profilaxis primaria con G-CSF (n=111) n (%)	Con profilaxis primaria con G-CSF (n=421) n (%)
Neutropenia (Grado 4)	104 (93,7)	135 (32,1)
Neutropenia febril	28 (25,2)	23 (5,5)
Infección neutropénica	14 (12,6)	21 (5,0)
Infección neutropénica (Grado 3-4)	2 (1,8)	5 (1,2)

De los 532 pacientes tratados con TAC, 28,2% experimentó eventos severos y TEAE. Se realizaron reducciones de la dosis debido a toxicidad hematológica en el 1,5% de los ciclos. El 4,7 por ciento de los pacientes interrumpió el tratamiento debido a eventos adversos; la fiebre con ausencia de infección y la neutropenia fueron los motivos más comunes de los abandonos. No hubo pacientes fallecidos dentro de los 30 días posteriores a la última dosis del tratamiento en estudio. No se consideró a ninguna muerte como relacionada con TM.

Fiebre e infección

No se observaron muertes debido a sepsis.

Eventos gastrointestinales

No se informaron casos de colitis/enteritis/perforación de intestino grueso. En la tabla anterior se reflejan otros eventos gastrointestinales.

Eventos cardiovasculares

Tres pacientes (0,6%) desarrollaron insuficiencia cardiaca congestiva durante el período de seguimiento. Al final del período de seguimiento (tiempo medio de seguimiento de 10 años y 5 meses) ningún paciente presentó ICC en el brazo donde se efectuó la TAC y 1 paciente murió debido a cardiomiopatía dilatada.

Leucemia aguda / Síndrome mielodisplásico

Durante el periodo de seguimiento (mediana de seguimiento de 10 años y 5 meses), se presentó leucemia aguda en 1 de 532 (0,2%) pacientes tratados con TAC. No se informaron casos en los pacientes que recibieron FAC. No hubo pacientes con diagnóstico de síndrome mielodisplásico en ninguno de los grupos de tratamiento.

Otras reacciones persistentes

En el estudio GEICAM 9805 los eventos adversos más comunes que comenzaron durante el período de tratamiento y persistieron durante el período de seguimiento en pacientes con TAC se describen en la tabla 26 (tiempo medio de seguimiento

de 10 años y 5 meses). La mayoría de los eventos adversos que persistieron se resolvieron durante el período de seguimiento.

Tabla 28 – Reacciones persistentes en pacientes que recibieron Taxotere® en combinación con doxorubicina y ciclofosfamida (GEICAM 9805).

Taxotere®75mg/m ² , Doxorubicina 50mg/m ² y Ciclofosfamida 500mg/m ²		
n = 532		
Sistema Corporal	Reacción persistente desde el período de tratamiento hasta el período de seguimiento	Reacción que continuó hasta el final del período de seguimiento
Evento Adverso	n (%)	n (%)
Alopecia*	49 (9.2)	3 (0.6)
Astenia	12 (2.3)	2 (0.4)
Amenorrea	18 (3.4)	7 (1.3)
Linfedema	5 (0.9)	4 (0.8)
Edema Periférico	4 (0.8)	0 (0)
Neuropatía Sensorial Periférica	10 (1.9)	3 (0.6)

*La alopecia relacionada con el medicamento del estudio inició o empeoró durante el período de seguimiento en 42 pacientes (7,9%).

1.2 Tratamiento combinado con Taxotere® y capecitabina para el cáncer de mama
 En la terapia combinada de Taxotere®+capecitabina los efectos no deseados más frecuentes relacionados con el tratamiento ($\geq 5\%$) informados en un estudio fase III en pacientes con cáncer de mama que fracasaron con el tratamiento con antraciclina se presentan en la siguiente tabla.

Tabla 29 - Resumen de los eventos adversos al menos remotamente relacionados informados en $\geq 5\%$ de los pacientes tratados con terapia combinada de Taxotere® y capecitabina.

Sistema corporal Evento adverso	capecitabina con docetaxel (n = 251)	
	Total %	Grado 3 / 4 %
<i>Gastrointestinales</i>		
Estomatitis	67	18
Diarrea	64	14
Náuseas	43	6
Vómitos	33	4
Estreñimiento	14	1
Dolor abdominal	14	2
Dispepsia	12	–

Dolor abdominal superior	9	–
Sequedad bucal	5	–
<i>Piel y subcutáneo</i>		
Síndrome mano-pie*	63	24
Alopecia	41	6
Trastornos de las uñas	14	2
Dermatitis	8	–
Exantema	8	< 1
Decoloración de las uñas	6	–
<u>Onicosis</u>	5	1
<i>General</i>		
Astenia	23	3
Pirexia	21	1
Fatiga	21	4
Debilidad	13	1
Dolor en extremidades	9	< 1
Letargo	6	–
Dolor	6	–
<i>Neurológicos</i>		
Alteración del gusto	15	< 1
Parestesia	11	< 1
Mareos	9	–
Dolor de cabeza	7	< 1
Neuropatía periférica	5	–
<i>Metabolismo</i>		
Ánorexia	12	1
Disminución del apetito	10	–
Deshidratación	8	2
Disminución de peso	6	–
<i>Ojos</i>		
Aumento de la lacrimación	12	–
<u>Musculoesqueléticos</u>		
Mialgia	14	2
Artralgia	11	1
Dolor de espalda	7	1
<i>Cardiovasculares</i>		
Edema de extremidades inferiores	14	1
<i>Respiratorios</i>		
Dolor de garganta	11	2
Disnea	7	1
Tos	6	< 1
Epistaxis	5	< 1
<i>Infección</i>		
Candidiasis oral	6	< 1

Tabla 30 – Las anomalías de laboratorio grado 3 y 4 frecuentes fueron:

Evento adverso	capecitabina con docetaxel (n = 251)
Anormalidades de laboratorio (de acuerdo con NCI/CTC)	Grado 3 / 4 %
Neutropenia	63
Anemia	10
Trombocitopenia	3
<u>Hiperbilirubinemia</u>	9

1.3 Tratamiento combinado con Taxotere® y trastuzumab para el cáncer de mama
 La siguiente tabla presenta los eventos adversos (todos los grados), que se informaron en $\geq 10\%$ de los pacientes tratados con Taxotere® y trastuzumab para el cáncer de mama metastásico:

Tabla 31 - Tabla que presenta los eventos adversos (todos los grados), que se informaron en $\geq 10\%$ de los pacientes tratados con Taxotere® y trastuzumab para el cáncer de mama metastásico

Sistema corporal	Evento adverso	Taxotere® más trastuzumab n = 92 (%)
Trastornos generales y afecciones del sitio de administración	Astenia	45
	Fatiga	24
	Inflamación de las mucosas	23
	Pirexia	29
	Dolor	12
	Letargo	7
	Dolor en el pecho	11
	Enfermedad seudogripal	12
	Escalofríos violentos	11
Piel y trastornos del tejido subcutáneo	Alopecia	67
	Trastornos de las uñas	17
	Exantema	24
	Eritema	23
	Edema periférico	40
Retención de líquidos	Aumento de peso	15
	Linfedema	11
	Náuseas	43
	Diarrea	43
	Vómitos	29
Trastornos gastrointestinales	Estreñimiento	27
	Estomatitis	20
	Dolor abdominal	12
	Dispepsia	14
Trastornos del sistema nervioso	Parestesia	32
	Dolor de cabeza	21
	<u>Disgeusia</u>	14
	Hipoestesia	11
Trastornos del sistema sanguíneo y linfático	Neutropenia febril* o septicemia neutropénica	23

	Rinofaringitis	15
	Mialgia	27
	Artralgia	27
Musculoesqueléticos y trastornos del tejido conjuntivo	Dolor en extremidades	16
	Dolor de espalda	10
	Dolor de huesos	14
	Tos	13
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Disnea	14
	Dolor faringolaríngeo	16
	Epistaxis	18
	Rinorrea	12
Trastornos oculares	Conjuntivitis	12
Trastornos del metabolismo y la nutrición	Anorexia	22
Trastornos psiquiátricos	Insomnio	11
Lesiones, intoxicaciones y complicaciones del procedimiento	Toxicidad en uñas	11

^a Estas cifras incluyen pacientes con términos preferidos de "neutropenia febril", "sepsis neutropénica" o "neutropenia" que se asociaron con fiebre (y uso antibiótico).

Hubo una mayor incidencia de Reacciones Adversas Severas (SAE) (40% versus 31%) y Eventos Adversos (EA) grado 4 (34% versus 23%) en el grupo de terapia combinada en comparación con la monoterapia con Taxotere®.

- Toxicidad cardíaca

Se informó insuficiencia cardíaca sintomática en el 2,2% de los pacientes que recibieron Taxotere® más trastuzumab en comparación con el 0% de los pacientes que recibieron Taxotere® solo. En el grupo tratado con Taxotere® más trastuzumab, el 64% había recibido previamente una antraciclina como tratamiento adyuvante, en comparación con el 55% del grupo tratado con docetaxel solo.

- Toxicidad hematológica

Se informó neutropenia grado 3/4 en el 32% de los pacientes que recibieron Taxotere® más trastuzumab.

1.4 Tratamiento combinado con Taxotere® para el tratamiento adyuvante de pacientes con cáncer de mama operable cuyos tumores sobreexpresan HER2 y que recibieron ya sea AC TH o TCH

Tabla 32 - Eventos adversos (AEs) relacionados con el tratamiento en estudio, que se presentaron en cualquier momento durante el estudio: población de seguridad (incidencia $\geq 5\%$ de AE no cardíacos; incidencia $\geq 1\%$ de AE cardíacos)

Evento adverso (términos de NCI-CTC)	AC-TH n = 1.068		TCH n = 1.056	
	General n (%)	Grado 3/4 n (%)	General n (%)	Grado 3/4 n (%)
Alopecia	1.047 (98,0)	0	1.012 (95,8)	0
Hemoglobina ^b	1.036 (97,0)	34 (3,2)	1.017 (96,3)	61 (5,8)
Náuseas	931 (87,2)	57 (5,3)	853 (80,8)	49 (4,6)
Leucocitos ^b	929 (87,0)	643 (60,2)	877 (83,0)	507 (48,0)
Neutrófilos ^b	922 (86,3)	761 (71,3)	859 (81,3)	696 (65,9)
Fatiga	868 (81,3)	71 (6,6)	849 (80,4)	73 (6,9)
Estomatitis/faringitis	694 (65,0)	32 (3,0)	547 (51,8)	15 (1,4)
Vómitos	591 (55,3)	68 (6,4)	416 (39,4)	32 (3,0)
	General n (%)	Grado 3/4 n (%)	General n (%)	Grado 3/4 n (%)
SGPT (ALT) ^b	579 (54,2)	19 (1,8)	561 (53,1)	25 (2,4)
Retención de líquidos ^{b, c}	558 (52,2)	16 (1,5)	539 (51,0)	15 (1,4)
Mialgia	544 (50,9)	52 (4,9)	353 (33,4)	15 (1,4)
Diarrea	484 (45,3)	55 (5,1)	589 (55,8)	52 (4,9)
Neuropatía sensorial	478 (44,8)	20 (1,9)	316 (29,9)	6 (0,6)
SGOT (AST) ^a	454 (42,5)	9 (0,8)	401 (38,0)	11 (1,0)
Artralgia	424 (39,7)	32 (3,0)	230 (21,8)	11 (1,0)
Cambios en las uñas	423 (39,6)	0	246 (23,3)	0
Plaquetas ^b	350 (32,8)	13 (1,2)	667 (63,2)	57 (5,4)
Menstruación irregular	311 (29,1)	213 (19,9)	340 (32,2)	226 (21,4)
Alteración del gusto	290 (27,2)	0	312 (29,5)	0
Estreñimiento	289 (27,1)	10 (0,9)	232 (22,0)	6 (0,6)
Exantema/descamación	277 (25,9)	14 (1,3)	241 (22,8)	4 (0,4)
Sofocos/rubor	230 (21,5)	0	192 (18,2)	0
Lagrimo	228 (21,3)	3 (0,3)	109 (10,3)	0
Fosfatasa alcalina ^b	206 (19,3)	3 (0,3)	215 (20,4)	3 (0,3)
Anorexia	205 (19,2)	5 (0,5)	222 (21,0)	5 (0,5)
Dispepsia/ardor estomacal	203 (19,0)	3 (0,3)	211 (20,0)	4 (0,4)
Dolor de cabeza	175 (16,4)	6 (0,6)	160 (15,2)	3 (0,3)
Disnea	166 (15,5)	16 (1,5)	157 (14,9)	18 (1,7)
Aumento de peso	159 (14,9)	3 (0,3)	154 (14,6)	2 (0,2)
Infección sin neutropenia	135 (12,6)	20 (1,9)	98 (9,3)	16 (1,5)
Dolor o cólico abdominal	132 (12,4)	4 (0,4)	141 (13,4)	5 (0,5)
Insomnio	119 (11,1)	1 (0,1)	93 (8,8)	0
Neutropenia febril	116 (10,9)	116 (10,9)	103 (9,8)	103 (9,8)
Fiebre (sin neutropenia)	116 (10,9)	4 (0,4)	70 (6,6)	3 (0,3)
Reacción alérgica/hipersensibilidad	105 (9,8)	15 (1,4)	139 (13,2)	26 (2,5)
Dolor de huesos	104 (9,7)	4 (0,4)	67 (6,3)	1 (0,1)
Infección con neutropenia grado 3/4	98 (9,2)	98 (9,2)	81 (7,7)	81 (7,7)
Dolor ^d	86 (8,1)	4 (0,4)	57 (5,4)	0
Conjuntivitis	86 (8,1)	0	35 (3,3)	0
Mareos / aturdimiento	78 (7,3)	7 (0,7)	70 (6,6)	4 (0,4)
Creatinina ^b	72 (6,7)	5 (0,5)	102 (9,7)	6 (0,6)
Reacción cutánea en manos/pies	72 (6,7)	15 (1,4)	29 (2,7)	0
Epistaxis	72 (6,7)	0	104 (9,8)	4 (0,4)
Pérdida de peso	71 (6,6)	0	56 (5,3)	1 (0,1)
Sequedad en la piel	69 (6,5)	0	41 (3,9)	0
Tos	66 (6,2)	2 (0,2)	36 (3,4)	0
Rinitis ^d	64 (6,0)	1 (0,1)	47 (4,5)	0

	General n (%)	Grado 3/4 n (%)	General n (%)	Grado 3/4 n (%)
Escalofríos violentos, escalofríos	63 (5,9)	0	54 (5,1)	0
Infección con recuentos de glóbulos blancos desconocido	59 (5,5)	59 (5,5)	38 (3,6)	38 (3,6)
Neuropatía motora	57 (5,3)	4 (0,4)	38 (3,6)	3 (0,3)
Bilirrubina ^b	54 (5,1)	4 (0,4)	61 (5,8)	4 (0,4)
Reacción en el lugar de la inyección	50 (4,7)	1 (0,1)	61 (5,8)	2 (0,2)
Sequedad bucal	43 (4,0)	0	29 (2,7)	0
Función ventricular izquierda	37 (3,5)	5 (0,5)	15 (1,4)	1 (0,1)
Palpitaciones	36 (3,4)	0	47 (4,5)	0
Taquicardia sinusal	19 (1,8)	0	23 (2,2)	0
Hipotensión	10 (0,9)	0	13 (1,2)	2 (0,2)

AC-TH = doxorubicina y ciclofosfamida, seguido de Taxotere® en combinación con trastuzumab. TCH = Taxotere® en combinación con trastuzumab y [carboplatino](#).

^b Independientemente de la causalidad

^c Los Eventos adversos de retención de líquidos se definen como “solo edema”, o “solo aumento de peso”, o “solo edema pulmonar”, o “edema y aumento de peso”, o “edema y edema pulmonar”, o “edema + aumento de peso + edema pulmonar”. “Retención de líquidos” corresponde al [término](#) “edema” de la NCI-CTC.

^d Término COSTART.

La incidencia acumulativa a los 3 años de todos los eventos cardíacos sintomáticos fue 2,36% y 1,16% en los grupos de AC TH y TCH, respectivamente (versus 0,52% en el grupo de control de AC T, ver Eficacia Clínica/Estudios Clínicos). La incidencia acumulativa a los 3 años de eventos de ICC (grado 3 o 4) fue 1,9% y 0,4% en los grupos de AC TH y TCH, respectivamente (versus 0,3% en el grupo de control de AC T).

1.5 Tratamiento combinado con Taxotere® en cáncer pulmonar de células no-pequeñas

A continuación se muestran los eventos adversos relacionados con el tratamiento clínicamente importantes. En esta tabla se incluyen los datos de seguridad de un total de 807 pacientes con cáncer pulmonar de células no-pequeñas irresecable estadios IIIB o IV y sin antecedentes de quimioterapia previa que fueron tratados en los grupos de terapia combinada con Taxotere® de un estudio controlado aleatorizado, abierto, de tres grupos. Estas reacciones se describen mediante los Criterios Comunes de Toxicidad del NCI y se consideran como posible o probablemente relacionados con el tratamiento en estudio, excepto las toxicidades hematológicas o si se indica lo contrario.

Tabla 33 - Eventos adversos relacionados con el tratamiento clínicamente importantes en pacientes con cáncer pulmonar de células no-pequeñas que están recibiendo Taxotere® en combinación con Cisplatino (Cis) o Carboplatino (Cb)

Evento adverso	Taxotere®75 + Cis 75 n = 406 %	Taxotere®75 + Cb (AUC 6 mg/mL.min) n = 401 %
Hematología		
<u>Neutropenia^{d, e}</u>		
Todas	91,1	85,8
Grado 3/4	74,8	74,4
Anemia		
Todas	88,6	89,5
Grado 3/4	6,9	10,5
<u>Trombocitopenia^c</u>		
Todas	14,9	25,1
Grado 3/4	2,7	7,0
Infección		

Todas	14,3	19,5
Grado 3/4	5,7	7,7
Fiebre en ausencia de infección		
Todas	17,2	16,5
Grado 3/4	1,2	0,5
Neutropenia febril ^c	4,9	3,7
Reacción de hipersensibilidad ^a		
Todas	10,6	10,2
Grado 3/4	2,5	2,0
Cutáneas		
Trastornos de las uñas ^b		
Todas	13,3	9,7
Todos los AE severos	0,7	0,0
Piel		
Todas	11,1	14,0
Grado 3/4	0,2	0,2
Retención de líquidos ^b		
Todas	25,9	18,7
Todos los AE severos	0,7	1,0
Gastrointestinales		
Náuseas/Vómitos		
Todas	73,9	55,6
Grado 3/4	12,1	7,0
Diarrea		
Todas	41,1	29,7
Grado 3/4	6,4	4,5
<u>Anorexia^b</u>		
Todas	28,8	19,7
Todos los AE severos	4,9	2,5
Estomatitis		
Todas	23,4	24,7
Grado 3/4	2,0	0,2
Estreñimiento	9,4	6,5
Neurológicos		
Neurosensoriales		

Todas	40,4	22,9
Grado 3/4	3,7	0,7
Neuromotores		
Todas	12,8	10,2
Grado 3/4	2,0	2,0
Otros Alopecia		
Todas	73,6	68,3
Grado 3	0,7	1,0
<u>Astenia^b</u>		
Todas	51,5	45,9
Todos los AE severos	9,9	6,7
<u>Mialgia^b</u>		
Todas	13,8	12,2
Todos los AE severos	0,5	0,5
Reacciones en el lugar de la infusión	6,2	6,7
Dolor	5,4	6,2

^a Reemplaza el término "Alergia" del NCI

^b Término COSTART y sistema de graduación

^c Se presentan las incidencias independientemente de la relación

^d Los ciclos en los que los pacientes recibieron G-CSF se consideraron como no evaluables para neutropenia, a menos que la neutropenia fuera igual a Grado 4.

1.6 Tratamiento combinado con Taxotere® en pacientes con cáncer de próstata metastásico resistente a castración.

Los siguientes datos se basan en la experiencia de 332 pacientes, que fueron tratados con 75 mg/m² de Taxotere® cada 3 semanas en combinación con la dosis de 5mg de prednisona o prednisolona por vía oral dos veces al día (TAX 327).

Tabla 34 - Eventos adversos relacionados con el tratamiento clínicamente importantes en los pacientes con cáncer de próstata que recibieron Taxotere® en combinación con prednisona o prednisolona (TAX 327)

	75 mg/m ² de Taxotere® cada 3 semanas + 5 mg de prednisona (o prednisolona) dos veces al día n = 332 %	
Evento adverso	Todos	G 3/4
Anemia	66,5	4,9
Infección	12,0	3,3
Neutropenia	40,9	32,0
Trombocitopenia	3,4	0,6
Neutropenia febril	2,7	-
Epistaxis	3,0	0,0
Reacciones alérgicas	6,9	0,6
Retención de líquidos	24,4	0,6
Neuropatía sensorial	27,4	1,2
Neuropatía motora	3,9	0,0
Alopecia	65,1	-
Cambios en las uñas	28,3	0,0
Exantema/Descamación	3,3	0,3
Náuseas	35,5	2,4
Diarrea	24,1	1,2
Estomatitis/Faringitis	17,8	0,9
Alteración del gusto	17,5	0,0

Vómitos	13,3	1,2
Anorexia	12,7	0,6
Tos	1,2	0,0
Disnea	4,5	0,6
Función ventricular izquierda	3,9	0,3
Fatiga	42,8	3,9
Mialgia	6,9	0,3
Lagrimeo	9,3	0,6
Artralgia	3,0	0,3

1.7 Tratamiento combinado con Taxotere® en pacientes con cáncer de próstata localmente avanzado de alto riesgo o cáncer de próstata metastásico sensible a hormonas.

Los datos de la siguiente tabla se basan en la experiencia de 550 pacientes, que fueron tratados con 75 mg/m² de Taxotere® cada 3 semanas en combinación con prednisona o prednisolona y cuidados estándar (STAMPEDE – MRC PR08).

Tabla 35 - Eventos adversos independientes de la relación causal, grado 3 o mayor, en pacientes con cáncer de próstata que recibieron Taxotere® en combinación con prednisona o prednisolona y cuidados estándar, tanto en poblaciones metastásicas como no metastásicas (STAMPEDE – MRC PR08)

Evento adverso ^a	75 mg/m ² de Taxotere® cada 3 semanas + 10 mg diarios de prednisona (o prednisolona) + cuidados estándar n = 550 n (%)
Desorden endocrino (incluyendo impotencia, torceduras de calor)	57 (10)
Neutropenia febril	84 (15)
Neutropenia (neutrófilos)	66 (12)
Trastornos generales (incluyendo letargo, fiebre y astenia)	34 (7)
Musculoesquelético (incluyendo dolor de huesos, dolor generalizado)	32 (6)
Trastornos gastrointestinales (incluyendo diarrea, dolor abdominal, estreñimiento, vómitos)	45 (8)
Renal (incluyendo insuficiencia renal, infección del tracto urinario)	23 (4)
Trastornos respiratorios (incluyendo disnea, infección del tracto respiratorio superior)	29 (5)
Trastornos cardíacos (incluyendo hipertensión,	16 (3)
infarto al miocardio)	
Sistema nervioso (incluyendo neuropatía periférica)	19 (3)
Cambios en las uñas	5 (1)

El análisis se realizó según el tratamiento real iniciado (independiente del brazo asignado del estudio).

^a Se reportaron únicamente eventos grado 3 o mayores y el peor grado de eventos adversos en el estudio completo incluyendo el período de seguimiento.

1.8 Tratamiento combinado con Taxotere® en el adenocarcinoma gástrico

Los datos de la siguiente tabla se basan en la experiencia de 221 pacientes con adenocarcinoma gástrico avanzado y sin antecedentes de quimioterapia previa para la enfermedad avanzada, que fueron tratados con 75 mg/m² de Taxotere® en combinación con cisplatino y 5-fluorouracilo.

Tabla 36 - Eventos adversos relacionados con el tratamiento clínicamente importantes en pacientes con adenocarcinoma gástrico que están recibiendo Taxotere® en combinación con cisplatino y 5-fluorouracilo. (TAX 325)

	75 mg/m ² de Taxotere® +75 mg/m ² de cisplatino+750 mg/m ² de 5-fluorouracilo n = 221	
Evento adverso	Todos %	Grado 3/4 %
Anemia	96,8	18,2
Neutropenia	95,5	82,3
Fiebre con ausencia de infección	30,8	1,8
Trombocitopenia	25,5	7,7
Infección	16,7	12,7
Neutropenia febril	15,9	N/D
Infección neutropénica	14,1	N/D
Reacciones alérgicas	9,0	1,8
Retención de líquidos	14,9	0,0
Letargo	56,1	18,6
Neurosensoriales	38,0	7,7

Neuromotores	6,3	1,8
Mareos	8,1	2,7
Alopecia	66,5	5,0
Exantema/prurito	8,1	0,5
Cambios en las uñas	8,1	0,0
Descamación de la piel	1,8	0,0
Náuseas	71,9	14,5
Vómitos	61,1	14,5
Anorexia	44,8	10,4
Estomatitis	59,3	20,8
Diarrea	74,7	19,5
Estreñimiento	10,0	0,9
Esofagitis/disfagia/odinofagia	9,0	0,9
Dolor/cólico gastrointestinal	7,7	1,4
Disritmias cardíacas	1,8	0,9
Lagrimo	8,1	0,0
Alteración de la audición	4,1	0,0

- Neutropenia febril o infección neutropénica

Se presentó neutropenia febril y/o infección neutropénica en el 28,6% de los pacientes, independientemente del uso de G-CSF. Se utilizó G-CSF como profilaxis secundaria en solamente el 18,6% de los pacientes (10% de los ciclos) del grupo de TCF. La neutropenia febril y/o infección neutropénica se presentó con una incidencia menor; el 12,2% cuando los pacientes recibieron profilaxis con G-CSF y el 26,9% sin profilaxis con G-CSF (léase Posología).

1.9 Tratamiento combinado con Taxotere® en el cáncer de cabeza y cuello

La siguiente tabla resume los datos de seguridad obtenidos en 174 pacientes con carcinoma escamocelular de cabeza y cuello (SCCHN) localmente avanzado inoperable, que fueron tratados con 75 mg/m² de Taxotere® en combinación con cisplatino y 5-fluorouracilo.

Tabla 37 - Eventos adversos relacionados con el tratamiento clínicamente importantes en pacientes con SCCHN que están recibiendo Taxotere® en combinación con cisplatino y 5-fluorouracilo. (TAX 323):

75 mg/m ² de Taxotere® + 75 mg/m ² de cisplatino + 750 mg/m ² de 5-fluorouracilo n=174		
Evento adverso	Todos %	Grado 3/4 %
Neutropenia	93,1	76,3
Anemia	89,1	9,2
Trombocitopenia	23,6	5,2
Infección	15,5	6,3
Fiebre con ausencia de infección	14,4	0,6
Infección neutropénica	11,0	0
Neutropenia febril ^a	5,2	0
Alergias	2,9	0
Retención de líquidos	20,1	0
Edema solamente	12,6	0
Aumento de peso solamente	5,7	0
Letargo	37,9	3,4
Neurosensoriales	16,7	0,6
Mareos	1,1	
Alopecia	79,9	10,9
Exantema/prurito	8,6	0
Sequedad en la piel	5,2	0
Descamación	4,0	0,6
Náuseas	43,7	0,6
Estomatitis	42,0	4,0

Diarrea	29,3	2,9
Vómitos	25,9	0,6
Anorexia	15,5	0,6
Estreñimiento	6,9	0
Esofagitis/disfagia/odinofagia	5,7	0,6
Dolor/cólico gastrointestinal	5,2	-
Ardor estomacal	4,0	-

Sangrado gastrointestinal	1,1	0,6
Alteración del gusto y del olfato	10,3	-
Disritmia cardíaca	0,6	0,6
Isquemia miocárdica	1,7	1,7
Venoso	1,1	1,1
Mialgia	6,3	0,6
Dolor asociado a cáncer	1,1	0,6
Lagrimo	1,7	0
Conjuntivitis	1,1	0
Alteración de la audición	5,7	0
Pérdida de peso	9,8	0

^a Neutropenia febril: fiebre concomitante grado ≥ 2 con neutropenia grado 4 que requiere antibióticos i.v. y/u hospitalización.

La siguiente tabla resume los datos de seguridad obtenidos en 251 pacientes con carcinoma escamocelular de cabeza y cuello localmente avanzado que fueron tratados con 75 mg/m² de Taxotere® en combinación con cisplatino y 5-fluorouracilo.

Tabla 38 - Eventos adversos relacionados con el tratamiento clínicamente importantes en pacientes con SCCHN que están recibiendo Taxotere® en combinación con cisplatino y 5-fluorouracilo. (TAX 324)

	75mg/m ² de Taxotere® + 100mg/m ² de cisplatino + 1000mg/m ² de 5-fluorouracilo n=251	
Evento adverso	Todos %	Grado 3/4 %
Neutropenia	94,8	83,5
Anemia	90,0	12,4
Trombocitopenia	27,5	4,0
Infección	13,1	3,6
Fiebre con ausencia de infección	26,3	3,6
Infección neutropénica	6,5	N/D
Neutropenia febril*	12,1	N/D
Alergias	0,4	0,0
Retención de líquidos	13,1	1,2
Edema solamente	12,0	1,2
Aumento de peso solamente	0,4	0,0

Letargo	58,6	4,0
Neurosensoriales	11,6	1,2
Neuromotores	7,2	0,4
Mareos	9,6	2,0
Alopecia	67,7	4,0
Exantema/prurito	12,7	0,0
Sequedad en la piel	2,8	0,4
Descamación	2,0	0,0
Náuseas	75,7	13,9
Estomatitis	64,5	20,7
Diarrea	42,2	6,8
Vómitos	56,2	8,4
Anorexia	37,8	12,0
Estreñimiento	13,9	0,4
Esofagitis/disfagia/odinofagia	21,9	12,0
Dolor/cólico gastrointestinal	6,0	1,2
Ardor estomacal	8,8	0,8
Sangrado gastrointestinal	2,0	0,4
Alteración del gusto y del olfato	19,5	0,4
Disritmia cardíaca	3,2	0,2
Isquemia de miocardio	0,8	0,8
Trastorno venoso	0,8	0,4
Mialgia	5,2	0,4
Dolor asociado a cáncer	3,2	1,2
Lagrimo	1,6	0,0
Conjuntivitis	0,8	0,0

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 allegar los estudios clínicos completos ya que lo allegado corresponde a síntesis de resúmenes que no permiten hacer un análisis detallado sobre la seguridad y la eficacia en la indicación solicitada.

3.1.2.4 HB ALEOS®

Expediente : 20078789
Radicado : 20181047119
Fecha : 12/03/2018
Interesado : HB Human Bioscience S.A.S

Composición: Cada vial contiene 10mg de Sildenafil

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones: Tratamiento crónico de la hipertensión arterial pulmonar:

Está indicado en el tratamiento de pacientes adultos con hipertensión arterial pulmonar a los que se ha prescrito sildenafil oral y que temporalmente no pueden recibir la terapia oral, pero que se encuentran clínica y hemodinámicamente estables.

Sildenafil está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con hipertensión arterial pulmonar tipificada como grado funcional ii y iii de la oms, para mejorar la capacidad de ejercicio. Se ha demostrado eficacia en hipertensión pulmonar primaria e hipertensión pulmonar asociada con enfermedades del tejido conjuntivo.

Contraindicaciones: Esta contraindicado en:

Tratamiento de la hipertensión pulmonar en niños asociado con enfermedad cardíaca congénita.

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes

Administración concomitante con dadores de óxido nítrico (como el nitrilo de amilo) o nitratos en cualquier forma debido a los efectos hipotensores de los nitratos con predisposición o antecedentes de retinopatía pigmentosa e insuficiencia hepática grave.

Combinación con los inhibidores más potentes del cyp3a4 (por ejemplo, ketoconazol, itraconazol, ritonavir).

Pacientes que han perdido la visión en un ojo debido neuropatía óptica isquémica anterior no arterítica (noia-na), independientemente de si este episodio se asoció o no con la exposición previa a un inhibidor de la pde5.

No se ha estudiado la seguridad de sildenafil en los siguientes subgrupos de pacientes y por tanto su uso está contraindicado: insuficiencia hepática grave, antecedentes de ictus o infarto de miocardio reciente, hipotensión grave (presión sanguínea <90/50 mmhg) al inicio.

Precauciones y advertencias:

No se dispone de datos clínicos de la administración de sildenafil iv en pacientes que están clínica o hemodinámicamente inestables. Por tanto no se recomienda su uso en estos pacientes.

No se ha establecido la eficacia de sildenafil en pacientes con hipertensión arterial pulmonar grave (clase funcional IV).

No se ha establecido el balance beneficio-riesgo de sildenafil en pacientes con hipertensión arterial pulmonar tipificada como clase funcional i de la oms.

Se han realizado estudios con sildenafil en hipertensión arterial pulmonar primaria (idiopática), asociada a enfermedades del tejido conectivo o asociada a cardiopatías congénitas como formas de hap.

No se recomienda el uso de sildenafil en otras formas de hap.

No deben utilizarse dosis superiores a las recomendadas en pacientes pediátricos con hap.

Retinitis pigmentaria: la seguridad de sildenafil no ha sido estudiada en pacientes con conocidos trastornos hereditarios degenerativos de la retina tales como retinitis pigmentaria (una minoría de estos pacientes tienen trastornos genéticos de las fosfodiesterasas de la retina) y por tanto no se recomienda su uso.

Acción vasodilatadora: al prescribir sildenafil, el médico debe considerar cuidadosamente si los pacientes con ciertas patologías subyacentes pueden verse afectados de forma adversa por los efectos vasodilatadores de carácter leve a moderado producidos por sildenafil, por ejemplo pacientes con hipotensión, con

depleción de volumen, obstrucción grave del flujo ventricular izquierdo o alteración del control autónomo

Factores de riesgo cardiovascular: en el seguimiento post-comercialización de sildenafil para el tratamiento de la disfunción eréctil masculina, se ha notificado la asociación temporal del uso del sildenafil con acontecimientos cardiovasculares graves, incluyendo infarto de miocardio, angina inestable, muerte cardíaca súbita, arritmia ventricular, hemorragia cerebrovascular, ataque isquémico transitorio, hipertensión e hipotensión. La mayoría de estos pacientes, aunque no todos, padecían factores de riesgo cardiovascular anteriores. Se ha informado que muchos acontecimientos tuvieron lugar durante o poco tiempo después de la relación sexual y unos pocos sucedieron poco después del uso de sildenafil sin actividad sexual. No es posible determinar si estos acontecimientos están directamente relacionados con estos factores o con otros factores.

Priapismo: sildenafil debe utilizarse con precaución en pacientes con deformaciones anatómicas del pene (tales como angulación, fibrosis carvernososa o enfermedad de peyronie), o en pacientes con enfermedades que les pueden predisponer a sufrir priapismo (tales como anemia falciforme, mieloma múltiple o leucemia).

Crisis vaso-oclusivas en pacientes con anemia de células falciformes: sildenafil no se debe utilizar en pacientes con hipertensión arterial pulmonar secundaria a anemia de células falciformes.

Acontecimientos visuales: se han comunicado defectos visuales y casos de neuropatía óptica isquémica anterior no arterítica (noia-na) en asociación con la toma de sildenafil y de otros inhibidores de la pde5. Debe advertirse a los pacientes que en el caso de un defecto visual repentino, dejen de tomar sildenafil y consultar inmediatamente con un médico.

Alfa-bloqueantes: se recomienda precaución cuando se administra sildenafil a pacientes que reciben un alfa-bloqueante dado que la administración concomitante puede producir hipotensión sintomática en pacientes sensibles. Antes de iniciar el tratamiento con sildenafil, los pacientes deben encontrarse hemodinámicamente estables con la terapia con alfa-bloqueantes, a fin de minimizar el potencial para desarrollar hipotensión postural. Los médicos deben indicar a los pacientes qué hacer en caso de que experimenten síntomas de hipotensión postural.

Trastornos hemorrágicos: estudios con plaquetas humanas indican que sildenafil potencia el efecto antiagregante del nitroprusiato sódico in vitro. No existen datos de seguridad sobre la administración de sildenafil a pacientes con trastornos hemorrágicos o con úlcera péptica activa. Por lo tanto, sildenafil se debe

administrar a estos pacientes sólo tras una evaluación cuidadosa del beneficio-riesgo.

Antagonistas de la vitamina k: en pacientes con hipertensión arterial pulmonar, puede existir un mayor riesgo de hemorragia cuando se inicia el tratamiento con sildenafil en pacientes que ya están tomando un antagonista de la vitamina k, especialmente en pacientes con hipertensión arterial pulmonar secundaria a enfermedad del tejido conjuntivo.

Enfermedad veno-oclusiva: no se dispone de información con sildenafil en pacientes con hipertensión arterial pulmonar asociada con enfermedad pulmonar veno-oclusiva. No obstante, se han comunicado casos de edema pulmonar con amenaza de muerte cuando se han utilizado vasodilatadores (principalmente prostaciclina) en estos pacientes. En consecuencia, si se produjeran signos de edema pulmonar cuando se administra sildenafil a pacientes con hipertensión pulmonar, debe considerarse la posibilidad de una enfermedad veno-oclusiva asociada.

Riesgo potencial sobre pérdida súbita de la audición.

Advertencias: su uso requiere evaluación, diagnóstico, prescripción y supervisión médica.

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

- Modificación de dosificación
- Modificación de indicaciones.
- Información para prescribir versión 4

Nuevas dosificación:

Adultos. Población pediátrica de 1 a 17 años

Nueva indicación:

Está indicado en el tratamiento de pacientes adultos con hipertensión arterial pulmonar a los que se ha prescrito sildenafil oral y que temporalmente no pueden recibir la terapia oral, pero que se encuentran clínica y hemodinámicamente estables. Se ha demostrado eficacia en hipertensión pulmonar primaria e hipertensión pulmonar asociada con enfermedades del tejido conjuntivo.

Tratamiento de pacientes pediátricos, de 1 a 17 años, con hipertensión arterial pulmonar

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora recuerda que la vía Intravenoso del sildenafil esta autorizado solo para uso agudo no a corto plazo en adultos. Dado lo anterior, el interesado debe precisar la indicación con base en estudios clínicos en el grupo etario solicitado para el manejo agudo de la hipertensión pulmonar, ya que los estudios presentados estaban limitados a pacientes con hipertensión pulmonar asociadas a patologías congénitas cardíacas.

Adicionalmente, estos estudios tienen pequeño tamaño de muestra que no permiten concluir sobre el balance riesgo beneficio.

3.1.2.5 ZURAMPIC® COMPRIMIDOS RECUBIERTOS CON PELÍCULA

Expediente : 20100484
Radicado : 20181051592
Fecha : 16/03/2018
Interesado : Grünenthal Colombiana S.A.

Composición: Cada tableta contiene 200mg de Lesinurad

Forma farmacéutica: Tableta

Indicaciones: Indicado en combinación con un inhibidor de xantina oxidasa para el tratamiento crónico de hiperuricemia asociada a gota en pacientes que no han alcanzado los niveles séricos esperados de ácido úrico únicamente con el inhibidor de la xantina oxidasa.

Para uso en adultos de 18 años de edad o mayores.

Contraindicaciones: Insuficiencia renal severa, enfermedad renal en etapa terminal o pacientes en diálisis. Síndrome de lisis tumoral o síndrome de lesch-nyhan.

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

- Modificación de dosificación
- Modificación de indicaciones

- Modificación de contraindicaciones, precauciones y advertencias.
- Modificación de reacciones adversas.
- Inserto CCDS versión 1.0 de Agosto de 2017
- Información para prescribir CCDS versión 1.0 de Agosto de 2017

Nueva dosificación:

Posología

La dosis recomendada de Zurampic® es 200 mg una vez al día por la mañana. Esta también es la dosis máxima.

Las tabletas de Zurampic® se deben administrar concomitantemente con un inhibidor de la xantina oxidasa y al mismo tiempo de la dosis de la mañana. Si el tratamiento con el inhibidor de la xantina oxidasa es interrumpido, la dosis de Zurampic® debe interrumpirse también.

Se deberá informar a los pacientes que la falta de seguimiento a estas indicaciones puede aumentar el riesgo de eventos renales.

Se deberá informar a los pacientes que es necesario se mantengan bien hidratados.

Los niveles objetivo de ácido úrico sérico es menos de 6 mg/dL (360 µmol/L). En pacientes con tofos o síntomas persistentes, el objetivo es menos de 5 mg/dL (300 µmol/L).

El análisis de los niveles objetivo de ácido úrico sérico puede realizarse tan pronto como 4 semanas después de iniciar el tratamiento con Zurampic®.

Poblaciones especiales

Adultos mayores (≥65 años)

No es necesario un ajuste de dosis en función de la edad. La experiencia en adultos de edad muy avanzada (≥75 años) es limitada.

Insuficiencia renal

Zurampic® no debe iniciarse en pacientes con insuficiencia renal severa, con enfermedad renal en etapa terminal o pacientes en diálisis. Con base en su mecanismo de acción, lesinurad puede no ser eficaz en estos pacientes.

No se requiere ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada. Zurampic® debe usarse con precaución en pacientes con depuración de creatinina CrCL de 30 a menos que 45 mL/min.

Insuficiencia hepática

No se requiere ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada (Child-Pugh clases A o B). Zurampic® no se ha estudiado en pacientes

con insuficiencia hepática severa; por lo anterior, no se puede dar una recomendación de dosificación.

Población pediátrica

La seguridad y eficacia de Zurampic® en niños menores de 18 años no se ha establecido. No se disponen datos.

Método de administración

Uso oral.

Zurampic® debe tomarse por la mañana con alimentos y agua.

Nuevas indicaciones:

Zurampic® en combinación con un inhibidor de la xantina oxidasa, está indicado en adultos para el tratamiento de la hiperuricemia en pacientes con gota (con o sin tofos) que no han alcanzado los niveles séricos esperados de ácido úrico con una dosis adecuada de un inhibidor de la xantina oxidasa solo.

Nuevas contraindicaciones, precauciones y advertencias:

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al ingrediente activo o cualquiera de los excipientes.

Pacientes con síndrome lisis tumoral o síndrome Lesch-Nyhan.

Pacientes con depuración de creatinina (CrCL) menor de 30 mL/min, enfermedad renal en etapa terminal, pacientes receptores de trasplante de riñón o pacientes en diálisis.

Advertencias y precauciones especiales de uso

Eventos renales

El tratamiento con lesinurad 200 mg en combinación con un inhibidor de la xantina oxidasa se ha asociado con una mayor incidencia de elevaciones de creatinina sérica, las cuales se relacionan con el aumento de la excreción renal de ácido úrico. Las reacciones adversas relacionadas con la función renal pueden ocurrir después de iniciar el tratamiento con Zurampic®. Zurampic® no debe utilizarse como monoterapia o en dosis mayores a la recomendada.

La experiencia con Zurampic® en pacientes con un aclaramiento de creatinina CrCL (eCrCL) menor de 45 mL/min es limitada; por lo tanto, Zurampic® debe utilizarse con precaución en pacientes con un CrCL entre 30 mL/min y menor de 45 mL/min.

La función renal debe evaluarse antes de comenzar el tratamiento con Zurampic® y monitorearse periódicamente a partir de entonces, con base en las

consideraciones clínicas. Los pacientes con elevaciones de creatinina sérica mayores de 1.5 veces el valor de pre-tratamiento deben monitorearse cuidadosamente. Zurampic® debe interrumpirse si la elevación de creatinina sérica es más de 2 veces el valor de pre-tratamiento o en caso de valores de creatinina sérica absoluta mayores de 4.0 mg/dL. El tratamiento debe interrumpirse en pacientes que han reportado síntomas o signos que puedan indicar nefropatía aguda por ácido úrico, la creatinina sérica debe medirse de forma inmediata. Zurampic® no debe administrarse de nuevo sin otra explicación para las anormalidades en la creatinina sérica.

Enfermedad cardiovascular pre-existente

No se recomienda Zurampic® en pacientes con angina inestable, falla cardiaca clase III o VI de acuerdo con la Asociación de Cardiología de Nueva York (NYHA, por sus siglas en ingles), hipertensión no controlada o con un evento reciente de infarto al miocardio, evento vascular cerebral, o trombosis venosa profunda dentro de los últimos 12 meses, debido a la falta de información al respecto. Para pacientes cardiovasculares en una condición estable, el balance riesgo/beneficio debe ser evaluado en cada paciente individual de manera regular, considerando los beneficios de disminuir los niveles de urato versus un potencial incremento en el riesgo cardiaco.

Ataques agudos de gota (exacerbación de gota)

Después de iniciar el tratamiento con Zurampic® pueden ocurrir ataques de gota. Al iniciar el tratamiento con Zurampic® se recomienda profilaxis de la gota durante al menos 5 meses.

No es necesario interrumpir el tratamiento con Zurampic® por una exacerbación de gota. Dicha exacerbación debe manejarse simultáneamente, según sea apropiado para el paciente individual. El tratamiento continuo con Zurampic® disminuye la frecuencia de los ataques de gota.

Efectos en el genotipo CYP2C9

Los pacientes conocidos como metabolizadores lentos de CYP2C9 deben tratarse con precaución, debido a que el riesgo de reacciones adversas de tipo renal puede aumentar potencialmente.

Interacciones clínicamente relevantes con otros medicamentos

Substratos de CYP3A

Lesinurad es un inductor leve a moderado de CYP3A. Se debe anticipar un efecto de inducción de lesinurad después de 2 a 3 semanas de la administración continua de ZURAMPIC®. Se recomienda monitoreo adicional de los lípidos y la presión arterial en pacientes que usan medicamentos hipolipemiantes sustratos de CYP3A4 (tales como lovastatina o simvastatina) o medicamentos antihipertensivos

(tales como amlodipino, felodipino o nisoldipino) debido a que su eficacia puede ser reducida.

Anticonceptivos hormonales

Los anticonceptivos hormonales, incluyendo las formas orales, inyectables, transdérmicas o implantables, pueden no ser efectivos de forma confiable cuando Zurampic® se administra de manera concomitante. Las pacientes mujeres con en edad reproductiva deben utilizar métodos adicionales de anticoncepción y no deben confiar únicamente en la anticoncepción hormonal cuando estén tomando Zurampic®.

Adultos mayores de edad avanzada (≥ 75 años)

La experiencia terapéutica en pacientes de 75 años o mayores es limitada. Se debe tener precaución en el tratamiento de estos pacientes con Zurampic®.

Intolerancia a la lactosa

Zurampic® contiene lactosa. Los pacientes con problemas de intolerancia a la galactosa, deficiencia de lactasa o malabsorción de glucosa-galactosa no deben tomar este medicamento.

Nuevas reacciones adversas:

Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas más comúnmente reportadas durante el tratamiento con Zurampic® 200 mg (evaluado en los estudios clínicos Fase 3 (incluyendo estudios de extensión)) son influenza, enfermedad de reflujo gastroesofágico, cefalea y aumento de la creatinina sérica. De manera poco frecuente, han ocurrido reacciones adversas serias como falla renal, disfunción renal y nefrolitiasis (menor de 1 caso por 100 pacientes) (ver Tabla 1). En estudios clínicos, la mayoría de las reacciones adversas fueron de intensidad leve a moderada y resueltas mientras se continuaba la terapia con Zurampic®. La reacción adversa más frecuente que llevó a la discontinuación del tratamiento fue el incremento de la creatinina sérica (0.8%).

Lista tabulada de reacciones adversas

Las reacciones adversas se clasifican según su frecuencia y la Clase de Sistema Órgano. Las categorías de frecuencia se definen de acuerdo con las siguientes convenciones: muy común ($\geq 1/10$), común ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco común ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$), raro ($\geq 1/10000$ a $< 1/1000$) y muy raro ($< 1/10,000$).

La Tabla 1 Lista de reacciones adversas identificadas en estudios clínicos con pacientes que recibieron Zurampic® 200 mg una vez al día en combinación con un inhibidor de la xantina oxidasa, alopurinol o febuxostat.

Tabla 1 Reacciones adversas por clase de Sistema Órgano y frecuencia

Clasificación Sistema Órgano	Común	Poco común	Raro
<i>Infecciones e infestaciones</i>	Influenza		
<i>Trastornos del sistema inmune</i>			Hipersensibilidad*
<i>Trastornos del metabolismo y la nutrición</i>		Deshidratación	
<i>Trastornos del sistema nervioso</i>	Cefalea		
<i>Trastornos gastrointestinales</i>	Enfermedad reflujo gastroesofágico		
<i>Trastornos renales y urinarios</i>		Falla renal** Insuficiencia renal Nefrolitiasis	
<i>Investigaciones</i>	Aumento de creatinina sérica		

*Fotodermatitis, Reacciones de fotosensibilidad, dermatitis alérgica, prurito y urticaria.

**Incluye los términos: falla renal, insuficiencia renal crónica e insuficiencia renal aguda.

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Eventos renales

Zurampic® provoca incremento en la excreción renal de ácido úrico, el cual puede producir incremento transitorio de creatinina sérica, reacciones adversas renales y cálculos en los riñones. La dosis recomendada de Zurampic® es 200 mg una vez al día en combinación con un inhibidor de la xantina oxidasa.

En tres estudios clínicos controlados con placebo a 12 meses de Zurampic® en combinación con un inhibidor de la xantina oxidasa versus un inhibidor de la xantina oxidasa solo (placebo), se observaron elevaciones de creatinina sérica entre 1.5 veces y 2 veces sobre el basal en 3.9% de los pacientes en Zurampic® 200 mg, 10.0% de pacientes en Zurampic® 400 mg y 2.3% en placebo; se observaron elevaciones de creatinina sérica de 2 veces o mayores al basal en el 1.8% de los pacientes en Zurampic® 200 mg, 6.7% de los pacientes en Zurampic® 400 mg y 0% en placebo. Estas elevaciones de creatinina sérica generalmente se resolvían sin la interrupción del tratamiento. Las reacciones adversas renales fueron reportadas en pacientes tratados con Zurampic® 200 mg (5.7%) y Zurampic® 400 mg (11.8%) en comparación con placebo (4.5%), resultando en discontinuación del tratamiento en 1.2%, 3.3% y 1% respectivamente. Las reacciones adversas renales más frecuentes fueron incremento de creatinina sérica (4.3% con Zurampic® 200 mg y 7.8% con Zurampic® 400 mg en comparación a 2.3% con placebo). En pacientes con falla renal moderada, la incidencia de reacciones adversas renales fue similar en todos los grupos de tratamiento: Zurampic® 200 mg (12.7%), Zurampic® 400 mg (16.3%) y placebo (13.3%). Las reacciones adversas renales serias, por ejemplo, falla renal aguda e insuficiencia renal, fueron reportadas en pacientes tratados con lesinurad 400 mg (1%) y placebo (0.4%) y en ningún paciente con lesinurad 200 mg. Incluyendo los estudios de extensión a largo plazo para la combinación, la incidencia de reacciones adversas renales serias (incluyendo falla renal aguda)

por cada 100 pacientes-año de exposición fueron 0.4 y 1.4 para Zurampic® 200 mg y Zurampic® 400 mg en combinación con un inhibidor de la xantina oxidasa respectivamente. Los datos de los estudios de extensión a largo plazo hasta 24 meses revelaron un perfil de seguridad renal consistente con lo observado en los estudios controlados con placebo.

En un estudio de monoterapia doble ciego, controlado con placebo a 6 meses de Zurampic®, las reacciones adversas renales y reacciones adversas renales serias (incluyendo falla renal aguda) fueron reportadas en el 17.8% y 4.7% respectivamente, de los pacientes que recibieron Zurampic® 400 mg solo y en ningún paciente que recibió placebo. Entre las reacciones adversas renales serias: falla renal, falla renal aguda e insuficiencia renal fueron reportadas en 1.9%, 1.9% y 0.9% respectivamente, de los pacientes que recibieron lesinurad 400 mg en monoterapia y en ningún paciente que recibió placebo. Debido a que la incidencia de las reacciones adversas renales severas incrementó con la monoterapia en comparación con la terapia de combinación con un inhibidor de la xantina oxidasa, Zurampic® no debe usarse como monoterapia.

A los pacientes con antecedentes de cálculos renales se les permitió entrar en el estudio a 12 meses con Zurampic® en combinación con un inhibidor de la xantina oxidasa. En estos estudios, las reacciones adversas relacionadas a cálculos renales (siendo nefrolitiasis el más frecuente) fueron reportadas en pacientes tratados con Zurampic® 200 mg (0.6%), Zurampic® 400 mg (2.5%) y placebo (1.7%).

Seguridad cardiovascular

En los estudios clínicos de terapia combinada, aleatorizados, doble ciegos y controlados con placebo, las incidencias de pacientes con Eventos Adversos Cardiovasculares Mayores adjudicados (muerte cardiovascular, infarto de miocardio no fatal o evento cerebrovascular no fatal) por cada 100 pacientes-año de exposición fueron: 0.71 (IC 95% 0.23, 2.21) para placebo, 0.96 (IC 95% 0.36, 2.57) para ZURAMPIC® 200 mg, y 1.94 (IC 95% 0.97, 3.87) para Zurampic® 400 mg, cuando se usó en combinación con un inhibidor de la xantina oxidasa. No se ha establecido una relación causal con Zurampic®. Todos los pacientes con Eventos Cardiovasculares Mayores tratados con Zurampic® 200 mg tenían antecedentes de falla cardíaca, evento cerebrovascular o infarto al miocardio. El análisis post-hoc en un subgrupo de pacientes con mayor riesgo cardiovascular al inicio del estudio (como se define por ataque isquémico transitorio, angina de pecho, falla cardíaca, infarto al miocardio, enfermedad vascular periférica y/o evento cerebrovascular), mostraron que la incidencia de Eventos Adversos Cardiovasculares Mayores adjudicados fue 1/52 para placebo y 4/53 para Zurampic® 200 mg, cuando se usó en combinación con un inhibidor de la xantina oxidasa.

Hipersensibilidad

Durante el programa clínico se han reportado raros casos de hipersensibilidad (fotodermatosis, reacciones de fotosensibilidad, dermatitis alérgica, prurito y urticaria) con lesinurad. Ninguno de estos fue grave o requirió hospitalización.

Otras poblaciones especiales.

Pacientes con alteración de la función renal

No se observaron diferencias globales en la seguridad de Zurampic® en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada en comparación con pacientes con función renal normal

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

- **Modificación de dosificación**
- **Modificación de indicaciones**
- **Modificación de contraindicaciones, precauciones y advertencias.**
- **Modificación de reacciones adversas.**
- **Inserto CCDS versión 1.0 de Agosto de 2017**
- **Información para prescribir CCDS versión 1.0 de Agosto de 2017**

Nueva dosificación:

Posología

La dosis recomendada de Zurampic® es 200 mg una vez al día por la mañana. Esta también es la dosis máxima.

Las tabletas de Zurampic® se deben administrar concomitantemente con un inhibidor de la xantina oxidasa y al mismo tiempo de la dosis de la mañana. Si el tratamiento con el inhibidor de la xantina oxidasa es interrumpido, la dosis de Zurampic® debe interrumpirse también.

Se deberá informar a los pacientes que la falta de seguimiento a estas indicaciones puede aumentar el riesgo de eventos renales.

Se deberá informar a los pacientes que es necesario se mantengan bien hidratados.

Los niveles objetivo de ácido úrico sérico es menos de 6 mg/dL (360 µmol/L). En pacientes con tofos o síntomas persistentes, el objetivo es menos de 5 mg/dL (300 µmol/L).

El análisis de los niveles objetivo de ácido úrico sérico puede realizarse tan pronto como 4 semanas después de iniciar el tratamiento con Zurampic®.

Poblaciones especiales

Adultos mayores (≥65 años)

No es necesario un ajuste de dosis en función de la edad. La experiencia en adultos de edad muy avanzada (≥75 años) es limitada.

Insuficiencia renal

Zurampic® no debe iniciarse en pacientes con insuficiencia renal severa, con enfermedad renal en etapa terminal o pacientes en diálisis. Con base en su mecanismo de acción, lesinurad puede no ser eficaz en estos pacientes. No se requiere ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada. Zurampic® debe usarse con precaución en pacientes con depuración de creatinina CrCL de 30 a menos que 45 mL/min.

Insuficiencia hepática

No se requiere ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada (Child-Pugh clases A o B). Zurampic® no se ha estudiado en pacientes con insuficiencia hepática severa; por lo anterior, no se puede dar una recomendación de dosificación.

Población pediátrica

La seguridad y eficacia de Zurampic® en niños menores de 18 años no se ha establecido. No se disponen datos.

Método de administración

Uso oral.

Zurampic® debe tomarse por la mañana con alimentos y agua.

Nuevas indicaciones:

Zurampic® en combinación con un inhibidor de la xantina oxidasa, está indicado en adultos para el tratamiento de la hiperuricemia en pacientes con gota (con o sin tofos) que no han alcanzado los niveles séricos esperados de ácido úrico con una dosis adecuada de un inhibidor de la xantina oxidasa solo.

Nuevas contraindicaciones, precauciones y advertencias:

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al ingrediente activo o cualquiera de los excipientes.

Pacientes con síndrome lisis tumoral o síndrome Lesch-Nyhan.

Pacientes con depuración de creatinina (CrCL) menor de 30 mL/min, enfermedad renal en etapa terminal, pacientes receptores de trasplante de riñón o pacientes en diálisis.

Advertencias y precauciones especiales de uso

Eventos renales

El tratamiento con lesinurad 200 mg en combinación con un inhibidor de la xantina oxidasa se ha asociado con una mayor incidencia de elevaciones de creatinina sérica, las cuales se relacionan con el aumento de la excreción renal de ácido úrico. Las reacciones adversas relacionadas con la función renal pueden ocurrir después de iniciar el tratamiento con Zurampic®. Zurampic® no debe utilizarse como monoterapia o en dosis mayores a la recomendada.

La experiencia con Zurampic® en pacientes con un aclaramiento de creatinina CrCL (eCrCL) menor de 45 mL/min es limitada; por lo tanto, Zurampic® debe utilizarse con precaución en pacientes con un CrCL entre 30 mL/min y menor de 45 mL/min.

La función renal debe evaluarse antes de comenzar el tratamiento con Zurampic® y monitorearse periódicamente a partir de entonces, con base en las consideraciones clínicas. Los pacientes con elevaciones de creatinina sérica mayores de 1.5 veces el valor de pre-tratamiento deben monitorearse cuidadosamente. Zurampic® debe interrumpirse si la elevación de creatinina sérica es más de 2 veces el valor de pre-tratamiento o en caso de valores de creatinina sérica absoluta mayores de 4.0 mg/dL. El tratamiento debe interrumpirse en pacientes que han reportado síntomas o signos que puedan indicar nefropatía aguda por ácido úrico, la creatinina sérica debe medirse de forma inmediata. Zurampic® no debe administrarse de nuevo sin otra explicación para las anomalías en la creatinina sérica.

Enfermedad cardiovascular pre-existente

No se recomienda Zurampic® en pacientes con angina inestable, falla cardíaca clase III o VI de acuerdo con la Asociación de Cardiología de Nueva York (NYHA, por sus siglas en inglés), hipertensión no controlada o con un evento reciente de infarto al miocardio, evento vascular cerebral, o trombosis venosa profunda dentro de los últimos 12 meses, debido a la falta de información al respecto. Para pacientes cardiovasculares en una condición estable, el balance riesgo/beneficio debe ser evaluado en cada paciente individual de manera regular, considerando los beneficios de disminuir los niveles de urato versus un potencial incremento en el riesgo cardíaco.

Ataques agudos de gota (exacerbación de gota)

Después de iniciar el tratamiento con Zurampic® pueden ocurrir ataques de gota. Al iniciar el tratamiento con Zurampic® se recomienda profilaxis de la gota durante al menos 5 meses.

No es necesario interrumpir el tratamiento con Zurampic® por una exacerbación de gota. Dicha exacerbación debe manejarse simultáneamente, según sea apropiado para el paciente individual. El tratamiento continuo con Zurampic® disminuye la frecuencia de los ataques de gota.

Efectos en el genotipo CYP2C9

Los pacientes conocidos como metabolizadores lentos de CYP2C9 deben tratarse con precaución, debido a que el riesgo de reacciones adversas de tipo renal puede aumentar potencialmente.

Interacciones clínicamente relevantes con otros medicamentos

Substratos de CYP3A

Lesinurad es un inductor leve a moderado de CYP3A. Se debe anticipar un efecto de inducción de lesinurad después de 2 a 3 semanas de la administración continua de ZURAMPIC®. Se recomienda monitoreo adicional de los lípidos y la presión arterial en pacientes que usan medicamentos hipolipemiantes sustratos de CYP3A4 (tales como lovastatina o simvastatina) o medicamentos antihipertensivos (tales como amlodipino, felodipino o nisoldipino) debido a que su eficacia puede ser reducida.

Anticonceptivos hormonales

Los anticonceptivos hormonales, incluyendo las formas orales, inyectables, transdérmicas o implantables, pueden no ser efectivos de forma confiable cuando Zurampic® se administra de manera concomitante. Las pacientes mujeres con en edad reproductiva deben utilizar métodos adicionales de anticoncepción y no deben confiar únicamente en la anticoncepción hormonal cuando estén tomando Zurampic®.

Adultos mayores de edad avanzada (≥75 años)

La experiencia terapéutica en pacientes de 75 años o mayores es limitada. Se debe tener precaución en el tratamiento de estos pacientes con Zurampic®.

Intolerancia a la lactosa

Zurampic® contiene lactosa. Los pacientes con problemas de intolerancia a la galactosa, deficiencia de lactasa o malabsorción de glucosa-galactosa no deben tomar este medicamento.

Nuevas reacciones adversas:

Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas más comúnmente reportadas durante el tratamiento con Zurampic® 200 mg (evaluado en los estudios clínicos Fase 3 (incluyendo estudios de extensión)) son influenza, enfermedad de reflujo gastroesofágico, cefalea y aumento de la creatinina sérica. De manera poco frecuente, han ocurrido reacciones adversas serias como falla renal, disfunción renal y nefrolitiasis (menor de 1 caso por 100 pacientes) (ver Tabla 1). En estudios clínicos, la mayoría de las reacciones adversas fueron de intensidad leve a moderada y resueltas mientras se continuaba la terapia con Zurampic®. La reacción adversa más frecuente que llevó a la discontinuación del tratamiento fue el incremento de la creatinina sérica (0.8%).

Lista tabulada de reacciones adversas

Las reacciones adversas se clasifican según su frecuencia y la Clase de Sistema Órgano. Las categorías de frecuencia se definen de acuerdo con las siguientes convenciones: muy común ($\geq 1/10$), común ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco común ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$), raro ($\geq 1/10000$ a $< 1/1000$) y muy raro ($< 1/10,000$).

La Tabla 1 Lista de reacciones adversas identificadas en estudios clínicos con pacientes que recibieron Zurampic® 200 mg una vez al día en combinación con un inhibidor de la xantina oxidasa, alopurinol o febuxostat.

Tabla 1 Reacciones adversas por clase de Sistema Órgano y frecuencia

Clasificación Sistema Órgano	Común	Poco común	Raro
<i>Infecciones e infestaciones</i>	Influenza		
<i>Trastornos del sistema inmune</i>			Hipersensibilidad*
<i>Trastornos del metabolismo y la nutrición</i>		Deshidratación	
<i>Trastornos del sistema nervioso</i>	Cefalea		
<i>Trastornos gastrointestinales</i>	Enfermedad reflujo gastroesofágico		
<i>Trastornos renales y urinarios</i>		Falla renal** Insuficiencia renal Nefrolitiasis	
<i>Investigaciones</i>	Aumento de creatinina sérica		

*Fotodermatitis, Reacciones de fotosensibilidad, dermatitis alérgica, prurito y urticaria.

**Incluye los términos: falla renal, insuficiencia renal crónica e insuficiencia renal aguda.

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Eventos renales

Zurampic® provoca incremento en la excreción renal de ácido úrico, el cual puede producir incremento transitorio de creatinina sérica, reacciones adversas renales y cálculos en los riñones. La dosis recomendada de

Zurampic® es 200 mg una vez al día en combinación con un inhibidor de la xantina oxidasa.

En tres estudios clínicos controlados con placebo a 12 meses de Zurampic® en combinación con un inhibidor de la xantina oxidasa versus un inhibidor de la xantina oxidasa solo (placebo), se observaron elevaciones de creatinina sérica entre 1.5 veces y 2 veces sobre el basal en 3.9% de los pacientes en Zurampic® 200 mg, 10.0% de pacientes en Zurampic® 400 mg y 2.3% en placebo; se observaron elevaciones de creatinina sérica de 2 veces o mayores al basal en el 1.8% de los pacientes en Zurampic® 200 mg, 6.7% de los pacientes en Zurampic® 400 mg y 0% en placebo. Estas elevaciones de creatinina sérica generalmente se resolvían sin la interrupción del tratamiento. Las reacciones adversas renales fueron reportadas en pacientes tratados con Zurampic® 200 mg (5.7%) y Zurampic® 400 mg (11.8%) en comparación con placebo (4.5%), resultando en discontinuación del tratamiento en 1.2%, 3.3% y 1% respectivamente. Las reacciones adversas renales más frecuentes fueron incremento de creatinina sérica (4.3% con Zurampic® 200 mg y 7.8% con Zurampic® 400 mg en comparación a 2.3% con placebo). En pacientes con falla renal moderada, la incidencia de reacciones adversas renales fue similar en todos los grupos de tratamiento: Zurampic® 200 mg (12.7%), Zurampic® 400 mg (16.3%) y placebo (13.3%). Las reacciones adversas renales serias, por ejemplo, falla renal aguda e insuficiencia renal, fueron reportadas en pacientes tratados con lesinurad 400 mg (1%) y placebo (0.4%) y en ningún paciente con lesinurad 200 mg. Incluyendo los estudios de extensión a largo plazo para la combinación, la incidencia de reacciones adversas renales serias (incluyendo falla renal aguda) por cada 100 pacientes-año de exposición fueron 0.4 y 1.4 para Zurampic® 200 mg y Zurampic® 400 mg en combinación con un inhibidor de la xantina oxidasa respectivamente. Los datos de los estudios de extensión a largo plazo hasta 24 meses revelaron un perfil de seguridad renal consistente con lo observado en los estudios controlados con placebo.

En un estudio de monoterapia doble ciego, controlado con placebo a 6 meses de Zurampic®, las reacciones adversas renales y reacciones adversas renales serias (incluyendo falla renal aguda) fueron reportadas en el 17.8% y 4.7% respectivamente, de los pacientes que recibieron Zurampic® 400 mg solo y en ningún paciente que recibió placebo. Entre las reacciones adversas renales serias: falla renal, falla renal aguda e insuficiencia renal fueron reportadas en 1.9%, 1.9% y 0.9% respectivamente, de los pacientes que recibieron lesinurad 400 mg en monoterapia y en ningún paciente que recibió placebo. Debido a que la incidencia de las reacciones adversas renales severas incrementó con la monoterapia en

comparación con la terapia de combinación con un inhibidor de la xantina oxidasa, Zurampic® no debe usarse como monoterapia.

A los pacientes con antecedentes de cálculos renales se les permitió entrar en el estudio a 12 meses con Zurampic® en combinación con un inhibidor de la xantina oxidasa. En estos estudios, las reacciones adversas relacionadas a cálculos renales (siendo nefrolitiasis el más frecuente) fueron reportadas en pacientes tratados con Zurampic® 200 mg (0.6%), Zurampic® 400 mg (2.5%) y placebo (1.7%).

Seguridad cardiovascular

En los estudios clínicos de terapia combinada, aleatorizados, doble ciegos y controlados con placebo, las incidencias de pacientes con Eventos Adversos Cardiovasculares Mayores adjudicados (muerte cardiovascular, infarto de miocardio no fatal o evento cerebrovascular no fatal) por cada 100 pacientes-año de exposición fueron: 0.71 (IC 95% 0.23, 2.21) para placebo, 0.96 (IC 95% 0.36, 2.57) para ZURAMPIC®200 mg, y 1.94 (IC 95% 0.97, 3.87) para Zurampic® 400 mg, cuando se usó en combinación con un inhibidor de la xantina oxidasa. No se ha establecido una relación causal con Zurampic®. Todos los pacientes con Eventos Cardiovasculares Mayores tratados con Zurampic® 200 mg tenían antecedentes de falla cardíaca, evento cerebrovascular o infarto al miocardio. El análisis post-hoc en un subgrupo de pacientes con mayor riesgo cardiovascular al inicio del estudio (como se define por ataque isquémico transitorio, angina de pecho, falla cardíaca, infarto al miocardio, enfermedad vascular periférica y/o evento cerebrovascular), mostraron que la incidencia de Eventos Adversos Cardiovasculares Mayores adjudicados fue 1/52 para placebo y 4/53 para Zurampic® 200 mg, cuando se usó en combinación con un inhibidor de la xantina oxidasa.

Hipersensibilidad

Durante el programa clínico se han reportado raros casos de hipersensibilidad (fotodermatosis, reacciones de fotosensibilidad, dermatitis alérgica, prurito y urticaria) con lesinurad. Ninguno de estos fue grave o requirió hospitalización.

Otras poblaciones especiales.

Pacientes con alteración de la función renal

No se observaron diferencias globales en la seguridad de Zurampic® en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada en comparación con pacientes con función renal normal

3.1.2.6 TAGRISSO® 40 mg TAGRISSO® 80 mg

Expediente : 20135473 / 20118029
Radicado : 20181052088 / 20181052101
Fecha : 16/03/2018
Interesado : Astrazeneca Colombia S.A.S.

Composición:

Cada tableta recubierta contiene: 47.7 mg de Osimertinib mesilato equivalentes a 40 mg de Osimertinib

Cada tableta recubierta contiene: 95.4 mg de Osimertinib mesilato equivalentes a 80 mg de Osimertinib

Forma farmacéutica: Tableta recubierta

Indicaciones: Tagrisso® (osimertinib) está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con cáncer pulmonar de células no pequeñas (nsclc) positivo para mutación del receptor del factor de crecimiento epidérmico egfr t790m localmente avanzado o metastásico que han progresado tras terapia anti egfr tk1

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al producto.

No se debe usar hierba de san juan cuando se está tomando Tagrisso®

Precauciones y advertencias:

- Si se confirma la presencia de enfermedad pulmonar intersticial discontinuar tagrisso® permanentemente.
- Monitorear electrocardiogramas y electrolitos en pacientes con historia o predisposición a prolongación del qt o que están tomando medicamentos que prolongan el intervalo qt. Retire y luego reinicie a una dosis reducida o discontinúe permanentemente.
- Evaluar la fracción de eyección ventricular izquierda antes y durante el tratamiento
- Los pacientes que presenten signos y síntomas que sugieran queratitis deben ser remitidos con prontitud a un especialista oftalmólogo
- Usar métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento y después de la última dosis: 6 semanas para mujeres y 4 meses para hombres.

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 los productos de la referencia:

- Modificación de indicaciones
- Inserto para pacientes Fuente: Doc ID-003804726 Versión 1.0
- Información para prescribir Clave 1-2018, fecha de preparación de la versión: Marzo 2018

Nuevas indicaciones:

Tagrisso® (Osimertinib) está indicado para:

-El tratamiento de primera línea de pacientes con cáncer pulmonar de células no pequeñas localmente avanzado o metastásico (NSCLC) cuyos tumores tengan delecciones del exón 19 del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) o mutaciones por sustitución del exón 21 (L858R).

-El tratamiento de pacientes adultos con cáncer pulmonar de células no pequeñas (NSCLC) positivo para mutación del receptor del factor de crecimiento epidérmico EGFR T790M localmente avanzado o metastásico que han progresado durante o después de terapia EGRF TKI.

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

- Modificación de indicaciones
- Inserto para pacientes Fuente: Doc ID-003804726 Versión 1.0
- Información para prescribir Clave 1-2018, fecha de preparación de la versión: Marzo 2018

Nuevas indicaciones:

Tagrisso® (Osimertinib) está indicado para:

-El tratamiento de primera línea de pacientes con cáncer pulmonar de células no pequeñas localmente avanzado o metastásico (NSCLC) cuyos tumores tengan delecciones del exón 19 del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) o mutaciones por sustitución del exón 21 (L858R).

-El tratamiento de pacientes adultos con cáncer pulmonar de células no pequeñas (NSCLC) positivo para mutación del receptor del factor de crecimiento epidérmico EGFR T790M localmente avanzado o metastásico que han progresado durante o después de terapia EGRF TKI.

3.1.2.7. JARDIANCE DUO® 5 mg/850 mg
JARDIANCE DUO® 12,5 mg/850 mg
JARDIANCE DUO® 5 mg/1000 mg
JARDIANCE DUO® 12,5 mg/1000 mg

Expediente : 20081680 / 20101206 / 20101181 / 20101182
Radicado : 2017105137 / 20181043737 / 2017105138 / 20181043718 /
2017105139 / 20181043731 / 2017105142 / 20181043720
Fecha : 07/03/2018
Interesado : Boehringer Ingelheim S.A.

Composición:

Cada tableta recubierta contiene 5mg de Empagliflozina + 850mg de Metformina clorhidrato

Cada tableta recubierta contiene 12.5mg de Empagliflozina + 850mg de Metformina clorhidrato

Cada tableta recubierta contiene 5mg de Empagliflozina + 1000mg de Metformina clorhidrato

Cada tableta recubierta contiene 12.5mg de Empagliflozina + 1000mg de Metformina clorhidrato

Forma farmacéutica: Tabletas recubiertas

Indicaciones: Jardiance duo® está indicado como tratamiento complementario de un régimen de dieta y ejercicio físico para mejorar el control glucémico en pacientes adultos con diabetes mellitus tipo 2 - en los que no se logra un control adecuado con metformina - en los que no se logra un control adecuado con metformina en combinación con otros hipoglucemiantes, incluida la insulina - que ya están recibiendo tratamiento con empagliflozina y metformina coadministradas como comprimidos con cada fármaco por separado

Contraindicaciones:

- Hipersensibilidad a los principios activos empagliflozina y/o metformina, o a cualquiera de los excipientes
- Cetoacidosis diabética
- Precoma diabético - insuficiencia renal o disfunción renal (depuración de creatinina < 60 ml/min)
- Cuadros agudos con el potencial de alterar la función renal, como ser: deshidratación, infección severa, shock, administración intravascular de medios de contraste yodados -afección aguda o crónica que podría provocar hipoxia de

tejidos, como ser: insuficiencia cardíaca o respiratoria, infarto de miocardio reciente, shock precauciones: acidosis láctica: la acidosis láctica es una complicación metabólica muy rara, pero seria (con elevada tasa de mortalidad si no se trata rápidamente) que puede producirse como consecuencia de la acumulación de clorhidrato de metformina. Los casos de acidosis láctica informados en pacientes tratados con clorhidrato de metformina se han producido principalmente en pacientes diabéticos con un grado importante de insuficiencia renal. La incidencia de acidosis láctica puede, y debe, reducirse tomando en consideración también otros factores de riesgo asociados, como un control deficiente de la diabetes, cetosis, ayuno prolongado, ingesta excesiva de alcohol, insuficiencia hepática y cualquier trastorno asociado con hipoxia. Diagnóstico: el riesgo de acidosis láctica debe ser tomado en consideración en el caso de observarse signos inespecíficos tales como calambres musculares en combinación con trastornos digestivos como dolor abdominal y astenia severa. La acidosis láctica se caracteriza por una disnea acidótica, dolor abdominal e hipotermia, seguidos de coma. Los parámetros diagnósticos de laboratorio son descenso de los valores de pH sanguíneo, niveles plasmáticos de lactato superiores a 5 mmol/l y aumento del anión gap y del cociente lactato/piruvato. Ante una sospecha de acidosis metabólica, debe suspenderse el tratamiento y debe procederse a la hospitalización sin demora del paciente. Función renal: dado que el clorhidrato de metformina es excretado por los riñones, es necesario determinar los niveles de creatinina sérica antes de iniciar el tratamiento, y posteriormente a intervalos regulares durante el mismo:

- Como mínimo una vez al año en los pacientes con función renal normal
- Como mínimo entre dos y cuatro veces al año en los pacientes con valores de creatinina sérica ubicados en el límite superior del rango normal y en los pacientes de edad avanzada el deterioro de la función renal en los pacientes de edad avanzada es frecuente y asintomático. Debe tenerse especial precaución en los casos en que podría producirse un deterioro de la función renal, por ejemplo, al iniciar un tratamiento antihipertensivo o un tratamiento diurético, y al iniciar una terapia con un antiinflamatorio no esteroide. Pacientes de edad avanzada: los pacientes de 75 años de edad o más pueden tener un riesgo incrementado de depleción de volumen; por lo tanto, jardiance duo debe prescribirse con precaución en estos pacientes. La experiencia terapéutica en pacientes de 85 años de edad o más es limitada. No se recomienda el inicio del tratamiento en dicha población. En vista de que la metformina se excreta por vía renal, y los pacientes de edad avanzada tienen una tendencia hacia un deterioro de la función renal, debe efectuarse un control periódico de la función renal en los pacientes de edad avanzada que reciban tratamiento con jardiance duo. Uso en pacientes con riesgo de depleción de volumen: sobre la base del modo de acción de los inhibidores de la SGLT-2, la diuresis osmótica que acompaña a la glucosuria terapéutica puede conducir a un ligero descenso de la presión arterial. Por lo

tanto, debe tenerse precaución en los pacientes en los cuales un descenso en la presión arterial inducido por la empagliflozina podría suponer un riesgo, como ser pacientes con enfermedad cardiovascular conocida, pacientes en tratamiento con antihipertensivos con antecedentes de hipotensión o pacientes de 75 años de edad o más. En el caso de patologías que pueden conducir a una pérdida de líquidos (p. Ej., enfermedad gastrointestinal), se recomienda un monitoreo cuidadoso del estado de volumen (p. Ej., examen físico, mediciones de presión arterial, pruebas de laboratorio, incluyendo nivel de hematocrito) y de los electrolitos en los pacientes que reciben empagliflozina. Debe considerarse la interrupción temporaria del tratamiento hasta que se corrija la pérdida de líquidos.

Infecciones de las vías urinarias: la frecuencia general de infecciones de las vías urinarias informada como un evento adverso fue más alta en los pacientes tratados con empagliflozina 10 mg más metformina en comparación con la observada en el caso de los pacientes tratados con placebo más metformina o empagliflozina 25 mg más metformina. Las infecciones de las vías urinarias complicadas (p. Ej., pielonefritis o urosepticemia) se produjeron con una frecuencia similar en los pacientes tratados con empagliflozina en comparación con aquellos que recibieron placebo. No obstante ello, debe considerarse la interrupción temporaria del tratamiento en los pacientes con infecciones complicadas de las vías urinarias.

Administración de un medio de contraste yodado: dado que la administración intravascular de materiales de contraste yodados en los estudios radiológicos puede conducir a una insuficiencia renal, el tratamiento debe suspenderse con anterioridad a estas pruebas, o al momento de su realización, y deben dejarse transcurrir 48 horas antes de reanudarlo, únicamente después de que se haya reevaluado la función normal y se haya comprobado que la misma es normal.

Cirugía: debido al componente metformina de este producto, jardiance duo debe suspenderse 48 horas antes de la realización de una cirugía programada con anestesia general, raquídea o peridural. El tratamiento podrá reiniciarse luego de que haya transcurrido un mínimo de 48 horas desde la cirugía o la reanudación de la alimentación por boca, y únicamente tras haber constatado que la función renal sea normal.

Advertencias: generalidades: jardiance duo no debe utilizarse en pacientes con diabetes tipo 1.

Embarazo: los datos que existen sobre el uso de jardiance duo o de sus componentes individuales en mujeres embarazadas son limitados. Los estudios preclínicos realizados con empagliflozina sola no indican efectos nocivos directos ni indirectos en lo que se refiere a la toxicidad para la reproducción. Los estudios en animales efectuados con la combinación de empagliflozina y metformina o con metformina sola han indicado toxicidad reproductiva para el caso de las dosis altas de metformina únicamente. Como medida precautoria, se recomienda evitar el uso de jardiance duo durante el embarazo a menos que sea claramente necesario.

Lactancia: la metformina se excreta en la leche materna en los seres humanos. No se observó ningún efecto adverso en los neonatos/lactantes alimentados con leche materna. Se desconoce si la empagliflozina se excreta en la leche humana.

Los datos preclínicos disponibles obtenidos en animales han indicado la excreción de empagliflozina en la leche. No se puede excluir la posibilidad de un riesgo para los neonatos/lactantes humanos. Se recomienda interrumpir la lactancia durante el tratamiento con jardiance duo. Fertilidad: no se han llevado a cabo estudios sobre el efecto de jardiance duo o sus componentes individuales sobre la fertilidad en los seres humanos los estudios en animales efectuados con los componentes individuales no indican efectos nocivos directos ni indirectos en lo que a la fertilidad se refiere.

El interesado presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta a los Autos No. 2017014600, 2017014601, 2017014602, 2017014603 emitidos mediante Acta No. 03 de 2017, numeral 3.1.2.3 con el fin de continuar con el proceso de aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- Modificación de indicaciones.
- Modificación de Contraindicaciones, precauciones y advertencias.
- Inserto versión 20170424-CV
- Información para prescribir versión 0289-10 del 24 de abril de 2017

Nuevas indicaciones:

Jardiance Duo® está indicado como tratamiento complementario a un régimen de dieta y ejercicio físico para mejorar el control glucémico en pacientes adultos con diabetes mellitus tipo 2:

- Cuando el tratamiento con empagliflozina y metformina resulta adecuado
- En los que no se logra un control adecuado con metformina o empagliflozina solas
- En los que no se logra un control adecuado con empagliflozina o metformina en combinación con otros hipoglucemiantes, incluida la insulina
- Que ya están recibiendo tratamiento con empagliflozina y metformina coadministradas como comprimidos con cada fármaco por separado

La empagliflozina está indicada en adultos con diabetes mellitus tipo 2 y enfermedad cardiovascular establecida para reducir el riesgo de muerte cardiovascular.

Para evitar la muerte cardiovascular, la empagliflozina debe acompañarse de otras medidas que reduzcan el riesgo cardiovascular, siguiendo el tratamiento protocolar actual.

Nuevas contraindicaciones, precauciones y advertencias:

Contraindicaciones:

- Hipersensibilidad a los principios activos empagliflozina y/o metformina, o a cualquiera de los excipientes.
- Cualquier tipo de acidosis metabólica aguda (como acidosis láctica, cetoacidosis diabética)
- Precoma diabético
- Insuficiencia renal grave ($\text{CrCl} < 30 \text{ ml/min}$ o $\text{TFGe} < 30 \text{ ml/min/1,73m}^2$), debido al componente metformina.
- Cuadros agudos con el potencial de alterar la función renal, como: deshidratación, infección grave, shock, administración intravascular de medios de contraste yodados.
- Afección que pueda provocar hipoxia tisular (especialmente afección aguda o empeoramiento de afección crónica), como: insuficiencia cardíaca descompensada, insuficiencia respiratoria, infarto de miocardio reciente, shock
- Insuficiencia hepática, intoxicación alcohólica aguda, alcoholismo.

Precauciones y advertencias:

Generalidades

Jardiance Duo no debe utilizarse en pacientes con diabetes tipo 1.

Cetoacidosis diabética

Se han informado casos de cetoacidosis diabética (CAD), una afección seria potencialmente mortal que requiere hospitalización urgente, en pacientes tratados con empagliflozina, incluidos casos mortales. En varios de los casos informados, la afección se presentó de manera atípica con un aumento apenas moderado de los valores de glucosa en sangre, por debajo de 14 mmol/l (250 mg/dl).

Debe considerarse el riesgo de cetoacidosis diabética en caso de síntomas inespecíficos, tales como náuseas, vómitos, anorexia, dolor abdominal, sed excesiva, dificultad para respirar, confusión, fatiga inusual o somnolencia.

Si se presentan estos síntomas, se debe evaluar de inmediato a los pacientes para descartar la presencia de cetoacidosis, independientemente del nivel de glucosa en sangre. En caso de sospecha de cetoacidosis, se debe interrumpir el uso de Jardiance Duo, evaluar al paciente e iniciar el tratamiento de inmediato.

Los pacientes que pueden presentar mayor riesgo de padecer cetoacidosis mientras toman Jardiance Duo son aquellos que siguen una dieta muy baja en carbohidratos (dado que la combinación puede incrementar más la producción de

cuerpos cetónicos), pacientes con una enfermedad aguda, trastornos pancreáticos que sugieren una deficiencia de insulina (p. ej., diabetes tipo 1, antecedentes de pancreatitis o una cirugía pancreática), reducción de las dosis de insulina (incluida la falla de la bomba de insulina), consumo excesivo de alcohol, deshidratación grave, y pacientes con antecedentes de cetoacidosis. Jardiance Duo se debe usar con precaución en estos pacientes. Se debe tener precaución al reducir la dosis de insulina. En los pacientes tratados con Jardiance Duo, considere un monitoreo en busca de cetoacidosis y la interrupción temporal de Jardiance Duo en situaciones clínicas que se sabe predisponen a la enfermedad (p. ej., un ayuno prolongado debido a una enfermedad aguda o una cirugía).

Acidosis láctica

La acidosis láctica, una complicación metabólica muy rara, pero seria, se produce con mayor frecuencia durante el empeoramiento agudo de la función renal, en caso de enfermedad cardiorrespiratoria o septicemia. La acumulación de metformina se produce durante el empeoramiento agudo de la función renal e incrementa el riesgo de acidosis láctica.

En caso de deshidratación (diarrea o vómitos intensos, fiebre o reducción de la ingesta de líquidos), la metformina se debe interrumpir de forma temporal y se recomienda contactar a un profesional sanitario.

El uso de medicamentos que puedan alterar de manera aguda la función renal (como antihipertensivos, diuréticos y AINEs) se debe iniciar con precaución en los pacientes tratados con metformina.

Otros factores de riesgo para la acidosis láctica son la ingesta excesiva de alcohol, la insuficiencia hepática, la diabetes mal controlada, la cetosis, el ayuno prolongado y cualquier trastorno asociado con hipoxia, así como el uso concomitante de medicamentos que puedan causar acidosis láctica.

Se debe informar a los pacientes y/o a las personas que los cuidan acerca del riesgo de acidosis láctica. La acidosis láctica se caracteriza por disnea acidótica, dolor abdominal, calambres musculares, astenia e hipotermia, seguidos de coma. En caso de que se sospeche de la presencia de síntomas, el paciente debe dejar de tomar metformina y buscar atención médica inmediata.

Los parámetros diagnósticos de laboratorio son descenso de los valores de pH sanguíneo (<7,35), aumento de los niveles plasmáticos de lactato (>5 mmol/l) y aumento del anión gap y del cociente lactato/piruvato.

Administración de un medio de contraste yodado

La administración intravascular de medios de contraste yodados puede provocar nefropatía inducida por el contraste, que puede ocasionar la acumulación de metformina y puede aumentar el riesgo de acidosis láctica. La administración de metformina se debe interrumpir con anterioridad al procedimiento de diagnóstico por imágenes, o al momento de su realización, y deben dejarse transcurrir como mínimo 48 horas antes de reanudarlo, siempre que se haya reevaluado la función renal y comprobado que es estable.

Función renal

Debido al mecanismo de acción, la eficacia de la empagliflozina depende de la función renal.

Se debe evaluar la TFG antes de iniciar el tratamiento y periódicamente a partir de entonces. Jardiance Duo está contraindicado en pacientes con TFG <30 ml/min y se debe interrumpir de forma temporal en presencia de trastornos que alteren la función renal.

Función cardíaca

Los pacientes con insuficiencia cardíaca tienen un mayor riesgo de padecer hipoxia e insuficiencia renal. En pacientes con insuficiencia cardíaca crónica estable, puede utilizarse Jardiance Duo con un control periódico de la función cardíaca y la función renal.

En pacientes con insuficiencia cardíaca inestable y aguda, el uso de Jardiance Duo está contraindicado debido al componente de la metformina.

Pacientes de edad avanzada

Los pacientes de 75 años de edad o más pueden tener un riesgo incrementado de depleción de volumen, por lo tanto, Jardiance Duo debe prescribirse con precaución en estos pacientes. La experiencia terapéutica en pacientes de 85 años de edad o más es limitada. No se recomienda el inicio del tratamiento en dicha población.

En vista de que la metformina se excreta por vía renal y los pacientes de edad avanzada tienen una tendencia hacia un deterioro de la función renal, debe efectuarse un control periódico de la función renal en los pacientes de edad avanzada que reciban tratamiento con Jardiance Duo.

Uso en pacientes con riesgo de depleción de volumen

Sobre la base del modo de acción de los inhibidores del SGLT-2, la diuresis osmótica que acompaña a la glucosuria terapéutica puede conducir a un ligero descenso de la presión arterial. Por lo tanto, debe tenerse precaución en los pacientes en los cuales un descenso en la presión arterial inducido por la

empagliflozina podría suponer un riesgo, tal como pacientes con enfermedad cardiovascular conocida, pacientes en tratamiento con antihipertensivos con antecedentes de hipotensión o pacientes de 75 años de edad o más.

En el caso de patologías que pueden conducir a una pérdida de líquidos (p. ej., enfermedad gastrointestinal), se recomienda un monitoreo cuidadoso del estado de volumen (p. ej., examen físico, mediciones de presión arterial, pruebas de laboratorio, incluyendo nivel de hematocrito) y de los electrolitos en los pacientes que reciben empagliflozina. Debe considerarse la interrupción temporal del tratamiento con Jardiance Duo hasta que se corrija la pérdida de líquidos.

Infecciones de las vías urinarias

En los estudios combinados, doble ciego, comparativos con placebo, de 18 a 24 semanas de duración, la frecuencia general de infecciones de las vías urinarias informada como un evento adverso fue más alta en los pacientes tratados con empagliflozina 10 mg más metformina en comparación con la observada en el caso de los pacientes tratados con placebo más metformina o empagliflozina 25 mg más metformina.

Las infecciones complicadas de las vías urinarias (incluidas las infecciones serias de las vías urinarias, pielonefritis o urosepsis) se produjeron con una frecuencia similar en los pacientes tratados con empagliflozina en comparación con aquellos que recibieron placebo. Sin embargo, debe considerarse la interrupción temporal del tratamiento en los pacientes con infecciones complicadas de las vías urinarias.

Cirugía

Jardiance Duo debe interrumpirse en el momento de la realización de una cirugía con anestesia general, raquídea o epidural. El tratamiento podrá reiniciarse luego de que haya transcurrido un mínimo de 48 horas desde la cirugía o la reanudación de la alimentación oral, y siempre que se haya reevaluado la función renal y comprobado que es estable

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

- Nuevas indicaciones:

Jardiance Duo® está indicado como tratamiento complementario a un régimen de dieta y ejercicio físico para mejorar el control glucémico en pacientes adultos con diabetes mellitus tipo 2:

- En los que no se logra un control adecuado con metformina
- En los que no se logra un control adecuado con metformina en combinación con otros hipoglucemiantes, incluida la insulina
- Que ya están recibiendo tratamiento con empagliflozina y metformina coadministradas como comprimidos con cada fármaco por separado

Para reducir el riesgo de muerte cardiovascular en pacientes adultos con diabetes mellitus tipo 2 y falla cardíaca debe acompañarse de otras medidas que reduzcan el riesgo cardiovascular.

- Nuevas Contraindicaciones:
 - Hipersensibilidad a los principios activos empagliflozina y/o metformina, o a cualquiera de los excipientes.
 - Cualquier tipo de acidosis metabólica aguda (como acidosis láctica, cetoacidosis diabética)
 - Precoma diabético
 - insuficiencia renal o disfunción renal (depuración de creatinina < 60 ml/min)
 - Cuadros agudos con el potencial de alterar la función renal, como: deshidratación, infección grave, shock, administración intravascular de medios de contraste yodados.
 - Afección que pueda provocar hipoxia tisular (especialmente afección aguda o empeoramiento de afección crónica), como: insuficiencia cardíaca descompensada, insuficiencia respiratoria, infarto de miocardio reciente, shock
 - Insuficiencia hepática, intoxicación alcohólica aguda, alcoholismo.
 - En el caso de trastornos hereditarios raros que puedan ser incompatibles con alguno de los excipientes del producto, el uso de este producto está contraindicado
 - Menores de 18 años
- Nuevas Precauciones y advertencias:

Generalidades

Jardiance Duo no debe utilizarse en pacientes con diabetes tipo 1.

Cetoacidosis diabética

Se han informado casos de cetoacidosis diabética (CAD), una afección seria potencialmente mortal que requiere hospitalización urgente, en pacientes

tratados con empagliflozina, incluidos casos mortales. En varios de los casos informados, la afección se presentó de manera atípica con un aumento apenas moderado de los valores de glucosa en sangre, por debajo de 14 mmol/l (250 mg/dl).

Debe considerarse el riesgo de cetoacidosis diabética en caso de síntomas inespecíficos, tales como náuseas, vómitos, anorexia, dolor abdominal, sed excesiva, dificultad para respirar, confusión, fatiga inusual o somnolencia.

Si se presentan estos síntomas, se debe evaluar de inmediato a los pacientes para descartar la presencia de cetoacidosis, independientemente del nivel de glucosa en sangre. En caso de sospecha de cetoacidosis, se debe interrumpir el uso de Jardiance Duo, evaluar al paciente e iniciar el tratamiento de inmediato.

Los pacientes que pueden presentar mayor riesgo de padecer cetoacidosis mientras toman Jardiance Duo son aquellos que siguen una dieta muy baja en carbohidratos (dado que la combinación puede incrementar más la producción de cuerpos cetónicos), pacientes con una enfermedad aguda, trastornos pancreáticos que sugieren una deficiencia de insulina (p. ej., diabetes tipo 1, antecedentes de pancreatitis o una cirugía pancreática), reducción de las dosis de insulina (incluida la falla de la bomba de insulina), consumo excesivo de alcohol, deshidratación grave, y pacientes con antecedentes de cetoacidosis. Jardiance Duo se debe usar con precaución en estos pacientes. Se debe tener precaución al reducir la dosis de insulina. En los pacientes tratados con Jardiance Duo, considere un monitoreo en busca de cetoacidosis y la interrupción temporal de Jardiance Duo en situaciones clínicas que se sabe predisponen a la enfermedad (p. ej., un ayuno prolongado debido a una enfermedad aguda o una cirugía).

Acidosis láctica

La acidosis láctica, una complicación metabólica muy rara, pero seria, se produce con mayor frecuencia durante el empeoramiento agudo de la función renal, en caso de enfermedad cardiorrespiratoria o septicemia. La acumulación de metformina se produce durante el empeoramiento agudo de la función renal e incrementa el riesgo de acidosis láctica.

En caso de deshidratación (diarrea o vómitos intensos, fiebre o reducción de la ingesta de líquidos), la metformina se debe interrumpir de forma temporal y se recomienda contactar a un profesional sanitario.

El uso de medicamentos que puedan alterar de manera aguda la función renal (como antihipertensivos, diuréticos y AINEs) se debe iniciar con precaución en los pacientes tratados con metformina.

Otros factores de riesgo para la acidosis láctica son la ingesta excesiva de alcohol, la insuficiencia hepática, la diabetes mal controlada, la cetosis, el ayuno prolongado y cualquier trastorno asociado con hipoxia, así como el uso concomitante de medicamentos que puedan causar acidosis láctica.

Se debe informar a los pacientes y/o a las personas que los cuidan acerca del riesgo de acidosis láctica. La acidosis láctica se caracteriza por disnea acidótica, dolor abdominal, calambres musculares, astenia e hipotermia, seguidos de coma. En caso de que se sospeche de la presencia de síntomas, el paciente debe dejar de tomar metformina y buscar atención médica inmediata.

Los parámetros diagnósticos de laboratorio son descenso de los valores de pH sanguíneo ($<7,35$), aumento de los niveles plasmáticos de lactato (>5 mmol/l) y aumento del anión gap y del cociente lactato/piruvato.

Administración de un medio de contraste yodado

La administración intravascular de medios de contraste yodados puede provocar nefropatía inducida por el contraste, que puede ocasionar la acumulación de metformina y puede aumentar el riesgo de acidosis láctica. La administración de metformina se debe interrumpir con anterioridad al procedimiento de diagnóstico por imágenes, o al momento de su realización, y deben dejarse transcurrir como mínimo 48 horas antes de reanudarlo, siempre que se haya reevaluado la función renal y comprobado que es estable.

Función renal

Debido al mecanismo de acción, la eficacia de la empagliflozina depende de la función renal.

Se debe evaluar la TFG antes de iniciar el tratamiento y periódicamente a partir de entonces. Jardiance Duo está contraindicado en pacientes con TFG <30 ml/min y se debe interrumpir de forma temporal en presencia de trastornos que alteren la función renal.

Función cardíaca

Los pacientes con insuficiencia cardíaca tienen un mayor riesgo de padecer hipoxia e insuficiencia renal. En pacientes con insuficiencia cardíaca crónica estable, puede utilizarse Jardiance Duo con un control periódico de la función cardíaca y la función renal.

En pacientes con insuficiencia cardíaca inestable y aguda, el uso de Jardiance Duo está contraindicado debido al componente de la metformina.

Pacientes de edad avanzada

Los pacientes de 75 años de edad o más pueden tener un riesgo incrementado de depleción de volumen, por lo tanto, Jardiance Duo debe prescribirse con precaución en estos pacientes. La experiencia terapéutica en pacientes de 85 años de edad o más es limitada. No se recomienda el inicio del tratamiento en dicha población.

En vista de que la metformina se excreta por vía renal y los pacientes de edad avanzada tienen una tendencia hacia un deterioro de la función renal, debe efectuarse un control periódico de la función renal en los pacientes de edad avanzada que reciban tratamiento con Jardiance Duo.

Uso en pacientes con riesgo de depleción de volumen

Sobre la base del modo de acción de los inhibidores del SGLT-2, la diuresis osmótica que acompaña a la glucosuria terapéutica puede conducir a un ligero descenso de la presión arterial. Por lo tanto, debe tenerse precaución en los pacientes en los cuales un descenso en la presión arterial inducido por la empagliflozina podría suponer un riesgo, tal como pacientes con enfermedad cardiovascular conocida, pacientes en tratamiento con antihipertensivos con antecedentes de hipotensión o pacientes de 75 años de edad o más.

En el caso de patologías que pueden conducir a una pérdida de líquidos (p. ej., enfermedad gastrointestinal), se recomienda un monitoreo cuidadoso del estado de volumen (p. ej., examen físico, mediciones de presión arterial, pruebas de laboratorio, incluyendo nivel de hematocrito) y de los electrolitos en los pacientes que reciben empagliflozina. Debe considerarse la interrupción temporal del tratamiento con Jardiance Duo hasta que se corrija la pérdida de líquidos.

Infecciones de las vías urinarias

En los estudios combinados, doble ciego, comparativos con placebo, de 18 a 24 semanas de duración, la frecuencia general de infecciones de las vías urinarias informada como un evento adverso fue más alta en los pacientes tratados con empagliflozina 10 mg más metformina en comparación con la

observada en el caso de los pacientes tratados con placebo más metformina o empagliflozina 25 mg más metformina.

Las infecciones complicadas de las vías urinarias (incluidas las infecciones serias de las vías urinarias, pielonefritis o urosepsis) se produjeron con una frecuencia similar en los pacientes tratados con empagliflozina en comparación con aquellos que recibieron placebo. Sin embargo, debe considerarse la interrupción temporal del tratamiento en los pacientes con infecciones complicadas de las vías urinarias.

Cirugía

Jardiance Duo debe interrumpirse en el momento de la realización de una cirugía con anestesia general, raquídea o epidural. El tratamiento podrá reiniciarse luego de que haya transcurrido un mínimo de 48 horas desde la cirugía o la reanudación de la alimentación oral, y siempre que se haya reevaluado la función renal y comprobado que es estable

Posibilidad de riesgo de amputación no traumática de miembros inferiores

Por último, la Sala recomienda negar el inserto y la información para prescribir.

3.1.2.8 ZYPREXA® 5 mg TABLETAS RECUBIERTAS ZYPREXA® 10 mg TABLETAS RECUBIERTAS

Expediente : 210773/ 210771
Radicado : 2017056876 / 2017183474 / 2017056877 / 2017183470
Fecha : 14/12/2017
Interesado : Eli Lilly Interamérica Inc.

Composición:

- Cada Tableta Recubierta contiene 5mg de Olanzapina
- Cada Tableta Recubierta contiene 10mg de Olanzapina

Forma Farmacéutica: Tableta Recubierta

Indicaciones:

Medicamento antipsicótico, alternativo para el tratamiento de la esquizofrenia. Para el tratamiento alternativo de pacientes con manía bipolar, que no han respondido a la terapéutica tradicional.

Contraindicaciones:

- Hipersensibilidad al medicamento.
- Contraindicado en pacientes con riesgo conocido de glaucoma de ángulo estrecho, hipertrofia prostática o íleo paralítico, insuficiencia cardíaca congestiva. Debe tenerse precaución en pacientes con ALT elevada y/o AST en pacientes con signos y síntomas de deterioro hepático y para aquellos tratados con medicamentos potencialmente hepatotóxicos.
- Precaución con pacientes con recuentos bajos de leucocitos y/o neutrófilos por cualquier causa, en pacientes con una historia de depresión de la médula ósea o toxicidad inducida por el medicamento con la ocurrencia de fiebre alta inexplicable sin manifestaciones clínicas adicionales de síndrome maligno neuroléptico el medicamento debe ser discontinuado.
- El medicamento debe usarse cautelosamente en pacientes que tienen una historia de convulsiones o presentan condiciones asociadas con convulsiones.
- El riesgo de disquinesia tardía aumenta con la exposición a largo plazo y por lo tanto si aparecen los signos y síntomas de disquinesia tardía se debe reducir la dosis o discontinuar el medicamento.
- Para los efectos primarios de la olanzapina sobre el SNC debe tenerse precaución cuando es administrado en combinación con otros medicamentos centralmente activos y alcohol.
- Puede antagonizar los efectos de agonistas directos o indirectos de la dopamina. es recomendable que la presión arterial sea medida periódicamente en pacientes mayores de 65 años.
- Debe tenerse precaución cuando es administrada con medicamentos que aumentan el intervalo QTC especialmente en el anciano.
- Embarazo, lactancia.
- Deben enviar reportes periódicos cada seis meses de verificación de eficacia y seguridad a largo plazo y reacciones adversas.

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta a los Autos No. 2017010933 y 2017010934 emitidos mediante Acta No. 14 de 2017, numeral 3.1.9.6, con el fin de continuar con el proceso de aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- Modificación de Posología
- Modificación de Indicaciones
- Modificación de Contraindicaciones, Precauciones y Advertencias
- Modificación de Reacciones Adversas

- Aprobación del Inserto e Información Para Prescribir Versión CDS27ENE16 PTC v1.1 (13Dic2017)

Nueva dosificación:

Posología y modo de administración

Adultos

Esquizofrenia: La dosis inicial recomendada de olanzapina es de 10 mg/día.

Episodio maníaco: La dosis inicial es de 15 mg como dosis única diaria en monoterapia o de 10 mg/día en el tratamiento de combinación.

Prevención de la recaída en el trastorno bipolar: La dosis de inicio recomendada es de 10 mg/día.

En pacientes que hayan estado tomando olanzapina para el tratamiento del episodio maníaco, debe mantenerse la misma dosis para prevenir las recaídas. Si se presenta un nuevo episodio maníaco, mixto o depresivo, se debe continuar con el tratamiento con olanzapina (con la dosis óptima según sea necesario), junto con una terapia complementaria para tratar los síntomas del estado de ánimo, según criterio clínico.

Durante el tratamiento de la esquizofrenia, del episodio maníaco y de la prevención de recaídas en el trastorno bipolar, la dosis diaria puede ajustarse posteriormente, dentro del rango de 5 a 20 mg al día en función del estado clínico del paciente. Sólo sería aconsejable la administración de una dosis mayor que la dosis de inicio recomendada tras llevar a cabo una evaluación clínica adecuada del paciente y administrando la dosis a intervalos que no deben ser menores de 24 horas.

Olanzapina puede administrarse con o sin comidas ya que los alimentos no modifican su absorción.

Para interrumpir el tratamiento con olanzapina, se debe considerar una disminución gradual de la dosis.

Vía de Administración: ORAL. Poblaciones especiales Edad avanzada

Aunque de forma general no se recomienda la administración de una dosis inicial inferior (5 mg/día), esta reducción de la dosis debe considerarse en el tratamiento de pacientes de 65 años o mayores cuando los factores clínicos lo requieran.

Insuficiencia renal y/o hepática

En estos pacientes debe considerarse la utilización de dosis iniciales inferiores (5 mg). En casos de insuficiencia hepática moderada (cirrosis, insuficiencia clase A o B de la escala Child-Pugh), la dosis inicial debe ser de 5 mg y sólo incrementarse con precaución.

Fumadores

Por lo general, en los no fumadores no es necesario modificar la dosis inicial ni el nivel de dosificación en comparación con los fumadores. El tabaquismo puede inducir el metabolismo de olanzapina. Se recomienda hacer seguimiento clínico y si fuera necesario se puede considerar un aumento de la dosis de olanzapina.

Cuando esté presente más de un factor que pueda desencadenar un enlentecimiento del metabolismo (género femenino, edad geriátrica, ausencia de hábito tabáquico), se debe considerar la disminución de la dosis de inicio. El escalado de la dosis, si está indicado, debe hacerse con prudencia en estos pacientes. Población pediátrica La olanzapina no está recomendada para uso en niños y adolescentes menores de 18 años debido a la ausencia de datos sobre seguridad y eficacia. Se ha notificado un mayor aumento de peso, de alteraciones en los niveles de lípidos y de prolactina en ensayos clínicos a corto plazo en adolescentes que en los ensayos realizados en adultos

Nuevas indicaciones:

Adultos:

La olanzapina está indicada en el tratamiento de la esquizofrenia.

La olanzapina es efectiva en el mantenimiento de la mejoría clínica durante la terapia de continuación en los pacientes que muestran una respuesta inicial al tratamiento.

La olanzapina está indicada en el tratamiento del episodio maníaco de moderado a grave.

La olanzapina está indicada en la prevención de las recaídas en pacientes que presentan trastorno bipolar que hayan respondido al tratamiento con olanzapina durante el episodio maníaco

Nuevas contraindicaciones:

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.

Pacientes con riesgo conocido de glaucoma de ángulo estrecho

Advertencias y precauciones especiales de uso

Durante el tratamiento antipsicótico, la mejoría clínica del paciente se puede producir a los pocos días o tardar algunas semanas. Se debe monitorizar cuidadosamente a los pacientes durante este periodo.

Psicosis y/o trastornos del comportamiento asociados a demencia

La olanzapina no está recomendada para su uso en pacientes con psicosis y/o trastornos del comportamiento asociados a demencia debido a un aumento de la mortalidad y del riesgo de accidente cerebrovascular. En ensayos clínicos

controlados con placebo (de 6 a 12 semanas de duración) en pacientes de edad avanzada (edad media 78 años) con psicosis y/o trastornos del comportamiento asociados a demencia, se incrementó en dos veces la incidencia de muerte en los pacientes tratados con olanzapina comparados con los pacientes tratados con placebo (3,5% vs 1,5% respectivamente).

La mayor incidencia de muerte no se relacionó con la dosis de olanzapina (dosis media diaria de 4,4 mg) o con la duración del tratamiento. Los factores de riesgo que pueden predisponer a esta población de pacientes a un aumento de la mortalidad incluyen, edad >65 años, disfagia, sedación, malnutrición y deshidratación, enfermedades pulmonares (p.ej. neumonía con o sin aspiración) o uso concomitante de benzodiazepinas. Sin embargo la incidencia de muerte fue mayor en los pacientes tratados con olanzapina que en los pacientes tratados con placebo independientemente de estos factores de riesgo.

En los mismos ensayos clínicos, se notificaron acontecimientos adversos cerebrovasculares (p.ej. ictus, isquemia cerebral transitoria), algunos de ellos de desenlace mortal. En los pacientes tratados con olanzapina se incrementó en tres veces el número de acontecimientos adversos cerebrovasculares comparado con los pacientes tratados con placebo (1,3% vs 0,4% respectivamente). Todos los pacientes tratados con olanzapina y placebo que experimentaron un accidente cerebrovascular, como acontecimiento adverso, tenían factores de riesgo pre-existentes. Se identificaron, la edad (mayor de 75 años) y la demencia de tipo vascular/mixta como factores de riesgo para la aparición de acontecimientos adversos cerebrovasculares en asociación con el tratamiento con olanzapina. La eficacia de olanzapina no fue establecida en estos ensayos.

Enfermedad de Parkinson

No se recomienda el uso de olanzapina para el tratamiento de la psicosis inducida por agonistas dopaminérgicos usados en pacientes con enfermedad de Parkinson. En los ensayos clínicos, se han notificado de forma muy frecuente casos de empeoramiento de la sintomatología parkinsoniana y alucinaciones, y con mayor frecuencia que con placebo, y se observó que olanzapina no fue más efectiva que placebo en el tratamiento de los síntomas psicóticos. En estos ensayos clínicos, se requirió la previa estabilización de los pacientes con la menor dosis efectiva de antiparkinsoniano (agonista dopaminérgico) y continuar con la misma dosis y con el mismo medicamento antiparkinsoniano a lo largo del estudio. Se comenzó con una dosis de olanzapina de 2,5 mg/día y se valoró el aumento hasta un máximo de 15 mg/día a juicio del investigador.

Síndrome Neuroléptico Maligno (SNM)

El SNM es un trastorno que puede suponer riesgo vital, que se asocia con medicamentos antipsicóticos. En raras ocasiones se han notificado casos de SNM asociados al tratamiento con olanzapina. Las manifestaciones clínicas del SNM

comprenden hipertermia, rigidez muscular, alteraciones de conciencia y signos de inestabilidad del sistema nervioso autónomo (pulso o presión sanguínea irregular, taquicardia, diaforesis y trastornos del ritmo cardíaco). Entre los signos adicionales se observa un incremento en la creatinfosfoquinasa, mioglobulinuria (rabdomiolisis) e insuficiencia renal aguda. Si un paciente desarrolla signos y síntomas indicativos de SNM o presenta fiebre alta inexplicable sin manifestaciones clínicas adicionales de SNM, se deben suspender todos los medicamentos antipsicóticos, incluida la olanzapina.

Hiperglucemia y diabetes

De manera poco frecuente se han notificado casos de hiperglucemia y/o aparición o exacerbación de diabetes ocasionalmente asociada a cetoacidosis o coma, con algún desenlace mortal. En algunos casos se ha notificado un aumento previo de peso, lo que puede ser un factor de predisposición. Es aconsejable realizar un seguimiento clínico apropiado de acuerdo con las guías clínicas de antipsicóticos utilizadas, por ejemplo medición de la glucemia basal, a las 12 semanas de comenzar el tratamiento con olanzapina y después anualmente. Los pacientes tratados con cualquier medicamento antipsicótico, incluido Zyprexa®, deben ser controlados por si presentan algún signo o síntoma de hiperglucemia (tales como polidipsia, poliuria, polifagia y debilidad). Y los pacientes con diabetes mellitus o que presenten factores de riesgo de desarrollar diabetes mellitus deben ser vigilados regularmente por si empeora el control de la glucemia. Se debe controlar el peso de forma regular, por ejemplo, basal, a las 4, 8 y 12 semanas después de haber comenzado el tratamiento con olanzapina y después trimestralmente.

Alteraciones lipídicas

Se han observado alteraciones lipídicas no deseadas en pacientes tratados con olanzapina en ensayos clínicos controlados con placebo. Estas alteraciones lipídicas deberían ser controladas de forma adecuada desde un punto de vista clínico, especialmente en pacientes con dislipidemias y en aquellos que presentan factores de riesgo para el desarrollo de alteraciones lipídicas. A los pacientes tratados con cualquier medicamento antipsicótico, incluido Zyprexa®, se les debe hacer un control regular de los niveles de lípidos, de acuerdo con las guías clínicas de antipsicóticos utilizadas, por ejemplo, basal, a las 12 semanas de haber comenzado el tratamiento con olanzapina y después cada 5 años.

Actividad anticolinérgica

Aunque la olanzapina ha mostrado una actividad anticolinérgica in vitro, la experiencia durante los ensayos clínicos ha mostrado una baja incidencia de efectos relacionados. Sin embargo, ya que la experiencia clínica con olanzapina en pacientes con enfermedades concomitantes es limitada, se recomienda

precaución cuando se prescriba olanzapina a pacientes que presentan hipertrofia prostática o íleo paralítico y enfermedades relacionadas.

Función hepática

Con frecuencia se ha observado una elevación asintomática y transitoria de las aminotransferasas hepáticas, ALT, AST, especialmente al inicio del tratamiento. Se deben tomar precauciones y establecer un seguimiento en pacientes con ALT y/o AST elevada; en pacientes con signos y síntomas de insuficiencia hepática; en pacientes con condiciones previas asociadas con una reserva funcional hepática limitada y en pacientes que están siendo tratados con medicamentos potencialmente hepatotóxicos. Cuando se diagnostique hepatitis (incluyendo daño hepatocelular, colestásico o mixto) se debe interrumpir el tratamiento con olanzapina.

Neutropenia

Se deben tomar precauciones en pacientes que presentan recuentos bajos de leucocitos y/o neutrófilos por cualquier motivo; en pacientes en tratamiento con medicamentos de los que se conoce que provocan neutropenia; en pacientes con un historial de depresión / toxicidad medular inducida por fármacos; en pacientes con depresión medular causadas por enfermedades concomitantes, radioterapia o quimioterapia y en pacientes con trastornos asociados a hipereosinofilia o con enfermedad mieloproliferativa. Se han notificado con frecuencia casos de neutropenia tras el uso concomitante de olanzapina y valproato.

Discontinuación del tratamiento

Se han notificado en raras ocasiones ($\geq 0,01\%$ y $< 0,1\%$), síntomas agudos tales como sudoración, insomnio, temblor, ansiedad, náuseas o vómitos al interrumpir el tratamiento con olanzapina de forma repentina.

Intervalo QT

En ensayos clínicos las prolongaciones clínicamente significativas del intervalo QTc (corrección de Fridericia del intervalo QT [QTcF] ≥ 500 milisegundos [msec] en cualquier momento posterior a la línea de base en pacientes con una situación basal de QTcF < 500 msec) fueron poco frecuentes (de 0,1% a 1%) en pacientes tratados con olanzapina, sin que existan diferencias significativas en comparación con placebo en lo referente a eventos cardíacos asociados. Sin embargo, se deben tomar precauciones cuando se prescriba olanzapina junto con medicamentos que prolonguen el intervalo QTc, especialmente en pacientes de edad avanzada, en pacientes con síndrome QT congénito prolongado, insuficiencia cardíaca congestiva, hipertrofia cardíaca, hipopotasemia o hipomagnesemia.

Tromboembolismo

Se ha notificado una asociación temporal del tratamiento con olanzapina con tromboembolismo venoso de manera poco frecuente ($\geq 0,1\%$ y $< 1\%$). No se ha establecido una relación causal entre el tratamiento con olanzapina y la aparición de tromboembolismo venoso. Sin embargo, ya que los pacientes con esquizofrenia a menudo presentan factores de riesgo adquiridos de tromboembolismo venoso se deben identificar todos los posibles factores de riesgo asociados a tromboembolismo venoso, por ejemplo, la inmovilización del paciente, y tomar medidas preventivas.

Efectos generales sobre el SNC

Teniendo en cuenta los efectos primarios de la olanzapina sobre el sistema nervioso central, se recomienda prudencia cuando se combine con otros medicamentos de acción central o con alcohol. Debido a que muestra antagonismo dopaminérgico in vitro, la olanzapina puede antagonizar los efectos de los agonistas dopaminérgicos directos e indirectos.

Convulsiones

La olanzapina debe ser administrada con precaución a los enfermos con antecedentes de convulsiones o que están sujetos a factores que puedan bajar el umbral convulsivo. De manera poco frecuente, se han notificado convulsiones en este tipo de pacientes cuando se les trata con olanzapina. En la mayoría de estos casos existían antecedentes de convulsiones o factores de riesgo de convulsiones.

Discinesia tardía

En estudios comparativos de un año de duración o menos, la olanzapina se asoció de forma estadísticamente significativa con una menor incidencia de discinesia relacionada con el tratamiento. Sin embargo, el riesgo de discinesia tardía aumenta con la exposición a largo plazo y, por tanto, si apareciesen signos o síntomas de discinesia tardía en un enfermo tratado con olanzapina, se debe considerar la reducción de la dosis o la suspensión de la medicación. Estos síntomas pueden empeorar temporalmente o incluso aparecer después de la terminación del tratamiento.

Hipotensión postural

Durante los ensayos clínicos de olanzapina en pacientes de edad avanzada se observó hipotensión postural de forma poco frecuente. Se recomienda medir la presión sanguínea de forma periódica en pacientes mayores de 65 años. Muerte súbita de origen cardíaco

En informes post comercialización con olanzapina, se ha notificado el acontecimiento de muerte súbita de origen cardíaco en pacientes que tomaban olanzapina. En un estudio de cohortes observacional retrospectivo el riesgo de una supuesta muerte súbita de origen cardíaco en pacientes tratados con

olanzapina fue aproximadamente el doble que en pacientes que no tomaban antipsicóticos. En el estudio, el riesgo del uso de olanzapina fue comparable al riesgo del uso de antipsicóticos atípicos incluidos en un análisis agrupado.

Población pediátrica

El uso de olanzapina no está indicado para el tratamiento de niños y adolescentes. Ensayos clínicos realizados en niños de edades comprendidas entre los 13 y 17 años han mostrado varias reacciones adversas, incluyendo aumento de peso, cambios en los parámetros metabólicos y elevaciones en los niveles de prolactina.

Lactosa

Los comprimidos de Zyprexa® contienen lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, insuficiencia de lactasa de Lapp (insuficiencia observada en ciertas poblaciones de Laponia) o malabsorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

Síndrome de hipersensibilidad a medicamentos con eosinofilia y síntomas sistémicos

Se ha notificado síndrome de hipersensibilidad a medicamentos con eosinofilia y síntomas sistémicos con la exposición a olanzapina. DRESS puede presentarse con una reacción cutánea (erupción cutánea o dermatitis exfoliativa), eosinofilia, fiebre y/o linfadenopatía con complicaciones sistémicas como hepatitis, nefritis, neumonitis, miocarditis y/o pericarditis. Este síndrome es a veces fatal. Discontinuar la olanzapina si se sospecha del mismo.

Se debe informar a los pacientes que deben buscar atención médica de inmediato al inicio de cualquier signo o síntoma que pueda estar asociado con el DRESS.

Disfunción sexual

Aunque no son muchos los casos reportados de disfunción sexual, se debe informar a los pacientes que, de llegar a presentar algún síntoma, deben informar a su médico tratante.

En Colombia: Su venta debe ser bajo fórmula médica y debe usarse bajo estricta vigilancia médica.

Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

No hay ningún estudio adecuado y bien controlado en mujeres embarazadas. Se debe recomendar a las mujeres que notifiquen a su médico si se encuentran embarazadas o piensan quedarse embarazadas durante el tratamiento con

olanzapina. De cualquier manera, como la experiencia humana es limitada, la olanzapina se debe usar en el embarazo sólo si los beneficios potenciales justifican el riesgo potencial para el feto.

Los recién nacidos expuestos a antipsicóticos (como olanzapina) durante el tercer trimestre de embarazo están en peligro de sufrir reacciones adversas extrapiramidales y/o síndromes de abstinencia que pueden variar en gravedad y duración tras la exposición. Se han notificado casos de síntomas de agitación, hipertonía, hipotonía, temblor, somnolencia, dificultad respiratoria o alteraciones alimenticias. Por consiguiente, se debe vigilar estrechamente a los recién nacidos.

Lactancia

En un estudio en mujeres sanas, durante la lactancia, olanzapina se excretó en la leche materna. La exposición media del lactante en el estado estacionario (mg/kg) se estimó en un 1,8% de la dosis materna de olanzapina (mg/kg). Se debe desaconsejar la lactancia materna a las madres tratadas con olanzapina.

Fertilidad

No se conocen los efectos sobre la fertilidad.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No se han realizado estudios de los efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.

Puesto que olanzapina puede causar somnolencia y mareos, los pacientes deben ser prevenidos sobre el uso de maquinaria y vehículos motorizados.

Nuevas reacciones adversas:

Resumen del perfil de seguridad

Adultos

Las reacciones notificadas más frecuentemente (observadas en $\geq 1\%$ de los pacientes) asociadas al uso de olanzapina en ensayos clínicos fueron somnolencia, aumento de peso, eosinofilia, aumento de los niveles de prolactina, colesterol, glucosa y triglicéridos, glucosuria, aumento del apetito, mareos, acatisia, parkinsonismo, leucopenia, neutropenia, discinesia, hipotensión ortostática, efectos anticolinérgicos, aumentos asintomáticos y transitorios de las aminotransferasas hepáticas, exantema, astenia, cansancio, fiebre, artralgia, aumento de la fosfatasa alcalina, gamma glutamil transferasa alta, ácido úrico alto, creatinfosfoquinasa alta y edema.

Tabla de reacciones adversas

La siguiente tabla recoge las reacciones adversas y las exploraciones complementarias observadas durante la experiencia postcomercialización y en los

ensayos clínicos. Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia. Los intervalos de frecuencia utilizados son: Muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$), muy raras ($< 1/10.000$), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)”

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora considera que la calidad del soporte clínico allegado para el producto de la referencia como agente de primera línea en el tratamiento de la esquizofrenia es débil. Adicionalmente, se llama la atención que en el estudio clínico presentado desertan más del 60% de los pacientes.

Por lo anterior, la Sala ratifica las indicaciones conceptuadas en el Acta No. 14 de 2017, numeral 3.1.9.6.

Finalmente, la Sala recomienda negar el inserto y la información para prescribir dado que no ajusta las indicaciones a las conceptuadas.

**3.1.2.9. VOTRIENT® 200mg
VOTRIENT® 400mg**

Expediente : 20024562 / 20024563
Radicado : 20181035045 / 20181035055
Fecha : 23/02/2018
Interesado : Novartis de Colombia S.A.

Composición:

Cada tableta recubierta contiene 200mg de Pazopanib

Cada tableta recubierta contiene 400mg de Pazopanib

Forma farmacéutica: Tableta recubierta

Indicaciones: Votrient® está indicado como medicamento alternativo en el tratamiento de carcinomas en células renales en estado avanzado y/o metastásico.

Sarcoma de tejidos blandos (STS)

Votrient® está indicado para el tratamiento de pacientes con sarcoma de tejidos blandos avanzado (STS) que han recibido quimioterapia previa.

La población del ensayo de fase III excluyó a pacientes con tumor estromal gastrointestinal (GIST, por sus siglas en inglés) o sts adipocítico.

Contraindicaciones: Votrient está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad a cualquiera de los ingredientes.

Advertencias y precauciones:

Efectos hepáticos:

Se han referido casos de insuficiencia hepática (algunos de ellos mortales) durante el uso de votrient. En los ensayos clínicos con votrient se ha observado un aumento de las aminotransferasas séricas (ALAT, alanina-aminotransferasa; ASAT, aspartato-aminotransferasa) y de la bilirrubina. En la mayoría de los casos se han notificado aumentos aislados de la ALAT y la ASAT sin ningún aumento simultáneo de la fosfatasa alcalina (FAL) ni de la bilirrubina. Los pacientes de más de 60 años pueden correr un mayor riesgo de aumento de la ALAT superior al triple del LSN. Los pacientes portadores del alelo HLA b*57:01 también corren un mayor riesgo de aumento de la ALAT asociado a la administración de votrient. Debe vigilarse la función hepática de todos los sujetos tratados con votrient, independientemente de su genotipo o su edad. La gran mayoría (más del 90%) de todos los aumentos de las aminotransferasas de cualquier grado tuvieron lugar durante las primeras 18 semanas. Los grados se basan en la versión 3 de los criterios terminológicos comunes para los eventos adversos del national cancer institute estadounidense (CTCAE del NCI)

Es preciso vigilar la serología hepática antes de comenzar el tratamiento con votrient y en las semanas 3, 5, 7 y 9. A partir de entonces, el seguimiento se hará en el mes 3 y el mes 4 y siempre que esté clínicamente indicado. El seguimiento periódico debe continuar después del mes 4.

Se indican las siguientes directrices para los pacientes con valores iniciales de la bilirrubina total 1,5 veces el Isn y de la asat y la alat 2 veces el Isn.

Los pacientes con aumentos aislados de la alat de entre 3 veces y 8 veces el Isn pueden seguir recibiendo votrient con un seguimiento semanal de la función hepática hasta que la alat vuelva al grado 1 (según los ctcae del nci) o a los valores iniciales.

Debe interrumpirse el tratamiento con votrient de los pacientes con concentraciones de alat de más de 8 veces el Isn hasta que los valores vuelvan al grado 1 (según los ctcae del nci) o a la situación inicial. Si se considera que los posibles beneficios de reanudar el tratamiento con votrient justifican el riesgo de hepatotoxicidad, podrá reanudarse la administración del medicamento con una

dosis reducida de 400 mg una vez al día y deberán efectuarse pruebas de serología hepática cada semana durante 8 semanas. Si tras reanudar el tratamiento con votrient vuelven a producirse aumentos de la alat superiores al triple del Isn, es necesario suspender el tratamiento de forma permanente.

Si se producen aumentos de la alat superiores al triple del Isn de forma concurrente con aumentos de la bilirrubina superiores al doble del Isn es necesario suspender definitivamente la administración de votrient. Debe hacerse un seguimiento de los pacientes hasta que los valores vuelvan al grado 1 (según los ctcae del nci) o a la situación inicial. El pazopanib es inhibidor de la ugt1a1.

Podría sobrevenir una hiperbilirrubinemia indirecta leve en los pacientes con síndrome de gilbert. Los pacientes que solo padecen una hiperbilirrubinemia indirecta leve, un síndrome de gilbert presunto o confirmado y un aumento superior al triple del Isn deben tratarse siguiendo las recomendaciones descritas para los casos de aumentos aislados de la alat.

El uso simultáneo de votrient y la simvastatina aumenta el riesgo de elevación de la alat y debe hacerse con precaución y con un seguimiento estrecho.

Más allá de recomendar que los pacientes con disfunción hepática leve reciban un tratamiento con 800 mg de votrient una vez al día y de reducir la dosis inicial de los pacientes con disfunción hepática moderada a 200 mg al día, no se ha formulado ninguna otra directriz específica de modificación de la dosis en función de los resultados de las pruebas de serología hepática durante el tratamiento de los pacientes con disfunción hepática preexistente.

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

- Modificación de dosificación.
- Modificación de indicaciones.
- Modificación de precauciones y advertencias.
- Modificación de reacciones adversas.
- Inserto versión 2017-PSB/GLC-0891-s del 18 de agosto de 2017
- Declaración sucinta 2017-PSB/GLC-0891-s del 18 de agosto de 2017

Nueva dosificación:

Posología

Población destinataria general

La dosis recomendada de Votrient es de 800 mg por vía oral una vez al día.

Modificación posológica

La modificación de la dosis, ya sea un aumento o una reducción, debe hacerse en escalones de 200 mg y de forma gradual en función de la tolerabilidad de cada paciente para poder tratar las reacciones adversas. La dosis diaria de Votrient no debe superar los 800 mg.

Poblaciones especiales

Pacientes pediátricos (menores de 18 años)

No se ha establecido ni la seguridad ni la eficacia de Votrient en niños.

Pacientes geriátricos (mayores de 65 años)

No es necesario ajustar la dosis, la frecuencia de administración ni la vía de administración en los pacientes mayores de 65 años.

Disfunción renal

No se espera que la disfunción renal afecte de forma clínicamente significativa la farmacocinética de Votrient, dada la escasa excreción renal de la sustancia activa y de sus metabolitos. No se prevé que la disfunción renal altere la exposición al pazopanib, por lo que no es necesario ajustar la dosis de los pacientes con depuración de creatinina ≥ 30 ml/min. No se han llevado a cabo estudios de Votrient en pacientes con disfunción renal severa ni en pacientes en hemodiálisis o diálisis peritoneal, por lo que no se recomienda utilizar Votrient en estos pacientes.

Disfunción hepática

No se ha confirmado definitivamente la seguridad ni la farmacocinética de Votrient en pacientes con disfunción hepática preexistente.

No es preciso ajustar la dosis de los pacientes con disfunción hepática leve, determinada por las cifras de alanina-transaminasa (ALAT) y bilirrubina.

Debe reducirse la dosis de Votrient a 200 mg al día en los pacientes con disfunción hepática moderada.

No existen suficientes datos en pacientes con disfunción hepática severa (bilirrubina total más del triple del límite superior de la normalidad [$\times$ LSN], independientemente de la concentración de ALAT); por lo tanto, no se recomienda usar Votrient en estos pacientes.

Modo de administración

Votrient debe administrarse sin alimentos al menos una hora antes o dos horas después de una comida.

El comprimido de Votrient debe tomarse entero con agua y no debe partirse ni triturarse. Si se ha omitido una dosis, no debe tomarse si quedan menos de 12 horas para la siguiente.

Nuevas indicaciones:

Carcinoma de células renales:

Votrient está indicado para el tratamiento del carcinoma de células renales avanzado o metastásico (CCR).

Sarcoma de partes blandas:

Votrient está indicado para el tratamiento de pacientes con sarcoma de partes blandas (SPB) avanzado que han recibido un tratamiento previo con quimioterapia.

En la población del ensayo de fase III se excluyó a los pacientes con un tumor del estroma gastrointestinal (TEGI) o un sarcoma adipocítico de partes blandas (SAPB).

Nuevas precauciones y advertencias:

Resumen del perfil toxicológico

La seguridad y la eficacia de Votrient contra el carcinoma de células renales (CCR) se han investigado en un estudio multicéntrico aleatorizado, con doble enmascaramiento y comparativo con placebo. Se aleatorizó a los pacientes con CCR localmente avanzado o metastásico para recibir 800 mg de Votrient una vez al día ($N = 290$) o el placebo ($N = 145$). La mediana de duración del tratamiento fue de 7,4 meses en el grupo de Votrient y de 3,8 meses en el grupo del placebo.

La seguridad y la eficacia de Votrient contra el sarcoma de partes blandas (SPB) se han investigado en un estudio multicéntrico aleatorizado, con doble enmascaramiento y comparativo con placebo. Los pacientes ($N = 369$) con SPB avanzado que hubiesen recibido un tratamiento previo con antraciclinas o que no fuesen aptos para este tratamiento fueron aleatorizados para recibir 800 mg de Votrient una vez al día ($N = 246$) o el placebo ($N = 123$). La mediana de duración del tratamiento fue de 4,5 meses en el grupo de Votrient y de 1,9 meses en el grupo del placebo. Las reacciones adversas se enumeran a continuación por frecuencia y clase de órgano, aparato o sistema del MedDRA.

Resumen tabulado de las reacciones adversas descritas en ensayos clínicos

Las reacciones adversas descritas en los ensayos clínicos (Tabla 1) se han ordenado según la clase de órgano, aparato o sistema del MedDRA. Además, la categoría de frecuencia correspondiente a cada reacción adversa se basa en la

convención siguiente (CIOMS III): muy frecuente ($\geq 1/10$); frecuente ($\geq 1/100$, $< 1/10$); poco frecuente ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); rara ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$); muy rara ($< 1/10\ 000$).

Tabla 1 Reacciones adversas por frecuencia y clase de órgano, aparato o sistema, notificadas en los estudios del CCR (VEG105192) y el SPB (VEG110727)

Reacciones adversas	Clasificación por frecuencia	
	CCR n=290	SPB n=240
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incl. quistes y pólipos)		
Dolor tumoral	♦	Muy frecuente
Trastornos de la sangre y del sistema linfático		
Neutropenia	Frecuente	♦
Trombocitopenia	Frecuente	♦
Trastornos endocrinos		
Hipotiroidismo*	Frecuente	Frecuente
Trastornos del metabolismo y de la nutrición		
Anorexia	Muy frecuente	Muy frecuente
Disminución de peso	Frecuente	Muy frecuente
Trastornos del sistema nervioso		
Mareos	♦	Muy frecuente
Disgeusia	Frecuente	Muy frecuente
Cefalea	Muy frecuente	Muy frecuente
Insomnio	♦	Frecuente
Ictus isquémico*	Infrecuente	Infrecuente
Accidente isquémico transitorio*	Frecuente	♦
Trastornos cardíacos		
Disfunción cardíaca (como una reducción de la fracción de eyección e insuficiencia cardíaca congestiva)*	Infrecuente	Frecuente
Bradicardia (asintomática)	Muy frecuente†	Muy frecuente†
Infarto de miocardio*	Infrecuente	Frecuente
Isquemia miocárdica*	Frecuente	♦
Prolongación del intervalo QT*	Frecuente	Frecuente
Taquicardia helicoidal*	Infrecuente	♦

Reacciones adversas	Clasificación por frecuencia	
	CCR n=290	SPB n=240
Trastornos vasculares		
Hemorragia cerebral*	Infrecuente	Infrecuente
Epistaxis	Frecuente	Frecuente
Hemorragia gastrointestinal*	Frecuente	Frecuente
Hematuria	Frecuente	Infrecuente
Hipertensión*	Muy frecuente	Muy frecuente
Hemorragia pulmonar*	Infrecuente	Frecuente
Eventos tromboembólicos venosos*	Frecuente	Frecuente
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		
Tos	♦	Muy frecuente
Disfonía	Frecuente	Frecuente
Disnea	♦	Muy frecuente
Neumotórax	♦	Frecuente
Trastornos gastrointestinales		
Dolor abdominal	Muy frecuente	Muy frecuente
Diarrea	Muy frecuente	Muy frecuente
Dispepsia	Frecuente	Frecuente
Perforación gastrointestinal*	Infrecuente	♦
Fístula gastrointestinal*	Infrecuente	Infrecuente
Aumentos de la lipasa	Frecuente [‡]	♦
Náuseas	Muy frecuente	Muy frecuente
Estomatitis	♦	Muy frecuente
Vómitos	Muy frecuente	Muy frecuente
Trastornos hepatobiliares		
Elevación de la alanina-transaminasa*	Muy frecuente	Frecuente
Elevación de la aspartato-transaminasa*	Muy frecuente	Frecuente
Función hepática anómala*	Frecuente	♦
Hiperbilirrubinemia*	Frecuente	Infrecuente

Reacciones adversas	Clasificación por frecuencia	
	CCR n=290	SPB n=240
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		
Alopecia	Frecuente	Muy frecuente
Piel seca	♦	Frecuente
Exantema exfoliativo	♦	Muy frecuente
Despigmentación del cabello	Muy frecuente	Muy frecuente
Trastorno ungueal	♦	Frecuente
Síndrome de eritrodisestesia palmoplantar	Frecuente	Muy frecuente
Exantema	Frecuente	Infrecuente
Despigmentación de la piel	Frecuente	Muy frecuente
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo		
Dolor osteomuscular	♦	Muy frecuente
Mialgia	♦	Muy frecuente
Trastornos renales y urinarios		
Proteinuria*	Frecuente	Infrecuente
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de la administración		
Astenia	Muy frecuente	Infrecuente
Dolor torácico*	Frecuente	Muy frecuente
Escalofríos	♦	Frecuente
Cansancio	Muy frecuente	Muy frecuente
Edema periférico	♦	Muy frecuente
Visión borrosa	♦	Frecuente

* Para más información, véase el apartado Advertencias y precauciones.

♦: No se consideró que el evento adverso guardase una relación causal con Votrient en el estudio clínico pivotal de esta indicación.

Nota: Los resultados de laboratorio que cumplieron los criterios del CTCAE se registraron como eventos adversos si así los consideraba el investigador.

†: Frecuencia basada en la frecuencia cardíaca (<60 latidos por minuto) y no en los informes de eventos adversos. Una revisión de la base de datos de seguridad de Votrient permitió detectar casos esporádicos de bradicardia sintomática.

‡: En el CCR, la categoría de frecuencia se basa en los datos del estudio complementario de un solo grupo VEG102616.

La neutropenia, la trombocitopenia y el síndrome de eritrodisestesia palmoplantar se observaron con más frecuencia en los pacientes con ascendencia asiática.

En la Tabla 2 se presentan las anomalías analíticas que se produjeron en el 15% o más de los pacientes que recibieron Votrient en el estudio pivotal del CCR. Los grados se basan en los CTCAE del NCI.

Tabla 2 Anomalías analíticas seleccionadas que se produjeron en el 15% o más de los pacientes que recibieron Votrient y con más frecuencia que en el grupo del placebo (VEG105192)

Parámetros	Votrient (N=290)			Placebo (N=145)		
	Todos los grados %	Grado 3 %	Grado 4 %	Todos los grados %	Grado 3 %	Grado 4 %
Hematológicos						
Leucopenia	37	0	0	6	0	0
Neutropenia	34	1	<1	6	0	0
Trombocitopenia	32	<1	<1	5	0	<1
Linfocitopenia	31	4	<1	24	1	0
Bioquímicos						
Aumento de la ALAT	53	10	2	22	1	0
Aumento de la ASAT	53	7	<1	19	<1	0
Aumento de la glucemia	41	<1	0	33	1	0
Aumento de la bilirrubina total	36	3	<1	10	1	<1
Reducción del fósforo	34	4	0	11	0	0
Reducción del calcio	33	1	1	26	1	<1
Reducción del sodio	31	4	1	24	4	1
Aumento del potasio	27	4	<1	23	5	0
Aumento de la creatinina	26	0	<1	25	<1	0
Reducción del magnesio	26	<1	1	14	0	0
Reducción de la glucemia	17	0	<1	3	0	0

En la Tabla 3 se presentan las anomalías analíticas que se produjeron en el 15% o más de los pacientes que recibieron Votrient en el estudio pivotal del SPB. Los grados se basan en los CTCAE del NCI.

Tabla 3 Anomalías analíticas seleccionadas que se produjeron en el 15% o más de los pacientes que recibieron Votrient y con más frecuencia que en el grupo del placebo (VEG110727)

Parámetros	Votrient (N=240)			Placebo (N=123)		
	Todos los grados %	Grado 3 %	Grado 4 %	Todos los grados %	Grado 3 %	Grado 4 %
Hematológicos						
Leucopenia	44	1	0	15	0	0
Neutropenia	33	4	0	7	0	0
Trombocitopenia	36	3	<1	6	0	0
Linfocitopenia	43	10	0	36	9	2
Anemia	27	5	2	23	<1	<1
Bioquímicos						
Aumento de la FAL	32	3	0	23	<1	0
Aumento de la ALAT	46	8	2	18	2	<1
Aumento de la ASAT	51	5	3	22	2	0
Reducción de la albúmina	34	<1	0	21	0	0
Aumento de la glucemia	45	<1	0	35	2	0
Aumento de la bilirrubina total	29	1	0	7	2	0
Reducción del sodio	31	4	0	20	3	0
Aumento del potasio	16	1	0	11	0	0

Se han detectado las siguientes reacciones adversas tras la autorización de Votrient para uso comercial. Entre ellas figuran notificaciones espontáneas de casos y eventos adversos graves de estudios que siguen en curso, de estudios de farmacología clínica y de estudios exploratorios en indicaciones no autorizadas.

Tabla 4 Reacciones adversas identificadas tras la autorización para uso comercial

Infecciones e infestaciones

Frecuente Infecciones (con o sin neutropenia)

Trastornos de la sangre y del sistema linfático

Infrecuente Policitemia

Infrecuente Microangiopatía trombótica (que abarca la púrpura trombocitopénica trombótica y el síndrome urémico hemolítico)

Trastornos del sistema nervioso

Rara Síndrome de encefalopatía posterior reversible

Trastornos gastrointestinales

Frecuente Flatulencia

Infrecuente Pancreatitis

Trastornos hepatobiliares

Frecuente Aumento de la γ -glutamyl-transferasa

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo

Muy frecuente Artralgia

Frecuente Espasmos musculares

Trastornos oculares

Infrecuente Desprendimiento o desgarro de la retina

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

Rara Neumopatía intersticial/neumonitis

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

Nuevas indicaciones:

Carcinoma de células renales:

Votrient está indicado para el tratamiento del carcinoma de células renales avanzado o metastásico (CCR).

Sarcoma de tejidos blandos (STS)

Votrient® está indicado para el tratamiento de pacientes con sarcoma de tejidos blandos avanzado (STS) que han recibido quimioterapia previa.

La eficacia no esta demostrada en pacientes con tumor estromal gastrointestinal (GIST, por sus siglas en inglés) o STS adipocítico.

Para la indicación “Sarcoma de tejidos blandos (STS)”, no allega sustento por lo que debe presentar estudios clínicos para la misma.

Adicionalmente, la Sala recomienda aprobar los siguientes puntos para el producto de la referencia:

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

Nueva dosificación:

Posología

Población destinataria general

La dosis recomendada de Votrient es de 800 mg por vía oral una vez al día.

Modificación posológica

La modificación de la dosis, ya sea un aumento o una reducción, debe hacerse en escalones de 200 mg y de forma gradual en función de la tolerabilidad de cada paciente para poder tratar las reacciones adversas. La dosis diaria de Votrient no debe superar los 800 mg.

Poblaciones especiales

Pacientes pediátricos (menores de 18 años)

No se ha establecido ni la seguridad ni la eficacia de Votrient en niños.

Pacientes geriátricos (mayores de 65 años)

No es necesario ajustar la dosis, la frecuencia de administración ni la vía de administración en los pacientes mayores de 65 años.

Disfunción renal

No se espera que la disfunción renal afecte de forma clínicamente significativa la farmacocinética de Votrient, dada la escasa excreción renal de la sustancia activa y de sus metabolitos. No se prevé que la disfunción renal altere la exposición al pazopanib, por lo que no es necesario ajustar la dosis de los pacientes con depuración de creatinina ≥ 30 ml/min. No se han llevado a cabo estudios de Votrient en pacientes con disfunción renal severa

ni en pacientes en hemodiálisis o diálisis peritoneal, por lo que no se recomienda utilizar Votrient en estos pacientes.

Disfunción hepática

No se ha confirmado definitivamente la seguridad ni la farmacocinética de Votrient en pacientes con disfunción hepática preexistente.

No es preciso ajustar la dosis de los pacientes con disfunción hepática leve, determinada por las cifras de alanina-transaminasa (ALAT) y bilirrubina.

Debe reducirse la dosis de Votrient a 200 mg al día en los pacientes con disfunción hepática moderada.

No existen suficientes datos en pacientes con disfunción hepática severa (bilirrubina total más del triple del límite superior de la normalidad [$\times$ LSN], independientemente de la concentración de ALAT); por lo tanto, no se recomienda usar Votrient en estos pacientes.

Modo de administración

Votrient debe administrarse sin alimentos al menos una hora antes o dos horas después de una comida.

El comprimido de Votrient debe tomarse entero con agua y no debe partirse ni triturarse. Si se ha omitido una dosis, no debe tomarse si quedan menos de 12 horas para la siguiente.

Nuevas precauciones y advertencias:

Resumen del perfil toxicológico

La seguridad y la eficacia de Votrient contra el carcinoma de células renales (CCR) se han investigado en un estudio multicéntrico aleatorizado, con doble enmascaramiento y comparativo con placebo. Se aleatorizó a los pacientes con CCR localmente avanzado o metastásico para recibir 800 mg de Votrient una vez al día ($N = 290$) o el placebo ($N = 145$). La mediana de duración del tratamiento fue de 7,4 meses en el grupo de Votrient y de 3,8 meses en el grupo del placebo.

La seguridad y la eficacia de Votrient contra el sarcoma de partes blandas (SPB) se han investigado en un estudio multicéntrico aleatorizado, con doble enmascaramiento y comparativo con placebo. Los pacientes ($N = 369$) con SPB avanzado que hubiesen recibido un tratamiento previo con antraciclinas o que no fuesen aptos para este tratamiento fueron aleatorizados para recibir 800 mg de Votrient una vez al día ($N = 246$) o el placebo ($N = 123$). La mediana

de duración del tratamiento fue de 4,5 meses en el grupo de Votrient y de 1,9 meses en el grupo del placebo. Las reacciones adversas se enumeran a continuación por frecuencia y clase de órgano, aparato o sistema del MedDRA.

Resumen tabulado de las reacciones adversas descritas en ensayos clínicos

Las reacciones adversas descritas en los ensayos clínicos (Tabla 1) se han ordenado según la clase de órgano, aparato o sistema del MedDRA. Además, la categoría de frecuencia correspondiente a cada reacción adversa se basa en la convención siguiente (CIOMS III): muy frecuente ($\geq 1/10$); frecuente ($\geq 1/100$, $< 1/10$); poco frecuente ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); rara ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$); muy rara ($< 1/10\ 000$).

Reacciones adversas	Clasificación por frecuencia	
	CCR n=290	SPB n=240
Bradicardia (asintomática)	Muy frecuente [†]	Muy frecuente [†]
Infarto de miocardio*	Infrecuente	Frecuente
Isquemia miocárdica*	Frecuente	♦
Prolongación del intervalo QT*	Frecuente	Frecuente
Taquicardia helicoidal*	Infrecuente	♦
Trastornos vasculares		
Hemorragia cerebral*	Infrecuente	Infrecuente
Epistaxis	Frecuente	Frecuente
Hemorragia gastrointestinal*	Frecuente	Frecuente
Hematuria	Frecuente	Infrecuente
Hipertensión*	Muy frecuente	Muy frecuente
Hemorragia pulmonar*	Infrecuente	Frecuente
Eventos tromboembólicos venosos*	Frecuente	Frecuente
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		
Tos	♦	Muy frecuente
Disfonía	Frecuente	Frecuente
Disnea	♦	Muy frecuente
Neumotórax	♦	Frecuente
Trastornos gastrointestinales		
Dolor abdominal	Muy frecuente	Muy frecuente
Diarrea	Muy frecuente	Muy frecuente
Dispepsia	Frecuente	Frecuente
Perforación gastrointestinal*	Infrecuente	♦
Fístula gastrointestinal*	Infrecuente	Infrecuente
Aumentos de la lipasa	Frecuente [‡]	♦
Náuseas	Muy frecuente	Muy frecuente
Estomatitis	♦	Muy frecuente
Vómitos	Muy frecuente	Muy frecuente

Reacciones adversas	Clasificación por frecuencia	
	CCR n=290	SPB n=240
Trastornos hepatobiliares		
Elevación de la alanina-transaminasa*	Muy frecuente	Frecuente
Elevación de la aspartato-transaminasa*	Muy frecuente	Frecuente
Función hepática anómala*	Frecuente	♦
Hiperbilirrubinemia*	Frecuente	Infrecuente
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		
Alopecia	Frecuente	Muy frecuente
Piel seca	♦	Frecuente
Exantema exfoliativo	♦	Muy frecuente
Despigmentación del cabello	Muy frecuente	Muy frecuente
Trastorno ungueal	♦	Frecuente
Síndrome de eritrodisestesia palmoplantar	Frecuente	Muy frecuente
Exantema	Frecuente	Infrecuente
Despigmentación de la piel	Frecuente	Muy frecuente
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo		
Dolor osteomuscular	♦	Muy frecuente
Mialgia	♦	Muy frecuente
Trastornos renales y urinarios		
Proteinuria*	Frecuente	Infrecuente
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de la administración		
Astenia	Muy frecuente	Infrecuente
Dolor torácico*	Frecuente	Muy frecuente
Escalofríos	♦	Frecuente
Cansancio	Muy frecuente	Muy frecuente

Reacciones adversas	Clasificación por frecuencia	
	CCR n=290	SPB n=240
Edema periférico	♦	Muy frecuente
Visión borrosa	♦	Frecuente

* Para más información, véase el apartado Advertencias y precauciones.

♦: No se consideró que el evento adverso guardase una relación causal con Votrient en el estudio clínico pivotal de esta indicación.

Nota: Los resultados de laboratorio que cumplieron los criterios del CTCAE se registraron como eventos adversos si así los consideraba el investigador.

†: Frecuencia basada en la frecuencia cardíaca (<60 latidos por minuto) y no en los informes de eventos adversos. Una revisión de la base de datos de seguridad de Votrient permitió detectar casos esporádicos de bradicardia sintomática.

‡: En el CCR, la categoría de frecuencia se basa en los datos del estudio complementario de un solo grupo VEG102616.

La neutropenia, la trombocitopenia y el síndrome de eritrodisestesia palmoplantar se observaron con más frecuencia en los pacientes con ascendencia asiática.

En la Tabla 2 se presentan las anomalías analíticas que se produjeron en el 15% o más de los pacientes que recibieron Votrient en el estudio pivotal del CCR. Los grados se basan en los CTCAE del NCI.

Tabla 2 Anomalías analíticas seleccionadas que se produjeron en el 15% o más de los pacientes que recibieron Votrient y con más frecuencia que en el grupo del placebo (VEG105192)

Parámetros	Votrient (N=290)			Placebo (N=145)		
	Todos los grados %	Grado 3 %	Grado 4 %	Todos los grados %	Grado 3 %	Grado 4 %
Hematológicos						
Leucopenia	37	0	0	6	0	0
Neutropenia	34	1	<1	6	0	0
Trombocitopenia	32	<1	<1	5	0	<1
Linfocitopenia	31	4	<1	24	1	0
Bioquímicos						
Aumento de la ALAT	53	10	2	22	1	0
Aumento de la ASAT	53	7	<1	19	<1	0
Aumento de la glucemia	41	<1	0	33	1	0
Aumento de la bilirrubina total	36	3	<1	10	1	<1

Reducción del fósforo	34	4	0	11	0	0
Reducción del calcio	33	1	1	26	1	<1
Reducción del sodio	31	4	1	24	4	1
Aumento del potasio	27	4	<1	23	5	0
Aumento de la creatinina	26	0	<1	25	<1	0
Reducción del magnesio	26	<1	1	14	0	0
Reducción de la glucemia	17	0	<1	3	0	0

En la Tabla 3 se presentan las anomalías analíticas que se produjeron en el 15% o más de los pacientes que recibieron Votrient en el estudio pivotal del SPB. Los grados se basan en los CTCAE del NCI.

Tabla 3 Anomalías analíticas seleccionadas que se produjeron en el 15% o más de los pacientes que recibieron Votrient y con más frecuencia que en el grupo del placebo (VEG110727)

Parámetros	Votrient (N=240)			Placebo (N=123)		
	Todos los grados %	Grado 3 %	Grado 4 %	Todos los grados %	Grado 3 %	Grado 4 %
Hematológicos						
Leucopenia	44	1	0	15	0	0
Neutropenia	33	4	0	7	0	0
Trombocitopenia	36	3	<1	6	0	0
Linfocitopenia	43	10	0	36	9	2
Anemia	27	5	2	23	<1	<1
Bioquímicos						
Aumento de la FAL	32	3	0	23	<1	0
Aumento de la ALAT	46	8	2	18	2	<1
Aumento de la ASAT	51	5	3	22	2	0
Reducción de la albúmina	34	<1	0	21	0	0
Aumento de la glucemia	45	<1	0	35	2	0
Aumento de la bilirrubina total	29	1	0	7	2	0
Reducción del sodio	31	4	0	20	3	0
Aumento del potasio	16	1	0	11	0	0

Se han detectado las siguientes reacciones adversas tras la autorización de Votrient para uso comercial. Entre ellas figuran notificaciones espontáneas de casos y eventos adversos graves de estudios que siguen en curso, de estudios de farmacología clínica y de estudios exploratorios en indicaciones no autorizadas.

Tabla 4 Reacciones adversas identificadas tras la autorización para uso comercial

Infecciones e infestaciones

Frecuente Infecciones (con o sin neutropenia)

Trastornos de la sangre y del sistema linfático

Infrecuente Policitemia

Infrecuente Microangiopatía trombótica (que abarca la púrpura trombocitopénica trombótica y el síndrome urémico hemolítico)

Trastornos del sistema nervioso

Rara Síndrome de encefalopatía posterior reversible

Trastornos gastrointestinales

Frecuente Flatulencia

Infrecuente Pancreatitis

Trastornos hepatobiliares

Frecuente Aumento de la γ -glutamyl-transferasa

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo

Muy frecuente Artralgia

Frecuente Espasmos musculares

Trastornos oculares

Infrecuente Desprendimiento o desgarro de la retina

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

Rara Neumopatía intersticial/neumonitis

Por último, se debe ajustar el Inserto y declaración sucinta a las indicaciones conceptuadas

**3.1.2.10. VOLIBRIS 5 mg TABLETAS RECUBIERTAS
VOLIBRIS 10 mg TABLETAS RECUBIERTAS**

Expediente : 20001583 / 20001582

Radicado : 20181036985 / 20181036991

Fecha : 27/02/2018

Interesado : Glaxosmithkline Colombia S.A

Composición:

Cada tableta contiene 5 mg de Ambrisentán

Cada tableta contiene 10 mg de Ambrisentán

Forma farmacéutica: Tableta recubierta

Indicaciones: Tratamiento de la hipertensión pulmonar (HTP) clasificada por la organización mundial de la salud como clase II y III para mejorar la capacidad del ejercicio, disminuir los síntomas HTTP y retrasar el empeoramiento clínico

Contraindicaciones:

Ambrisentan está contraindicado en mujeres embarazadas. Hipersensibilidad al medicamento o cualquiera de sus componentes.

Ambrisentan está contraindicado en fibrosis pulmonar idiopática (ipf) con o sin hipertensión pulmonar secundaria.

Advertencias especiales y precauciones especiales para uso

Insuficiencia hepática

Se han observado elevaciones de las enzimas hepáticas con antagonistas de los receptores de la endotelina (ERA).

Realizar pruebas de funcionamiento hepático de acuerdo a la clínica. Si las aminotransferasas (alanina aminotransferasa, alt o aspartato aminotransferasa, ast) son mayores a 3 veces el límite superior del nivel normal, no se recomienda el inicio de ambrisentan.

Los pacientes con insuficiencia cardiaca derecha clínicamente significativa, enfermedad hepática pre-existente, elevaciones previas de aminotransferasas debidas a medicamentos o tomando concurrentemente medicamentos concomitantemente que se sabe aumentan las aminotransferasas pueden estar en un riesgo mayor de desarrollar elevación de aminotransferasas con ambrisentan.

Se debe vigilar las aminotransferasas según lo indique el estado clínico.

Si el paciente desarrolla elevaciones de aminotransferasa clínicamente significativas o si las elevaciones de éstas están acompañadas por signos o síntomas de lesión hepática (por ejemplo, ictericia), la terapia con ambrisentan deberá ser discontinuada.

En pacientes sin síntomas clínicos de lesión hepática o de ictericia debe ser considerado el reinicio de ambrisentan después de la resolución de las anomalías de enzimas hepáticas.

Se sabe que se presentan daño hepático y hepatitis autoinmune en pacientes con pah y auto-anticuerpos son frecuentemente encontrados en ipah. Se han reportado casos consistentes con hepatitis autoinmune, incluyendo posible exacerbación de hepatitis autoinmune subyacente, y daño hepático en terapia con ambrisentan, aunque no está clara la contribución de ambrisentan a estos eventos.

Por lo tanto, se debe buscar signos clínicos de daño hepático y debe tenerse precaución en los pacientes cuando se use ambrisentan solo o concomitantemente con otros medicamentos que se conozca estén asociados con daño hepático debido a que se desconocen los efectos aditivos de ambrisentan con esos agentes.

El manejo de la hepatitis autoinmune en pacientes con pah debe optimizarse antes de la iniciación y durante el tratamiento con ambrisentan. Si los pacientes desarrollan signos o síntomas de hepatitis, o sufran exacerbación de hepatitis autoinmune pre-existente se debe discontinuar ambrisentan.

Otros eras se han asociado con elevaciones de aminotransferasea (ast, alt), hepatotoxicidad, y casos de insuficiencia hepática.

En pacientes que desarrollen insuficiencia hepática después del inicio de la terapia con ambrisentan, se debe investigar a fondo la causa del daño hepático.

Se debe discontinuar el ambrisentan si las elevaciones de aminotransferasas hepáticas son $>5x$ ULN o si las elevaciones se acompañan de bilirrubina $>2x$ ULN, o por signos o síntomas de disfunción hepática o se excluyen otras causas.

Cambios hematológicos

Se han observado reducciones en concentraciones de hemoglobina y hematocritos con era incluyendo ambrisentan, y ha habido casos en donde esto ha resultado en anemia, requiriendo transfusión algunas veces.

Se observaron disminuciones de hemoglobina y hematocrito en los estudios clínicos dentro de las primeras semanas de terapia y generalmente se estabilizaron posteriormente.

La disminución promedio en hemoglobina desde la línea basal hasta el final del tratamiento fue de 0.8 g/dl para pacientes que están recibieron ambrisentan en los estudios controlados con placebo de 12 semanas.

Las disminuciones promedio a partir de la basal (variando desde 0.9 a 1.2 g/dl) en las concentraciones de hemoglobina persistieron durante los 4 años de

tratamiento con ambrisentan en la extensión a largo plazo de los estudios clínicos piloto fase 3.

Se recomienda que se mida la hemoglobina antes del inicio de ambrisentan, de nuevo al mes y posteriormente de forma periódica. El inicio de la terapia con ambrisentan no se recomienda en pacientes con anemia clínicamente significativa.

En caso de que se observe una disminución clínicamente significativa en hemoglobina durante la terapia y se hayan excluido otras causas, deberá considerarse la discontinuación de ambrisentan.

Retención de líquidos

Se ha observado edema periférico con era, incluyendo ambrisentan.

El edema periférico puede ser también una consecuencia clínica de PAH. La mayoría de los casos de edema periférico en estudios clínicos con ambrisentan fueron de leves a moderados en severidad.

Se han recibido reportes post-comercialización de retención de líquidos ocurridos dentro de unas semanas después de comenzar ambrisentan, y en algunos casos, han requerido la intervención de un diurético o de hospitalización por manejo de fluidos o insuficiencia cardíaca descompensada. Si los pacientes tienen sobrecarga de líquidos pre-existente, esto deberá ser manejado de manera clínicamente apropiada antes de comenzar con ambrisentan.

Si durante la terapia con ambrisentan se desarrolla retención de líquidos clínicamente significativa, con o sin aumento de peso asociado, deberán tomarse nuevas evaluaciones para determinar la causa, tales como insuficiencia cardíaca subyacente o ambrisentan, y la posible necesidad para tratamiento específico o discontinuación de terapia con ambrisentan.

Enfermedad pulmonar venooclusiva

Si los pacientes desarrollan edema pulmonar agudo durante el inicio de la terapia con agentes vasodilatadores, como algún antagonista de los receptores endoteliales, se deberá contemplar la posibilidad de que desarrollen enfermedad pulmonar venooclusiva.

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 reacciones adversas.
- Inserto versión CCDS 15
- Información para prescribir versión CCDS 15

Nueva dosificación: General

Ambrisentán es para uso oral y puede ser administrado con o sin alimento. El tratamiento deberá ser iniciado únicamente mediante un médico experto en el tratamiento de la PAH.

Dosis recomendada en adultos

Ambrisentán como agente único

El tratamiento de Ambrisentán debe ser iniciado con una dosis diaria de 5 mg. Considerar incrementar la dosis diaria a 10 mg si la dosis de 5 mg es tolerada.

Ambrisentán utilizado con Tadalafilo

Cuando se utiliza en combinación con Tadalafilo, la dosis de Ambrisentán debe ajustarse a 10 mg una vez al día.

Uso con ciclosporina A

Cuando se coadministra con ciclosporina A, la dosis de Ambrisentán debe limitarse a 5 mg administrados una vez al día.

Dosis recomendada en adolescentes y pacientes pediátricos

La seguridad y la eficacia de Ambrisentán no se han establecido en pacientes menores de 18 años de edad, y, por lo tanto, el uso de Ambrisentán en estos pacientes no es recomendado.

Instrucciones de dosis en poblaciones especiales

Ancianos

No es necesario ajustar la dosis en pacientes de 65 años en adelante.

Deterioro Renal

El metabolismo renal y la excreción de Ambrisentán son mínimas, así que es improbable que se requiera ajuste de dosis en pacientes con deterioro renal.

Deterioro Hepático

Ambrisentán no ha sido estudiado en sujetos con deterioro hepático severo o con transaminasas hepáticas elevadas clínicamente significativas. Sin embargo, se espera que el deterioro hepático aumente la exposición (C_{max} y AUC) a Ambrisentán, ya que sus principales vías de metabolismo son glucuronidación y, en menor medida, oxidación, con eliminación subsecuente en la bilis. Por lo tanto, no se recomienda Ambrisentán en esta población de pacientes.

Nuevas indicaciones:

Ambrisentán está indicado para el tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar (PAH) clasificada por la Organización Mundial de la Salud como clase II y III:

- Para mejorar la habilidad del ejercicio, disminuir los síntomas de la PAH, y retrasar el empeoramiento clínico.
- En combinación con Tadalafilo para reducir el riesgo de falla clínica (un compuesto de muerte, hospitalización por PAH, progresión de la enfermedad y respuesta clínica no satisfactoria) y para aumentar la respuesta clínica satisfactoria y la habilidad para ejercitarse.

Nuevas reacciones adversas:

Efectos Indeseables

Experiencia de Estudios Clínicos Pivotales

La seguridad de Ambrisentán fue evaluada durante estudios clínicos en más de 480 pacientes con PAH. A continuación se listan por clase de sistema-órgano y frecuencia las reacciones farmacológicas adversas (ADR) de los datos de los estudios clínicos. Las frecuencias están ajustadas para considerar el placebo y se definen como comunes ($\geq 1/100$, $< 1/10$) y no comunes ($\geq 1/1000$, $< 1/100$). Puede ser que las categorías de frecuencia de reacciones adversas asignadas basadas en la experiencia de estudios clínicos no reflejen la frecuencia de los eventos adversos que ocurren durante la práctica clínica normal.

Trastornos de la sangre y del sistema linfático

Común: anemia (disminución en hemoglobina y/o hematocrito)

Trastornos del sistema inmune

No común: hipersensibilidad (por ejemplo, angioedema, erupción)

Trastornos del sistema nervioso

Común: cefalea

Trastornos cardíacos
Común: palpitaciones

Trastornos vasculares
Común: ruborización

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastinales
Común: congestión nasal, sinusitis, nasofaringitis
La incidencia de congestión nasal estuvo relacionada con la dosis durante la terapia con ambrisentán.

Trastornos gastrointestinales
Común: dolor abdominal, estreñimiento

Trastornos generales y afecciones en el sitio de administración
Común: retención de líquidos, edema periférico

Experiencia de estudios clínicos a largo plazo

Se evaluó la seguridad a largo plazo (>3 meses) del ambrisentán en más de 500 pacientes con pah. Las reacciones adversas al fármaco, de los datos de estudios clínicos controlados sin placebo, se listan en seguida. Las frecuencias se definen como muy común ($\geq 1/10$) y común ($\geq 1/100$, $< 1/10$).

Trastornos de la sangre y del sistema linfático
muy común: anemia (disminuciones de la hemoglobina y/o el hematocrito)

Trastornos del sistema inmunológico
Común: hipersensibilidad (incluyendo hipersensibilidad al fármaco)

Trastornos del sistema nervioso
Muy común: mareo y cefalea

Trastornos cardíacos
Muy común: palpitaciones

Trastornos vasculares
Muy común: rubefacción (incluyendo bochornos)

Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino
Muy común: congestión nasal, sinusitis, nasofaringitis y disnea (incluyendo disnea por esfuerzo)

Trastornos gastrointestinales

Muy común: dolor abdominal (incluyendo superior e inferior) y náusea

Común: vómito y estreñimiento

Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo

Común: exantema (exantema eritematoso, exantema generalizado, exantema macular, exantema papular y exantema prurítico)

Trastornos generales y condiciones del sitio de administración

Muy común: fatiga, retención de fluidos (incluyendo sobrecarga de fluido) y edema periférico

Común: astenia

Trastornos oculares

Común: trastorno visual (incluyendo visión borrosa)

Experiencia de un estudio clínico con ambrisentán, en combinación con tadalafilo

La seguridad del ambrisentán, en combinación con el tadalafilo, se evaluó en 302 pacientes con pah en un estudio clínico, doble ciego y controlado con activo (>3 meses; exposición mediana de 534 días). Las reacciones adversas observadas fueron, en general, consistentes con el perfil de seguridad del ambrisentán como agente único. Las siguientes reacciones adversas se observaron con más frecuencia en la combinación de ambrisentán con tadalafilo, respecto a cualquiera de los fármacos solos:

Trastornos gastrointestinales

Muy común: vómito

Además, se observó la siguiente reacción adversa:

Trastornos del oído y el laberinto

Común: acúfenos

Experiencia post-comercialización

Además de las reacciones adversas identificadas en los estudios clínicos, las siguientes reacciones adversas fueron identificadas durante el uso posterior a la aprobación de ambrisentán. Ya que estos eventos han sido reportados voluntariamente desde una población con un tamaño desconocido, no se pueden realizar estimaciones de frecuencia.

Trastornos en sangre y tejido linfático

Desconocido: anemia requiriendo transfusión

Trastornos cardíacos

Desconocido: insuficiencia cardíaca (asociada con retención de líquidos)

Trastornos vasculares

Desconocido: hipotensión

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

- Modificación de dosificación.
- Modificación de indicaciones.
- Modificación de reacciones adversas.

Nueva dosificación:

General

Ambrisentán es para uso oral y puede ser administrado con o sin alimento. El tratamiento deberá ser iniciado únicamente mediante un médico experto en el tratamiento de la PAH.

Dosis recomendada en adultos

Ambrisentán como agente único

El tratamiento de Ambrisentán debe ser iniciado con una dosis diaria de 5 mg. Considerar incrementar la dosis diaria a 10 mg si la dosis de 5 mg es tolerada.

Ambrisentán utilizado con Tadalafilo

Cuando se utiliza en combinación con Tadalafilo, la dosis de Ambrisentán debe ajustarse a 10 mg una vez al día.

Uso con ciclosporina A

Cuando se coadministra con ciclosporina A, la dosis de Ambrisentán debe limitarse a 5 mg administrados una vez al día.

Dosis recomendada en adolescentes y pacientes pediátricos

La seguridad y la eficacia de Ambrisentán no se han establecido en pacientes menores de 18 años de edad, y, por lo tanto, el uso de Ambrisentán en estos pacientes no es recomendado.

Instrucciones de dosis en poblaciones especiales

Ancianos

No es necesario ajustar la dosis en pacientes de 65 años en adelante.

Deterioro Renal

El metabolismo renal y la excreción de Ambrisentán son mínimas, así que es improbable que se requiera ajuste de dosis en pacientes con deterioro renal.

Deterioro Hepático

Ambrisentán no ha sido estudiado en sujetos con deterioro hepático severo o con transaminasas hepáticas elevadas clínicamente significativas. Sin embargo, se espera que el deterioro hepático aumente la exposición (C_{max} y AUC) a Ambrisentán, ya que sus principales vías de metabolismo son glucuronidación y, en menor medida, oxidación, con eliminación subsecuente en la bilis. Por lo tanto, no se recomienda Ambrisentán en esta población de pacientes.

Nuevas indicaciones:

Ambrisentán está indicado para el tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar (PAH) clasificada por la Organización Mundial de la Salud como clase II y III:

- Para mejorar la habilidad del ejercicio, disminuir los síntomas de la PAH, y retrasar el empeoramiento clínico.
- En combinación con Tadalafilo para reducir el riesgo de falla clínica (un compuesto de muerte, hospitalización por PAH, progresión de la enfermedad y respuesta clínica no satisfactoria) y para aumentar la respuesta clínica satisfactoria y la habilidad para ejercitarse.

Nuevas reacciones adversas:

Efectos Indeseables

Experiencia de Estudios Clínicos Pivotales

La seguridad de Ambrisentán fue evaluada durante estudios clínicos en más de 480 pacientes con PAH. A continuación se listan por clase de sistema-órgano y frecuencia las reacciones farmacológicas adversas (ADR) de los

datos de los estudios clínicos. Las frecuencias están ajustadas para considerar el placebo y se definen como comunes ($\geq 1/100$, $< 1/10$) y no comunes ($\geq 1/1000$, $< 1/100$). Puede ser que las categorías de frecuencia de reacciones adversas asignadas basadas en la experiencia de estudios clínicos no reflejen la frecuencia de los eventos adversos que ocurren durante la práctica clínica normal.

Trastornos de la sangre y del sistema linfático

Común: anemia (disminución en hemoglobina y/o hematocrito)

Trastornos del sistema inmune

No común: hipersensibilidad (por ejemplo, angioedema, erupción)

Trastornos del sistema nervioso

Común: cefalea

Trastornos cardíacos

Común: palpitaciones

Trastornos vasculares

Común: ruborización

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastinales

Común: congestión nasal, sinusitis, nasofaringitis

La incidencia de congestión nasal estuvo relacionada con la dosis durante la terapia con ambrisentán.

Trastornos gastrointestinales

Común: dolor abdominal, estreñimiento

Trastornos generales y afecciones en el sitio de administración

Común: retención de líquidos, edema periférico

Experiencia de estudios clínicos a largo plazo

Se evaluó la seguridad a largo plazo (>3 meses) del ambrisentán en más de 500 pacientes con pah. Las reacciones adversas al fármaco, de los datos de estudios clínicos controlados sin placebo, se listan en seguida. Las frecuencias se definen como muy común ($\geq 1/10$) y común ($\geq 1/100$, $< 1/10$).

Trastornos de la sangre y del sistema linfático

muy común: anemia (disminuciones de la hemoglobina y/o el hematocrito)

Trastornos del sistema inmunológico

Común: hipersensibilidad (incluyendo hipersensibilidad al fármaco)

Trastornos del sistema nervioso

Muy común: mareo y cefalea

Trastornos cardíacos

Muy común: palpitaciones

Trastornos vasculares

Muy común: rubefacción (incluyendo bochornos)

Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino

Muy común: congestión nasal, sinusitis, nasofaringitis y disnea (incluyendo disnea por esfuerzo)

Trastornos gastrointestinales

Muy común: dolor abdominal (incluyendo superior e inferior) y náusea

Común: vómito y estreñimiento

Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo

Común: exantema (exantema eritematoso, exantema generalizado, exantema macular, exantema papular y exantema prurítico)

Trastornos generales y condiciones del sitio de administración

Muy común: fatiga, retención de fluidos (incluyendo sobrecarga de fluido) y edema periférico

Común: astenia

Trastornos oculares

Común: trastorno visual (incluyendo visión borrosa)

Experiencia de un estudio clínico con ambrisentán, en combinación con tadalafilo

La seguridad del ambrisentán, en combinación con el tadalafilo, se evaluó en 302 pacientes con pah en un estudio clínico, doble ciego y controlado con activo (>3 meses; exposición mediana de 534 días). Las reacciones adversas observadas fueron, en general, consistentes con el perfil de seguridad del ambrisentán como agente único. Las siguientes reacciones adversas se observaron con más frecuencia en la combinación de ambrisentán con tadalafilo, respecto a cualquiera de los fármacos solos:

Trastornos gastrointestinales

Muy común: vómito

Además, se observó la siguiente reacción adversa:

Trastornos del oído y el laberinto

Común: acúfenos

Experiencia post-comercialización

Además de las reacciones adversas identificadas en los estudios clínicos, las siguientes reacciones adversas fueron identificadas durante el uso posterior a la aprobación de ambrisentán. Ya que estos eventos han sido reportados voluntariamente desde una población con un tamaño desconocido, no se pueden realizar estimaciones de frecuencia.

Trastornos en sangre y tejido linfático

Desconocido: anemia requiriendo transfusión

Trastornos cardíacos

Desconocido: insuficiencia cardíaca (asociada con retención de líquidos)

Trastornos vasculares

Desconocido: hipotensión

En cuanto al inserto y la información para prescribir, la Sala considera que debe incluir hipersensibilidad en Contraindicaciones.

3.2 MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS

3.2.1 MOLÉCULAS NUEVAS

3.2.1.1 DUAVIVE® 0.45 mg/20 mg TABLETAS DE LIBERACIÓN MODIFICADA

Expediente : 20142332
Radicado : 20181051494
Fecha : 16/03/2018
Interesado : Pfizer S.A.S.

Composición: Cada tabletas de liberación modificada contiene 0.45mg de Estrógenos conjugados + 20mg de Bazedoxifeno

Forma farmacéutica: Tabletas de liberación modificada

Indicaciones: Duavive está indicado en mujeres con útero para:

- Tratamiento de síntomas vasomotores moderados a graves asociados con menopausia
- Tratamiento para síntomas de deficiencia de estrógeno asociados con la menopausia
- Prevención de la osteoporosis postmenopáusica
- Tratamiento de la osteoporosis postmenopáusica

Contraindicaciones:

- Tromboembolismo venoso activo o antecedentes del mismo
- Tromboembolismo arterial activo o antecedentes del mismo
- Hipersensibilidad a estrógenos, bazedoxifeno o a algún ingrediente
- Hemorragia uterina anormal no diagnosticada
- Cáncer de mama confirmado, sospecha o antecedentes del mismo
- Neoplasia dependiente de estrógenos confirmada o sospecha de ésta
- Disfunción hepática o hepatopatía confirmadas
- Deficiencia de proteína C, proteína S o antitrombina confirmada u otras enfermedades trombofílicas confirmadas
- Embarazo, mujeres que pueden quedar embarazadas y madres lactantes

Precauciones y advertencias:

Advertencias:

Si ocurre un evento de tromboembolismo venoso, un accidente cerebrovascular o cuando se sospeche de los mismos, el producto debe interrumpirse inmediatamente. Suspender el producto al menos 4 a 6 semanas antes de cirugías asociadas con aumento de riesgo de tromboembolismo, o durante períodos de inmovilización prolongada. Las mujeres están tomando Duavive no deben tomar estrógenos adicionales ya que esto podría aumentar el riesgo de hiperplasia endometrial. La seguridad de Duavive en mujeres premenopáusicas no se ha establecido, y no se recomienda su uso. Si ocurre pancreatitis deberá considerarse la interrupción del producto.

Precauciones:

Se debe tener precaución en pacientes con hipertrigliceridemia confirmada. Los estrógenos solos pueden causar retención de líquidos y por lo tanto las mujeres con condiciones tales como insuficiencia cardíaca o renal deben controlarse cuidadosamente cuando se les prescribe Duavive. Las pacientes con insuficiencia renal terminal deben ser controladas estrictamente debido a que se espera que el nivel de estrógenos circulantes aumente. Para las mujeres con antecedentes de ictericia colestásica asociada con utilización en el pasado de estrógenos o con

embarazo, deberá tenerse precaución y en caso de presentarse, deberá interrumpirse Duavive.

Reacciones adversas:

Clase de Sistema de Órganos	Muy Frecuentes ≥ 1/10	Frecuentes ≥1/100 a <1/10	Poco Frecuentes ≥1/1000 a <1/100	Raros ≥1/10.000 a <1/1.000
Infecciones e Infestaciones		Infección micótica vulvovaginal		
Trastornos Vasculares				Eventos tromboembólicos venosos (incluida trombosis venosa profunda, tromboflebitis, embolismo pulmonar y trombosis de vena retiniana)
Trastornos gastrointestinales	Dolor abdominal			
Trastornos hepatobiliares			Colecistitis	
Trastornos Musculoesquelético y del tejido conectivo		Espasmos musculares		
Investigaciones		Aumento de los triglicéridos, aumento de la alanina aminotransferasa, aumento del aspartato aminotransferasa		

Interacciones:

Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

A continuación se indican los resultados obtenidos de un estudio clínico de interacción entre fármaco-fármaco realizado con Duavive, así como también los resultados de ensayos de monoterapia con Estrógenos Conjugados o bazedoxifeno, componentes de Duavive.

Citocromo P450

Los estudios in vitro e in vivo han demostrado que los estrógenos son parcialmente metabolizados por el citocromo P450 3A4 (CYP3A4). Sin embargo, en un estudio clínico de interacción fármaco-fármaco, la administración repetida de

200 mg de itraconazol, un inhibidor fuerte de CYP3A4, tuvo un impacto mínimo en la farmacocinética de estrógeno conjugados (medida por estrona y equilina) y bazedoxifeno cuando se administró con una dosis única de CE 0,45 mg / bazedoxifeno 20 mg.

Bazedoxifeno se somete poco o nada al metabolismo mediado por el citocromo P450 (CYP).

Bazedoxifeno no induce o inhibe las actividades de las principales isoenzimas CYP. Los

datos in vitro sugieren que bazedoxifeno probablemente no interactúe con los medicamentos coadministrados vía el metabolismo mediado por CYP.

Uridina difosfato glucuronosiltransferasa (UGT)

Bazedoxifeno se somete al metabolismo por enzimas UGT en el tracto intestinal y el hígado. El metabolismo de bazedoxifeno puede aumentarse por la utilización concomitante de sustancias conocidas por inducir UGT, tales como rifampina, fenobarbital, carbamazepina y fenitoína conllevando potencialmente a disminución de las concentraciones sistémicas de bazedoxifeno. La reducción en la exposición a bazedoxifeno puede asociarse con aumento del riesgo de hiperplasia endometrial. Si el sangrado o el manchado aparecen después de algún tiempo bajo tratamiento o continúa después de que se ha interrumpido el tratamiento, deberá investigarse la razón, que puede incluir biopsia endometrial para excluir cáncer endometrial.

Ibuprofeno

La farmacocinética de bazedoxifeno e ibuprofeno no se alteran significativamente cuando se administran concomitantemente.

Atorvastatina

La administración concomitante de bazedoxifeno (40 mg al día) y atorvastatina (20 mg, única dosis) a mujeres postmenopáusicas sanas no afectó la farmacocinética de bazedoxifeno, atorvastatina o sus metabolitos activos.

Azitromicina

La farmacocinética de bazedoxifeno no se alteró significativamente cuando se co-administró con azitromicina.

Hidróxido de aluminio y magnesio

No existen interacciones farmacocinéticas clínicamente relevantes de los antiácidos que contienen hidróxido de aluminio y magnesio con bazedoxifeno.

Medicamentos con alta unión a proteínas plasmáticas

Bazedoxifeno presenta alta unión a proteínas plasmáticas. Los estudios in vitro mostraron que la unión a las proteínas de warfarina, diazepam o digoxina no fue alterada por bazedoxifeno. De manera similar, la unión a proteínas de bazedoxifeno no fue alterada por estos medicamentos. Por lo tanto, interacciones medicamentosas debidas a alteraciones de la unión a proteínas entre bazedoxifeno y warfarina, diazepam o digoxina se consideran improbables.

Interacciones entre el medicamento y pruebas de laboratorio

En los ensayos clínicos de hasta 2 años de duración, se observaron los siguientes resultados de laboratorio en mujeres tratadas con EC/bazedoxifeno.

- Aumento del colesterol HDL plasmático, reducción de las concentraciones del colesterol total y el colesterol LDL, aumento de las concentraciones de triglicéridos. Disminución en Lp (a) y aumento en Apo A1 y disminución en Apo B.
- Disminución en la actividad de la antitrombina III y fibrinógeno.
- Aumentos leves, con respecto al inicio, en la actividad plasminógena.
- Ningún efecto sobre el tiempo parcial de tromboplastina, tiempo de protrombina, o concentraciones séricas de dímero D.

Ningún cambio significativo en la glucosa en ayunas, insulina en ayunas o concentraciones de proteína C reactiva

Vía de administración: Oral

Dosificación y Grupo etario:

Duavive contiene Estrógenos Conjugados y Bazedoxifeno. Las mujeres que están tomando Duavive no deben tomar gestágenos, estrógenos adicionales o moduladores selectivos de los receptores estrogénicos (MSRE). Duavive puede administrarse a cualquier hora del día, independiente de las comidas. Las tabletas deberán ingerirse enteras. Las mujeres que están tomando Duavive deben agregar suplementos de calcio y/o vitamina D a la dieta si el consumo diario es inadecuado.

Si una dosis de Duavive se omite, las pacientes deben tomarla tan pronto como lo recuerden a menos que ya sea la hora de la siguiente dosis programada. No deberán tomarse dos dosis al mismo tiempo.

Duavive debe utilizarse a la dosis eficaz más baja y por un periodo consistente con las metas de tratamiento y los beneficios y riesgos para cada mujer. Las mujeres deberán reevaluarse periódicamente según sea clínicamente apropiado para determinar si el tratamiento continúa siendo necesario. La seguridad y eficacia de Duavive se ha evaluado en ensayos clínicos de hasta 2 años de duración.

Tratamiento de síntomas vasomotores moderados a graves asociados con menopausia

Las dosis recomendadas para Duavive es EC 0,45 mg/bazedoxifeno 20 mg, ingerir una sola tableta por vía oral, una vez al día.

Tratamiento de síntomas de deficiencia de estrógeno asociados con la menopausia

Las dosis recomendadas para Duavive es Estrógenos Conjugados 0,45 mg/bazedoxifeno 20 mg, ingerir una sola tableta por vía oral, una vez al día.

Prevención de la osteoporosis postmenopáusica

Las dosis recomendadas para Duavive son Estrógenos Conjugados 0,45 mg/bazedoxifeno 20 mg, ingerir una sola tableta por vía oral, una vez al día.

Tratamiento de osteoporosis postmenopáusica

Las dosis recomendadas para Duavive es Estrógenos Conjugados 0,45 mg/bazedoxifeno 20 mg, ingerir una sola tableta por vía oral, una vez al día.

Utilización en pacientes con insuficiencia renal

La farmacocinética de Estrógenos Conjugados /bazedoxifeno no se ha evaluado en pacientes con insuficiencia renal. No se recomienda la utilización en esta población.

Utilización en pacientes adultos mayores

Estrógenos Conjugados /bazedoxifeno no se ha estudiado en mujeres mayores de 75 años de edad. En 224 mujeres incluidas en ensayos clínicos, entre 65 y 75 años de edad, no se requirieron ajustes de la dosis.

Utilización en niños

Duavive no está indicado para utilización pediátrica.

Condición de venta:

Venta con fórmula médica

Solicitud: El interesado 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 Decreto 1782 de 2014
- Declaración de nueva entidad química, con protección de datos bajo el decreto 2085 de 2002.
- Información para prescribir allegado mediante radicado No. 20181051494

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora considera que para las indicaciones solicitadas las comparaciones realizadas en los estudios presentados no permiten evidenciar qué le agrega el bazedoxifeno a los estrógenos conjugados, dado lo anterior, la Sala considera que el interesado debe presentar estudios clínicos de la asociación versus cada uno de los componentes por separado que evidencie la utilidad de dicha asociación.

En cuanto a los aspectos de calidad, se deben aclarar los aspectos relacionados a continuación los cuales se detallaran en el acto administrativo:

- Fabricante
- Principio activo
- Producto terminado

Una vez evaluada la versión 2.7 del Plan de gestión de Riesgos se solicita allegar una actualización que incluya la información de seguridad poscomercialización recolectada a la fecha, incluir en contraindicaciones antecedentes de infarto de miocardio o cardiopatías sistémicas y antecedentes de accidentes cerebrovasculares, apoplejías o accidentes sistémicos transitorios, allegar la descripción de las estrategias educativas descritas y los informes preliminares de los estudios ya finalizados o en curso.

Por último, la Sala no recomienda la protección de información no divulgada dado que no lo recomienda nueva entidad química dada la similitud estructural de la molécula con otros productos disponibles (raloxifeno) en el mercado.

3.2.2 MOLÉCULAS COMPETIDORAS

3.2.2.1 BEVAX® 100mg /4mL CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA INFUSIÓN BEVAX® 400 mg/16 mL 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.
- Bevax® 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 cardiaca 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 pacientes que desarrollaron este tipo de fístula 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 tratados 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 2g/ 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 cardiaca congestiva (ICC):

En los ensayos clínicos con Bevacizumab, se observó insuficiencia cardiaca 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 ≥ 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, 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, d, Trastorno gastrointestinal, Proctalgia. Frecuencia no conocida: Úlcera gastrointestinal a.

Trastornos hepatobiliares: Frecuencia no conocida: Perforación de la vesícula biliar b.

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

Trastornos renales y urinarios: Muy Frecuentes: proteinuria b,

Trastornos del aparato reproductor: Muy Frecuentes: Insuficiencia ovárica, Frecuente: dolor pélvico. Trastornos congénitos, familiares y genéticos: Frecuencia desconocida: anomalías fetales a,

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 cardíacos: 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 co-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 pacientes 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 (ver Posología) Bevacizumab® es una solución que debe prepararse para su administración. (ver Modo Preparación). 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 Bevac® 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 BEVAX® 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 Bevax®.

Cáncer de cuello uterino persistente, recurrente o metastásico:
Bevax® se administra en combinación con paclitaxel y cisplatino o carboplatino, o con paclitaxel y topotecán.

La dosis recomendada de Bevax® 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 / Venta con fórmula médica

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2018001179 emitido mediante Acta No. 04 de 2017, numeral 3.2.2.5, con el fin de continuar con el proceso de aprobación de los siguientes puntos para el producto 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 y dado que el interesado presenta respuesta parcial al requerimiento emitido en el Acta No. 04 de 2017, numeral 3.2.2.5., la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda negar el producto de la referencia, ya que no justifica el diseño abierto del estudio ni el tamaño de muestra para lograr el objetivo terapéutico.

Adicionalmente, el interesado tampoco da respuesta a los cuestionamientos de los parámetros farmacocinéticos.

3.2.2.2 LAENNEC

Expediente : 20132178
Radicado : 2017118059 / 20181048764
Fecha : 14/03/2018
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

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2018001252 emitido mediante Acta No.04 de 2017, numeral 3.2.1.3 con el fin de continuar con el proceso de aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia.

- Evaluación farmacológica
- Inserto allegado mediante radicado No. 2017118059

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada y dado que el interesado no presento respuesta satisfactoria al requerimiento emitido en al Acta No. 04 de 2017, numeral 3.2.1.3., la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda negar el producto de la referencia, dado que la información

presentada por el interesado corresponde a estudios clínicos con baja casuística, no controlados con desenlaces subjetivos en la evaluación de la respuesta, y con diseños metodológicos inadecuados; en los que el mismo interesado concluye que se requieren más estudios para determinar la eficacia y seguridad del producto de la referencia.

Adicionalmente, no allega estrategias de farmacovigilancia activa ni plan de gestión del riesgo ajustado a la información reportada en el PSUR.

3.2.2.4 PANZYGA 100 mg/mL

Expediente : 20142117
Radicado : 20181048268
Fecha : 13/03/2018
Interesado : Pint Pharma Colombia S.A.S.

Composición: Cada mL contiene 100mg de Inmunoglobulina humana normal

Forma farmacéutica: Solución para Infusión

Indicaciones:

Terapia de reemplazo en adultos, y niños y adolescentes (0-18 años) en:

- Síndromes de inmunodeficiencia primaria (SIP) con alteración de la producción de anticuerpos.
- Hipogamaglobulinemia e infecciones bacterianas recurrentes en pacientes con leucemia linfocítica crónica, en los cuales los antibióticos profilácticos han fallado.
- Hipogamaglobulinemia e infecciones bacterianas recurrentes en pacientes en fase estable del mieloma múltiple que no responden a inmunización contra neumococo.
- Hipogamaglobulinemia en pacientes después de trasplante alogénico de células hematopoyéticas (HSCT).
- SIDA Congénito con infecciones bacterianas recurrentes.

Inmunomodulación en adultos, y niños y adolescentes (0-18 años) en:

- Trombocitopenia Primaria inmune (TPI), en pacientes con alto riesgo de hemorragia o que necesitan corregir la cuenta plaquetaria previo a cirugía.
- Síndrome de Guillain Barré.

- Polineuropatía desmielinizante inflamatoria crónica (PDIC). Sólo se dispone de limitada experiencia del uso de inmunoglobulinas intravenosas en niños con PDIC.
- Neuropatía Motora Multifocal (NMM).
- Enfermedad de Kawasaki

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al principio activo o a uno de los excipientes. Hipersensibilidad a las inmunoglobulinas humanas, principalmente en los pacientes con anticuerpos anti-IgA

Precauciones y advertencias:

Algunas de las reacciones adversas graves pueden producirse por la velocidad de la infusión. La velocidad de infusión recomendada debe respetarse con rigor. Los pacientes deben ser sometidos a un control estricto durante la duración de la infusión con el fin de detectar cualquier síntoma de intolerancia.

Algunas reacciones adversas se pueden presentar con mayor frecuencia:

- En caso de una velocidad elevada de infusión.
- En los pacientes que reciban inmunoglobulinas humanas normales por primera vez o, en casos poco frecuentes, ante un cambio de inmunoglobulina humana normal o cuando haya transcurrido un tiempo prolongado desde la última infusión.

A menudo, las posibles complicaciones se pueden evitar asegurándose de que los pacientes:

- No presenten hipersensibilidad a las inmunoglobulinas humanas normales, inyectando inicialmente el producto a una baja velocidad (0,6–1,2 mL/kg/h).
- Sean sometidos a un control estricto con el fin de detectar cualquier síntoma durante la infusión. Lo anterior aplica principalmente en pacientes sin tratamiento previo con inmunoglobulinas humanas normales, en pacientes que hayan cambiado de otro producto de Ig IV o cuando haya transcurrido un tiempo prolongado desde la última infusión, para los cuales se debe llevar un seguimiento durante la primera infusión y la primera hora luego de la infusión con el fin de detectar signos de intolerancia. Los demás pacientes deben ser vigilados durante al menos 20 minutos después de la administración.

En caso de alguna reacción adversa, se debe reducir la velocidad de administración o detener la infusión. El tratamiento requerido depende de la naturaleza y la gravedad de la reacción adversa.

En caso de choque, se debe implementar el tratamiento médico estándar apropiado.

Para todos los pacientes, la administración de Ig IV requiere:

- Una hidratación suficiente antes del inicio de la infusión de Ig IV.
- Un control de la diuresis.
- Un control del nivel de creatinina sérica.
- Una prevención del uso concomitante de diuréticos del asa.

Hipersensibilidad

Las reacciones reales de hipersensibilidad son poco frecuentes. Pueden aparecer en pacientes con anticuerpos anti-IgA.

Las Ig IV no están indicadas en pacientes con deficiencia selectiva de IgA, en cuyo caso la deficiencia de IgA es la única alteración observada.

En casos aislados, las inmunoglobulinas humanas normales pueden inducir un descenso de la presión arterial asociada a una reacción anafiláctica, incluso en pacientes que hayan presentado una buena tolerancia a un tratamiento anterior con inmunoglobulinas humanas normales.

Eventos tromboembólicos

Existe evidencia clínica de una correlación entre la administración de Ig IV y la aparición de manifestaciones tromboembólicas, como infarto de miocardio, accidente cerebrovascular (ictus), embolia pulmonar y trombosis venosa profunda. Estas manifestaciones podrían derivar de un aumento relativo de la viscosidad de la sangre debido a un aporte elevado de inmunoglobulinas en los pacientes en riesgo. Se requiere precaución al momento de prescribir y realizar una infusión de Ig IV en pacientes obesos y en aquellos con factores de riesgo preexistentes de eventos trombóticos (como edad avanzada, hipertensión, diabetes y antecedentes de afecciones vasculares o episodios trombóticos, pacientes con trastornos trombofílicos adquiridos o hereditarios, pacientes inmovilizados por periodos prolongados, pacientes con hipovolemia grave, y pacientes con enfermedades que aumenten la viscosidad sanguínea).

En los pacientes con riesgo de presentar reacciones tromboembólicas, los productos de Ig IV se deben administrar a una mínima velocidad de infusión y con las dosis más bajas posibles.

Insuficiencia renal aguda

Se han notificado casos de insuficiencia renal aguda en pacientes tratados con Ig IV. En la mayoría de los casos, se identificaron factores de riesgo, como insuficiencia renal preexistente, diabetes, hipovolemia, sobrepeso, administración concomitante de medicamentos nefrotóxicos o edad superior a los 65 años.

En caso de insuficiencia renal, se recomienda considerar suspender el tratamiento con Ig IV. A pesar de que los casos de disfunción renal e insuficiencia renal aguda se han asociado al uso de un gran número de productos de Ig IV autorizados que contenían diferentes excipientes, como sacarosa, glucosa y maltosa, aquellos que contenían sacarosa como estabilizador representaron una porción significativa del número total. En los pacientes en riesgo, se puede contemplar el uso de productos de Ig IV que no contengan tales excipientes. Panzyga no contiene sacarosa, maltosa ni glucosa.

En los pacientes con un riesgo de insuficiencia renal aguda, los productos de Ig IV se deben administrar a una mínima velocidad de infusión y con las dosis más bajas posibles.

Síndrome de meningitis aséptica (SMA)

Se han notificado casos de síndrome de meningitis aséptica, asociados al tratamiento con Ig IV. Se ha observado remisión del SMA tras algunos días de suspender el tratamiento con Ig IV, sin secuelas. El síndrome inicia, por lo general, a las horas o hasta 2 días después del tratamiento con Ig IV. Los análisis de líquido cefalorraquídeo suelen dar positivo, con una pleocitosis que puede llegar a miles de células por mm³, esencialmente del tipo granulocitario, y una elevación del nivel proteico de hasta varias centenas de mg/dl.

El SMA puede aparecer con mayor frecuencia en asociación con un tratamiento con Ig IV en dosis elevadas (2 g/kg).

Anemia hemolítica

Los productos de Ig IV pueden contener anticuerpos de grupo sanguíneo que son capaces de actuar como hemolisinas e inducir el recubrimiento in vivo de los eritrocitos por parte de las inmunoglobulinas, lo que provoca una reacción antiglobulina directa positiva (prueba de Coombs) y, en casos aislados, una hemólisis. Es posible que se produzca una anemia hemolítica luego de un tratamiento con Ig IV, por causa del aumento de secuestro de eritrocitos. Los pacientes tratados con Ig IV deben ser vigilados con el fin de detectar todos los signos clínicos y síntomas de hemólisis.

Interferencias con pruebas serológicas

Luego de la inyección de inmunoglobulinas, el aumento transitorio de la tasa de diferentes anticuerpos transferidos de manera pasiva a la sangre del paciente puede ser el origen de falsos positivos en los resultados serológicos.

La transmisión pasiva de anticuerpos a antígenos eritrocitarios, como los A, B o D, puede interferir en algunas pruebas serológicas relacionadas con los anticuerpos

eritrocitarios, como por ejemplo la prueba directa para antiglobulina (DAT, prueba de Coombs directa).

Agentes transmisibles

Las medidas estándar con miras a prevenir infecciones resultantes del uso de medicamentos preparados a partir de sangre o plasma humano incluyen la selección de los donantes, la detección de marcadores específicos de infección en las donaciones individuales y las mezclas plasmáticas, y la inclusión de etapas de fabricación eficaces para la desactivación o la eliminación viral. Sin embargo, cuando se administran medicamentos preparados a partir de sangre o plasma humano, la posibilidad de transmitir agentes infecciosos no se puede excluir por completo. Esto aplica también a los virus desconocidos o emergentes y a los otros patógenos.

Las medidas tomadas se consideran eficaces para virus con envoltura, como el VIH, el VHB y el VHC y para el virus sin envoltura VHA y el parvovirus B19.

Existe información clínica alentadora con respecto a la ausencia de transmisión de la hepatitis A o del parvovirus B19 con las inmunoglobulinas; además, se supone que el contenido de anticuerpos contribuye de manera importante a la seguridad viral.

Se recomienda firmemente que en cada administración de Panzyga, se registre el nombre y el número del lote del producto con el fin de mantener la trazabilidad entre el paciente y el lote del producto.

Contenido sódico

Este medicamento no contiene más de 0,03 mmol (o 0,69 mg) de sodio por mL. Esto se deberá tener en cuenta en los pacientes que sigan una dieta controlada de sodio.

Población pediátrica

Las advertencias y precauciones mencionadas aplican tanto a adultos como a niños.

Reacciones adversas:

Clasificación por órganos y sistemas (SOC) de MedDRA, según la secuencia	Reacción adversa	Frecuencia por infusión
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Hemólisis†, anemia, leucopenia	Poco frecuente
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea Meningitis aséptica, hipoestesia, vértigo	Frecuente Poco frecuente
Trastornos oculares	Prurito en el ojo	Poco frecuente
Trastornos del oído y del laberinto	Dolor de oído	Poco frecuente

Trastornos cardiacos	Taquicardia	Poco frecuente
Trastornos vasculares	Hipertensión	Poco frecuente
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Tos	Poco frecuente
Trastornos gastrointestinales	Náuseas Vómito, dolor abdominal, molestia abdominal	Frecuente Poco frecuente
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Erupción	Poco frecuente
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Artralgia, mialgia, dolor musculoesquelético o rigidez	Poco frecuente
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Pirexia Escalofríos, dolor en el pecho, dolor, sensación de frío, astenia, cansancio, prurito en el lugar de infusión	Frecuente Poco frecuente
Exploraciones complementarias	Aumento de la enzima hepática	Poco frecuente

†: caso asintomático

Interacciones: Vacunas vivas atenuadas

La administración de inmunoglobulinas puede alterar la eficacia de las vacunas vivas atenuadas, como la vacuna contra el sarampión, las paperas, la rubéola, y la varicela, por un periodo que varía de 6 semanas a 3 meses. Después de la administración de este medicamento, debe respetarse un intervalo de 3 meses antes de la aplicación de cualquier vacuna viva atenuada. En el caso del sarampión, la alteración puede perdurar por máximo 1 año. En consecuencia, los pacientes que reciban la vacuna contra el sarampión deben tener su tasa de anticuerpos controlada

Vía de administración: Intravenosa

Dosificación y Grupo etario:

Los esquemas posológicos recomendados se recogen en la siguiente tabla

Indicación	Dosis	Frecuencia de infusión
Tratamiento de sustitución en inmunodeficiencia primaria	Dosis de carga: 0,4-0,8 g/kg Dosis de mantenimiento: 0,2-0,8 g/kg	Cada 3-4 semanas para obtener una concentración mínima de IgG de al menos 5-6 g/l
Tratamiento de sustitución en inmunodeficiencia secundaria	0,2-0,4 g/kg	Cada 3-4 semanas para obtener una concentración mínima de IgG de al menos 5-6 g/l
SIDA congénito	0,2-0,4 g/kg	Cada 3-4 semanas

Hipogamaglobulinemia (<4 g/l) luego de un trasplante alogénico de células madre hematopoyéticas	0,2-0,4 g/kg	Cada 3-4 semanas para obtener una concentración mínima de IgG por encima de 5 g/l
Efecto inmunomodulador: Trombocitopenia inmune primaria	0,8-1 g/kg o 0,4 g/kg/día	El día 1, posiblemente con una segunda administración en 3 días. De 2 a 5 días
Síndrome de Guillain-Barré	0,4 g/kg/día	Durante 5 días
Enfermedad de Kawasaki	1,6-2 g/kg o 2 g/kg	En dosis repartidas en 2-5 días, en asociación con ácido acetilsalicílico. En una dosis, en asociación con ácido acetilsalicílico.

Población pediátrica

El esquema posológico en niños y adolescentes (de 0 a 18 años) no difiere del de los adultos, dado que para cada indicación, el esquema posológico se determina en función del peso corporal y se ajusta según la evolución clínica de las afecciones antes mencionadas.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

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

- Evaluación farmacológica
- Inserto allegado mediante radicado No. 20181048268
- Información para prescribir allegado mediante radicado No. 20181048268

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

- Proceso de fabricación del principio activo (PA) y caracterización
- Proceso de fabricación del producto terminado (PT) y caracterización
- Módulo generalidades e información legal

3.2.2.5 OGIVRI®

Expediente : 20142329
Radicado : 20181051303
Fecha : 16/03/2018
Interesado : Strenuus Marketing S.A.S.
Fabricante : Biocon Limited

Composición: Cada vial contiene 440mg de Trastuzumab

Forma farmacéutica: Polvo liofilizado para solución inyectable

Indicaciones:

Cáncer de mama adyuvante

Ogivri™ está indicado para el tratamiento adyuvante de HER2 que sobre expresa el nodo positivo o nodo negativo (ER / PR negativo o con un rasgo de alto riesgo cáncer de mama)

- Como parte de un régimen de tratamiento que consiste en doxorrubicina, ciclofosfamida y paclitaxel o docetaxel
- Como parte de un régimen de tratamiento con docetaxel y carboplatino
- Como agente único después de la terapia basada en antraciclina multimodalidad.

Cáncer de Mama Metastásico

Ogivri™ está indicado:

- En combinación con paclitaxel para el tratamiento de primera línea del cáncer de mama metastásico que sobre expresa HER2.
- Como un agente único para el tratamiento del cáncer de mama que sobre expresa HER2 en pacientes que han recibido uno o más regímenes de quimioterapia para la enfermedad metastásica

Cáncer gástrico metastásico

Ogivri™ está indicado, en combinación con cisplatino y capecitabina o 5-fluorouracilo, para el tratamiento de pacientes con adenocarcinoma metastásico gástrico o de unión gastroesofágica que sobre expresa HER2 que no han recibido tratamiento previo para la enfermedad metastásica

Contraindicaciones:

- Hipersensibilidad al trastuzumab, proteínas murinas o a alguno de los excipientes enumerados a continuación:

- L-histidina
- L-histidina Clorhidrato
- Trehalosa dihidrato
- Polisorbato 20

- Disnea Severa en reposo, debida a complicaciones de su enfermedad maligna avanzada o que requieran terapia de oxígeno suplementario.

Precauciones y advertencias:

Miocardopatía

Los productos de trastuzumab pueden causar disfunción cardíaca del ventrículo izquierdo, arritmias, hipertensión, insuficiencia cardíaca incapacitante, miocardopatía y muerte cardíaca [consulte el recuadro Advertencia: miocardopatía]. Los productos de trastuzumab también pueden causar una disminución asintomática en la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI).

Hay un aumento de 4 a 6 veces en la incidencia de disfunción miocárdica sintomática entre pacientes que reciben productos de trastuzumab como un agente único o en terapia de combinación en comparación con aquellos que no reciben productos de trastuzumab. La incidencia absoluta más alta ocurre cuando un producto de trastuzumab se administra con una antraciclina.

Retenga Ogivri™ para una disminución absoluta $\geq 16\%$ en la FEVI de los valores previos al tratamiento o un valor de FEVI por debajo de los límites institucionales normales y $\geq 10\%$ de disminución absoluta de la FEVI de los valores previos al tratamiento. No se ha estudiado la seguridad de la continuación o reanudación de Ogivri™ en pacientes con disfunción cardíaca del ventrículo izquierdo inducida por el producto de trastuzumab.

Los pacientes que reciben antraciclina después de suspender Ogivri™ también pueden tener un mayor riesgo de disfunción cardíaca.

Monitoreo cardíaco: realice una evaluación cardíaca completa, que incluya la historia, el examen físico y la determinación de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo mediante ecocardiograma o gammagrafía MUGA. Se recomienda el siguiente horario:

- Medición de FEVI de referencia inmediatamente antes del inicio de Ogivri™
- Mediciones de FEVI cada 3 meses durante y después de la finalización de Ogivri
- Repetir la medición de FEVI a intervalos de 4 semanas si se retiene Ogivri™ por una importante disfunción cardíaca del ventrículo izquierdo.
- Medidas de FEVI cada 6 meses durante al menos 2 años después de la finalización de Ogivri™ como componente de la terapia adyuvante.

En el estudio 1, el 15% (158/1031) de los pacientes interrumpió el tratamiento con trastuzumab debido a la evidencia clínica de disfunción miocárdica o disminución significativa de la fracción de eyección ventricular izquierda luego de una mediana de seguimiento de 8,7 años en el grupo de AC-TH. En el estudio 3 (tratamiento

con trastuzumab de un año), el número de pacientes que interrumpieron el tratamiento con trastuzumab debido a toxicidad cardíaca a los 12.6 meses de duración media del seguimiento fue del 2.6% (44/1678). En el Estudio 4, un total de 2.9% (31/1056) de pacientes en el grupo de TCH (1.5% durante la fase de quimioterapia y 1.4% durante la fase de monoterapia) y 5.7% (61/1068) de los pacientes en el AC-TH el grupo (1.5% durante la fase de quimioterapia y 4.2% durante la fase de monoterapia) descontinuó el trastuzumab debido a toxicidad cardíaca.

Entre 64 pacientes que recibieron quimioterapia adyuvante (Estudios 1 y 2) que desarrollaron insuficiencia cardíaca congestiva, un paciente murió de miocardiopatía, un paciente murió repentinamente sin etiología documentada y 33 pacientes recibieron medicación cardíaca en el último seguimiento. Aproximadamente el 24% de los pacientes que sobrevivieron se recuperaron a una FEVI normal (definida como $\geq 50\%$) y no presentaron síntomas sobre el tratamiento médico continuo en el momento del último seguimiento. La incidencia de insuficiencia cardíaca congestiva se presenta en la Tabla 9. No se ha estudiado la seguridad de la continuación o reanudación de OgivriTM en pacientes con disfunción cardíaca del ventrículo izquierdo inducida por el producto de trastuzumab.

Tabla 9: Incidencia de insuficiencia cardíaca congestiva en estudios de cáncer de mama adyuvante:

Estudio	Régimen	Incidencia de CHF	
		Trastuzumab	Control
1 & 2 ^a	AC ^b -> Paclitaxel + Trastuzumab	3.2% (64/2000) ^c	1.3% (21/1655)
3 ^d	Quimio -> Trastuzumab	2% (30/1678)	0.3% (3/1050)
4	AC ^b -> Docetaxel + Trastuzumab	2% (20/1068)	0.3% (3/1050)
4	Docetaxel + Carbo + Trastuzumab	0.4% (4/1056)	0.3% (3/1050)

a una mediana de la duración del seguimiento para los estudios 1 y 2 combinados fue de 8,3 años en el grupo AC → TH.

b Antraciclina (doxorrubicina) y ciclofosfamida.

c Incluye 1 paciente con miocardiopatía mortal y 1 paciente con muerte súbita sin etiología documentada.

d Incluye NYHA II-IV y muerte cardíaca a los 12.6 meses de duración media del seguimiento en el grupo de trastuzumab de un año.

En el estudio 3 (tratamiento de trastuzumab de un año), con una duración media de seguimiento de 8 años, la incidencia de insuficiencia cardíaca severa (NYHA III

y IV) fue del 0,8% y la tasa de disfunción ventricular izquierda leve sintomática y asintomática fue de 4,6. %

Tabla 10: Incidencia de la disfunción cardíaca en estudios de cáncer de mama metastásico

		Incidencia			
		NYHA I-IV		NYHA III-IV	
Estudio	Evento	Trastuzumab	Control	Trastuzumab	Control
5 (AC) ^b	Disfunción cardíaca	28%	7%	19%	3%
5 (paclitaxel)	Disfunción cardíaca	11%	1%	4%	1%
6	Disfunción cardíaca ^a	7%	N/A	5%	N/A

^a Insuficiencia cardíaca congestiva o disminución asintomática significativa de la FEVI.

^b Antraciclina (doxorrubicina o epirubicina) y ciclofosfamida.

^c Incluye 1 paciente con miocardiopatía mortal.

En el estudio 4, la incidencia de isquemia / infarto de miocardio NCI-CTC Grado 3/4 fue más alta en los regímenes que contienen trastuzumab (AC-TH: 0.3% (3/1068) y TCH: 0.2% (2/1056)) en comparación a ninguno en AC-T.

Reacciones de infusión

Las reacciones a la infusión consisten en un complejo sintomático caracterizado por fiebre y escalofríos, y en ocasiones incluyen náuseas, vómitos, dolor (en algunos casos en los sitios del tumor), dolor de cabeza, mareos, disnea, hipotensión, erupción cutánea y astenia.

En los informes posteriores a la comercialización, se informaron reacciones graves y mortales a la infusión. Las reacciones severas, que incluyen broncoespasmo, anafilaxia, angioedema, hipoxia e hipotensión severa, generalmente se informaron durante o inmediatamente después de la infusión inicial. Sin embargo, el inicio y el curso clínico fueron variables, incluido el empeoramiento progresivo, la mejoría inicial seguida de un deterioro clínico o los eventos post-infusión tardíos con un rápido deterioro clínico. Para los eventos fatales, la muerte ocurrió dentro de unas horas o días después de una reacción grave a la infusión.

Interrumpa Ogivri™ infusión en todos los pacientes con disnea, hipotensión clínicamente significativa e intervención de terapia médica administrada (que puede incluir epinefrina, corticosteroides, difenhidramina, broncodilatadores y oxígeno). Los pacientes deben ser evaluados y monitoreados cuidadosamente hasta la resolución completa de los signos y síntomas. La interrupción permanente

debe considerarse con firmeza en todos los pacientes con reacciones graves a la infusión.

No hay datos con respecto al método más apropiado de identificación de pacientes que pueden ser retirados de forma segura con productos de trastuzumab después de experimentar una reacción de infusión severa. Antes de la reanudación de la infusión de trastuzumab, la mayoría de los pacientes que experimentaron una reacción de infusión severa fueron pre medicados con antihistamínicos y / o corticosteroides. Mientras que algunos pacientes toleraron infusiones de trastuzumab, otros tuvieron reacciones recurrentes de infusión severa a pesar de las premedicaciones.

Toxicidad embrio-fetal

Los productos de trastuzumab pueden causar daño fetal cuando se administran a mujeres embarazadas. En los informes posteriores a la comercialización, el uso de trastuzumab durante el embarazo dio como resultado casos de oligohidramnios y secuencia de oligohidramnios que se manifiestan como hipoplasia pulmonar, anomalías esqueléticas y muerte neonatal.

Verificar el estado de embarazo de las hembras con potencial reproductivo antes del inicio de Ogivri TM. Indique a las mujeres embarazadas y las mujeres con potencial reproductivo que la exposición a Ogivri TM durante el embarazo o dentro de los 7 meses previos a la concepción puede causar daño al feto. Aconseje a las mujeres con potencial reproductivo que utilicen métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento y durante 7 meses después de la última dosis de Ogivri TM.

Toxicidad pulmonar

El uso de Trastuzumab puede ocasionar toxicidad pulmonar grave y mortal. La toxicidad pulmonar incluye disnea, neumonitis intersticial, infiltrados pulmonares, derrames pleurales, edema pulmonar no cardiogénico, insuficiencia pulmonar e hipoxia, síndrome de dificultad respiratoria aguda y fibrosis pulmonar. Tales eventos pueden ocurrir como secuelas de reacciones a la infusión [consulte Advertencias y precauciones]. Los pacientes con enfermedad pulmonar intrínseca sintomática o con afectación tumoral extensa de los pulmones, lo que produce disnea en reposo, parecen tener una toxicidad más grave.

Exacerbación de Neutropenia Inducida por Quimioterapia

En ensayos clínicos aleatorizados y controlados, las incidencias por paciente de neutropenia NCI-CTC Grado 3 a 4 y de neutropenia febril fueron más altas en pacientes que recibieron trastuzumab en combinación con quimioterapia mielo supresora en comparación con aquellos que recibieron solo quimioterapia. La incidencia de muerte séptica fue similar entre los pacientes que recibieron trastuzumab y los que no.

Sorbitol

Ogivri® contiene sorbitol. Los pacientes con intolerancia hereditaria a la fructosa no deben tomar este medicamento.

Reacciones adversas:

Las siguientes reacciones adversas se discuten en mayor detalle en otras secciones de la etiqueta:

- Cardiomiopatía
- Reacciones de infusión
- Toxicidad embriofetal
- Toxicidad pulmonar
- Exacerbación de la neutropenia inducida por quimioterapia

Las reacciones adversas más comunes en pacientes que reciben productos de trastuzumab en el contexto de cáncer de mama metastásico y adyuvante son fiebre, náuseas, vómitos, reacciones a la infusión, diarrea, infecciones, aumento de la tos, dolor de cabeza, fatiga, disnea, erupción cutánea, neutropenia, anemia y mialgia. Las reacciones adversas que requieren interrupción o interrupción del tratamiento con trastuzumab incluyen ICC, una disminución significativa de la función cardíaca del ventrículo izquierdo, reacciones graves a la infusión y toxicidad pulmonar.

En el entorno de cáncer gástrico metastásico, las reacciones adversas más frecuentes ($\geq 10\%$) que se incrementaron ($\geq 5\%$ de diferencia) en pacientes que recibieron productos de trastuzumab en comparación con pacientes que recibieron solo quimioterapia fueron neutropenia, diarrea, fatiga, anemia, estomatitis, peso pérdida, infecciones del tracto respiratorio superior, fiebre, trombocitopenia, inflamación de la mucosa, nasofaringitis y disgeusia. Las reacciones adversas más comunes que dieron lugar a la interrupción del tratamiento con el producto de trastuzumab en ausencia de progresión de la enfermedad fueron infección, diarrea y neutropenia febril.

Experiencia en ensayos clínicos

Debido a que los ensayos clínicos se realizan bajo condiciones ampliamente variables, las tasas de reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos de un medicamento no se pueden comparar directamente con las tasas en los ensayos clínicos de otro medicamento y pueden no reflejar las tasas observadas en la práctica.

Estudios adyuvantes sobre el cáncer de mama

Los datos a continuación reflejan la exposición a terapia de trastuzumab de un año en tres estudios aleatorizados, abiertos, Estudios 1, 2 y 3, con ($n = 3678$) o sin ($n = 3363$) trastuzumab en el tratamiento adyuvante del cáncer de mama.

Los datos resumidos en la Tabla 11 a continuación, del Estudio 3, reflejan la exposición a trastuzumab en 1678 pacientes; medio de duración del tratamiento fue de 51 semanas y medio del número de infusiones fue 18. Entre los 3386 pacientes incluidos en la observación y los grupos de trastuzumab de un año del Estudio 3 a una duración media de seguimiento de 12,6 meses en el grupo de trastuzumab, medio la edad fue de 49 años (rango: 21 a 80 años), el 83% de los pacientes eran caucásicos y el 13% eran asiáticos.

Tabla 11: Reacciones adversas para el estudio 3a, todos los gradosb:

Reacciones adversas	Un año con Trastuzumab (n=1678)	Observación (n=1708)
Cardiaca		
Hipertensión	64% (4%)	35% (2%)
Vértigo	60 (4%)	29 (2%)
Fracción de eyección disminuida	58 (3.5%)	11 (0.6%)
Palpitaciones	48 (3%)	12 (0.7%)
Arritmias cardíacas °	40 (3%)	17 (1%)
Falla cardíaca congestiva	30 (2%)	5 (0.3%)
Palpitaciones	48 (3%)	12 (0.7%)
Arritmias cardíacas °	40 (3%)	17 (1%)
Falla cardíaca congestiva	30 (2%)	5 (0.3%)
Falla cardíaca	9 (0.5%)	4 (0.2%)
Trastorno cardíaco	5 (0.3%)	0 (0%)
Disfunción ventricular	4 (0.2%)	0 (0%)
Trastornos Mediastinales Torácicos Respiratorios		
Tos	81 (5%)	34 (2%)
Influenza	70 (4%)	9 (0.5%)
Disnea	57 (3%)	26 (2%)
URI	46 (3%)	20 (1%)
Rinitis	36 (2%)	6 (0.4%)
Dolor faringolaríngeo	32 (2%)	8 (0.5%)
Sinusitis	26 (2%)	5 (0.3%)
Epistaxis	25 (2%)	1 (0.06%)
Hipertensión pulmonar	4 (0.2%)	0 (0%)
Neumonitis Intersticial	4 (0.2%)	0 (0%)
Trastornos gastrointestinales		
Diarrea	123 (7%)	16 (1%)
Nausea	108 (6%)	19 (1%)
Vomito	58 (3.5%)	10 (0.6%)
Estreñimiento	33 (2%)	17 (1%)
Dispepsia	30 (2%)	9 (0.5%)
Dolor abdominal superior	29 (2%)	15 (1%)
Trastornos del tejido conectivo & musculoesquelético		
Artralgia	137 (8%)	98 (6%)
Dolor de espalda	91 (5%)	58 (3%)
Mialgia	63 (4%)	17 (1%)

Dolor de huesos	49 (3%)	26 (2%)
Espasmo muscular	46 (3%)	3 (0.2%)
Trastornos del sistema nervioso		
Jaqueca	162 (10%)	49 (3%)
Parestesia	29 (2%)	11 (0.6%)
Trastornos del tejido subcutáneo & de la piel		
Picazón	70 (4%)	10 (0.6%)
Trastornos de las uñas	43 (2%)	0 (0%)
Prurito	40 (2%)	10 (0.6%)
Trastornos generales		
Pirexia	100 (6%)	6 (0.4%)
Edema periférico	79 (5%)	37 (2%)
Escalofríos	85 (5%)	0 (0%)
Astenia	75 (4.5%)	30 (2%)
Influenza como enfermedad	40 (2%)	3 (0.2%)
Muerte súbita	1 (0.06%)	0 (0%)
Infecciones		
Nasofaringitis	135 (8%)	
UTI	39 (3%)	
Trastornos del sistema inmune		
Hipersensibilidad	10 (0.6%)	1 (0.06%)
Tiroiditis autoinmune	4 (0.3%)	0 (0%)

^a una mediana de duración de seguimiento de 12.6 meses en el grupo de tratamiento de trastuzumab de un año.

^b La incidencia de reacciones adversas de grado 3 o superior fue <1% en ambos grupos para cada término de la lista.

^c Término de agrupación de nivel superior.

En el Estudio 3, también se realizó una comparación de 3 semanas de tratamiento con trastuzumab durante dos años versus un año. La tasa de disfunción cardíaca asintomática aumentó en el grupo de tratamiento con trastuzumab de 2 años (8,1% versus 4,6% en el grupo de tratamiento con trastuzumab de un año). Más pacientes experimentaron al menos una reacción adversa de Grado 3 o superior en el grupo de tratamiento con trastuzumab de 2 años (20.4%) en comparación con el grupo de tratamiento con trastuzumab de un año (16.3%).

Los datos de seguridad de los Estudios 1 y 2 se obtuvieron de 3655 pacientes, de los cuales 2000 recibieron trastuzumab; medio de duración del tratamiento fue de 51 semanas. La edad media fue de 49 años (rango: 24 a 80); El 84% de los pacientes eran blancos, 7% negros, 4% hispanos y 3% asiáticos.

En el estudio 1, solo eventos adversos de Grado 3 a 5, eventos de Grado 2 relacionados con el tratamiento y disnea de Grado 2-5 se recolectaron durante y hasta 3 meses después del tratamiento especificado por el protocolo. Las

siguientes reacciones adversas no cardíacas de grado 2 a 5 se produjeron con una incidencia de al menos 2% mayor entre los pacientes que recibieron trastuzumab más quimioterapia en comparación con la quimioterapia sola: fatiga (29.5% frente a 22.4%), infección (24.0% vs. 12.8%), sofocos (17.1% vs. 15.0%), anemia (12.3% vs. 6.7%), disnea (11.8% vs. 4.6%), erupción / descamación (10.9% vs. 7.6%), leucopenia (10.5 % vs. 8.4%), neutropenia (6.4% vs. 4.3%), dolor de cabeza (6.2% vs. 3.8%), dolor (5.5% vs. 3.0%), edema (4.7% vs. 2.7%) e insomnio (4.3 % vs. 1.5%). La mayoría de estos eventos fueron de grado 2 en gravedad.

En el estudio 2, la recopilación de datos se limitó a las siguientes reacciones adversas relacionadas con el tratamiento atribuidas por el investigador: NCI-CTC Grados 4 y 5, toxicidades hematológicas, toxicidades no hematológicas de grado 3 a 5, toxicidades seleccionadas de grado 2 a 5 asociadas con taxanos (mialgia, artralgias, cambios en las uñas, neuropatía motora, neuropatía sensitiva) y toxicidades cardíacas de grado 1 a 5 que ocurren durante la quimioterapia y / o el tratamiento con trastuzumab. Las siguientes reacciones adversas no cardíacas de grado 2 a 5 se produjeron con una incidencia de al menos 2% mayor entre los pacientes que recibieron trastuzumab más quimioterapia en comparación con la quimioterapia sola: artralgia (12,2% frente a 9,1%), cambios en las uñas (11,5% frente a .6,8%), disnea (2.4% vs. 0.2%) y diarrea (2.2% vs. 0%). La mayoría de estos eventos fueron de grado 2 en gravedad.

Los datos de seguridad del Estudio 4 reflejan la exposición a trastuzumab como parte de un régimen de tratamiento adyuvante de 2124 pacientes que recibieron al menos una dosis del tratamiento del estudio [AC-TH: n = 1068; TCH: n = 1056]. Medio de la duración global del tratamiento fue de 54 semanas en los grupos AC-TH y TCH. Medio de infusiones fue 26 en el grupo AC-TH y 30 en el grupo TCH, incluidas infusiones semanales durante la fase de quimioterapia y cada dos semanas en el período de monoterapia. Entre estos pacientes, la edad media fue de 49 años (rango 22 a 74 años).

En el Estudio 4, el perfil de toxicidad fue similar al reportado en los Estudios 1, 2 y 3, con la excepción de una baja incidencia de ICC en el grupo de TCH.

Estudios de cáncer de mama metastásico

Los datos a continuación reflejan la exposición a trastuzumab en un estudio aleatorizado, abierto, Estudio 5, de quimioterapia con (n = 235) o sin (n = 234) trastuzumab en pacientes con cáncer de mama metastásico y un estudio de grupo único (Estudio 6; n = 222) en pacientes con cáncer de mama metastásico. Los datos en la Tabla 12 se basan en los Estudios 5 y 6.

Entre los 464 pacientes tratados en el Estudio 5, la edad promedio fue de 52 años (rango: 25 a 77 años). El ochenta y nueve por ciento eran blancos, 5% negros, 1% asiáticos y 5% otros grupos raciales / étnicos. Todos los pacientes recibieron 4 mg

/ kg de dosis inicial de trastuzumab seguido de 2 mg / kg semanalmente. Los porcentajes de pacientes que recibieron tratamiento con trastuzumab durante ≥ 6 meses y ≥ 12 meses fueron 58% y 9%, respectivamente.

Entre los 352 pacientes tratados en estudios de agente único (213 pacientes del Estudio 6), la edad media fue de 50 años (rango 28 a 86 años), 86% fueron blancos, 3% fueron negros, 3% fueron asiáticos y 8% en otros grupos raciales / étnicos. La mayoría de los pacientes recibieron 4 mg / kg de dosis inicial de trastuzumab seguido de 2 mg / kg semanalmente. Los porcentajes de pacientes que recibieron tratamiento con trastuzumab durante ≥ 6 meses y ≥ 12 meses fueron 31% y 16%, respectivamente.

Tabla 12: Incidencia por paciente de reacciones adversas que ocurren en $\geq 5\%$ de pacientes en estudios no controlados o con mayor incidencia en el grupo de trastuzumab (estudios 5 y 6)

	Agente único ^a n=352	Trastuzumab + Paclitaxel n=91	Paclitaxel único n=59	Trastuzumab + AC ^b	AC ^b único n=135
<u>El cuerpo como un todo</u>					
Dolor	47%	61%	62%	57%	42%
Astenia	42%	62%	57%	54%	55%
Fiebre	36%	49%	23%	56%	34%
Escalofrío	32%	41%	4%	35%	11%
Dolor abdominal	22%	34%	22%	23%	18%
Dolor de espalda	22%	34%	30%	27%	15%
Infección	20%	47%	27%	47%	31%
Síndrome pseudo-gripal	10%	12%	5%	12%	6%
Herida accidental	6%	13%	3%	9%	4%
Reacción alérgica	3%	8%	2%	4%	2%
Cardiovascular					
Taquicardia	5%	12%	4%	10%	5%
Falla cardíaca congestiva	7%	11%	1%	28%	7%
Digestiva					
Nauseas	33%	51%	9%	76%	77%
Diarrea	25%	45%	29%	45%	26%
Vómito	23%	37%	28%	53%	49%
Nausea y vómito	8%	14%	11%	18%	9%
Anorexia	14%	24%	16%	31%	26%
Hemo y linfático					
Anemia	4%	14%	9%	36%	26%
Leucopenia	3%	24%	17%	52%	34%
Metabólico					
Edema periférico	10%	22%	20%	20%	17%

Edema	8%	10%	8%	11%	5%
Musculoesquelético					
Dolor de hueso	7%	24%	18%	7%	7%
Artralgia	6%	37%	21%	8%	9%
Nervioso					
Insomnio	14%	25%	13%	29%	15%
Vértigo	13%	22%	24%	24%	18%
Parestesia	9%	48%	39%	17%	11%
Depresión	6%	12%	13%	20%	12%
Neuritis periférica	2%	23%	16%	2%	2%
Neuropatía	1%	13%	5%	4%	4%
Respiratorio					
Incremento de tos	26%	41%	22%	43%	29%
Disnea	22%	27%	26%	42%	25%
Rinitis	14%	22%	5%	22%	16%
Faringitis	12%	22%	14%	30%	18%
Sinusitis	9%	21%	7%	13%	6%
Piel					
Picazón	18%	38%	18%	27%	17%
Herpes Simplex	2%	12%	3%	7%	9%
Acné	2%	11%	3%	3%	<1%
Urogenital					
Infección del tracto urinario	5%	18%	14%	13%	7%

^a Datos para agente trastuzumab solo donde de 4 estudios, incluyendo de 213 pacientes de 6 estudios

^b Antraciclina (doxorrubicina o epirubicina) y ciclofosfamida

Cáncer gástrico metastásico

Los datos a continuación se basan en la exposición de 294 pacientes a trastuzumab en combinación con una fluoro pirimidina (capecitabina o 5-FU) y cisplatino (Estudio 7). En el grupo de trastuzumab más quimioterapia, la dosis inicial de trastuzumab 8 mg / kg se administró el día 1 (antes de la quimioterapia) seguido de 6 mg / kg cada 21 días hasta la progresión de la enfermedad. El cisplatino se administró a 80 mg / m² el día 1 y la fluoro pirimidina se administró como capecitabina 1000 mg / m² por vía oral dos veces al día los días 1 a 14 o 5 fluorouracilo 800 mg / m² / día como infusión intravenosa continua Días 1 a 5 La quimioterapia se administró durante seis ciclos de 21 días. La duración media del tratamiento con trastuzumab fue de 21 semanas; medio del número de infusiones de trastuzumab administradas fue de ocho.

Tabla 13: Estudio 7: Por incidencia de pacientes de reacciones adversas de todos los grados (incidencia $\geq$ 5% entre grupos) o grado 3/4 (incidencia > 1% entre grupos) y mayor incidencia en el grupo de trastuzumab.

Sistema corporal / Evento adverso	Trastuzumab + FC (N=294) N (%)	FC (N=290) N (%)
-----------------------------------	--------------------------------	------------------

	Todos los grados	Grados $\frac{3}{4}$	Todos los grados	Grados $\frac{3}{4}$
Investigaciones				
Neutropenia	230 (78)	101 (34)	212 (73)	83 (29)
Hipocalemia	83 (28)	28 (10)	69 (24)	16 (6)
Anemia	81 (28)	36 (12)	61 (21)	30 (10)
Trombocitopenia	47 (16)	14 (5)	33 (11)	8 (3)
Trastornos del sistema linfático y sanguíneo				
Neutropenia febril		15 (5)		8 (3)
Trastornos gastrointestinales				
Diarrea	109 (37)	27 (9)	80 (28)	11 (4)
Estomatitis	72 (24)	2 (1)	43 (15)	6 (2)
Disfagia	19 (6)	7 (2)	10 (3)	1 (<1)
Cuerpo como un todo				
Fatiga	102 (35)	12 (4)	82 (28)	7 (2)
Fiebre	54 (18)	3 (1)	36 (12)	0 (0)
Inflamación de la mucosa	37 (13)	6 (2)	18 (6)	2 (1)
Escalofríos	23 (8)	1 (<1)	0 (0)	0 (0)
Trastornos nutricionales y del metabolismo				
Disminución del peso	69 (23)	6 (2)	40 (14)	7 (2)
Infecciones e Infestaciones				
Infecciones del tracto respiratorio superior	56 (19)	0 (0)	29 (10)	0 (0)
Nasofaringitis	37 (13)	0 (0)	17 (6)	0 (0)
Trastornos urinarios y renales				
Insuficiencia y Falla renal	53 (18)	8 (3)	42 (15)	5 (2)
Trastornos del sistema nervioso				
Disgeusia	28 (10)	0 (0)	14 (5)	0 (0)

Las siguientes subsecciones proporcionan detalles adicionales con respecto a las reacciones adversas observadas en ensayos clínicos de cáncer de mama adyuvante, cáncer de mama metastásico, cáncer gástrico metastásico o experiencia posterior a la comercialización.

Miocardopatía

La medición en serie de la función cardíaca (FEVI) se obtuvo en ensayos clínicos en el tratamiento adyuvante del cáncer de mama. En el estudio 3, la duración media del seguimiento fue de 12,6 meses (12,4 meses en el grupo de observación, 12,6 meses en el grupo de trastuzumab de 1 año); y en los Estudios 1 y 2, 7.9 años en el grupo AC-T, 8.3 años en el grupo AC-TH. En los estudios 1 y 2, 6% de todos

No se permitió a los pacientes aleatorizados con evaluación de FEVI posterior a la AC iniciar trastuzumab después de completar la quimioterapia con AC debido a disfunción cardíaca (FEVI <LLN o disminución ≥ 16 puntos en la FEVI desde el

inicio hasta el final de la CA). Tras el inicio de la terapia con trastuzumab, la incidencia de disfunción miocárdica limitante de la dosis de nuevo inicio fue mayor entre los pacientes que recibieron trastuzumab y paclitaxel en comparación con los que recibieron paclitaxel solo en los estudios 1 y 2, y en pacientes que recibieron monoterapia con trastuzumab de un año en comparación con la observación en el Estudio 3 (ver Tabla 14, Figuras 5 y 6). La incidencia por paciente de disfunción cardíaca de nueva aparición, medida por FEVI, se mantuvo similar en comparación con el análisis realizado en una mediana de seguimiento de 2,0 años en el grupo AC-TH. Este análisis también mostró evidencia de reversibilidad de la disfunción ventricular izquierda, con 64.5% de pacientes que experimentaron CHF sintomática en el grupo AC-TH siendo asintomáticos en el último seguimiento y 90.3% con recuperación de FEVI total o parcial.

Tabla 14a: Incidencia por paciente de la nueva disfunción del miocardio de inicio (por LVEF) Estudios 1, 2, 3 y 4

	FEVI <50% y disminución absoluta desde la línea de base			Disminución absoluta de la FEVI	
	LVEF < 50%	Decrecimiento > 10%	Decrecimiento > 16%	< 20% y >10%	> 20%
Estudios 1 & 2^{b, c}					
AC → TH (n = 1856)	23.1% (428)	18.5% (344) 7.0% (82)	11.2% (208) 3.0% (35)	37.9% (703)	8.9% (166)
AC → T (n = 1170)	11.7% (137)			22.1% (259)	3.4% (40)
Estudio 3^d					
Trastuzumab (n= 1678)	8.6% (144)	7.0% (118) 2.0% (35)	3.8% (64) 1.2% (20)	22.4% (376)	3.5% (59)
Observación (n= 1708)	2.7% (46)			11.9% (204)	1.2% (21)
Estudio 4^e					
TCH (n = 1056) AC → TH	8.5% (90)	5.9% (62)	3.3% (35)	34.5% (364)	6.3% (67)
(n = 1068) AC → T	17% (182)	13.3% (142)	9.8% (105)	44.3% (473)	13.2% (141)
(n = 1050)	9.5% (100)	6.6% (69)	3.3% (35)	34% (357)	5.5% (58)

Para los estudios 1, 2 y 3, los eventos se cuentan desde el comienzo del tratamiento con trastuzumab. Para el Estudio 4, los eventos se cuentan a partir de la fecha de aleatorización.

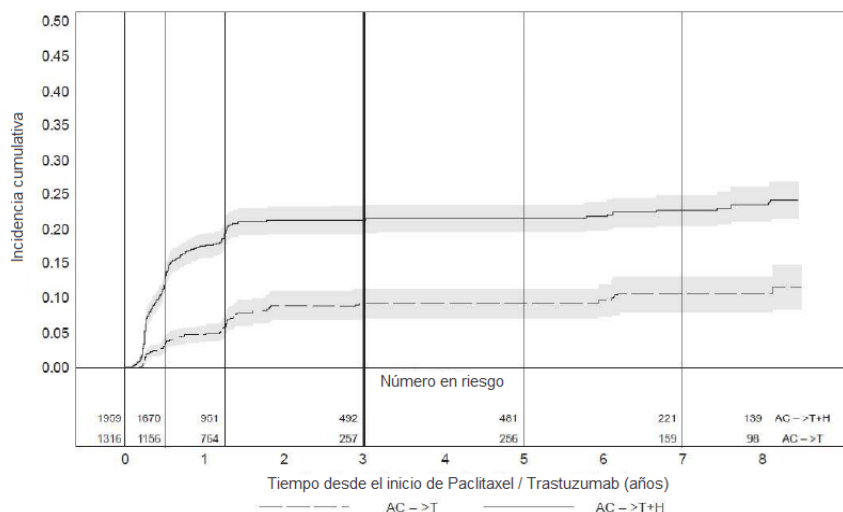
^b Estudios de los regímenes 1 y 2: doxorrubicina y ciclofosfamida seguidos de paclitaxel (AC → T) o paclitaxel más trastuzumab (AC → TH).

^c Medio de la duración del seguimiento de los estudios 1 y 2 combinados fue de 8,3 años en el grupo AC → TH.

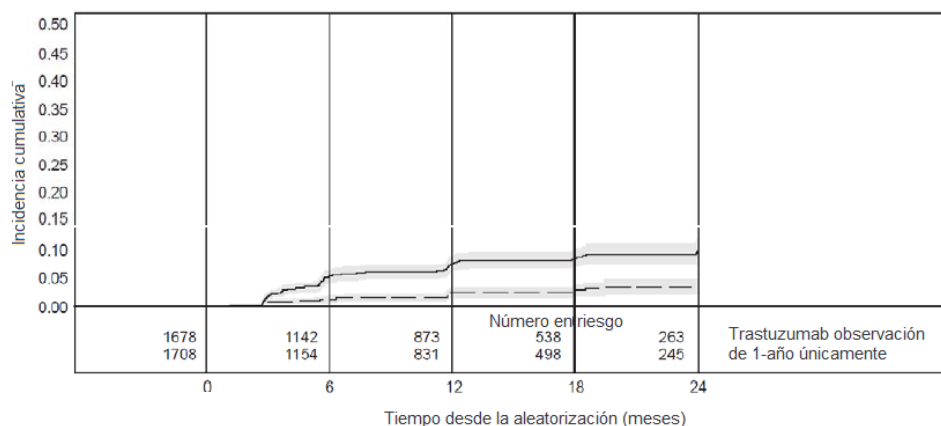
^d Duración media de seguimiento de 12,6 meses en el grupo de tratamiento con trastuzumab de un año.

^e Los regímenes del estudio 4: doxorubicina y ciclofosfamida seguidos de docetaxel (AC → T) o docetaxel más trastuzumab (AC → TH); docetaxel y carboplatino más trastuzumab (TCH).

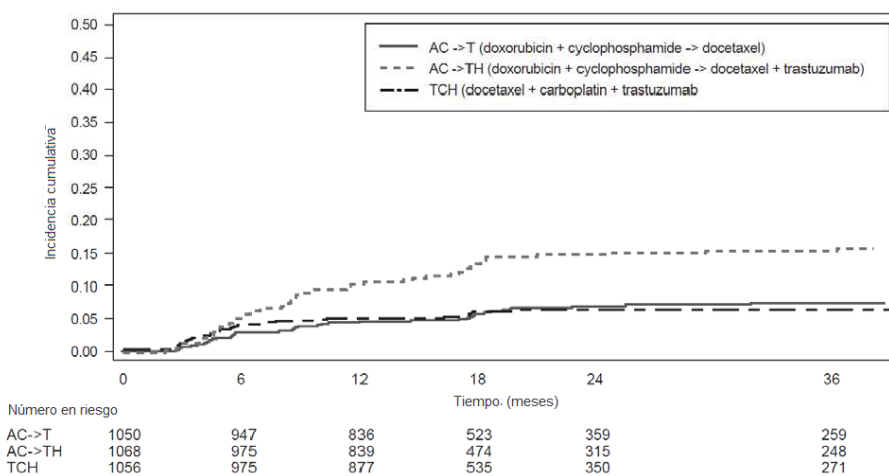
Figura 5: Estudios 1 y 2: Incidencia acumulada del tiempo hasta la primera disminución de la FEVI de ≥ 10 puntos porcentuales desde el inicio y hasta debajo del 50% con la muerte como un evento de riesgo competitivo



El tiempo 0 es el inicio del tratamiento con paclitaxel o trastuzumab + paclitaxel.
Figura 6: Estudio 3: Incidencia acumulada del tiempo hasta la primera disminución de la FEVI de ≥ 10 puntos porcentuales desde el inicio y hasta debajo del 50% con la muerte como un evento de riesgo competitivo



El tiempo 0 es la fecha de aleatorización.
Figura 7: Estudio 4: Incidencia acumulada del tiempo hasta la primera disminución de la FEVI de ≥ 10 puntos porcentuales desde el inicio y hasta debajo del 50% con la muerte como un evento de riesgo competitivo



El tiempo 0 es la fecha de aleatorización.

La incidencia de insuficiencia cardíaca congestiva emergente de tratamiento entre pacientes en los ensayos de cáncer de mama metastásico se clasificó según la gravedad con el sistema de clasificación de la Asociación Cardíaca de Nueva York (I-IV, donde IV es el nivel más grave de insuficiencia cardíaca). En los ensayos de cáncer de mama metastásico, la probabilidad de disfunción cardíaca fue más alta en los pacientes que recibieron trastuzumab simultáneamente con antraciclinas.

En el Estudio 7, 5.0% de los pacientes en el grupo de trastuzumab más quimioterapia comparado con 1.1% de los pacientes en el grupo de quimioterapia sola tenían un valor de FEVI por debajo del 50% con una disminución absoluta $\geq 10\%$ en la FEVI desde los valores previos al tratamiento.

Reacciones de infusión

Durante la primera infusión con trastuzumab, los síntomas más comúnmente reportados fueron escalofríos y fiebre, ocurriendo en aproximadamente 40% de los pacientes en ensayos clínicos. Los síntomas se trataron con paracetamol, difenhidramina y meperidina (con o sin reducción en la tasa de infusión de trastuzumab); Se requirió la suspensión permanente de trastuzumab para las reacciones a la infusión en $<1\%$ de los pacientes. Otros signos y / o síntomas pueden incluir náuseas, vómitos, dolor (en algunos casos en los sitios del tumor), escalofríos, dolor de cabeza, mareos, disnea, hipotensión, presión arterial elevada, erupción cutánea y astenia. Las reacciones a la infusión se produjeron en el 21% y el 35% de los pacientes, y fueron graves en el 1,4% y el 9% de los pacientes, en las segundas infusiones de trastuzumab o posteriores administrados como monoterapia o en combinación con quimioterapia, respectivamente. En el entorno posterior a la comercialización, se han notificado reacciones graves a la infusión, que incluyen hipersensibilidad, anafilaxis y angioedema.

Anemia

En ensayos clínicos controlados aleatorios, la incidencia general de anemia (30% frente a 21% [Estudio 5]), de NCI-CTC seleccionada de anemia de grado 2 a 5 (12,3% frente a 6,7% [Estudio 1]) y de anemia que requirieron transfusiones (0,1% frente a 0 pacientes [Estudio 2]) se incrementaron en los pacientes que recibieron trastuzumab y quimioterapia en comparación con los que recibieron quimioterapia sola. Después de la administración de trastuzumab como agente único (Estudio 6), la incidencia de anemia de grado 3 NCI-CTC fue <1%. En el Estudio 7 (cáncer gástrico metastásico), en el grupo que contiene trastuzumab en comparación con el grupo de quimioterapia sola, la incidencia general de anemia fue del 28% en comparación con el 21% y de NCI-CTC Grado 3/4 anemia fue 12.2% en comparación con 10.3%.

Neutropenia

En ensayos clínicos controlados aleatorios en el entorno adyuvante, la incidencia de neutropenia NCI-CTC seleccionada de grado 4 a 5 (1,7% vs. 0,8% [Estudio 2]) y de neutropenia seleccionada de grado 2 a 5 (6,4% vs. 4,3% [Estudio 1]) se incrementaron en los pacientes que recibieron trastuzumab y quimioterapia en comparación con los que recibieron quimioterapia sola. En un ensayo aleatorizado y controlado en pacientes con cáncer de mama metastásico, las incidencias de neutropenia NCI-CTC Grado 3/4 (32% frente a 22%) y de neutropenia febril (23% frente a 17%) también aumentaron en pacientes aleatorizados. a trastuzumab en combinación con quimioterapia mielosupresora en comparación con la quimioterapia sola. En el Estudio 7 (cáncer gástrico metastásico) en el grupo que contiene trastuzumab comparado con el grupo de quimioterapia sola, la incidencia de neutropenia NCI-CTC Grado 3/4 fue del 36.8% en comparación con el 28.9%; neutropenia febril 5.1% comparado con 2.8%.

Infección

La incidencia global de infección (46% vs. 30% [Estudio 5]), de NCI-CTC seleccionada de grado 2 a 5 / neutropenia febril (24.3% vs. 13.4% [Estudio 1]) y de Grado 3 a 5 seleccionado infección / neutropenia febril (2,9 frente a 1,4%) [Estudio 2]) fueron más altos en los pacientes que recibieron trastuzumab y quimioterapia en comparación con los que recibieron quimioterapia sola. El sitio más común de infecciones en el entorno adyuvante involucró el tracto respiratorio superior, la piel y el tracto urinario.

En el estudio 4, la incidencia general de infección fue mayor con la adición de trastuzumab a AC-T, pero no a TCH [44% (AC-TH), 37% (TCH), 38% (AC-T)]. Las incidencias de infección NCI-CTC Grado 3 a 4 fueron similares [25% (AC-TH), 21% (TCH), 23% (AC-T)] en los tres grupos.

En un ensayo aleatorizado y controlado en el tratamiento del cáncer de mama metastásico, la incidencia informada de neutropenia febril fue mayor (23% frente a 17%) en pacientes que recibieron trastuzumab en combinación con quimioterapia mielosupresora en comparación con la quimioterapia sola.

Toxicidad pulmonar

Cáncer de mama adyuvante Entre las mujeres que reciben terapia adyuvante para cáncer de mama, la incidencia de NCI-CTC grado 2 a 5 toxicidad pulmonar (14.3% vs. 5.4% [Estudio 1]) y de NCI-CTC grado 3 a 5 toxicidad pulmonar y La disnea espontánea de grado 2 informada (3,4% vs. 0,9% [Estudio 2]) fue más alta en los pacientes que recibieron trastuzumab y quimioterapia en comparación con la quimioterapia sola. La toxicidad pulmonar más común fue disnea (NCI-CTC Grado 2 a 5: 11.8% vs. 4.6% [Estudio 1]; NCI-CTC Grado 2 a 5: 2.4% vs. 0.2% [Estudio 2]).

Se produjeron neumonitis / infiltrados pulmonares en el 0,7% de los pacientes que recibieron trastuzumab en comparación con el 0,3% de los que recibieron solo quimioterapia. Se produjo insuficiencia respiratoria fatal en 3 pacientes que recibieron trastuzumab, uno como componente de la falla del sistema multiorgánico, en comparación con 1 paciente que recibió quimioterapia sola.

En el estudio 3, hubo 4 casos de neumonitis intersticial en el grupo de tratamiento con trastuzumab de un año en comparación con ninguno en el grupo de observación con una duración media de seguimiento de 12,6 meses.

Cáncer de Mama Metastásico

Entre las mujeres que recibieron trastuzumab para el tratamiento del cáncer de mama metastásico, la incidencia de toxicidad pulmonar también aumentó. Los eventos adversos pulmonares se informaron en la experiencia posterior a la comercialización como parte del complejo sintomático de las reacciones a la infusión. Los eventos pulmonares incluyen broncoespasmo, hipoxia, disnea, infiltrados pulmonares, derrames pleurales, edema pulmonar no cardiogénico y síndrome de dificultad respiratoria aguda. Para una descripción detallada, vea Advertencias y precauciones.

Trombosis / Embolia

En 4 ensayos clínicos aleatorizados y controlados, la incidencia de eventos adversos trombóticos fue mayor en pacientes que recibieron trastuzumab y quimioterapia en comparación con la quimioterapia sola en tres estudios (2.6% vs. 1.5% [Estudio 1], 2.5% y 3.7% vs. 2.2% [Estudio 4] y 2.1% vs. 0% [Estudio 5]).

Diarrea

Entre las mujeres que reciben terapia adyuvante para el cáncer de mama, la incidencia de NCI-CTC Grado 2 a 5 diarrea (6.7% vs. 5.4% [Estudio 1]) y de NCI-

CTC Grado 3 a 5 diarrea (2.2% vs. 0% [Estudio 2]), y de diarrea de Grado 1 a 4 (7% frente a 1% [Estudio 3, tratamiento con trastuzumab de un año a 12,6 meses de duración media de seguimiento]) fueron más altos en pacientes que recibieron trastuzumab en comparación con los controles. En el Estudio 4, la incidencia de diarrea de Grado 3 a 4 fue mayor [5,7% de ACTH, 5,5% de TCH vs. 3,0% de AC-T] y de Grado 1 a 4 fue mayor [51% de AC-TH, 63% de TCH vs. 43% AC-T] entre las mujeres que recibieron trastuzumab. De los pacientes que recibieron trastuzumab como agente único para el tratamiento del cáncer de mama metastásico, el 25% experimentó diarrea. Se observó una mayor incidencia de diarrea en pacientes que recibieron trastuzumab en combinación con quimioterapia para el tratamiento del cáncer de mama metastásico.

Toxicidad renal

En el Estudio 7 (cáncer gástrico metastásico) en el grupo que contiene trastuzumab en comparación con el grupo de quimioterapia sola, la incidencia de insuficiencia renal fue del 18% en comparación con el 14,5%. La insuficiencia renal severa (Grado 3/4) fue del 2,7% en el grupo que contenía trastuzumab en comparación con el 1,7% en el grupo de solo quimioterapia. La interrupción del tratamiento por insuficiencia / insuficiencia renal fue del 2% en el grupo con trastuzumab y del 0,3% en el grupo de solo quimioterapia.

En el contexto posterior a la comercialización, se han notificado casos raros de síndrome nefrótico con evidencia patológica de glomerulopatía. El tiempo de inicio varió de 4 meses a aproximadamente 18 meses desde el inicio de la terapia con trastuzumab. Los hallazgos anatomopatológicos incluyeron glomerulonefritis membranosa, glomeruloesclerosis focal y glomerulonefritis fibrilar. Las complicaciones incluyeron sobrecarga de volumen e insuficiencia cardíaca congestiva.

Inmunogenicidad

Como con todas las proteínas terapéuticas, existe un potencial de inmunogenicidad. La detección de la formación de anticuerpos depende en gran medida de la sensibilidad y la especificidad del ensayo.

Además, la incidencia observada de positividad de anticuerpos (incluido el anticuerpo neutralizante) en un ensayo puede estar influenciada por varios factores, incluida la metodología del ensayo, el manejo de la muestra, el momento de la recolección de la muestra, los medicamentos concomitantes y la enfermedad subyacente. Por estas razones, la comparación de la incidencia de anticuerpos en los estudios descritos a continuación con la incidencia de anticuerpos en otros estudios o en otros productos de trastuzumab puede ser engañosa.

Entre 903 mujeres con cáncer de mama metastásico, se detectó anticuerpo humano antihumano (HABA) para trastuzumab en un paciente mediante un ensayo inmunoabsorbente ligado a enzimas (ELISA). Este paciente no

experimentó una reacción alérgica. Las muestras para la evaluación de HAMA no se recogieron en estudios de cáncer de mama adyuvante.

Interacciones con otras drogas

Los pacientes que reciben antraciclina después de suspender los productos de trastuzumab pueden tener un mayor riesgo de disfunción cardíaca debido al largo período de lavado de trastuzumab basado en el análisis farmacocinético de la población [ver Farmacología clínica]. Si es posible, los médicos deben evitar la terapia basada en antraciclina por hasta 7 meses después de suspender los productos de trastuzumab. Si se utilizan antraciclinas, la función cardíaca del paciente debe controlarse cuidadosamente

Interacciones:

Estudios de interacción con medicamentos: No se han realizado estudios formales de interacción con medicamentos con productos de trastuzumab en humanos. No se han observado interacciones clínicamente significativas entre el trastuzumab y los medicamentos concomitantes utilizados en los ensayos clínicos.

Paclitaxel y doxorubicina: las concentraciones de paclitaxel y doxorubicina y sus principales metabolitos (es decir, 6- α hidroxil-paclitaxel [POH] y doxorubicinol [DOL], respectivamente) no se alteraron en presencia de trastuzumab cuando se usaron como terapia de combinación en ensayos clínicos. Las concentraciones de trastuzumab no se alteraron como parte de esta terapia de combinación.

Docetaxel y carboplatino: cuando se administró trastuzumab en combinación con docetaxel o carboplatino, ni las concentraciones plasmáticas de docetaxel o carboplatino ni las concentraciones plasmáticas de trastuzumab se vieron alteradas.

Cisplatino y capecitabina: en un subestudio de interacción farmacológica realizado en pacientes del Estudio 7, la farmacocinética de cisplatino, capecitabina y sus metabolitos no se alteraron cuando se administraron en combinación con trastuzumab

Interacciones con otras drogas

Los pacientes que reciben antraciclina después de suspender los productos de trastuzumab pueden tener un mayor riesgo de disfunción cardíaca debido al largo período de lavado de trastuzumab basado en el análisis farmacocinético de la población [ver Farmacología clínica]. Si es posible, los médicos deben evitar la terapia basada en antraciclina por hasta 7 meses después de suspender los productos de trastuzumab. Si se utilizan antraciclinas, la función cardíaca del paciente debe controlarse cuidadosamente

Vía de administración: Intravenosa

Dosificación y Grupo etario:

Posología y método de administración

Selección de pacientes

Selecione pacientes basándose en la sobreexpresión de la proteína HER2 o la amplificación del gen HER2 en muestras tumorales [consulte Indicaciones y uso y estudios clínicos]. La evaluación de la sobreexpresión de la proteína HER2 y la amplificación del gen HER2 debe realizarse mediante pruebas específicas para cáncer de mama o gástrico por laboratorios con competencia demostrada.

La evaluación de la sobreexpresión de la proteína HER2 y la amplificación del gen HER2 en el cáncer gástrico metastásico debe realizarse utilizando pruebas específicas para cánceres gástricos debido a diferencias en la histopatología gástrica frente a la mama, incluida la tinción incompleta de la membrana y la expresión heterogénea más frecuente de HER2 en cánceres gástricos.

El rendimiento del análisis incorrecto, incluido el uso de tejido fijado de manera subóptima, la falta de utilización de reactivos específicos, la desviación de las instrucciones de ensayo específicas y la falta de inclusión de los controles apropiados para la validación del ensayo, pueden conducir a resultados poco fiables.

Dosis y horarios recomendados

- No administrar como una inyección o bolo intravenoso. No mezcle Ogivri™ con otras drogas.
- No sustituya Ogivri™ (trastuzumab) por o con ado-trastuzumab emtansina.

Tratamiento adyuvante, cáncer de mama:

Adminístrese según una de las siguientes dosis y programas durante un total de 52 semanas de terapia con Ogivri™: durante y después de paclitaxel, docetaxel o docetaxel / carboplatino:

- Dosis inicial de 4 mg / kg como infusión intravenosa durante 90 minutos y luego a 2 mg / kg como infusión intravenosa durante 30 minutos semanalmente durante la quimioterapia durante las primeras 12 semanas (paclitaxel o docetaxel) o 18 semanas (docetaxel / carboplatino).
- Una semana después de la última dosis semanal de Ogivri™, administre Ogivri™ a 6 mg / kg como una perfusión intravenosa durante 30 a 90 minutos cada tres semanas.

Como agente único dentro de las tres semanas posteriores a la finalización de la multimodalidad, regímenes de quimioterapia basados en antraciclina:

- Dosis inicial a 8 mg / kg como una perfusión intravenosa durante 90 minutos

- Dosis posteriores a 6 mg / kg como una perfusión intravenosa de 30 a 90 minutos cada tres semanas.

- No se recomienda extender el tratamiento adyuvante más allá de un año.

Tratamiento metastásico, cáncer de mama:

- Administre Ogivri TM, solo o en combinación con paclitaxel, en una dosis inicial de 4 mg / kg como una infusión intravenosa de 90 minutos seguida de dosis una vez a la semana de 2 mg / kg como infusiones intravenosas de 30 minutos hasta la progresión de la enfermedad.

Cáncer gástrico metastásico

- Administre Ogivri TM en una dosis inicial de 8 mg / kg como una infusión intravenosa de 90 minutos seguida de dosis posteriores de 6 mg / kg como una infusión intravenosa durante 30 a 90 minutos cada tres semanas hasta la progresión de la enfermedad.

Consideraciones importantes de dosificación

Si el paciente omite una dosis de Ogivri TM por una semana o menos, la dosis de mantenimiento habitual (programa semanal: 2 mg / kg, programa de tres semanas: 6 mg / kg) debe administrarse tan pronto como sea posible. No espere hasta el próximo ciclo planificado. Las dosis subsiguientes de mantenimiento con Ogivri TM se deben administrar 7 días o 21 días después de acuerdo con los programas semanales o trimestrales, respectivamente.

Si el paciente ha omitido una dosis de Ogivri TM por más de una semana, se debe administrar una dosis de reposición de Ogivri TM durante aproximadamente 90 minutos (programa semanal: 4 mg / kg, programa de tres semanas: 8 mg / kg) tan pronto como sea posible. Las dosis de mantenimiento posteriores de Ogivri TM (programa semanal: 2 mg / kg, programa de tres semanas 6 mg / kg) deben administrarse 7 días o 21 días más tarde de acuerdo con los horarios semanales o trimestrales, respectivamente.

Reacciones de infusión

- Disminuir la tasa de infusión para reacciones de infusión leves o moderadas
- Interrumpir la infusión en pacientes con disnea o hipotensión clínicamente significativa
- Suspender Ogivri TM por reacciones a la infusión graves o potencialmente mortales.

Miocardopatía

Evalúe la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) antes del inicio de Ogivri TM y en intervalos regulares durante el tratamiento. Retenga la administración de Ogivri TM durante al menos 4 semanas para cualquiera de los siguientes:

- Disminución absoluta $\geq 16\%$ en la FEVI de los valores previos al tratamiento

- FEVI por debajo de los límites institucionales normales y $\geq 10\%$ de disminución absoluta en la FEVI de valores de pretratamiento. Ogivri™ puede reanudarse si, dentro de 4 a 8 semanas, la FEVI vuelve a los límites normales y la disminución absoluta desde el inicio es $\leq 15\%$. Interrumpa permanentemente Ogivri™ por una disminución persistente (> 8 semanas) de la FEVI o por la suspensión de la dosificación Ogivri™ en más de 3 ocasiones para la miocardiopatía.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

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

- Evaluación farmacológica
- Inserto allegado mediante radicado No. 20181051303
- Información para prescribir allegado mediante radicado No. 20181051303

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

- Control de Materiales
- Sistema envase cierre
- Cadena de Frio y Transporte
- Descripción de Instalaciones y Equipos
- Estabilidad de Diluyente

Adicionalmente, la Sala considera que el interesado debe:

- a) Ajustar las indicaciones a las aprobadas para el principio activo trastuzumab.
- b) Incluir en contraindicaciones administración por vía subcutánea.

En cuanto al Plan de gestión de Riesgos se solicita incluir los ajustes previamente descritos y aclarar cómo se manejará a nivel local la aplicación del cuestionario de seguimiento, y como se analizará la información obtenida, así mismo, allegar descripción de actividades de Farmacovigilancia activa, para los riesgos identificados y potenciales.

3.2.2.6. TRUXIMA®

Expediente : 20128733
Radicado : 2017081447 / 2017173534 / 20181077276
Fecha : 20/04/2018
Interesado : Rb Pharmaceuticals S.A.S.
Fabricante : Celltrion, Inc

Composición:

- Cada vial contiene 100mg de Rituximab
- Cada vial contiene 500mg de Rituximab

Forma Farmacéutica: Concentrado para solución para infusión

Indicaciones:

Coadyuvante en el tratamiento de pacientes con Lnh de células b indoloro, en recaída o resistencia a la quimioterapia. Truxima en combinación con CHOP para tratamiento de pacientes con linfomas con células b grandes.

Tratamiento de primera línea en pacientes con linfoma No Hodgkin indolente de células b, en combinación con quimioterapia a base de CVP.

Truxima en asociación con MTX (metrotexate) en el tratamiento de la artritis reumatoidea activa. Terapia de mantenimiento con Lnh folicular que hayan respondido al tratamiento de inducción. Tratamiento en primera línea de la leucemia linfocítica crónica (LLC) en asociación con quimioterapia. Truxima en asociación con quimioterapia para tratamiento de leucemia linfocítica crónica (LLC) recidivante o refractaria.

Tratamiento de la vasculitis activa grave asociada a anca (anticuerpos anticitoplasma de los neutrófilos) en combinación con glucocorticoides

Contraindicaciones:

Contraindicaciones para su uso en el linfoma no-Hodgkin y la leucemia linfocítica crónica

Hipersensibilidad al principio activo o a las proteínas murinas o a cualquiera de los otros excipientes

Infecciones graves y activas

Pacientes en un estado gravemente inmunodeprimido.

Contraindicaciones para su uso en artritis reumatoide, Granulomatosis con poliangitis y poliangitis microscópica

Hipersensibilidad al principio activo o a las proteínas murinas o a cualquiera de los otros excipientes

Infecciones graves y activas

Pacientes en un estado gravemente inmunodeprimido.

Insuficiencia cardíaca severa (New York Heart Association Clase IV) o enfermedad cardíaca grave, no controlada

Precauciones y advertencias:
Leucoencefalopatía multifocal progresiva

Todos los pacientes tratados con Truxima para la artritis reumatoide, Granulomatosis con poliangitis y poliangitis microscópica deben tener la tarjeta de alerta con cada infusión. La tarjeta de alerta contiene información de seguridad importante para los pacientes con respecto al potencial aumento del riesgo de infecciones, como la leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP).

Muy raros casos de LMP fatales se han reportado después del uso de rituximab. Los pacientes deben ser monitoreados a intervalos regulares para cualquier síntoma o signos neurológicos nuevos o peores que pueden ser indicativos de LMP. Si se sospecha de LMP, deberá interrumpirse además la administración hasta que se haya descartado una LMP. El médico debe evaluar al paciente para determinar si los síntomas son indicativos de disfunción neurológica, y si es así, si estos síntomas son indicativos de LMP. La consulta con un neurólogo se debe considerar como clínicamente indicada.

Si existe alguna duda, se debe considerar la evaluación adicional, incluyendo resonancia magnética preferiblemente con contraste, análisis del líquido cefalorraquídeo (LCR) para el ADN del virus JC y repetir las evaluaciones neurológicas.

El médico debe estar especialmente alerta a los síntomas indicativos de LMP que el paciente no puede notar (por ejemplo, síntomas cognitivos, neurológicos o psiquiátricos). Los pacientes deben ser advertidos de reportar a su pareja o cuidadores acerca de su tratamiento, ya que pueden notar síntomas que el paciente no.

Si un paciente desarrolla LMP la dosificación de Truxima deberá suspenderse permanentemente.

Después de la reconstitución del sistema inmune en pacientes inmunocomprometidos con LMP, se ha observado la estabilización o la mejora de los resultados. Aún se desconoce si la detección precoz de la LMP y la suspensión de la terapia con Truxima pueden conducir a una estabilización similar o un mejor resultado.

Linfoma no-Hodgkin y leucemia linfocítica crónica

Reacciones relacionadas con la infusión

Truxima se asocia con reacciones relacionadas con la infusión, que pueden estar relacionadas con la liberación de citoquinas y / u otros mediadores químicos. El síndrome de liberación de citoquinas puede ser clínicamente indistinguible de las reacciones de hipersensibilidad aguda.

Este conjunto de reacciones que incluye el síndrome de liberación de citoquinas, síndrome de lisis tumoral y las reacciones anafilácticas y de

Hipersensibilidad se describen a continuación.

Infusión severa - Las reacciones relacionadas con desenlace fatal se han reportado durante la post comercialización para uso de la formulación intravenosa de rituximab, con un inicio que van dentro de 30 minutos a 2 horas después de comenzar la primera infusión intravenosa de rituximab. Se caracterizaron por acontecimientos pulmonares y en algunos casos incluían lisis tumoral rápida y las características del síndrome de lisis tumoral, además de fiebre, escalofríos, rigidez, hipotensión, urticaria, angioedema y otros síntomas.

El síndrome de liberación de citoquinas grave se caracteriza por disnea grave, a menudo acompañada de broncoespasmo e hipoxia, además de fiebre, escalofríos, rigidez, urticaria y angioedema. Este síndrome puede estar asociado con algunas de las características del síndrome de lisis tumoral tales como hiperuricemia, hiperpotasemia, hipocalcemia, hiperfosfatemia, insuficiencia renal aguda, lactato deshidrogenasa elevada (LDH) y puede estar asociada con insuficiencia respiratoria aguda y la muerte. La insuficiencia respiratoria aguda puede ir acompañada de eventos tales como la infiltración intersticial pulmonar o edema, visible en una radiografía - rayo. El síndrome se manifiesta frecuentemente dentro de una o dos horas de iniciada la primera infusión. Los pacientes con antecedentes de insuficiencia pulmonar o con infiltración tumoral pulmonar, pueden estar en mayor riesgo y deben ser tratados con una mayor precaución.

Los pacientes que desarrollan un síndrome de liberación de citoquinas grave deben interrumpir la infusión inmediatamente y deben recibir el tratamiento sintomático agresivo. Dado que la mejoría inicial de los síntomas clínicos puede ser seguido por deterioro, estos pacientes deben ser estrechamente monitoreados hasta que el síndrome de lisis tumoral y la infiltración pulmonar se hayan resuelto o descartado. El tratamiento posterior de los pacientes después de la resolución completa de los signos y síntomas, raramente resulta en síndrome de liberación de citoquinas grave repetido.

Los pacientes con una alta carga tumoral o con un número alto ($\geq 25 \times 10^9 / L$) de células malignas circulantes, tales como pacientes con LLC, que pueden estar en mayor riesgo de síndrome de liberación de citoquinas especialmente grave, sólo deben ser tratados con extrema precaución. Estos pacientes deben ser monitoreados muy de cerca a lo largo de la primera infusión. Se debe considerar que el uso de una velocidad de infusión reducido para la primera infusión en estos pacientes o una fracción de la dosificación de más de dos días durante el primer ciclo y cualquier ciclo subsiguiente si el recuento de linfocitos es todavía $> 25 \times 10^9 / L$.

Las reacciones adversas relacionadas con la infusión de todo tipo se han observado en el 77 % de los pacientes tratados con rituximab (incluyendo síndrome de liberación de citoquinas acompañado de hipotensión y broncoespasmo en el 10 % de los pacientes). Estos síntomas son generalmente reversibles con la interrupción de la infusión de rituximab y administración de un antipirético, un antihistamínico, y, ocasionalmente, oxígeno, solución salina intravenosa o broncodilatadores, y glucocorticoides, si es necesario. Ver síndrome de liberación de citoquinas de las reacciones graves.

Las reacciones anafilácticas y de hipersensibilidad, se han reportado después de la administración intravenosa de proteínas a los pacientes. A diferencia del síndrome de liberación de citoquinas, las verdaderas reacciones de hipersensibilidad suelen producirse en cuestión de minutos después de iniciar la infusión. Medicamentos para el tratamiento de reacciones de hipersensibilidad, como la epinefrina (adrenalina), antihistamínicos y glucocorticoides, deben estar disponibles para su uso inmediato en caso de una reacción alérgica durante la administración de Truxima. Las manifestaciones clínicas de anafilaxia pueden parecerse a las manifestaciones clínicas del síndrome de liberación de citoquinas (descrito anteriormente). Las reacciones atribuibles a la hipersensibilidad se han reportado menos frecuentemente que las atribuidas a la liberación de citoquinas.

Las reacciones reportadas en algunos casos fueron infarto de miocardio, fibrilación auricular, edema pulmonar y trombocitopenia aguda reversible.

Dado que se puede producir hipotensión durante la administración de Truxima, se debe considerar interrumpir los tratamientos antihipertensivos 12 horas antes de la infusión de Truxima.

Trastornos cardíacos

Se ha producido angina de pecho, arritmias cardíacas, tales como el aleteo auricular y la fibrilación, insuficiencia cardíaca y / o infarto de miocardio en los pacientes tratados con rituximab. Por lo tanto, los pacientes con antecedentes de enfermedad cardíaca y / o quimioterapia cardiotoxica deben ser estrechamente monitoreados.

Toxicidades hematológicas

A pesar de que Truxima no es mielosupresor en monoterapia, se debe tener precaución al considerar el tratamiento de pacientes con recuento de neutrófilos $< 1.5 \times 10^9 / L$ y / o recuento de plaquetas $< 75 \times 10^9 / L$, según la experiencia clínica en esta población es limitada. El rituximab se ha utilizado en 21 pacientes sometidos a trasplante autólogo de médula ósea y otros grupos de riesgo con una función de la médula ósea presumiblemente reducida sin inducir mielotoxicidad.

Deben llevarse a cabo conteos sanguíneos regulares completos, incluyendo neutrófilos y plaquetas, durante la terapia con Truxima.

Infecciones

Pueden ocurrir infecciones graves, incluso fatales, durante el tratamiento con Truxima. Truxima no debe ser administrado a pacientes con una infección activa, grave (por ejemplo, tuberculosis, sepsis e infecciones oportunistas).

Los médicos deben tener precaución cuando consideren el uso de Truxima en pacientes con antecedentes de infecciones recurrentes o crónicas o con condiciones subyacentes que puedan predisponer a infecciones graves.

Han sido reportados casos de reactivación de hepatitis B en los sujetos que recibieron rituximab incluyendo hepatitis fulminante con desenlace fatal. La mayoría de estos pacientes habían estado expuestos también a la quimioterapia citotóxica. La información limitada de un estudio en pacientes con LLC en recaída / refractaria sugiere que el tratamiento con rituximab también puede empeorar el resultado de las infecciones por hepatitis B primarias. Se debe realizar el cribado de virus de la hepatitis B (VHB) en todos los pacientes antes de iniciar el tratamiento con Truxima. Como mínimo esta debe incluir estado de HBsAg y estado de HBcAb. Estos pueden complementarse con otros marcadores apropiados según las directrices locales. Los pacientes con enfermedad activa de la hepatitis B no deben ser tratados con Truxima. Los pacientes con serología positiva de la hepatitis B (HBsAg o bien HBcAb) deben consultar a los expertos en

enfermedades del hígado antes de comenzar el tratamiento y deben ser monitoreados y administrados siguiendo los estándares médicos locales para prevenir la reactivación de la hepatitis B.

Se han reportado casos muy raros de leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP) durante el uso post - comercialización 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 hematopoyéticas.

Inmunizaciones

La seguridad de la inmunización con vacunas de virus vivos, después de la terapia con Truxima no se ha estudiado para los pacientes con LNH y LLC y la vacunación con vacunas de virus vivos no es recomendable. Los pacientes tratados con Truxima no pueden recibir vacunas vivas. Sin embargo, con vacunas no vivas las tasas de respuesta pueden ser reducidas. En un estudio no aleatorizado, los pacientes con LNH de bajo grado en recaída que recibieron la monoterapia de rituximab cuando se compara con los controles no tratados sanos tenían una tasa de respuesta menor a la vacunación con antígeno de recuerdo del tétanos (16 % vs. 81 %) y neoantígeno de hemocianina de Lapa de ojo de cerradura (KLH) (4 % frente a 76 % cuando se evaluó por > 2 veces el título del anticuerpo). Para los pacientes con LLC son asumibles

Resultados similares teniendo en cuenta las similitudes entre ambas enfermedades pero no se han investigado en ensayos clínicos.

La media de los títulos de los anticuerpos pre - terapéuticos contra un panel de antígenos (*Streptococcus pneumoniae*, gripe A, las paperas, la rubéola, varicela) se mantuvieron durante al menos 6 meses después del tratamiento con rituximab.

Reacciones cutáneas

Se han reportado reacciones graves en la piel, tales como necrólisis epidérmica tóxica (síndrome de Lyell) y el Síndrome de Stevens - Johnson, algunas con desenlace fatal. En caso de un evento de este tipo, con una sospechosa relación con Truxima, el tratamiento debe interrumpirse de forma permanente.

Artritis reumatoide, Granulomatosis con poliangitis y poliangitis microscópica

Metotrexato (MTX) poblaciones sin tratamiento farmacológico previo con artritis reumatoide

El uso de Truxima no se recomienda en pacientes no tratados previamente con MTX ya que no ha sido establecida una relación riesgo - beneficio favorable.

Reacciones relacionadas con la infusión

Truxima se asocia con reacciones relacionadas con la infusión (RRI), que pueden estar relacionadas con la liberación de citoquinas y / u otros mediadores químicos. Siempre se debe administrar la premedicación con un fármaco antipirético / analgésico y un medicamento antihistamínico, antes de cada infusión de Truxima. También se debe administrar premedicación con glucocorticoides en la artritis reumatoide antes de cada infusión de Truxima con el fin de reducir la frecuencia y severidad de las RRI.

Se han reportado RRI graves con resultado de muerte en pacientes con artritis reumatoide en el ajuste postcomercialización. En la artritis reumatoide, la mayoría de los eventos relacionados con la infusión, observados en los ensayos clínicos fueron de intensidad leve a moderada. Los síntomas más comunes fueron reacciones alérgicas como cefalea, prurito, irritación de la garganta, enrojecimiento, erupción cutánea, urticaria, hipertensión y pirexia. En general, la proporción de pacientes que experimentaron cualquier reacción a la infusión fue mayor después de la primera infusión seguida de la segunda infusión de cualquier curso de tratamiento. La incidencia de RRI se redujo con cursos posteriores. Las reacciones reportadas fueron generalmente reversibles con una reducción de la tasa, o la interrupción, de la infusión de rituximab y la administración de un antipirético, un antihistamínico y, de vez en cuando, si se requería, oxígeno, solución salina intravenosa o

Broncodilatadores, y glucocorticoides. Monitorear de cerca a los pacientes con enfermedades cardíacas preexistentes y los que experimentan reacciones adversas cardiopulmonares previas. Dependiendo de la severidad de la RRI y las intervenciones necesarias, suspender Truxima de manera temporal o permanente. En la mayoría de los casos, la infusión se puede reanudar a una reducción del 50 % en la tasa (por ejemplo, de 100 mg / h hasta 50 mg / h) cuando los síntomas hayan desaparecido por completo.

Los medicamentos para el tratamiento de las reacciones de hipersensibilidad, por ejemplo, la epinefrina (adrenalina), antihistamínicos y glucocorticoides, se deben tener disponibles para su uso inmediato en caso de una reacción alérgica durante la administración de Truxima.

No existen datos sobre la seguridad de Truxima en pacientes con insuficiencia cardíaca moderada (NYHA clase III) o enfermedad cardiovascular grave, no controlada. En los pacientes tratados con rituximab, se ha observado que la ocurrencia de condiciones cardíacas isquémicas preexistentes se convierten en sintomáticas, tales como angina de pecho, así como la fibrilación auricular y flúter. Por lo tanto, en pacientes con antecedentes de cardiopatía, y aquellos que

experimentaron reacciones adversas cardiopulmonares previas, el riesgo de complicaciones cardiovasculares derivadas de las reacciones a la infusión se debe considerar antes del tratamiento con Truxima y los pacientes deben ser estrechamente monitoreados durante la administración. Dado que se puede producir hipotensión durante la infusión de rituximab, debe considerarse la posibilidad de retirar la medicación antihipertensiva 12 horas antes de la infusión de Truxima.

Las RRI para los pacientes con Granulomatosis con poliangeitis y poliangeitis microscópica fueron similares a los observados en los pacientes con artritis reumatoide en ensayos clínicos.

Trastornos cardíacos

La angina de pecho, arritmias cardíacas, tales como el aleteo auricular y la fibrilación, insuficiencia cardíaca y / o infarto de miocardio se han producido en los pacientes tratados con rituximab. Por lo tanto, los pacientes con antecedentes de enfermedad cardíaca deben ser estrechamente monitoreados (ver reacciones relacionadas con la infusión, más arriba).

Infecciones

Basándose en el mecanismo de acción de Truxima y el conocimiento de que las células B desempeñan un papel importante en el mantenimiento de la respuesta inmune normal, los pacientes tienen un mayor riesgo de infección después de la terapia con Truxima. Pueden ocurrir infecciones graves, incluso fatales, durante el tratamiento con Truxima. Truxima no debe ser administrado en pacientes con una infección activa, grave (por ejemplo, tuberculosis, sepsis e infecciones oportunistas) o pacientes severamente inmunocomprometidos (por ejemplo, donde los niveles de CD4 o CD8 son muy bajos). Los médicos deben tener precaución cuando consideren el uso de Truxima en pacientes con antecedentes de infecciones recurrentes o crónicas o con enfermedades subyacentes que puedan predisponer a infecciones graves, por ejemplo, hipogammaglobulinemia. Se recomienda determinar los niveles de inmunoglobulinas antes de iniciar el tratamiento con Truxima.

Los pacientes que reportan signos y síntomas de infección después del tratamiento con Truxima deben ser evaluados con prontitud y tratarse adecuadamente. Antes de administrar los ciclos siguientes del tratamiento con Truxima, los pacientes deben ser reevaluados para cualquier riesgo potencial de infecciones.

Se han reportado casos muy raros de leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP) fatal después del uso de rituximab para el tratamiento de la artritis

reumatoide y enfermedades autoinmunes incluyendo lupus eritematoso sistémico (LES) y vasculitis.

Infecciones por hepatitis B

Se han reportado casos de reactivación de hepatitis B, incluyendo los que tienen un desenlace fatal, en la artritis reumatoide, Granulomatosis con poliangeitis y los pacientes poliangeitis microscópicas que reciben rituximab.

Se debe realizar el cribado del virus de la hepatitis B (VHB) en todos los pacientes antes de iniciar el tratamiento con Truxima. Como mínimo este debe incluir estado de HBsAg y estado de HBcAb. Estos pueden complementarse con otros marcadores apropiados según las directrices locales. Los pacientes con enfermedad activa de la hepatitis B no deben ser tratados con Truxima. Los pacientes con serología positiva de la hepatitis B (HBsAg o bien HBcAb) deben consultar a los expertos en enfermedades del hígado antes de comenzar el tratamiento y deben ser monitoreados y administrados siguiendo los estándares médicos locales para prevenir la reactivación de hepatitis B.

Neutropenia tardía

Medir los neutrófilos en la sangre antes de cada curso de Truxima, y regularmente hasta 6 meses después de la interrupción del tratamiento, y en los signos o síntomas de infección.

Reacciones cutáneas

Se han reportado reacciones graves en la piel, tales como necrólisis epidérmica tóxica (síndrome de Lyell) y el Síndrome de Stevens - Johnson, algunas con desenlace fatal. En caso de un evento de este tipo con presunta relación con Truxima, el tratamiento debe interrumpirse de forma permanente.

Inmunización

Los médicos deben revisar el estado de vacunación del paciente y seguir las pautas de vacunación vigente antes de proceder a la terapia con Truxima. La vacunación debe completarse al menos 4 semanas antes de la primera administración de Truxima.

No se ha estudiado la seguridad de la inmunización con vacunas de virus vivos después de la terapia con Truxima. Por lo tanto, no se recomienda la vacunación con vacunas de virus vivos mientras se trata con Truxima o mientras hay depleción de células B periféricas.

Los pacientes tratados con Truxima no pueden recibir vacunas vivas. Sin embargo, las tasas de respuesta a vacunas no vivas pueden ser reducidas. En un

ensayo aleatorio, los pacientes con artritis reumatoide tratados con rituximab y metotrexato tenían tasas de respuesta comparables a antígeno de recuerdo del tétanos (39 % vs. 42 %), la reducción de las tasas a la vacuna de polisacárido neumocócico (43 % vs. 82 % a por lo menos 2 serotipos de neumococo de anticuerpos), y neoantígeno KLH (47 % vs. 93 %), cuando se administra después de 6 meses rituximab en comparación con los pacientes sólo recibieron metotrexato. En caso de que se requieran vacunas no vivas mientras estaban recibiendo terapia con Truxima, estas deben ser completadas al menos 4 semanas antes de comenzar el próximo curso de Truxima.

En general, la experiencia de rituximab al repetir el tratamiento más de un año en la artritis reumatoide, la proporción de pacientes con detección de anticuerpos contra *S. pneumoniae*, gripe, paperas, rubéola, varicela y toxoide tetánico fueron generalmente similares a las proporciones al inicio del estudio.

Uso concomitante / secuencial de otros FARME en la artritis reumatoide No se recomienda el uso concomitante de Truxima y terapias antirreumáticas distintas a las incluidas en la indicación y posología de artritis reumatoide.

Existen datos limitados de ensayos clínicos para evaluar plenamente la seguridad del uso secuencial de otros FAMES (incluidos los inhibidores de FNT y otros productos biológicos) después de Truxima. Los datos disponibles indican que la tasa de infección clínicamente relevante es sin cambios cuando se utilizan este tipo de terapias en pacientes previamente tratados con rituximab Sin embargo, los pacientes deben ser estrechamente monitoreados para detectar signos de infección si se utilizan agentes biológicos y / o un FARME después de la terapia con Truxima.

Malignidad

Los fármacos inmunomoduladores pueden aumentar el riesgo de malignidad. Con base en la experiencia limitada con rituximab en pacientes con artritis reumatoide los datos actuales no parecen sugerir cualquier aumento en el riesgo de malignidad. Sin embargo, el posible riesgo para el desarrollo de los tumores sólidos no se puede excluir en este momento.

Reacciones adversas:

Experiencia de linfoma no-Hodgkin y leucemia linfocítica crónica

Resumen del perfil de seguridad

El perfil de seguridad global de rituximab en el linfoma no-Hodgkin y de LLC se basa en los datos de los pacientes de los ensayos clínicos y de correos vigilancia

de la comercialización. Estos pacientes fueron tratados con monoterapia de rituximab (como tratamiento de inducción o el tratamiento de mantenimiento después del tratamiento de inducción) o en combinación con quimioterapia.

Las reacciones adversas observadas con mayor frecuencia los medicamentos (RAM) en los pacientes tratados con rituximab eran RRI que se produjeron en la mayoría de los pacientes durante la primera infusión. La incidencia de síntomas relacionados con la infusión disminuyó sustancialmente con las posteriores infusiones y es menor del 1 % después de ocho dosis de rituximab.

Los eventos infecciosos (predominantemente bacterianos y virales) ocurrieron en aproximadamente el 30 - 55 % de los pacientes durante los ensayos clínicos en pacientes con linfoma no-Hodgkin y en el 30 - 50 % de los pacientes durante los ensayos clínicos en pacientes con LLC

Las graves reacciones adversas reportadas u observadas más frecuentes fueron:

- RRI (incluyendo síndrome de liberación de citoquinas, síndrome de lisis tumoral)
- Infecciones
- Eventos cardiovasculares

Otras reacciones adversas graves reportadas incluyen reactivación de hepatitis B y LMP

Lista tabulada de reacciones adversas

Las frecuencias de las reacciones adversas reportadas con rituximab solo o en combinación con quimioterapia se resumen en la Tabla 1. En cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad. 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 $< 1 / 1000$), muy raras ($< 1 / 10.000$) y frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Las RAM identificadas solamente durante la vigilancia post comercialización, y para los cuales no se pudo estimar una frecuencia, se enumeran bajo "no conocido".

Tabla 1 RAM reportadas en los ensayos clínicos o durante la vigilancia post comercialización en los pacientes con linfoma no-Hodgkin y la enfermedad LLC tratada con rituximab en monoterapia / como mantenimiento o en combinación con quimioterapia

Clase de órgano	Muy común	Común	Poco común	Raro	Muy raro	No conocido
Infecciones e infestaciones	infecciones bacterianas, infecciones virales, + bronquitis	septicemia, + neumonía, + infección febril, + infección de herpes, + tracto respiratorio, infección, infecciones por hongos, infecciones de etiología desconocida, + bronquitis aguda, + sinusitis, hepatitis B ¹		Infección viral grave ² Pneumocystis jirovecii	LMP	
Trastornos del sistema sanguíneo y linfática	neutropenia, leucopenia, + neutropenia febril,	anemia, + pancitopenia, + granulocitopenia	trastornos de la coagulación, anemia aplásica, anemia		aumento transitorio de niveles IgM en suero ³	Neutropenia tardía ³

Trastornos del sistema inmune	reacciones relacionadas con la infusión ⁴ ,	hipersensibilidad		anafilaxia	síndrome de lisis tumoral, síndrome de liberación de citoquinas ⁴ , enfermedad	trombocitopenia reversible aguda relacionada con la
Trastornos del metabolismo y de la nutrición		hiperglucemia, disminución de peso, edema periférico, edema facial, aumento de LDH, hipocalcemia				
Desórdenes psiquiátricos			depresión,			
Trastornos del sistema nervioso		parestesia, hipoestesia, agitación, insomnio, vasodilatación, mareos, ansiedad	disgeusia		neuropatía periférica, parálisis del nervio facial ⁵	neuropatía craneal, pérdida de otros sentidos ⁵

Trastornos oculares		trastorno de lagrimeo			pérdida severa de la visión ⁴	
Trastornos del oído y del Laberinto		tinnitus, dolor de oído				pérdida auditiva ⁵
trastornos cardíacos		+ infarto al miocardio ^{4 y 8} arritmia, + fibrilación auricular, taquicardia, + trastorno cardíaco	+ insuficiencia ventricular izquierda, + taquicardia supraventricular, + taquicardia ventricular	trastornos cardíacos graves ^{4 y 8}	Falla cardíaca ^{4 y 8}	

			ar, + angina, + infarto isquemia , bradicard ia			
trastornos vasculares		hipertensi ón, hipotensi ón ortostática , hipotensi ón			vasculitis (predominan temente cutánea), vasculitis leucocitoclás tica	
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		broncoesp asmo ⁴ , enfermed ad respiratori a, dolor torácico, disnea, aumento de la tos, rinitis	asma, bronquiol itis obliterant e, trastorno pulmonar , hipoxia	enferme dad pulmona r interstici al ⁷	falla respiratoria ⁴	infiltració n pulmonar
Desórdenes gastrointestina les	náusea	vómitos, diarrea, dolor abdominal , disfagia, estomatiti s, estreñimie nto, dispepsia, anorexia, irritación de la garganta	agrand amiento del abdomen		perforación gastrointesti nal ⁷	

Piel y tejido subcutáneo	prurito, rash, + alopecia	urticaria, sudoración, sudoración nocturna, +trastornos de la piel			reacciones cutáneas ampulosas severas, síndrome de Stevens - Johnson necrólisis epidérmica tóxica	
--------------------------	---------------------------	--	--	--	---	--

					(Síndrome de Lyell) ⁷	
Trastornos musculoesqueléticos, del tejido conjuntivo y óseos		hipertensión, mialgia, artralgia, espalda. dolor, dolor de cuello, dolor				
Trastornos renales y urinarios					falla renal ⁴	
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	fiebre, escalofríos, astenia, dolor de cabeza	dolor tumoral, enrojecimiento, malestar, síndrome de	dolor en el lugar de infusión			
investigaciones	disminución de los niveles					

Para cada término, el cálculo de la frecuencia se basa en las reacciones de todos los grados (de leve a grave), a excepción de los términos marcados con "+" en el que el cálculo de la frecuencia se basa únicamente en las reacciones graves ($\geq$ grado 3 de NCI criterios comunes de toxicidad). Sólo la frecuencia más alta observada en los ensayos se reportó

¹ incluye reactivación y las infecciones primarias; Frecuencia función del regimen R - FC en la LLC en recaída / refractaria

² ver también la sección infección más abajo

³ ver también la sección reacciones adversas hematológicas por debajo

⁴ ver también la sección reacciones relacionadas con la infusión abajo. casos fatales reportados raramente

Los siguientes términos han sido reportados como eventos adversos durante los ensayos clínicos, sin embargo, fueron reportadas con una incidencia similar o inferior en los brazos de rituximab en comparación con los brazos control: toxicidad hematológica, infección neutropénica, infección del tracto urinario, trastornos sensoriales, pirexia.

Los signos y síntomas sugestivos de una reacción relacionada con la infusión se reportaron en más del 50 % de los pacientes en los ensayos clínicos, y fueron observados predominantemente durante la primera infusión, normalmente en la primera de una a dos horas. Estos síntomas incluyeron principalmente fiebre, escalofríos y rigidez. Otros síntomas incluyen enrojecimiento, angioedema, broncoespasmo, vómitos, náuseas, urticaria / sarpullido, fatiga, dolor de cabeza, irritación de garganta, rinitis, prurito, dolor, taquicardia, hipertensión, hipotensión, disnea, dispepsia, astenia y características del síndrome de lisis tumoral. Las reacciones graves relacionadas con la infusión (Tales como broncoespasmo, hipotensión) producido en hasta el 12 % de los casos. Las reacciones reportadas en algunos casos fueron infarto de miocardio, fibrilación auricular, edema pulmonar y trombocitopenia aguda reversible. La exacerbación de enfermedades cardíacas preexistentes tales como angina de pecho o insuficiencia cardíaca congestiva o trastornos cardíacos graves (insuficiencia cardíaca, infarto de miocardio, fibrilación auricular), edema pulmonar, insuficiencia multiorgánica, síndrome de lisis tumoral, síndrome de liberación de citoquinas, la insuficiencia renal y la insuficiencia respiratoria fueron reportados en las frecuencias más bajas o desconocidas. La incidencia de los síntomas relacionados con la infusión disminuyó sustancialmente con las infusiones posteriores y es < 1 % de los pacientes en el octavo ciclo de rituximab - Con el tratamiento.

Descripción de las reacciones adversas seleccionadas Infecciones

Rituximab induce la depleción de células B en el 70 - 80 % de los pacientes, pero se asoció con una disminución de las inmunoglobulinas séricas solamente en una minoría de pacientes.

Las infecciones por candida localizadas así como herpes zoster fueron reportadas con una incidencia mayor en el brazo de rituximab de estudios aleatorios. Se reportaron infecciones graves en aproximadamente el 4 % de los pacientes tratados con monoterapia de rituximab. No se observaron frecuencias más altas de infecciones en general, incluyendo grado 3 o 4 infecciones, durante el tratamiento con rituximab de hasta 2 años en comparación con la observación. No hubo toxicidad acumulada en términos de infecciones reportadas sobre un período de tratamiento de 2 años. Además, han sido reportadas otras infecciones virales

graves, ya sean nuevos, reactivaciones o exacerbaciones, algunas de las cuales fueron fatales, con rituximab tratamiento. La mayoría de los pacientes había recibido rituximab en combinación con quimioterapia o como parte de un trasplante de células madre hematopoyéticas. Ejemplos de estas infecciones virales graves son las infecciones causadas por los virus del herpes (citomegalovirus, virus Varicela Zoster y Herpes Simplex Virus), el virus JC (leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP)) y el virus de la hepatitis C. Los casos de LMP fatales que ocurrieron después de progresión de la enfermedad y el nuevo tratamiento también se han reportado en los ensayos clínicos. Se han reportado casos de reactivación de hepatitis B, la mayoría de las cuales fueron en pacientes que reciben rituximab en combinación con quimioterapia citotóxica. En los pacientes con LLC en recaída / refractaria, la incidencia de grado 3 / 4 infección de la hepatitis B (reactivación y la infección primaria) fue del 2 % en R - FC vs 0 % FC. La progresión de sarcoma de Kaposi se ha observado en pacientes expuestos a rituximab con sarcoma de Kaposi preexistente. Estos casos ocurrieron en indicaciones no aprobadas y la mayoría de los pacientes eran VIH positivos.

Reacciones adversas hematológicas

En los ensayos clínicos con rituximab monoterapia administrado durante

4 semanas, las anomalías hematológicas que aparecieron en una minoría de los pacientes y fueron generalmente leves y reversibles. Se reportó neutropenia (grados 3 / 4) en el 4.2 %, la anemia en un 1.1 % y trombocitopenia en el 1.7 % de los pacientes. Durante el tratamiento de mantenimiento de rituximab por un máximo de 2 años, leucopenia (5 % vs. 2 %, grado 3 / 4) y neutropenia (10 % frente al 4 %, grado 3 / 4) fueron reportadas con una incidencia más alta en comparación con la observación. La incidencia de trombocitopenia fue baja (< 1 %, grado 3 / 4) y no fue diferente entre los grupos de tratamiento. Durante el curso del tratamiento en los estudios con rituximab en combinación con la quimioterapia, leucopenia grado 3 / 4 (R - CHOP 88 % vs. CHOP 79 %, R - FC 23 % vs. FC 12 %), neutropenia (R - CVP 24 % vs. CVP 14 %; R

- CHOP 97 % vs. CHOP 88 %, R - FC 30 % vs FC 19 % en LLC no tratada previamente), pancitopenia (R - FC 3 % vs FC 1 % en la LLC no tratada previamente) se divulga generalmente con frecuencias más altas en comparación con la quimioterapia sola. Sin embargo, la mayor incidencia de neutropenia en pacientes tratados con rituximab y la quimioterapia no se asoció con una mayor incidencia de infecciones e infestaciones en comparación con los pacientes tratados con quimioterapia sola. Los estudios realizados en la LLC no tratada previamente y en recaída / refractaria han establecido que en hasta el 25 % de los pacientes tratados con R - FC neutropenia fue prolongada (definida como recuento de neutrófilos que queda por debajo de 1×10^9 / L entre los días 24 y 42 después de la última dosis) o se ha producido con una aparición tardía (definida como recuento de neutrófilos por debajo de 1×10^9 / L, a más tardar 42 días después de

la última dosis en pacientes sin anterior neutropenia prolongada o que se recuperó antes del día 42) después del tratamiento con rituximab además de FC. No hubo diferencias reportadas por la incidencia de anemia. Fueron reportados algunos casos de neutropenia tardía ocurridas tras más de cuatro semanas después de la última infusión de rituximab. En el estudio LLC de primera línea, los pacientes en etapa C Binet experimentaron más eventos adversos en el R - FC brazo en comparación con el brazo FC (R - FC 83 % vs FC 71 %). En un estudio de LLC refractaria / en recaída, la trombocitopenia de grado ≥ 3 se reportó en el 11 % de los pacientes en el R - grupo FC en comparación con el 9 % de los pacientes en el grupo de FC.

En los estudios de rituximab en pacientes con macroglobulinemia de Waldenstrom, se han observado aumentos transitorios en los niveles séricos de IgM tras el inicio del tratamiento, que puede estar asociado con hiperviscosidad y síntomas relacionados. El aumento transitorio de IgM generalmente descendió hasta al menos el nivel basal dentro de 4 meses.

Reacciones adversas cardiovasculares

Las reacciones cardiovasculares durante los ensayos clínicos de monoterapia con rituximab se reportaron en el 18.8 % de los pacientes con los eventos más frecuentes siendo hipotensión e hipertensión. Se reportaron casos de arritmias grado 3 o 4 (incluyendo taquicardia ventricular y supraventricular) y de angina de pecho durante la infusión. Durante el tratamiento de mantenimiento, la incidencia de trastornos cardíacos grado 3 / 4 fue comparable entre los pacientes tratados con rituximab y la observación. Los eventos cardíacos fueron reportados como graves acontecimientos adversos (incluyendo fibrilación auricular, infarto de miocardio, insuficiencia ventricular izquierda, isquemia miocárdica) en el 3 % de los pacientes tratados con rituximab en comparación con < 1 % en la observación. En los estudios de evaluación de rituximab en combinación con la quimioterapia, la incidencia de grado 3 y 4 arritmias cardíacas, arritmias supraventriculares predominantemente como taquicardia y fibrilación / aleteo auricular, fue mayor en el grupo R - CHOP (14 pacientes, 6.9 %) en comparación con el grupo de CHOP (3 pacientes, 1.5 %). Todas estas arritmias se dieron en el contexto de una infusión de rituximab o se asociaron con factores predisponentes tales como fiebre, infección, infarto de miocardio agudo o respiratoria preexistente y las enfermedades cardiovasculares. No se observó diferencia entre los grupos R - CHOP y CHOP en la incidencia de otros eventos cardíacos grado 3 y 4, como insuficiencia cardíaca, enfermedad miocárdica y manifestaciones de la enfermedad de la arteria coronaria. En la LLC, la incidencia global de grado 3 o 4 trastornos cardíacos fue baja tanto en el estudio de primera línea (4 % R - FC, 3 % FC) y en el estudio en recaída / refractario (4 % R - FC, 4 % FC).

Sistema respiratorio

Se han reportado los casos de enfermedad pulmonar intersticial, algunos con desenlace fatal.

Trastornos neurológicos

Durante el período de tratamiento (fase de tratamiento de inducción que consta de R - CHOP por un máximo de ocho ciclos), cuatro pacientes (2 %) tratados con R - CHOP, todos con factores de riesgo cardiovascular, sufrieron accidentes cerebrovasculares tromboembólicos durante el primer ciclo de tratamiento. No hubo diferencias entre los grupos de tratamiento en la incidencia de otros eventos tromboembólicos. En contraste, tres pacientes (1.5 %) tuvieron acontecimientos cerebrovasculares en el grupo de CHOP, todos ellos ocurridos durante el período de seguimiento. En la LLC, la incidencia global de 4 trastornos del sistema nervioso de grado 3 o fue baja tanto en el estudio de primera línea (4 % R - FC, 4 % FC) y en el estudio en recaída / refractario (3 % R - FC, 3 % FC).

Se han reportado casos de síndrome de encefalopatía posterior reversible (SEPR) / síndrome de leucoencefalopatía posterior reversible (SLPR). Los signos y síntomas incluyen trastornos de la visión, dolor de cabeza, convulsiones y alteración del estado mental, con o sin hipertensión asociada. Un diagnóstico de SEPR / SLPR exige la confirmación por imágenes del cerebro. Los casos reportados habían reconocido los factores de riesgo para SEPR / SLPR, incluyendo la enfermedad subyacente de los pacientes, la hipertensión, la terapia inmunosupresora y / o quimioterapia.

Desórdenes gastrointestinales

La perforación gastrointestinal en algunos casos con resultado de muerte se ha observado en los pacientes que recibieron rituximab para el tratamiento del linfoma no-Hodgkin. En la mayoría de estos casos, rituximab se administró con quimioterapia.

Niveles de IgG

En el ensayo clínico para evaluar rituximab tratamiento de mantenimiento en el linfoma folicular refractaria / en recaída, la mediana de los niveles de IgG estaba por debajo del límite inferior normal (LIN) ($< 7 \text{ g / L}$) después del tratamiento de inducción, tanto en la observación y la rituximab grupos. En el grupo de observación, el nivel de IgG mediana aumentó posteriormente por encima del LIN, pero se mantuvo constante en el grupo de rituximab. La proporción de pacientes con niveles de IgG por debajo del LIN fue aproximadamente del 60 % en el grupo de rituximab a lo largo del período de tratamiento de 2 años, mientras que disminuyó en el grupo de observación (36 % después de 2 años).

Se han observado un pequeño número de casos espontáneos y de literatura de hipogammaglobulinemia en pacientes pediátricos tratados con rituximab, En algunos casos graves y que requieren terapia de sustitución de inmunoglobulina a largo plazo. Las consecuencias de depleción de células B a largo plazo en pacientes pediátricos son desconocidas.

Piel y tejido subcutáneo

Se ha reportado muy raramente la necrólisis epidérmica tóxica (síndrome de Lyell) y el Síndrome de Stevens - Johnson, algunas con desenlace fatal.

Subpoblaciones de pacientes - rituximab monoterapia

Pacientes de edad avanzada (≥ 65 años):

La incidencia de RAM de todos los grados y RAM de grado 3 / 4 fue similar en pacientes de edad avanzada en comparación con los pacientes más jóvenes (< 65 años).

Enfermedad voluminosa

Hubo una mayor incidencia de reacciones adversas de grado 3 / 4 en pacientes con enfermedad masiva que en pacientes sin enfermedad voluminosa (25.6 % vs. 15.4 %). La incidencia de reacciones adversas de cualquier grado fue similar en ambos grupos.

Retratamiento

El porcentaje de pacientes que reportaron sobre las RAM de volver a administrar más ciclos de rituximab fue similar al porcentaje de pacientes que reportaron RAM inicial (de cualquier grado y RAM de grado 3 / 4).

Subpoblaciones de pacientes - terapia de combinación con rituximab

Pacientes de edad avanzada (≥ 65 años):

La incidencia de eventos adversos linfáticos y sanguíneos de grado 3 / 4 los fue mayor en los pacientes de edad avanzada en comparación con los pacientes más jóvenes (< 65 años), no tratados previamente con LLC o reincidente / refractaria.

Experiencia de la artritis reumatoide

Resumen del perfil de seguridad

El perfil de seguridad global rituximab en la artritis reumatoide se basa en datos de pacientes de ensayos clínicos y de los estudios post - comercialización.

El perfil de seguridad de rituximab en pacientes con artritis reumatoide moderada a grave (AR) está resumido en las siguientes secciones. En los ensayos clínicos más de 3100 pacientes recibieron al menos un ciclo de tratamiento, seguidos por períodos que van desde 6 meses hasta los 5 años; aproximadamente 2400 pacientes recibieron dos o más ciclos de tratamiento con más de 1000 haber recibido 5 o más cursos. La información de seguridad recogida durante la comercialización se refleja el perfil de reacciones adversas esperada como se ve en los ensayos clínicos de rituximab.

Los pacientes recibieron 2 x 1000 mg de rituximab separados por un intervalo de dos semanas; además de metotrexato (10 - 25 mg / semana). Las infusiones de rituximab se administraron después de una 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 enumeran 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, las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad.

Las reacciones adversas más frecuentes consideradas debido a la recepción de rituximab fueron RRI. La incidencia global de RRI en los ensayos clínicos fue del 23 % en la primera infusión y la disminución en las infusiones posteriores. RRI graves fueron poco frecuentes (0.5 % de los pacientes) observándose predominantemente durante el curso inicial. Además de las reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos de AR de rituximab, se ha reportado leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP) y reacción tipo enfermedad del suero durante la experiencia post - comercialización.

Tabla 2 Resumen de las reacciones adversas a medicamentos reportadas en los ensayos clínicos o durante la vigilancia posterior a la comercialización se producen en pacientes con artritis reumatoide que recibieron rituximab.

Clase de órgano sistema	Muy común	Común	Poco común	Raro	Muy raro
infecciones e infestaciones	infección del tracto respiratorio superior, infecciones del tracto urinario	bronquitis, sinusitis, la gastroenteritis, tinea pedis			LMP, reactivación de la hepatitis B
Sangre y del sistema linfático		Neutropenia ¹		neutropenia final ²	reacción tipo enfermedad del suero
Trastornos cardíacos				angina de pecho, fibrilación auricular, insuficiencia cardíaca, infarto de miocardio	aleteo auricular
Trastornos del sistema inmune	³ reacciones relacionadas con la infusión (hipertensi		³ reacciones relacionadas con la infusión (edema generalizado,		
Trastornos generales y alteraciones en el sitio de					

administración	ón, náuseas, erupción cutánea, fiebre, prurito, urticaria, irritación de la garganta, sofocos, hipotensió n, rinitis, escalofríos , taquicardia , fatiga, dolor orofarínge o, edema periférico, eritema)		broncoespas mo, sibilancias, edema laríngeo, edema angioneurótic o, prurito generalizado, anafilaxis, reacción anafilactoide)		
Trastornos del metabolismo y nutricionales		hipercolesterole mia			
Trastornos del sistema nervioso	dolor de cabeza	parestesia, cefalea, mareos, ciática			
Piel y del tejido subcutáneo		alopecia			Necrosis epidérmic a toxica (síndrom e de Lyell), síndrome de Stevens - Johnson 5
Desórdenes psiquiátricos		depresión, ansiedad			

Desórdenes gastrointestinales		dispepsia, diarrea, reflujo gastroesofágico, úlceras en la boca, dolor abdominal superior			
Trastornos musculoesqueléticos		artralgia / dolor musculoesquelético, la osteoartritis, bursitis			

investigaciones	disminución de niveles de IgM ⁴	disminución de niveles de IgG ⁴			
¹ Categoría de frecuencia derivada de los valores de laboratorio recoge como parte de la vigilancia de laboratorio de rutina en ensayos clínicos ² Categoría de frecuencia derivada datos pos comercialización. ³ Reacciones que se producen durante o dentro de las 24 horas de la infusión. Ver también de infusión - Las reacciones relacionadas a continuación. RRI pueden ocurrir como resultado de la hipersensibilidad y / o al mecanismo de acción. ⁴ Incluye observaciones recogidas como parte de la vigilancia de laboratorio de rutina. ⁵ Incluye casos fatales					

Cursos múltiples

Los cursos múltiples de tratamiento están asociados con un perfil de RAM similar a las observadas después de la primera exposición. La tasa de todas las reacciones adversas tras la primera exposición a rituximab fue mayor durante los primeros 6 meses y disminuyó a partir de entonces. Esto se debe principalmente a por RRI (más frecuentes durante el primer ciclo de tratamiento), exacerbación de la AR y las infecciones todos los cuales fueron más frecuentes en los primeros 6 meses de tratamiento.

Las reacciones relacionadas con la infusión

Las reacciones adversas más frecuentes después de la recepción de rituximab en los estudios clínicos fueron RRI (ver tabla 2). Entre los 3189 pacientes tratados con rituximab, 1135 (36 %) experimentaron al menos un RRI con 733 / 3189 (23 %) de los pacientes que experimentan una RRI tras la primera infusión de la primera exposición al rituximab. La incidencia de RRI se redujo con infusiones posteriores. En los ensayos clínicos menos de un 1 % (17 / 3189) de los pacientes experimentaron una RRI grave. No hubo CCT RRI de grado 4 y ninguna muerte debido a RRI en los ensayos clínicos. La proporción de eventos de CCT grado 3, y

de IRR que conducen a la retirada disminuyó en curso y eran raras del curso de 3 en adelante. La premedicación con glucocorticoides por vía intravenosa redujo significativamente la incidencia y la gravedad de RRI. Han sido reportados RRI graves con resultado de muerte en la configuración post comercialización.

En un ensayo diseñado para evaluar la seguridad de una infusión más rápida rituximab en pacientes con artritis reumatoide, pacientes con artritis reumatoide activa moderada a severa que no experimentan una RRI grave durante o dentro de las 24 horas de su primera infusión estudiada fueron autorizados a recibir una infusión intravenosa de 2 horas de rituximab. Los pacientes con antecedentes de una reacción grave a la infusión a una terapia biológica para la AR fueron excluidos de entrada. La incidencia, tipo y gravedad de la RRI fueron consistentes con lo observado históricamente. No se observaron RRI graves.

Descripción de las reacciones adversas seleccionadas Infecciones

La tasa global de infección fue de aproximadamente 94 por cada 100 pacientes - año en los pacientes tratados con rituximab. Las infecciones fueron predominantemente leves a moderadas y consistieron sobre todo en infecciones del tracto respiratorio superior e infecciones del tracto urinario. La incidencia de infecciones graves o que requieren antibióticos por vía intravenosa, fue de aproximadamente 4 por 100 pacientes - año. La tasa de infecciones graves no mostró ningún aumento significativo después de múltiples ciclos de rituximab. Las infecciones del tracto respiratorio inferior (como la neumonía) han sido reportadas durante los ensayos clínicos, con una incidencia similar en los brazos de rituximab en comparación con los brazos control.

Los casos de leucoencefalopatía multifocal progresiva con resultado de muerte se han reportado siguiendo el uso rituximab para el tratamiento de enfermedades autoinmunes. Esto incluye la artritis reumatoide enfermedades autoinmunes no especificadas, incluyendo lupus eritematoso sistémico (LES) y vasculitis.

En pacientes con linfoma no-Hodgkin que recibieron rituximab en combinación con quimioterapia citotóxica, se han reportado casos de reactivación de hepatitis B (ver linfoma no-Hodgkin). La reactivación de la infección por hepatitis B también se ha reportado muy raramente en pacientes con artritis reumatoide que reciben rituximab.

Reacciones adversas cardiovasculares

Las reacciones cardíacas graves se registraron a una tasa de 1.3 por cada 100 pacientes - año en los pacientes tratados con rituximab en comparación con 1.3 por 100 pacientes - año en los pacientes tratados con placebo. Las proporciones de pacientes que experimentan reacciones cardíacas (todas o graves) no aumentaron durante varios cursos.

Trastornos neurológicos

Se han reportado casos de síndrome de encefalopatía posterior reversible (SEPR) / síndrome de leucoencefalopatía posterior reversible (SLPR). Los signos y síntomas incluyen trastornos de la visión, dolor de cabeza, convulsiones y alteración del estado mental, con o sin hipertensión asociada. Un diagnóstico de SEPR / SLPR exige la confirmación por imágenes del cerebro. Los casos reportados han reconocido los factores de riesgo para SEPR / SLPR, incluyendo la enfermedad subyacente de los pacientes, la hipertensión, la terapia inmunosupresora y / o la quimioterapia.

Neutropenia

No se observaron eventos de neutropenia con rituximab el tratamiento, la mayoría de los cuales fueron transitorios y leves o moderados en gravedad. La neutropenia puede ocurrir varios meses después de la administración de rituximab.

En períodos controlados con placebo de los ensayos clínicos, 0.94 % (13 / 1382) de rituximab pacientes tratados y 0.27 % (2 / 731) de los pacientes tratados con placebo desarrollaron neutropenia grave.

Los acontecimientos neutropénicos, incluyendo la aparición tardía grave y la neutropenia persistente, rara vez se han reportado en el post ajuste de comercialización, algunos de los cuales estaban asociados con infecciones fatales.

Piel y del tejido subcutáneo

Necrólisis epidérmica tóxica (síndrome de Lyell) y el Síndrome de Stevens - Johnson, algunas con desenlace fatal, se han reportado muy raramente.

Anormalidades de laboratorio

Hipogammaglobulinemia (IgG o IgM por debajo del límite inferior normal) se ha observado en pacientes con AR tratados con rituximab. No hubo aumento en la tasa de infecciones generales o infecciones graves después del desarrollo de baja IgG o IgM.

Un pequeño número de casos espontáneos y la literatura de hipogammaglobulinemia se han observado en pacientes pediátricos tratados con rituximab, En algunos casos graves y que requieren terapia de sustitución de inmunoglobulina a largo plazo. Las consecuencias de depleción de células B a largo plazo en pacientes pediátricos son desconocidas.

Experiencia de Granulomatosis con poliangieitis y poliangieitis microscópica

Resumen del perfil de seguridad

En el ensayo clínico en Granulomatosis con poliangeitis y poliangitis microscópica, 99 pacientes fueron tratados con rituximab (375 mg / m², una vez por semana durante 4 semanas) y glucocorticoides.

Lista tabulada de reacciones adversas

Dichas reacciones en la Tabla 3 fueron todos los eventos adversos que ocurrieron con una incidencia $\geq 5\%$ en el grupo de rituximab.

Tabla 3 Reacciones adversas medicamentosas que ocurrieron a los 6 meses en $\geq 5\%$ de los pacientes que recibieron rituximab, y a una frecuencia más alta que el grupo de comparación, en el estudio clínico pivotal.

Sistema corporal	Rituximab (n = 99)
Reacción adversa	
Trastornos del sistema Sanguíneo y linfático	
Trombocitopenia	7 %
Gastrointestinal trastornos	
Diarrea	18 %
Dispepsia	6 %
Estreñimiento	5 %
Trastornos generales y el sitio de administración	
Edema periférico	16 %
Trastornos del sistema inmunológico	
Síndrome de liberación de	5 %
Infecciones e infestaciones	
Infección del tracto urinario	7 %
Bronquitis	5 %
Infección de herpes	5 %
Nasofaringitis	5 %
investigaciones	
Disminución de la hemoglobina	6 %
Trastornos metabólicos y nutricionales	
hiperpotasemia	5 %
Musculoesqueléticos y trastornos del tejido	
Espasmos musculares	18 %
Artralgia	15 %
Dolor de espalda	10 %
Debilidad muscular	5 %
Dolor musculoesquelético	5 %
Dolor en las extremidades	5 %
Trastornos del sistema nervioso	

hiperpotasemia	5 %
Musculoesqueléticos y trastornos del tejido	
Espasmos musculares	18 %
Artralgia	15 %
Dolor de espalda	10 %
Debilidad muscular	5 %
Dolor musculoesquelético	5 %
Dolor en las extremidades	5 %
Trastornos del sistema nervioso	
Mareo	10 %
Temblor	10 %
Desórdenes psiquiátricos	
Insomnio	14 %
Desórdenes respiratorios, torácicos y Mediastínicos	
Tos	12 %

Disnea	11 %
Epistaxis	11 %
Congestión nasal	6 %
Trastornos de la Piel y tejido subcutáneo	
Acné	7 %
Trastornos vasculares	
Hipertensión	12 %
Flushing	5 %

Descripción de reacciones adversas a medicamentos elegidos Reacciones relacionadas con la infusión Las RRI en el ensayo clínico de GP y PAM se definieron como cualquier evento adverso que ocurre dentro de las 24 horas de la infusión y que se consideran relacionadas con la infusión por los investigadores en la población de seguridad. Noventa y nueve pacientes fueron tratados con rituximab y el 12 % experimentó al menos un RRI. Todos los IRR fueron CCT

Grado 1 ó 2. Los RRI más comunes incluyen el síndrome de liberación de citoquinas, enrojecimiento, irritación de la garganta, y el temblor. Rituximab se administró en combinación con glucocorticoides por vía intravenosa lo que puede reducir la incidencia y gravedad de estos eventos.

Infecciones

En los 99 pacientes de rituximab, la tasa global de infección fue de aproximadamente 237 por 100 pacientes (IC del 95 %: 197 - 285) en el criterio de valoración primario de 6 meses. Las infecciones fueron predominantemente leves a moderadas y consistieron sobre todo en infecciones del tracto respiratorio superior, herpes zoster e infecciones del tracto urinario.

La tasa de infecciones graves fue de aproximadamente 25 por cada 100 pacientes - año. La infección grave reportada más frecuentemente en el grupo de rituximab fue neumonía a una frecuencia del 4 %.

Tumores malignos

La incidencia de tumores malignos en los pacientes tratados con rituximab en el estudio clínico de Granulomatosis con poliangeitis y Poliangeitis microscópica fue de 2.00 por 100 pacientes - año en la fecha de cierre de estudio común (cuando el último paciente había completado el período de seguimiento). Con base en razones de incidencia estandarizadas, la incidencia de tumores malignos parece ser similar a la descrita previamente en pacientes con vasculitis asociada a ANCA.

Reacciones adversas cardiovasculares

Los eventos cardíacos ocurrieron a una velocidad de aproximadamente 273 por 100 pacientes (IC del 95 % 149 - 470) en el criterio de valoración primario de 6 meses. La tasa de eventos cardíacos graves fue IC 2.1 por 100 pacientes (95 % 3 - 15). Los eventos más frecuentes fueron taquicardia (4 %) y la fibrilación auricular (3 %).

Trastornos neurológicos

Han sido reportados casos de síndrome de encefalopatía posterior reversible (SEPR) / síndrome de leucoencefalopatía posterior reversible (SLPR) en condiciones autoinmunes. Los signos y síntomas incluyen trastornos de la visión, dolor de cabeza, convulsiones y alteración del estado mental, con o sin hipertensión asociada. Un diagnóstico de SEPR

/ SLPR exige la confirmación por imágenes del cerebro. Los casos reportados han reconocido los factores de riesgo para SEPR / SLPR, incluyendo la enfermedad subyacente de los pacientes, la hipertensión, la terapia inmunosupresora y / o quimioterapia.

Reactivación de hepatitis B

Un pequeño número de casos de reactivación de la hepatitis B, algunos con desenlace fatal, han sido reportados en pacientes con granulomatosis poliangeitis y poliangeitis microscópica que reciben rituximab en el ajuste post comercialización.

Hipogammaglobulinemia

Se ha observado hipogammaglobulinemia (IgA, IgG o IgM por debajo del límite inferior normal) en los pacientes con granulomatosis con poliangeitis y con poliangeitis microscópica tratados con rituximab. A los 6 meses, en el ensayo de no inferioridad, controlado con activo, aleatorizado, doble ciego, multicéntrico, en el grupo de rituximab, 27 %, 58 % y 51 % de los pacientes con niveles basales normales de inmunoglobulina, tenían bajos niveles de IgA, IgG e IgM, respectivamente en comparación con 25 %, 50 % y 46 % en el grupo de ciclofosfamida. No hubo aumento en la tasa de infecciones generales o infecciones graves en pacientes con IgA, IgG o IgM baja.

Neutropenia

En el ensayo controlado con activo, aleatorizado, doble ciego, multicéntrico, La no inferioridad de prueba de rituximab en Granulomatosis con poliangeitis y poliangeitis microscópica, el 24 % de los pacientes del grupo rituximab (curso individual) y el 23 % de los pacientes en el grupo de ciclofosfamida desarrollaron neutropenia CCT grado 3 o mayor. La neutropenia no se asoció con un aumento observado en la infección grave en los pacientes tratados con rituximab. El efecto de múltiples cursos de rituximab sobre el desarrollo de la neutropenia en granulomatosis con poliangeitis y los pacientes poliangeitis microscópica no se ha estudiado en ensayos clínicos.

Piel y del tejido subcutáneo:

Se ha reportado muy raramente necrólisis epidérmica tóxica (síndrome de Lyell) y el Síndrome de Stevens - Johnson, algunas con desenlace fatal.

Reporte de sospechas de reacciones adversas

Reportar sospechas de reacciones adversas después de la autorización del medicamento es importante. Permite el monitoreo continuo de la relación beneficio / riesgo del medicamento. Se les pide a los profesionales de la salud reportar cualquier sospecha de reacción adversa.

Interacciones:

Actualmente, existen datos limitados sobre las posibles interacciones medicamentosas con Truxima.

En pacientes con LLC, la coadministración con rituximab no parece tener un efecto sobre la farmacocinética de fludarabina o ciclofosfamida. Además, no hubo ningún

efecto aparente de fludarabina y ciclofosfamida sobre la farmacocinética de rituximab.

La administración concomitante con metotrexato no tuvo ningún efecto sobre la farmacocinética de rituximab en pacientes con artritis reumatoide.

Los pacientes con anticuerpos anti - ratón humano o anticuerpo anti - quimérico humano (HAMA / HACA) los ajustes pueden tener reacciones alérgicas o de hipersensibilidad cuando son tratados con otros anticuerpos monoclonales terapéuticos o de diagnóstico.

En pacientes con artritis reumatoide, 283 pacientes recibieron terapia posterior con un biológico FARME después de rituximab. En estos pacientes, la tasa de infección clínicamente relevante, mientras que en rituximab fue 6.01 por 100 pacientes años en comparación con el 4.97 por 100 pacientes años después del tratamiento con el FARME biológico.

Vía de administración: Intravenosa (infusión)

Dosificación y Grupo etario:

Dosificación y grupo etario Truxima se le administrará por un médico o enfermera que tenga experiencia en el uso de este tratamiento. Ellos le vigilarán de cerca mientras esté recibiendo este medicamento. Esto es en caso de experimentar efectos secundarios.

Siempre se le administrará Truxima como un goteo (infusión intravenosa).

Medicamentos administrados antes de cada administración de Truxima

Antes de recibir Truxima, se le administrarán otros medicamentos (premedicación) para prevenir o reducir los efectos secundarios.

Cuánto y con qué frecuencia va a recibir su tratamiento

- a) Si usted está recibiendo tratamiento para el linfoma no- Hodgkin
- Si usted está tomando Truxima solo

Truxima se le administrará una vez a la semana durante 4 semanas. Son posibles los cursos de tratamiento repetidos con Truxima.

- Si usted está tomando Truxima con quimioterapia

Truxima se le administrará en el mismo día de la quimioterapia. Esto por lo general se administra cada 3 semanas hasta 8 veces.

- Si responde bien al tratamiento, se le puede administrar Truxima como tratamiento de mantenimiento cada 2 o 3 meses durante dos años. Su médico puede cambiar esto, dependiendo de su respuesta al medicamento.

b) Si está recibiendo tratamiento para la leucemia linfocítica crónica
Cuando se esté tratando con Truxima en combinación con quimioterapia, recibirá infusiones de Truxima en el día 0 del ciclo 1, entonces el día 1 de cada ciclo durante 6 ciclos en total. Cada ciclo tiene una duración de 28 días. La quimioterapia debe ser administrada después de la infusión de Truxima. Su médico decidirá si debe recibir una terapia de apoyo.

c) Si está recibiendo tratamiento para la artritis reumatoide
Cada ciclo de tratamiento se compone de dos infusiones separadas que se administran 2 semanas aparte. Los cursos repetidos de tratamiento con Truxima son posibles. Dependiendo de los signos y síntomas de su enfermedad, su médico decidirá cuándo debe recibir más Truxima. Esto puede ser de meses a partir de ahora.

d) Si está recibiendo tratamiento de la vasculitis activa grave asociada a anca (anticuerpos anticitoplasma de los neutrófilos) en combinación con glucocorticoides
El tratamiento con Truxima utiliza cuatro infusiones separadas dadas a intervalos semanales. Los corticosteroides por lo general se administran mediante inyección antes del inicio del tratamiento con Truxima. Los corticosteroides administrados por vía oral se pueden iniciar en cualquier momento por su médico para tratar su condición.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico, farmacéutico o enfermero.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2017012381 emitido mediante Acta No. 01 de 2017, numeral 3.2.2, con el fin de continuar con el proceso de aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- Evaluación farmacológica.
- Inserto allegado mediante radicado No. 2017081447

- Resumen de las Características del Producto allegado mediante radicado No. 2017081447
- Tarjeta de Alerta para Pacientes allegado mediante radicado No. 2017081447

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, y dado que el interesado presenta respuesta satisfactoria al concepto emitido mediante Acta No. 01 de 2017, numeral 3.2.2., 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:

- Inserto allegado mediante radicado No. 2017081447
- Resumen de las Características del Producto allegado mediante radicado No. 2017081447
- Tarjeta de Alerta para Pacientes allegado mediante radicado No. 2017081447
- Plan de gestión de riesgos

3.2.3 RENOVAIONES

3.2.3.1 VACUNA ADSORBIDA CONTRA EL TETANO

Expediente : 20046007
Radicado : 20181032653
Fecha : 21/02/2018
Interesado : Laboratorios Delta S.A.S

Composición: Cada 0.5mL contiene 40UI de toxoide tetanico purificado concentrado no menos.

Forma farmacéutica: Suspensión inyectable

Indicaciones: Inmunización activa contra el tétanos. Indicado para la prevención del tétano en todas las edades.

Contraindicaciones: La vacuna no debe aplicarse a personas con hipersensibilidad conocida a cualquier componente de la vacuna. Está contraindicada en estados febriles, procesos infecciosos y alérgicos agudos y enfermedades crónicas en fase de descompensación. La ocurrencia de cualquier signo neurológico o síntomas después de una administración contraindica absolutamente su uso posterior. Se

recomienda tener listo un medicamento apropiado para cualquier caso de reacción anafiláctica.

Precauciones y advertencias: Advertencias la ocurrencia de una reacción de hipersensibilidad severa o neurológica después de una dosis previa es una contraindicación para el uso posterior de este producto. La administración de dosis de refuerzo más frecuentemente que las recomendadas, puede estar asociada con la incidencia incrementada y con la severidad de las reacciones. Las personas que han experimentado reacciones de hipersensibilidad del tipo arthus o temperatura corporal por encima de 39°C después de una dosis previa de toxoide tetánico, usualmente tienen niveles muy altos de antitoxina tetánica en suero y no se les debe suministrar incluso dosis de emergencia de toxoide tetánico con una frecuencia de más de 10 años, incluso si se presenta una herida mayor e infectada. La vacuna adsorbida del tétano no se debe administrar a individuos con trombocitopenia o que tengan algún desorden de coagulación, que puede contraindicar la inyección intramuscular, a menos que el beneficio potencial claramente supere el riesgo de la administración. Pacientes con la capacidad de respuesta inmune alterada, pueden tener una respuesta de anticuerpos reducida a los procedimientos de inmunización activa. Se debe tener cuidado especial para prevenir que la inyección no se aplique por vía intravenosa. **Precauciones generales:** 1. Antes de la administración de cualquier dosis de la vacuna, se debe consultar acerca del estado de salud reciente y el historial de inmunización del paciente que va a ser inmunizado, para determinar la existencia de cualquier contraindicación a la inmunización. 2. Cuando el paciente regrese para las siguientes dosis en serie, se debe consultar acerca de la ocurrencia de cualquier síntoma y/o señal de una reacción adversa después de una dosis previa. 3. Antes de la inyección de cualquier producto biológico, el médico debe tomar todas las precauciones conocidas para la prevención de cualquier tipo de reacción alérgica. Esto debe incluir: una revisión del historial del paciente respecto a posible sensibilidad, la disponibilidad inmediata de epinefrina 1:1000 y de otros agentes apropiados usados para el control inmediato de reacciones alérgicas. 4. Se debe usar una jeringa separada y una aguja estéril o una unidad desechable estéril para cada paciente individual, para prevenir la transmisión de hepatitis o de cualquier otro agente infeccioso de una persona a otra. 5. Agitar vigorosamente antes de retirar cada dosis para resuspender el contenido del vial. 6. Uso en embarazo: no se han realizado estudios de reproducción animal con este producto. No hay evidencia de que la vacuna adsorbida del tétano sea teratogénica. La vacuna adsorbida del tétano se debe administrar para inmunizar adecuadamente las mujeres embarazadas ya que esta permite la protección en contra del tétano neonatal. Esperar hasta el segundo trimestre es una precaución razonable para minimizar cualquier riesgo teórico involucrado.

Reacciones adversas:

Reacciones locales como eritema, endurecimiento e hinchazón, son comunes después de la administración de toxoide tetánico. Tales reacciones locales son usualmente auto limitadas y no requieren terapia. Se pueden presentar nódulo, formación de absceso estéril o atrofia subcutánea, en el sitio de la inyección. También se pueden presentar reacciones sistémicas, tales como fiebre, escalofrío, mialgias y dolores de cabeza. Se pueden presentar reacciones de hipersensibilidad del tipo Arthus en personas que tengan anticuerpos antitoxinas en suero muy altos, debido a inyecciones frecuentes de toxoide. Se han reportado complicaciones neurológicas tales como convulsiones, encefalopatía, y varias mono y polineuropatías, incluyendo el síndrome de Guillain - barré, después de la administración de preparaciones que contienen antígeno de tétano. Se han reportado después de la administración de preparaciones que contienen antígeno de tétano urticaria, eritema multiforme u otro eczema, artralgias y raramente, una reacción severa anafiláctica (es decir, urticaria con inflamación de la boca, dificultad para respirar, hipotensión o shock).

Interacciones: Ninguna conocida

Vía de administración: Intramuscular

Dosificación y Grupo etario:

El vial de la vacuna se debe agitar antes de su uso para homogenizar la suspensión. Se deben usar una jeringa y una aguja estéril para cada inyección.

Programa de inmunización: el curso de inmunización primario para individuos sin inmunizar de 7 años de edad o mayores, consiste de dos dosis o 0.5 ml cada 4 a 8 semanas seguido por una tercera dosis (refuerzo) de 0.5 ml, 6 a 12 meses después de la segunda dosis. La dosis de refuerzo es una parte integral del curso de inmunización primaria. Los individuos que no han completado la inmunización primaria en contra del Tétano, o quienes el historial de inmunización es desconocido o incierto, deben ser inmunizados con un producto que contenga toxoide de Tétano.

La TT se debe administrar al mismo tiempo de la BCG, sarampión, rubeola, paperas, polio (OPV e IPV), hepatitis B, Haemophilus influenzae tipo b, y vacunas de fiebre amarilla y suplemento de vitamina A.

Para la prevención de Tétano neonatal: es recomendada la inmunización antenatal para la prevención de Tétano neonatal en la madre inmunizada previamente. Una mujer embarazada inmunizada previamente que pueda dar a luz bajo circunstancias y/o ambientes no higiénicos, debe recibir dos dosis de preparación que contenga toxoide de Tétano antes de dar a luz (4 a 8 semanas de diferencia), preferiblemente durante los 2 últimos trimestres. Una mujer embarazada

inmunizada incompletamente debe completar 3 series de dosis. Aquellas inmunizadas hace más de 10 años deben tener una dosis reforzada.

En la profilaxis del Tétano en el manejo de heridas: la necesidad para la inmunización activa con una preparación que contenga toxoide Tetánico, con o sin inmunización pasiva con TIG (Humano), depende de la condición de la herida y del historial de vacunación del paciente. La vacuna de toxoide Tetánica en conjunto con inmunoglobulina anti tetánica es recomendada para el manejo profiláctico de una herida contaminada en pacientes con estado de inmunización sin inmunizar, incierto, o incompleto.

Se debe realizar un intento completo para determinar si un paciente ha completado la inmunización primaria. Los individuos que no hayan completado la inmunización primaria contra el Tétano, y que tengan heridas que son menores y no contaminadas, deben recibir una dosis de refuerzo de una preparación que contenga toxoide Tetánico, solamente si no han recibido toxoide Tetánico dentro de los 10 años anteriores.

Para heridas propensas al Tétano (por ejemplo, heridas contaminadas con polvo, excrementos, tierra, y saliva; heridas de punción, avulsiones; y heridas que resultan por misiles, aplastamientos, quemaduras, congelamiento) es apropiado un refuerzo si el paciente no ha recibido una preparación que contenga toxoide Tetánico dentro de los 5 años anteriores. Si se administra una dosis de refuerzo antes de 10 años como parte del manejo de una herida, no se debe suministrar la siguiente dosis de refuerzo sino hasta 10 años después de esta. Personas infectadas con Virus de Inmunodeficiencia Humana (VIH): las personas infectadas con VIH, asintomáticas y sintomáticas, deben ser inmunizadas con la vacuna adsorbida del Tétano de acuerdo a los programas estándar.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

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

- Evaluación farmacológica
- Inserto allegado mediante radicado No. 20181032653

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora considera que en cuanto a los aspectos de calidad, se

deben aclarar los aspectos relacionados a continuación los cuales se detallaran en el acto administrativo:

- Certificado de BPM
- MCB y WCB y Tecnicas de análisis
- Detoxificación con formaldehído
- Estudio de estabilidad:
- Estudios de estabilidad de excursión y validación de la cadena de frío

Por última, la Sala considera que el interesado debe presentar Plan de Gestion del Riesgo para el producto de la referencia.

3.2.3.2 PUREGON® 300 UI/0,36 mL SOLUCION INYECTABLE EN CARTUCHOS
PUREGON® 600 UI/0.72 mL SOLUCION INYECTABLE EN CARTUCHOS

Expediente : 19929482
Radicado : 20181045462
Fecha : 09/03/2018
Interesado : Merck Sharp & Dohme Colombia S.A.S.

Composición:

Cada cartucho contiene una dosis total neta de 300 UI, 600 UI de actividad de Hormona recombinante folículo Estimulante (FSH) en 0.36, 0.72 mL de solución acuosa. La solución para inyección contiene la sustancia activa folitropina beta, producida por ingeniería genética a partir de la línea celular del ovario de Hámster chino (CHO, por sus siglas en inglés), en una concentración de 833 UI por mL de solución acuosa. Esta concentración corresponde a 83.3 mcg de proteína por mL (bioactividad in vivo específica equivalente aproximadamente a 10.000 UI FSH/mg proteína).

Forma farmacéutica: Solución Inyectable

Indicaciones: En la mujer:

Puregon® está indicado para el tratamiento de la infertilidad femenina en las siguientes situaciones clínicas:

- Anovulación (incluyendo síndrome de ovario poliquístico, (SOPQ)) en mujeres que no han respondido al tratamiento con citrato de clomifeno.
- Hiperestimulación ovárica controlada para inducir el desarrollo de múltiples folículos en programas de reproducción médicamente asistida (por ejemplo

fertilización in vitro/transferencia de embriones (FIV/TE), transferencia intrafalopiana de gametos (GIFT) e inyección intra-citoplasmática de Espermatozoides ICSI).

En el hombre:

- Espermatogénesis deficiente debido a hipogonadismo hipogonadotrópico.

Contraindicaciones:

Para hombres y mujeres:

Hipersensibilidad a la sustancia activa o cualquiera de sus excipientes,

Tumores de ovario, mama, útero, testículos, pituitaria, hipotálamo.

Insuficiencia gonadal primaria.

Adicional para mujeres:

Embarazo

Sangrado vaginal no diagnosticado.

Quistes ováricos o aumento de tamaño de los ovarios, no relacionados con enfermedad de ovario poliquístico (EOPQ).

Fibromas uterinos, incompatibles con el embarazo.

Malformaciones de los órganos sexuales incompatibles con el embarazo.

Precauciones y advertencias:

- Puregon® puede contener trazas de estreptomicina y/o neomicina. Estos antibióticos pueden producir reacciones de hipersensibilidad en personas susceptibles.
- Antes de iniciar el tratamiento la infertilidad de la pareja debe evaluarse apropiadamente. En particular los pacientes deben ser evaluados sobre la presencia de hipotiroidismo, insuficiencia adrenocortical, hiperprolactinemia y tumores de la pituitaria o hipotálamo y un tratamiento específico apropiado debe ser instituido.

En las mujeres

Síndrome de Hiperestimulación ovárica (OHSS, por sus siglas en inglés): Es un evento médico diferente al aumento de tamaño ovárico no complicado. Dolor abdominal, náuseas, diarrea, aumento del tamaño ovárico leve a moderado y quistes ováricos son signos clínicos y síntomas leves y moderados de OHSS. El OHSS severo puede ser riesgoso para la vida. Signos clínicos y síntomas de un OHSS severo son: Quistes ováricos largos, dolor abdominal agudo, ascitis, efusión pleural, hidrotórax, disnea, oliguria, anormalidades hematológicas y aumento de peso. En casos raros, tromboembolismo venoso o arterial puede ocurrir en asociación con OHSS. Anormalidades transitorias de las pruebas de la función hepática, sugerentes de disfunción hepática, con o sin cambios morfológicos en

una biopsia del hígado, se han reportado en asociación con el síndrome de hiperestimulación ovárica.

OHSS puede ser causado por administración de Gonadotropina coriónica humana (hcG) y embarazo (hcG endógeno). Un OHSS temprano generalmente ocurre dentro de los 10 días después de la administración de hcG y puede ser asociado con una respuesta ovárica excesiva a la estimulación gonadotrópica. Un OHSS tardío ocurre después de más de 10 días de administración de hcG como una consecuencia de cambios hormonales en el embarazo. Debido al riesgo de desarrollar OHSS, los pacientes deben ser monitoreados por al menos 2 semanas tras la administración de hcG.

Mujeres con factores de riesgo conocido por una alta respuesta ovárica pueden ser especialmente propensas a desarrollar OHSS durante o después del tratamiento con Puregon®. Para mujeres que han recibido el primer ciclo de estimulación ovárica y para quienes los factores de riesgo son parcialmente conocidos se recomienda una observación cercana para detectar signos tempranos y síntomas de OHSS.

Para reducir el riesgo de OHSS, antes del tratamiento se deben realizar evaluaciones de ultrasonido de desarrollo folicular y en intervalos regulares durante el tratamiento. La determinación concurrente de los niveles estradiol séricos puede ser también útiles. En ART hay un riesgo incrementado de OHSS con 18 o más folículos de 11 mm o más en diámetro. Cuando hay 30 o más folículos en total se recomienda retener la administración de hCG.

Dependiendo de la respuesta ovárica, se pueden considerar las siguientes medidas para reducir el riesgo de síndrome de hiperestimulación ovárica (SHO):

- Detener la estimulación adicional con una gonadotropina durante un máximo de 3 días ('coasting')
- Detener la hCG y suspender el ciclo de tratamiento.
- Administrar una dosis inferior a 10.000 UI de hCG urinario para desencadenar la maduración final del ovocito, por ejemplo, 5.000 UI de hCG urinario o 250 microgramos de rec-hCG (que es equivalente a aproximadamente 6.500 UI de hCG urinario)
- Suspender la transferencia de embriones frescos y criopreservar los embriones
- Evitar la administración de hCG para apoyar la fase lútea.

Si se desarrolla el SHO, se debe implementar y seguir el manejo estándar y apropiado.

- La torsión ovárica se ha reportado después del tratamiento con gonadotropinas, incluyendo [Marca registrada]. La torsión ovárica se puede

asociar con otros factores de riesgo como SHO, embarazo, cirugías abdominales previas, historia previa de torsión ovárica, quistes ováricos previos o actuales y ovarios poliquísticos. El daño en el ovario causado por una reducción en el suministro de sangre se puede limitar gracias a un diagnóstico temprano y a una detorsión inmediata.

- Eventos tromboembólicos, asociados con e independientes del SHO se han reportado después del tratamiento con gonadotropinas, incluyendo [Marca registrada]. La trombosis intravascular, que se puede originar en vasos venosos o arteriales, puede resultar en una reducción en el flujo sanguíneo hacia los órganos vitales o extremidades. En mujeres con factores de riesgo generalmente reconocidos de eventos tromboembólicos, como historia familiar o personal, obesidad severa o trombofilia, el tratamiento con gonadotropinas, incluyendo [Marca registrada], pueden aumentar este riesgo. En estas mujeres, los beneficios de la administración de gonadotropina, incluyendo [Marca registrada], deben ser sopesados frente a los riesgos. Sin embargo, se debe mencionar que el embarazo en sí también conlleva un aumento en el riesgo de trombosis.
- Embarazos y partos múltiples se han reportado en todos los tratamientos con gonadotropina, incluyendo [Marca registrada]. Gestaciones múltiples, especialmente de alto nivel, conllevan a un aumento en el riesgo de desenlaces maternos adversos (complicaciones de embarazo y parto) y perinatales (bajo peso al nacer). Para mujeres anovulatorias en inducción de ovulación, es importante monitorear el desarrollo folicular con ultrasonografía transvaginal para minimizar el riesgo de gestaciones multifetales. La determinación concurrente de los niveles de estradiol séricos también puede ser útil. Se debe informar a los pacientes de los riesgos potenciales de partos múltiples antes de comenzar el tratamiento. En mujeres que se someten a procedimientos de ART (tecnología de reproducción asistida), el riesgo de embarazos múltiples se relaciona principalmente con el número de embriones transferidos. Cuando se utiliza para la inducción del ciclo ovulatorio, el/los ajuste(s) de la dosis apropiada de FSH debería prevenir el desarrollo de folículos múltiples.
- Mujeres infértiles sometidas a ART tienen un aumento en la incidencia de embarazos ectópicos. Confirmación temprana con ultrasonido de un embarazo intrauterino es por lo tanto importante.
- La incidencia de malformaciones congénitas después de ART puede ser ligeramente más alta después de concepciones espontáneas. Se cree que esta incidencia ligeramente alta está relacionada con las diferencias en las características parentales (por ejemplo, edad de la madre, características del espermatozoides) y la alta incidencia de múltiples gestaciones después de ART. No hay indicaciones que el uso de gonadotropinas durante la ART esté asociada con el aumento de riesgo de malformaciones congénitas.
- Se han presentado reportes de neoplasmas ováricos y del sistema reproductivo, tanto benignos como malignos, en mujeres que se han sometido a múltiples regímenes de tratamiento de infertilidad. No se ha

establecido si el tratamiento con gonadotropinas aumenta el riesgo de estos tumores en mujeres infértiles.

Condiciones médicas que contraindican el embarazo se deben evaluar antes de iniciar el tratamiento con Puregon®.

En los hombres

Niveles endógenos elevados de la FSH en los hombres son indicativos de una falla testicular primaria. Tales pacientes no responden a la terapia con Puregon® ni a la terapia con la hCG.

Reacciones adversas:

El uso clínico de Puregon® por vía intramuscular o subcutánea, puede llevar a reacciones locales en el sitio de la inyección (3% de todos los pacientes tratados). La mayoría de estas reacciones locales son leves y transitorias. Se han observado no comúnmente reacciones de hipersensibilidad generalizadas (aproximadamente el 2% de todos los pacientes tratados con Puregon®).

Tratamiento de las mujeres

En aproximadamente el 4% de las mujeres tratadas con Puregon® en los estudios clínicos, se han reportado signos y síntomas relacionados con el síndrome de hiperestimulación ovárica (OHSS, por sus siglas en inglés). Los efectos indeseables relacionados con este síndrome incluyen dolor pélvico y/o congestión, dolor abdominal y/o distensión, sensibilidad mamaria y agrandamiento de los ovarios.

La siguiente tabla enumera las reacciones adversas con Puregon® reportadas en estudios clínicos en mujeres de acuerdo con la clase de órgano/sistema y la frecuencia; común (> 1/100 a < 1/10), poco común (> 1/1000 a < 1/100).

Órgano / Sistema	Frecuencia	Reacción adversa
Trastornos del sistema nervioso	Común	▪ Cefalea
Alteraciones gastrointestinales	Común	▪ Distensión abdominal ▪ Dolor abdominal
	No común	▪ Malestar abdominal ▪ Constipación ▪ Diarrea ▪ Náusea
Trastornos del sistema reproductivo y	Común	▪ OHSS ▪ Dolor pélvico

de las mamas	No común	- Molestias en las mamas [1] - Metrorragia - Quistes del ovario - Agrandamiento de los ovarios - Torsión de los ovarios - Agrandamiento del útero - Hemorragia vaginal
Trastornos generales y condiciones del sitio de administración	Común	Reacción en el sitio de la inyección [2]
	No común	Reacciones generalizadas de hipersensibilidad [3]
1. Las molestias de las mamas incluyen: sensibilidad, dolor y/o congestión mamaria y dolor del pezón 2. Las reacciones locales en el sitio de la inyección incluyen: contusión, dolor, enrojecimiento, hinchazón y picazón 3. Las reacciones generalizadas de hipersensibilidad incluyen: eritema, urticaria, erupción cutánea y prurito. OHSS = siglas en inglés del síndrome de hiperestimulación ovárica		

Además, se ha reportado embarazo ectópico, aborto espontáneo y gestaciones múltiples. Estos efectos son considerados relacionados con el procedimiento ART o con el embarazo posterior.

En raros casos el tromboembolismo ha sido asociado con el tratamiento con Puregon® o con el tratamiento con la hCG, como ocurre con otras gonadotropinas.

Tratamiento de los hombres

La siguiente tabla enumera las reacciones adversas observadas con Puregon® y reportadas en los estudios clínicos en hombres (30 pacientes recibieron dosis del producto), según la clase de órgano/sistema y la frecuencia; común ($\geq 1/100$ a $<1/10$).

Clase de sistema orgánico	de	Frecuencia [1]	Reacción adversa
Trastornos del		Común	Cefalea

sistema nervioso		
Alteraciones de la piel y del tejido subcutáneo	Común	▪ Acné ▪ Erupción cutánea
Trastornos del sistema reproductivo y de las mamas	Común	▪ Quistes en el epidídimo ▪ Ginecomastia
Trastornos generales y condiciones del sitio de administración	Común	▪ Induración en el sitio de la inyección
1. Las reacciones adversas reportadas una sola vez son clasificadas como “comunes” debido a que un solo reporte eleva la frecuencia arriba del 1%.		

Interacciones:

El uso concomitante de Puregon® y citrato de clomifeno puede aumentar la respuesta folicular. Después de la desensibilización hipofisaria inducida por un análogo de la GnRH, puede ser necesaria una dosis más elevada de Puregon® para lograr una respuesta folicular adecuada

Vía de administración: Vía intramuscular o subcutánea

Dosificación y Grupo etario:

El tratamiento con Puregon® deberá ser iniciado bajo la supervisión de un médico con experiencia en el tratamiento de los problemas de infertilidad.

La primera inyección debe ser aplicada bajo la supervisión directa del médico.

Posología

Al usar el inyector PEN se debe tener en cuenta que el PEN es un dispositivo de precisión que libera exactamente la dosis que es fijada. Se demostró que en promedio una cantidad mayor al 18% de FSH es administrada con el PEN en comparación a la jeringa convencional. Esto debe tenerse en cuenta cuando se cambie entre el inyector PEN y una jeringa convencional dentro de un ciclo de tratamiento. Especialmente cuando se hace el cambio de la jeringa al PEN, pequeños ajustes de dosis se requieren para prevenir administraciones de dosis altas.

Dosis en la mujer: Existen grandes variaciones inter e intraindividuales en la respuesta de los ovarios a las gonadotropinas exógenas, lo cual hace imposible establecer un esquema posológico uniforme. Por lo tanto, la dosis deberá ser ajustada individualmente según la respuesta de los ovarios. Esto requiere evaluación ultrasonido en el desarrollo folicular. La determinación concurrente de los niveles de estradiol sérico puede ser también útil.

En estudios clínicos comparativos con Puregon® y FSH urinaria se demostró que PUREGON® es más efectivo que la FSH urinaria en términos de la necesidad de una dosis total más baja y un período de tratamiento más corto para lograr las condiciones pre-ovulatorias. Por lo tanto, se considera apropiado administrar una dosis más baja de PUREGON® que la usada en general para la FSH urinaria, no sólo con el fin de optimizar el desarrollo folicular sino también de minimizar el riesgo de hiperestimulación ovárica no deseada.

La experiencia clínica con Puregon® se basa en hasta tres ciclos de tratamiento en ambas indicaciones. La experiencia global con la FVI indica que, en general, la tasa de éxito del tratamiento se mantiene estable durante los primeros cuatro intentos y a partir de allí disminuye gradualmente.

- Anovulación

Se recomienda un esquema terapéutico secuencial, que se inicia con la administración diaria de 50 UI de Puregon®. La dosis inicial se mantiene durante por lo menos siete días. Si no se observa respuesta ovárica, la dosis diaria puede ser aumentada gradualmente hasta que el crecimiento folicular y/o los niveles plasmáticos de estradiol indiquen una respuesta farmacodinámica adecuada. Un aumento diario del 40-100% en los niveles de estradiol se considera óptimo.

Posteriormente, la dosis diaria se mantiene hasta alcanzar condiciones pre-ovulatorias. Las condiciones pre-ovulatorias se alcanzan cuando existe evidencia ultrasonográfica de un folículo dominante de por lo menos 18 mm de diámetro y/o cuando se logran niveles plasmáticos de estradiol de 300-900 picogramos/mL (1000-3000 pmol/L). Usualmente, 7 a 14 días de tratamiento son suficientes para alcanzar este estado. Luego se interrumpe la administración de Puregon® y se puede inducir la ovulación mediante la administración de gonadotropina coriónica humana (hCG).

Si la cantidad de folículos que responden es demasiado elevada o los niveles de estradiol aumentan demasiado rápido, es decir más de una duplicación diaria de los niveles de estradiol durante dos o tres días consecutivos, se deberá reducir la dosis diaria. Debido a que los folículos de más de 14 mm pueden producir embarazos, la existencia de varios folículos pre-ovulatorios de más de 14 mm

conlleva el riesgo de gestaciones múltiples. En ese caso, no se deberá aplicar hCG y se deberá evitar el embarazo con el fin de prevenir gestaciones múltiples.

- **Hiperestimulación ovárica controlada en programas de reproducción asistida**
Se utilizan varios protocolos de estimulación. Se recomienda una dosis inicial de 100-225 UI durante por lo menos los primeros cuatro días. A partir de allí, la dosis puede ser ajustada individualmente, sobre la base de la respuesta ovárica. En los estudios clínicos se demostró que las dosis de mantenimiento de 75 a 375 UI durante seis a doce días son suficientes, si bien puede ser necesario un tratamiento más prolongado.

Puregon® puede ser administrado solo o, para prevenir la luteinización prematura, combinado con un agonista o antagonista de la GnRH (Hormona liberadora de Gonadotropina, por sus siglas en inglés).

Cuando se utilice un agonista de la GnRH, puede ser necesaria una dosis de tratamiento más elevada de Puregon® para lograr una respuesta folicular adecuada.

La respuesta ovárica se monitorea mediante evaluación ultrasonido. Una determinación concurrente de los niveles de estradiol sérico puede ser también útil. Cuando el ultrasonido indica la presencia de por lo menos tres folículos de 16-20 mm, y se observa una buena respuesta de estradiol (niveles plasmáticos de alrededor de 300-400 picogramos/mL (1000-1300 pmol/L) por cada folículo de más de 18 mm de diámetro), la fase final de maduración de los folículos se induce mediante la administración de hCG. La recuperación de los ovocitos se realiza 34-35 horas después.

Dosis en el hombre:

Puregon® deberá ser administrado a una dosis de 450 UI/semana, preferiblemente dividida en 3 dosis de 150 UI, junto con hCG. El tratamiento con Puregon® y hCG deberá continuar por lo menos 3 a 4 meses antes de que pueda esperarse alguna mejoría en la espermatogénesis. Para evaluar la respuesta, se recomienda el análisis del semen 4 a 6 meses después del inicio del tratamiento. Si un paciente no ha respondido después de este período, se puede continuar con el tratamiento combinado; la experiencia clínica actual indica que para lograr la espermatogénesis puede ser necesario el tratamiento durante 18 meses o más.

No se puede usar Puregon® en niños

Condición de venta: Venta con fórmula médica

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

aprobación de los siguientes puntos con el fin de continuar con el proceso de renovación de Registro Sanitarios para el producto de la referencia.

- Evaluación farmacológica Decreto 1782 de 2014
- Inserto allegado mediante radicado No. 20181045462
- Información para prescribir allegado mediante radicado No. 20181045462

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada y teniendo en cuenta que el producto se radica por la ruta del expediente completo del decreto 1782 de 2014, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe allegar información clínica que soporte la seguridad y eficacia del producto así como información de su inmunogenicidad.

En cuanto a los aspectos de calidad, se deben aclarar los aspectos relacionados a continuación los cuales se detallaran en el acto administrativo:

- CPP
- BPM
- Estudios de estabilidad
- Validación de la cadena de frío

Por último, la Sala considera que el interesado debe allegar el plan de gestión de riesgos en su última versión actualizada para su evaluación

3.2.3.3 GONAGAM-FSH® HP 75 UI

Expediente : 20043861
Radicado : 2017117660 / 20181032541
Fecha : 21/02/2018
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 las 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 Urofolitropina 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 Urofolitropina 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 reportada 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 aplica

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 Urofolitropina 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 Urofolitropina HP-FSH debería iniciarse aproximadamente 2 semanas después del inicio del tratamiento con el agonista.

La dosis inicial recomendada de Urofolitropina 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

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2018001456, emitido mediante Acta No. 04 de 2017, numeral 3.2.3.1, con el fin de continuar con el proceso de aprobación de la evaluación farmacológica para continuar con 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. 04 de 2017, numeral 3.2.3.1., 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:

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 las 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 Urofolitropina 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 Urofolitropina 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 Urofolitropina 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 reportada 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 aplica

Vía de administración: Urofollitropina 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 provisto.

Modo de administración:

Urofollitropina 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), Urofollitropina 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.

Urofollitropina 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 Urofolitropina HP-FSH debería iniciarse aproximadamente 2 semanas después del inicio del tratamiento con el agonista.

La dosis inicial recomendada de Urofolitropina 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

3.2.3.4 GONAL-f® 75 UI (5,5 mcg)

Expediente : 226582
Radicado : 2017117892 / 20181046164
Fecha : 09/03/2018
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 esperma 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 Gonaf® 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 Gonaf® 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 Gonaf® 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 Gonaf®. 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 Gonaf® 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 repuesta 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 esperma 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.

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

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2018001253 emitido mediante Acta No. 04 de 2017, numeral 3.2.3.3, con el fin de continuar con el proceso de aprobación de los siguientes para continuar con la renovación de Registro Sanitarios para el producto de la referencia.

- Evaluación farmacológica

- Inserto con base en MDS 4.0

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, y dado que el interesado presenta respuesta satisfactoria al concepto emitido mediante Acta No. 04 de 2017, numeral 3.2.3.3., la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda continuar con el proceso de renovación del Registro Sanitario para el producto de la referencia, teniendo en cuenta que la información permite concluir que no se han presentado cambios que modifiquen el balance riesgo/beneficio del producto de la referencia, con la siguiente información:

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 hipogonadotrofo 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 Gonaf® 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 teratógeno 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 esperma 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.

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 follitropina 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

3.2.3.5 OCTANATE® 250 UI OCTANATE® 500 UI OCTANATE® 1000 UI

Expediente : 19986298
Radicado : 20181043916
Fecha : 07/03/2018
Interesado : Pint Pharma Colombia S.A.S.

Composición:

Cada vial contiene 250UI de Factor VIII de coagulación humano
Cada vial contiene 500UI de Factor VIII de coagulación humano
Cada vial contiene 1000UI de Factor VIII de coagulación humano

Forma farmacéutica: Polvo liofilizado para reconstituir a solución inyectable

Indicaciones: Tratamiento y profilaxis de episodios hemorrágicos en pacientes con hemofilia A (déficit congénito o adquirido de FVIII), incluyendo los pacientes tratados previamente (PTPs), los pacientes no tratados previamente (PUPs) y los pacientes sometidos a procedimientos quirúrgicos mayores y menores, y para el tratamiento del desarrollo de inhibidores mediante la Inducción de la Tolerancia Inmune (ITI).

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al principio activo o a cualquiera de los excipientes

Precauciones y advertencias:

Al igual que cualquier medicamento que contenga proteínas y sea administrado por vía intravenosa, puede producir reacciones de hipersensibilidad de tipo alérgico. El producto contiene trazas de proteínas humanas distintas al factor VIII. Los pacientes deben ser informados de los signos iniciales de las reacciones de hipersensibilidad como urticaria, opresión en el pecho, sibilancias, hipotensión y anafilaxia. Si se presentan estos síntomas, se recomienda suspender el uso del producto inmediatamente y contactar con su médico.

En caso de shock, debe ser implementado el tratamiento médico estándar de shock.

La formación de anticuerpos neutralizantes (inhibidores) al factor VIII es una complicación conocida del tratamiento en pacientes con hemofilia A. Estos inhibidores son normalmente inmunoglobulinas IgG dirigidas contra la actividad pro-coagulante del factor VIII, que se cuantifican en unidades Bethesda (UB) por mL de plasma utilizando el ensayo modificado. El riesgo de desarrollar inhibidores se relaciona con la exposición al factor VIII anti-hemofílico, siendo este riesgo mayor en los primeros 20 días de exposición. Raramente se desarrollan inhibidores después de los primeros 100 días de exposición. Los pacientes tratados con factor VIII de la coagulación humana deben ser controlados cuidadosamente para el desarrollo de anticuerpos inhibidores mediante observaciones clínicas y pruebas de laboratorio apropiadas.

Existen reportes de casos en la literatura que muestran una relación entre la aparición de un inhibidor del factor VIII y las reacciones alérgicas. Por lo tanto, si se produce una reacción alérgica, el paciente debe ser examinado para detectar la presencia de un inhibidor. Los pacientes con inhibidores del factor VIII pueden correr un mayor riesgo de anafilaxia con el posterior tratamiento con factor VIII. Por consiguiente, la primera administración del factor VIII debe realizarse según el criterio del médico tratante, bajo supervisión médica y donde se brinde una adecuada atención médica para las reacciones alérgicas.

Medidas estándares para prevenir las infecciones causadas por el uso de medicamentos derivados de la sangre o plasma humano incluyen: la selección de los donantes, el cribado de las donaciones individuales y las mezclas de plasma para los marcadores específicos de la infección y la inclusión de etapas de fabricación eficaces para la inactivación/eliminación de virus. A pesar de esto, cuando se administran medicamentos derivados de la sangre o plasma humano, no se puede excluir totalmente la posibilidad de transmisión de agentes infecciosos. Esto se aplica también a los virus desconocidos o emergentes y a otros patógenos.

Las medidas adoptadas se consideran eficaces para los virus encapsulados como el VIH, VHB y el VHC, y para los virus no encapsulados como el VHA. Las

medidas adoptadas pueden tener un valor limitado para los virus no encapsulados como el parvovirus B19. La infección por parvovirus B19 puede ser grave en mujeres embarazadas (infección fetal) y en personas con inmunodeficiencia o aumento de la eritropoyesis (por ejemplo, anemia hemolítica).

Para los pacientes que reciben de forma regular/repetida productos del factor VIII derivados del plasma humano se les recomienda una vacunación apropiada (hepatitis A y B).

Se recomienda encarecidamente que cada vez que se administre Octanate, registre el nombre y el número de lote del producto, a fin de mantener un vínculo entre el paciente y el lote del producto

Reacciones adversas:

Se han observado con poca frecuencia hipersensibilidad o reacciones alérgicas (que pueden incluir angioedema, ardor y escozor en el lugar de la infusión, escalofríos, enrojecimiento, urticaria, cefalea, hipotensión, letargo, náuseas, inquietud, taquicardia, opresión en el pecho, hormigueo, vómitos, sibilancias), y en algunos casos pueden progresar a anafilaxia grave (incluyendo shock).

En raras ocasiones se ha observado fiebre.

Los pacientes con hemofilia A pueden desarrollar anticuerpos (inhibidores) al factor VIII. Si se producen estos inhibidores, se manifestará como una respuesta clínica insuficiente. En tales casos, se recomienda contactar con un centro especializado en hemofilia.

En un análisis interino del ensayo clínico en curso AVI-403, 4 de cada 39 (10.3%) pacientes no tratados previamente (PUP) con Octanate® desarrollaron inhibidores. La detección de inhibidores con un título por encima de 5 UB se produjo a los 3, 6 y 19 días de exposición en 3 pacientes tratados bajo demanda. Otro paciente no tratado previamente desarrolló un inhibidor transitorio con un título del inhibidor bajo de 2.1 UB a los 48 días de exposición. Dos de ellos se sometieron a ITI para tratar de erradicar los inhibidores; en el otro paciente el inhibidor desapareció de forma autónoma sin modificar la continuidad de su tratamiento bajo demanda. En 35 pacientes no tratados previamente la actividad inicial de FVIII fue $<1\%$ y 4 pacientes no tratados previamente presentaron una actividad de FVIII: C $\leq 2\%$. Se planificó que todos los pacientes no tratados previamente se trataran bajo demanda. Durante el estudio, 12 pacientes no tratados previamente se sometieron a 14 procedimientos quirúrgicos. La edad promedio en la primera exposición fue de 7 meses (rango de 3 días a 67 meses). En los ensayos clínicos el número medio de días de exposición fue de 100 (rango 1-553). Treinta y cuatro de los 39

pacientes tenían más de 20 días de exposición.

<u>Sistema de Clasificación de Órganos</u>	<u>Raros</u> ($\geq 1/10,000$, $< 1/1,000$)	<u>Muy raros</u> ($< 1/10,000$), incluyendo casos aislados
Trastornos del sistema inmunológico	Reacción hipersensibilidad	de Shock anafiláctico
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Fiebre	
Investigaciones	Anticuerpos del Factor VIII en sangre	

Interacciones: No informa

Vía de administración: Intravenosa

Dosificación y Grupo etario:

El tratamiento debe iniciarse bajo la supervisión de un médico con experiencia en el tratamiento de la hemofilia.

La dosis y la duración de la terapia de sustitución dependen de la gravedad del déficit de factor VIII, de la localización y la extensión de la hemorragia y del estado clínico del paciente.

El número de unidades de factor VIII administradas se expresa en Unidades Internacionales (UI), que está relacionado con el actual estándar internacional de la Organización Mundial de la Salud (OMS) para los productos de factor VIII. La actividad del factor VIII presente en el plasma se puede expresar en porcentaje (referido al plasma humano normal) o en Unidades Internacionales (referido al Estándar Internacional para la actividad del factor VIII en el plasma).

Una Unidad Internacional (UI) de actividad plasmática del factor VIII es equivalente a la cantidad de factor VIII que está presente en un mL de plasma humano normal. El cálculo de la dosis necesaria de factor VIII se basa en el hallazgo empírico de que 1 UI de factor VIII por kg de peso corporal incrementa la actividad plasmática del factor VIII del 1.5% al 2% de la actividad normal. La dosis requerida se determina mediante la siguiente fórmula:

Unidades requeridas = peso corporal (kg) $\times$ aumento deseado del factor VIII (%) (UI/dl) $\times$ 0.5

La cantidad y la frecuencia de administración siempre deben ajustarse de acuerdo a la respuesta clínica en cada paciente en particular.

En el caso de los siguientes episodios hemorrágicos, la actividad del factor VIII no debe estar por debajo del nivel de la actividad plasmática dada (en % del nivel normal), en el período correspondiente. La siguiente tabla se puede utilizar como guía de dosificación en los episodios hemorrágicos y en cirugías:

Grado de la hemorragia/Tipo de procedimiento quirúrgico	Nivel de Factor VIII requerido (%) (UI/dl)	Frecuencia de la dosis (horas)/Duración de la terapia (días)
Hemorragia		
Hemartrosis incipiente, sangrado muscular o sangrado oral	20 – 40	Repetir cada 12 a 24 horas. Al menos 1 día hasta que el episodio hemorrágico, según indique el dolor, se resuelva o se logre la curación.
Hemartrosis más extensa, sangrado muscular o hematoma	30 – 60	Repetir la infusión cada 12–24 horas durante 3–4 días o más hasta que el dolor y la discapacidad se hayan resuelto.
Hemorragias con riesgo vital	60 – 100	Repetir la infusión cada 8 a 24 horas hasta que el riesgo desaparezca.
Cirugía		
Menor incluyendo la extracción dental	30 – 60	Cada 24 horas, al menos 1 día, hasta que se logre la curación.
Mayor	80 – 100 (pre y postoperatorio)	Repetir la infusión cada 8 a 24 horas hasta lograr una adecuada cicatrización de la herida, luego continuar con la terapia durante al menos 7 días para mantener la actividad de FVIII del 30% al 60%.

Durante el curso del tratamiento, se recomienda una determinación apropiada de los niveles del factor VIII para guiar la administración de la dosis y la frecuencia de las infusiones repetidas. En el caso de las cirugías mayores en particular, es indispensable un control estricto de la terapia de sustitución mediante el análisis de la coagulación (actividad plasmática del factor VIII). Cada paciente puede variar su respuesta al factor VIII y alcanzar distintos niveles de recuperación in vivo y mostrar diferentes vidas medias.

Para la profilaxis a largo plazo de los episodios hemorrágicos en pacientes con hemofilia A grave, las dosis habituales son de 20 a 40 UI de factor VIII por kg de peso corporal a intervalos de 2 a 3 días.

Un estudio clínico realizado en 15 pacientes de 6 años de edad o menos, no identificó ningún requerimiento especial en la dosis para los niños.

En un análisis interino del ensayo clínico en curso AVI-403, 4 de cada 39 (10.3%) pacientes no tratados previamente con Octanate® desarrollaron inhibidores. La detección de inhibidores con un título por encima de 5 UB ocurrió a los 3, 6 y 19 días de exposición en 3 pacientes tratados bajo demanda. Otro paciente no tratado previamente (PUP) desarrolló un inhibidor transitorio, con un título del inhibidor bajo de 2.1 UB a los 48 días de exposición (DE). Dos de estos pacientes fueron sometidos a ITI para tratar de erradicar los inhibidores; en otro paciente los inhibidores desaparecieron de forma autónoma sin necesidad de modificar la continuidad de su tratamiento bajo demanda.

Los pacientes deben ser monitorizados para detectar la formación de inhibidores del factor VIII. Si no se alcanzan los niveles esperados de actividad plasmática del factor VIII, o si el sangrado no se controla con la dosis adecuada, debe realizarse un ensayo para determinar si un inhibidor del factor VIII está presente. En pacientes con altos niveles de inhibidores, la terapia con factor VIII podría no ser efectiva y deben ser consideradas otras opciones terapéuticas. El manejo de estos pacientes debe ser realizado por médicos con experiencia en el cuidado de los pacientes con hemofilia.

Se encuentran disponibles los datos provisionales de un estudio en curso iniciado por un investigador para documentar sistemáticamente a los pacientes sometidos a la terapia de ITI con Octanate®. El régimen de dosificación de OCTANATE® se encuentra bajo la dirección del centro de tratamiento establecido para cada individuo. Los pacientes con baja respuesta (inhibidores <5 UB) generalmente reciben 50–100 UI de FVIII/kg al día, o cada dos días, y los pacientes con alta respuesta (inhibidores ≥5 UB) 100–150 UI/kg cada 12 horas.

Los títulos del inhibidor se miden hasta dos veces por semana durante los primeros 3 meses y posteriormente una vez por 3 meses mediante la visita

programada al centro de tratamiento mientras dura la terapia. Durante 36 meses, los resultados de la terapia ITI se determinan de acuerdo con 3 criterios secuenciales, incluyendo el título del inhibidor (>0.6 UB para ≥ 2 determinaciones consecutivas), la recuperación ($\geq 66\%$ en el 1.5% por UI/kg para ≥ 2 determinaciones consecutivas) y la vida media ($t_{1/2}$ del FVIII ≥ 6 horas). Los datos de 41 pacientes inscritos al efectuar el segundo análisis interino de este estudio en curso muestran que 19 pacientes han completado el estudio (es decir, han sido tolerantes, han llegado a los 36 meses, o han sido retirados por el investigador). De ellos, 15 (78.9%) han tolerado con éxito el tratamiento, 1 (5.3%) logró una respuesta parcial y 3 (15.8%) fracasaron

Condición de venta: Venta con fórmula médica

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

- Evaluación farmacológica
- Inserto allegado mediante radicado No. 20181043916
- Información para prescribir allegado mediante radicado No. 20181043916

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

- BPM fabricantes del solvente
- Proceso de manufactura de producto
- Estándar utilizado
- Producto terminado
- Acondicionador

En cuanto al Plan de Gestión del Riesgo versión 4, se considera que cumple con lo requerido para el producto y se solicita informar al grupo de farmacovigilancia de cambios de seguridad que se presenten durante el desarrollo del estudio propuesto post-comercialización y que puedan afectar el perfil riesgo/beneficio del producto, así como también allegar los resultados finales del estudio AVI403 incidencia de inhibidores en PUP con hemofilia A severa finalizado en 2015.

3.2.3.6 ERITINA® INYECTABLE 2000 U.I/mL

Expediente : 19925894
Radicado : 20181048185
Fecha : 13/03/2018
Interesado : Laboratorios Chalver de Colombia S.A

Composición:

Cada vial contiene 2000UI de Eritropoyetina Recombinante Humana tipo Alfa

Forma farmacéutica: Solución Inyectable

Indicaciones:

Tratamiento de la anemia asociada con la insuficiencia renal crónica (IRC):

- Eritina® está indicado en el tratamiento de la anemia asociada a la insuficiencia renal crónica, incluidos los pacientes en diálisis (enfermedad renal en etapa terminal) y pacientes que no reciben diálisis.
- Eritina® está indicado para elevar o mantener el nivel de glóbulos rojos (como se manifiesta por el hematocrito o las determinaciones de hemoglobina) y para disminuir la necesidad de transfusión en estos pacientes.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al principio activo o alguno de los excipientes.

- Hipersensibilidad a la albúmina y a productos derivados de las células de los mamíferos.
- Los pacientes que presentan aplasia eritrocítica pura (AEP) después del tratamiento con cualquier eritropoyetina no deberán recibir Eritina® ni ningún otra eritropoyetina.
- Hipertensión no controlada.
- Pacientes que por cualquier razón, no puedan recibir profilaxis antitrombótica adecuada.

El uso de la epoyetina alfa en la indicación "aumento de la producción de sangre autóloga" está contraindicado en los siguientes casos:

- En los pacientes que hayan sufrido un infarto de miocardio ó un ictus en el mes anterior al tratamiento.
- En pacientes con angina de pecho inestable o con riesgo aumentado de trombosis venosa profunda. Si hay antecedentes de enfermedad tromboembólica venosa. El empleo de la epoyetina alfa en los pacientes programados para una intervención quirúrgica ortopédica electiva mayor y que no participan en un programa de predonación de sangre autóloga

Está contraindicado en los pacientes con enfermedad coronaria, arterial periférica, carotídea o vascular cerebral grave, incluidos los pacientes con infarto de miocardio accidente vascular cerebral reciente. El tratamiento con éste producto debe ser individualizado y se debe utilizar la dosis más baja para reducir la necesidad de transfusiones de glóbulos rojos en este tipo de pacientes con el fin de evitar el aumento del riesgo de acontecimientos cardiovasculares graves

Precauciones y advertencias:

Advertencias:

Si es observado el desarrollo de hipertensión se debe excluir la sobrecarga de fluidos y se debe prescribir drogas antihipertensivas, de preferencia vasodilatadores periféricos. Si ocurrieran encefalopatías debido a la hipertensión aguda (con o sin convulsiones), debe ser realizado un tratamiento antihipertensivo agresivo y el tratamiento con eritropoyetina, deberá ser interrumpida. Luego de controlada la hipertensión, y si fuera recomendada la continuación del tratamiento con eritropoyetina, su administración deberá ser reestablecida con bajas dosis (15-20 U.I./Kg, tres veces a la semana) y bajo control médico y monitoreo riguroso de la hemoglobina y de la presión sanguínea. Si la hipertensión permaneciera bajo control, el tratamiento podrá continuar hasta que la hemoglobina alcance valores entre 10-12 g/dL. No se recomienda su uso en anemias intensas que requieren de corrección del volumen globular. El tratamiento debe ser individualizado y utilizar la dosis más baja de este medicamento para reducir la necesidad de transfusiones de glóbulos rojos en este tipo de pacientes con el fin de evitar el aumento del riesgo de acontecimientos cardiovasculares graves.

Precauciones:

1) Eritina® debe limitarse a pacientes con anemia renal y cáncer que tienen problemas en sus vidas diarias debido a la anemia. Además, un criterio sobre la administración es que un nivel de hemoglobina es inferior a 10 g / dl (30% del valor del hematocrito) en el caso de pacientes con anemia renal. Un criterio sobre la administración es que el valor de la eritropoyetina sérica es menor a 200mU / ml en el caso de pacientes con cáncer.

2) En la prueba clínica (objetivos de mantenimiento del hematocrito, $42 \pm 3\%$ o $30 \pm 3\%$) con 1.265 pacientes en diálisis que tienen enfermedades cardíacas (cardiopatía isquémica, enfermedad cardíaca congestiva), la tasa de muerte en el grupo que el mantenimiento los objetivos del hematocrito son 42% (221 entre 634 pacientes estaban muertos, la tasa de muerte es 35%) fue mayor que la muerte en el grupo que los objetivos de mantenimiento del hematocrito son 30% (185 entre 631 pacientes estaban muertos, la tasa de la muerte es 29%). Aunque no hay ninguna razón para aumentar la tasa de muerte, el infarto de miocardio (3,1%, 2,3%), la trombosis de los vasos sanguíneos (39%, 29%) y otros trombosis (22%, 18%) en el grupo de mantenimiento los objetivos del hematocrito son del 42%, también fue mayor que en el grupo que los objetivos de mantenimiento del

hematocrito son del 30%. En la prueba de referencia del fármaco placebo para los pacientes adultos sin IRC a los que se les administró injerto de derivación coronaria, 7 pacientes de 126 pacientes estaban muertos en el grupo administrado Eritina® pero no hubo casos de muerte en el grupo que recibió placebo. . 4 casos de muerte se relacionaron con trombosis. Los pacientes que tienen riesgo de trombosis deben administrarse con la comparación entre los efectos del tratamiento con eritropoyetina y el aumento del riesgo por tratamiento.

3) Eritina® no debe administrarse a pacientes con anemia que no esté asociada con IRC, como exsanguina, aglobulia, aluminosis, deficiencia de vitamina B12 y anemia por deficiencia de folato.

4) Se debe solicitar un historial de casos adecuado para predecir reacciones alérgicas o anafilaxis asociadas con la administración de Eritina®.

5) Para evitar exceder el límite (12 g / dl en hemoglobina o 36% en hematocrito), el nivel de hemoglobina y el valor del hematocrito deben monitorearse regularmente durante el tratamiento con Eritina® y recibir una atención adecuada.

6) Eritina® puede causar un aumento rápido de la presión arterial y la encefalopatía hipertensiva, por lo que la presión arterial, el hematocrito y el valor de la hemoglobina deben controlarse adecuadamente para no aumentar rápidamente. El valor del hematocrito puede aumentar después de suspender el tratamiento con Eritina® por lo que se debe tener especial cuidado para controlar de cerca y controlar la presión arterial en pacientes tratados con Eritina® especialmente, que tienen un trastorno cardiovascular o probabilidad de tener hipertensión. Se recomienda que la dosis de Eritina® disminuya si el valor del hematocrito aumenta un exceso del 4% en cualquier período de 2 semanas.

7) Se han producido convulsiones en pacientes con IRC que participan en los ensayos clínicos de Eritina®. En pacientes en diálisis, hubo una mayor incidencia de convulsiones durante los primeros 90 días de tratamiento (que se producen en aproximadamente el 2,5% de los pacientes), en comparación con los puntos temporales posteriores. Por lo tanto, la presencia de síntomas neurológicos premonitorios debe ser monitoreada de cerca. En pacientes en quimioterapia, en ensayos doble ciego controlados por placebo, el 3,2% (n = 2/63) de los pacientes tratados con terapia con Eritina®. y el 2,9% (n = 1/63) de los pacientes tratados con placebo tuvieron convulsiones. Las convulsiones en 1.6% (n = 1/63) de los pacientes tratados con Eritina®. ocurrieron en el contexto de un aumento significativo en la presión arterial y el hematocrito a partir de los valores basales. Sin embargo, ambos pacientes tratados con Eritina®. también tenían una patología subyacente del SNC que puede estar relacionada con la actividad convulsiva. Por lo tanto, se debe tener especial cuidado para controlar la presión arterial y los síntomas del sistema nervioso central.

8) Eritina®. puede causar hiperpotasemia, por lo que deberá controlarse periódicamente el nivel de potasio en sangre y el control dietético durante la administración de Eritina®. Una vez que ocurre la hipercalemia, Eritina®. debe suspenderse hasta que el nivel de potasio en la sangre regrese a un nivel normal.

9) Puede producirse una oclusión de la derivación y puede quedar sangre en el equipo de diálisis, por lo que la derivación y la cantidad de sangre en el equipo de diálisis deben vigilarse de cerca. En este caso, se deben tomar las medidas adecuadas, por ejemplo, revisión de la derivación, aumento de la anticoagulación, etc.

10) La deficiencia de hierro puede causar la falta o pérdida de respuesta a las dosis dentro del rango de dosificación recomendado. Antes y durante la terapia con Eritina® se debe evaluar el estado de hierro del paciente. Los pacientes con deficiencia de hierro deben recibir suplementos adecuados de hierro.

11) Eritina®. es un factor de crecimiento que estimula principalmente la producción de glóbulos rojos. Sin embargo, no hay información suficiente para establecer si el uso de los productos de Epoetin tiene un efecto adverso sobre el tiempo hasta la progresión tumoral o la supervivencia libre de progresión.

12) La aplasia pura de glóbulos rojos (PRCA), en asociación con anticuerpos neutralizantes contra la eritropoyetina nativa, se ha observado en pacientes tratados con eritropoyetinas recombinantes. Se ha informado sobre el PRCA en un número limitado de pacientes expuestos a Eritina®. Esto se ha informado predominantemente en pacientes con IRC. La mayoría de los casos de PRCA se han visto con la vía de administración subcutánea, por lo que se recomienda la vía de administración intravenosa al paciente con IRC. Cualquier paciente con pérdida de respuesta a Eritina®. debe ser evaluado por la etiología de la pérdida de efecto (por ejemplo, deficiencia de hierro o deficiencias de vitamina B 12, intoxicación por aluminio, infección o inflamación, pérdida de sangre y hemólisis). Si no se identifica una causa, se debe considerar un examen de médula ósea. Si se diagnostica la APCR, se deben considerar las pruebas de anticuerpos contra la eritropoyetina y suspender el tratamiento con eritropoyetina. Eritina®. debe suspenderse en cualquier paciente con evidencia de PRCA y el paciente debe ser evaluado para detectar la presencia de anticuerpos neutralizantes y de unión a las eritropoyetinas. En pacientes con PRCA secundaria a anticuerpos neutralizantes contra la eritropoyetina, Eritina®. no debe cambiarse a otro producto ya que los anticuerpos anti-eritropoyetina reaccionan de forma cruzada con otras eritropoyetinas. Se deben excluir otras causas de la APCR y se debe instituir una terapia apropiada.

Reacciones adversas:

1) Shock: Puede ocurrir shock y anafilaxis (urticaria, disnea, edema de labios, edema de la faringe, etc.) en raras ocasiones, por lo que debe controlarse adecuadamente. Si se observa, Eritina® debe suspenderse.

2) Circulatorio

-. Puede haber un aumento de la presión arterial, trombosis del acceso vascular, como fístula y cardiopalmo.

-. Encefalopatía hipertensiva / Hemorragia cerebral: se ha observado encefalopatía hipertensiva, como dolor de cabeza, conciencia nublada y convulsiones, por lo que la presión arterial y el hematocrito deben controlarse adecuadamente durante el tratamiento con Eritina®.

-. Infarto de miocardio / pulmonar / cerebral: puede producirse un infarto de miocardio / pulmonar / cerebral, por lo que debe controlarse adecuadamente. Si se observa, Eritina® debe suspenderse.

3) Convulsiones: se observaron convulsiones en algunos pacientes que fueron tratados con Eritina®. Entre los pacientes en diálisis, la tasa de ataques durante los primeros 90 días de administración fue más alta que en el período posterior (casi el 2.5% de los pacientes). Se debe necesitar una observación suficiente para la presión arterial y el síntoma del sistema nervioso en la administración temprana durante 90 días y los pacientes deben abstenerse de realizar actividades como conducir y tratar con el equipo pesado. Aunque no hay certeza de la correlación entre las convulsiones y el aumento del valor del hematocrito, es amargo disminuir la dosis de administración en caso de que el valor del hematocrito aumente en más de 4 puntos durante 2 semanas.

4) Hígado

-. Insuficiencia hepática / ictericia: pueden producirse insuficiencia hepática e ictericia, que se acompañan de aumento de AST (GOT), ALT (GPT) y gamma-GTP por la eritropoyetina, por lo que debe controlarse adecuadamente. Si se observa, Eritina® debe suspenderse.

-. Puede haber hepatosis como aumentos en AST, ALT, LDH, ALP y bilirrubina total.

5) Piel: Prurito, erupción en la piel y acné se han observado raramente.

6) Sistema digestivo: puede haber vómitos, anorexia, diarrea y dolor de estómago.

7) Sangre

-. Leucocitos, eosinófilos y plaquetas pueden aumentar.

-. Granulocitopenia y el raquitismo pueden ocurrir en bebés inmaduros a veces.

-. Aplasia pura de células rojas (PRCA), en asociación con anticuerpos neutralizantes contra la eritropoyetina nativa, se ha observado en raras ocasiones en pacientes con IRC tratados con eritropoyetina recombinante durante varios meses o años.

8) Sistema sensorial: puede haber mareos, dolor de cabeza, migraña, fiebre, ardor, malestar general, artralgia, mialgia e insomnio.

9) Sistema nervioso central: puede haber dolor de cabeza, migraña, fatiga, escalofrío, mareos, pirexia, fiebre, ardor y malestar general.

10) Otros: hemorragia en el ojo (trombosis de la retina, trombosis de la vena de la retina, etc.), aumento esplénico, esplenorragia, aumento de los niveles de potasio sérico, BUN, creatinina y ácido úrico, convulsiones y edema blefálico.

11) Eritina® generalmente es bien tolerado. Los eventos adversos informados son secuelas frecuentes de IRC y no son necesariamente atribuibles a la terapia con Eritina®.

-. Pacientes con insuficiencia renal crónica

Los estudios analizados hasta la fecha indican que Eritina® [r-HuEPO para inyección] generalmente es bien tolerado, independientemente de la vía de administración. Los eventos adversos informados son secuelas frecuentes de IRC y no son necesariamente atribuibles a la terapia con Eritina® [r-HuEPO para inyección].

En estudios doble ciego controlados por placebo que involucraron a más de 300 pacientes con IRC, los eventos informados en más del 5% de los pacientes tratados con Eritina® [r-HuEPO para inyección] durante la fase ciega fueron:

Evento	Pacientes tratados con Eritina® (N=200)	Pacientes tratados con Placebo® (N=135)
Hipertensión	24.0%	18.5%
Dolor de cabeza	16.0%	11.9%
Artralgias	11.0%	5.9%
Nausea	10.5%	8.9%
Edema	9.0%	10.1%
Fatiga	9.0%	14.1%
Diarrea	8.5%	5.9%
Vomito	8.0%	5.2%
Dolor en pecho	7.0%	8.8%
Reacciones en la piel(Sitio de administración)	7.0%	11.9%
Astenia	7.0%	11.9%
Mareo	7.0%	12.6%
Acceso coagulado	6.8%	2.3%

Los estudios en pacientes en diálisis (más de 567 pacientes), la incidencia (número de eventos por paciente-año) de los eventos adversos informados con mayor frecuencia fueron: hipertensión (0,75%), cefalea (0,4%), taquicardia (0,31%), náuseas / vómitos (0.26%), acceso vascular coagulado (0.25%), dificultad para respirar (0.14%), hipercalemia (0.11%) y diarrea (0.11%). Otros eventos informados ocurrieron a una tasa de menos de 0,10 eventos por paciente por año.

Los eventos que se informaron ocurrieron a las pocas horas de la administración Eritina® fueron raros, leves y transitorios, e incluyeron escozor en el sitio de

inyección en pacientes en diálisis y síntomas similares a la gripe como artralgia y mialgia.

Interacciones:

Interacciones Medicamentosas:

Las interacciones medicamentosas mencionadas a continuación fueron seleccionadas en vista de su potencial clínico (no ocurren necesariamente). Nota: Combinaciones que contengan alguno de esos medicamentos, pueden interactuar con la eritropoyetina.

Agentes antihipertensivos: La eritropoyetina aumenta la presión sanguínea, posiblemente el nivel de hipertensión, especialmente cuando el hematocrito crece rápidamente, se aconseja la administración de una terapia antihipertensiva más intensiva (aumento en la dosis, administración adicional y/o medicamentos más potentes), como un control en la presión sanguínea.

Heparina: Un aumento en la dosis de heparina puede ser exigida en pacientes que reciben hemodiálisis, porque la eritropoyetina humana recombinante aumenta el volumen celular sanguíneo, que puede llevar a la coagulación en el dializador y/o acceso vascular. **Suplementos de hierro:** Algunos médicos recomiendan la suplementación de hierro por vía oral o, endovenosa, así como el dextrano, por aumentar la eritropoyesis.

-. No administrar junto con otros medicamentos.

Vía de administración:

IV - Intravenosa

SC - Subcutánea

Dosificación y Grupo etario:

La dosis inicial recomendada es de 50 UI / kg tres veces a la semana por vía intravenosa. Para los pacientes que no reciben diálisis, Eritina® se puede administrar como una inyección intravenosa. La dosis y la frecuencia de la aplicación se deben ajustar de acuerdo con la respuesta del paciente. Si es necesario, el ajuste de la dosis debe hacerse en incrementos de 25 UI / kg por semanas a intervalos de 4 semanas. Si la hemoglobina de un paciente aumenta más de 2 g / dl / semana, el tratamiento con Eritina® debe reducirse a dos veces a la semana.

La concentración de hemoglobina objetivo sugerida es de 10 g / dl (30% como hematocrito). Cuando se alcanza el objetivo HCT, el cambio en la administración puede hacerse a 25-50 UI / kg TIW o BIW. Se sabe que la concentración óptima de hemoglobina es de 10-12 / dl. Los pacientes que habían comenzado la terapia

con una concentración de hemoglobina menor a 6 g / dL necesitan una dosis de mantenimiento más alta que los pacientes que habían comenzado la terapia con una concentración de hemoglobina de 8 g / dl. La dosis debe ajustarse según la edad. En cualquier caso, la dosis máxima no debe ser superior a 200 UI / kg, y no puede exceder 3 veces por semana. Los niveles de hierro deben controlarse antes y durante el tratamiento. En caso de deficiencia de hierro, intoxicación o inflamación de aluminio, la respuesta a la eritropoyetina puede retrasarse o disminuirse. Los pacientes sin diálisis con anemia sintomática a dosis de 75-150 UI / kg por semana han demostrado mantener hematocritos de 36-38% durante hasta 6 meses.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora la aprobación de evaluación farmacológica con el fin de continuar con el proceso de renovación de Registro Sanitarios para el producto de la referencia.

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

- Condiciones de almacenamiento de los bancos celulares.
- Pruebas de viabilidad
- Método analítico
- líneas celulares y materias primas
- Proceso de fabricación
- estudios de estabilidad
- Producto terminado
- Datos de comparabilidad

Adicionalmente, la Sala considera que el interesado debe allegar adicional y actualizada de seguridad, eficacia e inmunogenicidad, que incluya información poscomercialización.

Por último, la Sala considera que el titular debe allegar el Plan de Gestión del Riesgo en su última versión.

3.2.3.7. SII ONCO BCG® (LIOFILIZADO)

Expediente : 20030707
Radicado : 2017036101 / 2017156719
Fecha : 16/03/2017
Interesado : Silcov S.A.S
Fabricante : Serum Institute Of India LTD.

Composición: Cada mL contiene 40mg de Cepa Bacillus Calmette Guerin (bacterial mass)

Forma farmacéutica: Polvo Liofilizado

Indicaciones: Para el tratamiento del carcinoma urotelial “in situ” de vejiga y como terapia adyuvante después de Resección Transuretral de tumores papilares superficiales primarios o recidivantes confinados a la mucosa vesical (Estado Ta-T1). La inmunoterapia con BCG intravesical ha mostrado disminuir la recurrencia y prevenir la progresión

Contraindicaciones: SII ONCO BCG® para la instilación intravesical en el carcinoma in situ de la vejiga no debe ser usado en los siguientes casos:

- Respuesta inmune comprometida sin consideración de que esta discapacidad sea congénita o causada por la enfermedad, medicamento u otras terapias.
- Serología positiva de VIH.
- Embarazo y lactancia. La seguridad del modo de la terapia en mujeres embarazadas, madres lactantes y niños no ha sido evaluada.
- Una reacción positiva a tuberculina junto con la evidencia clínica de la tuberculosis activa existente.
- Infecciones de las vías urinarias: El tratamiento debe diferirse hasta que el cultivo de orina sea negativo y se descontinúe la terapia con antibióticos.
- Trauma de la vejiga o la uretra.
- Un paciente con fiebre, precisa de una evaluación cuidadosa antes de que se inicie la terapia.
- Tratamiento en curso con agentes anti-tuberculosos

Precauciones:

SII Onco Bcg® es para uso intravesical NO debe ser administrada por ninguna otra vía.

- El producto NO debe ser utilizado para la inmunización.
- La preparación contiene micobacterias vivas atenuadas (BCG) y debe ser manipulada con la técnica aséptica. Todos los equipos, materiales, y recipientes que entren en contacto con BCG deben manipularse con cuidado y deben ser desinfectados y/o desechados como material de riesgo biológico. El paciente debe

orinar durante las 6 horas después de la instilación y la orina también tiene que ser desechada de manera adecuada.

Advertencias: Esta preparación NO debe ser usada como una vacuna contra la tuberculosis.

Reacciones adversas:

Los efectos adversos son generalmente leves y transitorios. Están directamente relacionados al recuento acumulado de UFC de la BCG administrada en varias instilaciones. Los efectos secundarios comunes incluyen:

- La disuria, frecuencia y urgencia miccional. Estos síntomas normalmente ocurren de la segunda o tercera instilación.
- La cistitis y reacciones típicas inflamatorias granulomatosas que ocurren en la mucosa de la vejiga, pueden ser un componente esencial de la actividad anti-tumoral del medicamento. Los síntomas normalmente desaparecen a los 2 días siguientes a la instilación y no requieren tratamiento. La cistitis puede ser más prolongada durante el tratamiento de mantenimiento y si es severa, se puede administrar Isoniazida 300mg diariamente con analgésicos hasta que desaparezcan los síntomas.
- Malestar y fiebre de bajo grado y/o síntomas generales. Estos síntomas normalmente ocurren 4 horas después de la instilación y desaparecen dentro de 24 a 48 horas.

Efectos adversos raros:

- Fiebre de más de 39°C. La fiebre desaparece dentro de 24-48 horas de antipiréticos y fluidos.
- Las infecciones sistémicas de BCG debidas a la cateterización traumática, perforación de la vejiga o la instilación temprana con BCG después de la RTU-TV extensiva utilizada anteriormente que puede manifestarse por la neumonitis, hepatitis o la citopenia. Los pacientes con tales síntomas deben ser tratados con medicamentos tuberculostáticos conforme los esquemas de tratamiento usado y establecido por el Ministerio de Salud y Protección Social.
- Prostatitis Granulomatosa.
- Artritis, Artralgia, Hematuria, Orquitis, Obstrucción uretral transitoria, puede ocurrir la epididimitis o la contracción de la vejiga.

Interacciones:

SII ONCO BCG® es sensible a la mayoría de los antibióticos especialmente a medicamentos antituberculosos como la Estreptomicina, Isoniazida, Etambutol, Rifampicina y PAS (Acido Para-Amino Salicílico). Se desconoce si ocurren interacciones durante la instilación intravesical de SII ONCO BCG® o si las interacciones resultan en la reducción clínicamente pertinente de la actividad multiplicadora de SII ONCO BCG®. Por lo tanto, no está claro si la actividad de SII ONCO BCG® queda influida por la terapia concomitante con antibióticos. Si un paciente recibe tratamiento con antibióticos, entonces se debe postergar la instilación intravesical hasta después de su terminación. No se han realizado estudios sobre la interacción con otros medicamentos.

Vía de administración: Intravesical

Dosificación y grupo etario:

El tratamiento debe iniciarse 2-3 semanas después de realizar la RTU-TV. El esquema de tratamiento está constituido por una instilación que se repite semanalmente con SII ONCO BCG® (80- 120mg) durante las primeras 6 semanas, al tercer mes se sigue con 1 instilación semanal por 3 semanas consecutivas; se repite al sexto mes y después cada 6 meses hasta completar los 36 meses. La duración y frecuencia del tratamiento de mantenimiento deben ser evaluadas sobre la base de clasificación del tumor y el diagnóstico clínico.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

El interesado presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta la Auto No. 2017009703 emitido mediante Acta No. 12 de 2017, numeral 3.1.3.8 con el fin de continuar con el proceso de aprobación de la Evaluación Farmacológica 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 3.1.3.8., la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda continuar con el proceso de renovación del Registro Sanitario para el producto de la referencia, teniendo en cuenta que la información permite concluir que no se han presentado cambios que modifiquen el balance riesgo/beneficio del producto de la referencia, con la siguiente información:

Indicaciones: Para el tratamiento del carcinoma urotelial “in situ” de vejiga y como terapia adyuvante después de Resección Transuretral de tumores papilares superficiales primarios o recidivantes confinados a la mucosa

vesical (Estado Ta-T1). La inmunoterapia con BCG intravesical ha mostrado disminuir la recurrencia y prevenir la progresión

Contraindicaciones: SII ONCO BCG® para la instilación intravesical en el carcinoma in situ de la vejiga no debe ser usado en los siguientes casos:

- Respuesta inmune comprometida sin consideración de que esta discapacidad sea congénita o causada por la enfermedad, medicamento u otras terapias.
- Serología positiva de VIH.
- Embarazo y lactancia. La seguridad del modo de la terapia en mujeres embarazadas, madres lactantes y niños no ha sido evaluada.
- Una reacción positiva a tuberculina junto con la evidencia clínica de la tuberculosis activa existente.
- Infecciones de las vías urinarias: El tratamiento debe diferirse hasta que el cultivo de orina sea negativo y se descontinúe la terapia con antibióticos.
- Trauma de la vejiga o la uretra.
- Un paciente con fiebre, precisa de una evaluación cuidadosa antes de que se inicie la terapia.
- Tratamiento en curso con agentes anti-tuberculosos

Precauciones:

SII Onco Bcg® es para uso intravesical NO debe ser administrada por ninguna otra vía.

- El producto NO debe ser utilizado para la inmunización.
- La preparación contiene micobacterias vivas atenuadas (BCG) y debe ser manipulada con la técnica aséptica. Todos los equipos, materiales, y recipientes que entren en contacto con BCG deben manipularse con cuidado y deben ser desinfectados y/o desechados como material de riesgo biológico. El paciente debe orinar durante las 6 horas después de la instilación y la orina también tiene que ser desechada de manera adecuada.

Advertencias:

Esta preparación NO debe ser usada como una vacuna contra la tuberculosis.

Reacciones adversas:

Los efectos adversos son generalmente leves y transitorios. Están directamente relacionados al recuento acumulado de UFC de la BCG

administrada en varias instilaciones. Los efectos secundarios comunes incluyen:

- La disuria, frecuencia y urgencia miccional. Estos síntomas normalmente ocurren de la segunda o tercera instilación.
- La cistitis y reacciones típicas inflamatorias granulomatosas que ocurren en la mucosa de la vejiga, pueden ser un componente esencial de la actividad anti-tumoral del medicamento. Los síntomas normalmente desaparecen a los 2 días siguientes a la instilación y no requieren tratamiento. La cistitis puede ser más prolongada durante el tratamiento de mantenimiento y si es severa, se puede administrar Isoniazida 300mg diariamente con analgésicos hasta que desaparezcan los síntomas.
- Malestar y fiebre de bajo grado y/o síntomas generales. Estos síntomas normalmente ocurren 4 horas después de la instilación y desaparecen dentro de 24 a 48 horas.

Efectos adversos raros:

- Fiebre de más de 39°C. La fiebre desaparece dentro de 24-48 horas de antipiréticos y fluidos.
- Las infecciones sistémicas de BCG debidas a la cateterización traumática, perforación de la vejiga o la instilación temprana con BCG después de la RTU-TV extensiva utilizada anteriormente que puede manifestarse por la neumonitis, hepatitis o la citopenia. Los pacientes con tales síntomas deben ser tratados con medicamentos tuberculostáticos conforme los esquemas de tratamiento usado y establecido por el Ministerio de Salud y Protección Social.
- Prostatitis Granulomatosa.
- Artritis, Artralgia, Hematuria, Orquitis, Obstrucción uretral transitoria, puede ocurrir la epididimitis o la contracción de la vejiga.

Interacciones:

SII ONCO BCG® es sensible a la mayoría de los antibióticos especialmente a medicamentos antituberculosos como la Estreptomina, Isoniazida, Etambutol, Rifampicina y PAS (Acido Para-Amino Salicílico). Se desconoce si ocurren interacciones durante la instilación intravesical de SII ONCO BCG® o si las interacciones resultan en la reducción clínicamente pertinente de la actividad multiplicadora de SII ONCO BCG®. Por lo tanto, no está claro si la actividad de SII ONCO BCG® queda influida por la terapia concomitante con antibióticos. Si un paciente recibe tratamiento con antibióticos, entonces se debe postergar la instilación intravesical hasta

después de su terminación. No se han realizado estudios sobre la interacción con otros medicamentos.

Vía de administración: Intravesical

Dosificación y grupo etario:

El tratamiento debe iniciarse 2-3 semanas después de realizar la RTU-TV. El esquema de tratamiento está constituido por una instilación que se repite semanalmente con SII ONCO BCG® (80- 120mg) durante las primeras 6 semanas, al tercer mes se sigue con 1 instilación semanal por 3 semanas consecutivas; se repite al sexto mes y después cada 6 meses hasta completar los 36 meses. La duración y frecuencia del tratamiento de mantenimiento deben ser evaluadas sobre la base de clasificación del tumor y el diagnóstico clínico.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

3.2.4. MODIFICACIÓN DE INDICACIONES

3.2.4.1 TYSABRI®

Expediente : 20006016
Radicado : 2017190877 / 20181036337
Fecha : 27/12/2017
Interesado : Stendhal Colombia S.A.S.

Composición: Cada vial contiene 300mg de Natalizumab

Forma farmacéutica: Solución concentrada para infusión

Indicaciones: Tysabri® está indicado como una terapia modificadora de la enfermedad, en monoterapia, en la esclerosis múltiple con recaídas y remisiones altamente activa, para los siguientes grupos de pacientes:

- Pacientes de 18 años o más con enfermedad altamente activa a pesar del tratamiento con beta interferón o acetato de glatiramer
- Pacientes adultos de 18 años o más con esclerosis múltiple remitente recurrente severa de rápida evolución.

Contraindicaciones:

La utilización de Tysabri® está contraindicada en pacientes en caso de:

- Hipersensibilidad al natalizumab o a alguno de los excipientes.
- Leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP).
- Pacientes con un riesgo elevado de infecciones oportunistas, incluidos los pacientes inmunodeprimidos (como los que están recibiendo tratamientos inmunodepresores o los que presentan inmunodepresión por tratamientos previos, como mitoxantrona o ciclofosfamida)
- Combinación con interferones beta o con acetato de glatirámico.
- Neoplasias malignas activas conocidas, excepto en pacientes con carcinoma basocelular de la piel.
- Niños y adolescentes menores de 18 años.

Advertencias y precauciones generales de empleo:

Leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP)

Lmp y siri (síndrome inflamatorio de reconstitución inmunológica)

Otras infecciones oportunistas

Hipersensibilidad

Tratamiento concomitante o previo con inmunodepresores

Inmunogenicidad

Acontecimientos hepáticos

Interrupción del tratamiento con tysabri®

Contenido de sodio

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

- Modificación de indicaciones
- Modificación de contraindicaciones
- Modificación de precauciones y advertencias
- Inserto Versión 3 Fecha de la versión: 17 Jun 2017, Revisión: 2 de 28 Sep 2017

Nuevas indicaciones:

Tysabri está indicado como tratamiento modificador de la enfermedad en monoterapia en adultos con esclerosis múltiple (EM) remitente recurrente altamente activa para los siguientes grupos de pacientes:

- Pacientes con elevada actividad de la enfermedad a pesar del tratamiento con al menos un tratamiento completo y adecuado con una terapia modificadora de la enfermedad (TME) o bien

- Pacientes con EM grave de evolución rápida definida por 2 ó más recaídas incapacitantes en un año, y con 1 ó más lesiones reforzadas con Gd en la RM cerebral o un incremento significativo de la carga lesional en T2 en comparación con una RM anterior reciente.

Nuevas contraindicaciones:

- Hipersensibilidad al natalizumab o a alguno de los excipientes.
- Leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP).
- Pacientes con un riesgo elevado de infecciones oportunistas, incluidos los pacientes inmunodeprimidos (como los que están recibiendo tratamientos inmunodepresores o los que presentan inmunodepresión por tratamientos previos,
- En combinación con otros tratamientos
- modificadores de la enfermedad.
- glatirámero
- Neoplasias malignas activas conocidas, excepto
- pacientes con carcinoma basocelular de la piel.

Nuevas precauciones y advertencias:

- Leucoencefalopatía Multifocal Progresiva (LMP)
- LMP y SIRS (síndrome inflamatorio de reconstitución inmunológica)
- Infecciones incluyendo otras infecciones oportunistas
- Hipersensibilidad
- Tratamiento concomitante con inmunodepresores
- Tratamiento previo con terapias inmunosupresoras o inmunomoduladoras
- Inmunogenicidad
- Eventos hepáticos
- Interrupción del tratamiento con Tysabri®
- Contenido de sodio en Tysabri®
- Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar maquinarias

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

- **Modificación de indicaciones**
- **Modificación de contraindicaciones**
- **Modificación de precauciones y advertencias**

Nuevas indicaciones:

Tysabri está indicado como tratamiento modificador de la enfermedad en monoterapia en adultos con esclerosis múltiple (EM) remitente recurrente altamente activa para los siguientes grupos de pacientes:

- Pacientes con elevada actividad de la enfermedad a pesar del tratamiento con al menos un tratamiento completo y adecuado con una terapia modificadora de la enfermedad (TME) o bien
- Pacientes con EM grave de evolución rápida definida por 2 ó más recaídas incapacitantes en un año, y con 1 ó más lesiones reforzadas con Gd en la RM cerebral o un incremento significativo de la carga lesional en T2 en comparación con una RM anterior reciente.

Nuevas contraindicaciones:

- Hipersensibilidad al natalizumab o a alguno de
- los excipientes.
- Leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP).
- Pacientes con un riesgo elevado de infecciones oportunistas, incluidos los pacientes inmunodeprimidos (como los que están recibiendo tratamientos inmunodepresores o los que presentan inmunodepresión por tratamientos previos,
- En combinación con otros tratamientos
- modificadores de la enfermedad.
- glatirámico
- Neoplasias malignas activas conocidas, excepto
- pacientes con carcinoma basocelular de la piel.

Nuevas precauciones y advertencias:

- Leucoencefalopatía Multifocal Progresiva (LMP)
- LMP y SIRI (síndrome inflamatorio de reconstitución inmunológica)
- Infecciones incluyendo otras infecciones oportunistas
- Hipersensibilidad
- Tratamiento concomitante con inmunodepresores
- Tratamiento previo con terapias inmunosupresoras o inmunomoduladoras
- Inmunogenicidad
- Eventos hepáticos
- Interrupción del tratamiento con Tysabri®
- Contenido de sodio en Tysabri®
- Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar maquinarias

Debe hacerse serología para anticuerpos ANTIJCB antes del tratamiento y despues del tratamiento para los que son sero negativos o tienen títulos bajos

Por último, se debe ajustar el inserto a las precacuciones conceptuadas.

3.2.4.2 BIFIDOLAC CAPSULAS.

Expediente : 19925900
Radicado : 2017110673 / 20181053263
Fecha : 20/03/2018
Interesado : Laboratorios Chalver de Colombia S.A.

Composición: Cada cápsula contiene 170mg de Liofilizado Tindalizado de Lactobacillus Acidophilus equivalente a 5000 millones de bacilos lácticos acidofilos liofilizados.

Forma farmacéutica: Cápsulas

Indicaciones: Profilaxis dela diarrea en adultos e infantes y tratamiento en disturbios ocasionados por antibióticos.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a cualquiera de los componentes.

El interesado presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora recurso de reposición frente a la Resolución No. 2017052652, emitida mediante Acta No. 03 de 2017, numeral 3.2.4.1, en el sentido de modificarla y que las indicaciones queden de la siguiente manera:

Nuevas indicaciones:

Preventivo y coadyuvante en el tratamiento de la diarrea de diferentes etiologías y coadyuvante de la estabilización de la flora intestinal cuando esta alterada.

Coadyuvante en el tratamiento de la diarrea en adultos e infantes en disturbios de la flora intestinal ocasionados por antibióticos.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada y dado que la misma no permite modificar el concepto emitido en el Acta No. 03 de 2017, numeral 3.2.4.1., la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y

Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora ratifica la indicación para el producto de la referencia únicamente así:

Nuevas indicaciones:

Coadyuvante en el tratamiento de la diarrea en adultos e infantes en disturbios de la flora intestinal ocasionados por antibióticos.

3.2.4.3 OPTHACRIL®

Expediente : 229753
Radicado : 20181036383
Fecha : 26/02/2018
Interesado : Especialidades Oftalmológicas S.A.

Composición: Cada mL contiene 3mg de Hidroxipropilmetilcelulosa

Forma farmacéutica: Solución oftálmica

Indicaciones: Sustituto de lágrimas y solución para limpieza de lentes de contacto.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a cualquiera de los componentes del producto y no usar en lentes de silicona.

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

- Modificación de indicaciones.
- Modificación de contraindicaciones.

Nuevas indicaciones:

Para alivio temporal de las molestias por irritaciones leves del ojo, provocadas por la exposición al viento, sol y otros irritantes. Para proteger contra nuevas irritaciones o aliviar la sequedad del ojo. Puede ser usado en todo tipo de lentes

Nuevas contraindicaciones:

Hipersensibilidad a los componentes.

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

Comisión Revisora recomienda aprobar los siguientes puntos para el producto de la referencia, así:

Nuevas indicaciones:

Para alivio temporal de las molestias por irritaciones leves del ojo, provocadas por la exposición al viento, sol y otros irritantes. Para proteger contra nuevas irritaciones o aliviar la sequedad del ojo. Puede ser usado en todo tipo de lentes

Nuevas contraindicaciones:

Hipersensibilidad a los componentes.

Advertencias y precauciones:

Si el paciente nota dolor de cabeza, dolor ocular, alteraciones de la visión, irritación ocular o enrojecimiento persistente, o si el trastorno empeora o persiste, deberá dejar de usar el producto y consultar al médico.

Efectos en la capacidad para conducir y usar maquinaria: Visión borrosa temporal u otros disturbios visuales, pueden afectar la habilidad de conducir ó usar maquinas. Si se presenta visión borrosa después de la instilación, los pacientes deben esperar hasta que la visión se aclare antes de conducir o usar maquinaria.

Embarazo, lactancia y fecundidad

Embarazo

No se dispone de datos relativos al uso de la hipromelosa oftálmica en la embarazada o son escasos. La exposición sistémica a la hipromelosa tras la administración por vía tópica ocular es insignificante y el producto no tiene propiedades farmacológicas.

Lactancia

Se desconoce si la hipromelosa administrada por vía tópica o sus metabolitos se excretan en la leche materna. Dado que la exposición sistémica de la mujer lactante a la hipromelosa es insignificante, no se prevé que el producto tenga efectos sobre el bebé al que está amamantando. Además, la hipromelosa es inerte desde el punto de vista farmacológico.

Fecundidad

No se han llevado a cabo estudios para evaluar el efecto de la administración de hipromelosa por vía tópica ocular sobre la fecundidad. la hipromelosa es un compuesto inerte desde el punto de vista farmacológico y no es de prever que tenga efecto alguno sobre la fecundidad.

3.2.4.4. CLOTTAFACT ® 1.5g/100mL POLVO Y DISOLVENTE PARA SOLUCION INYECTABLE

Expediente : 20094324
Radicado : 20181038761
Fecha : 01/03/2018
Interesado : Laboratorios Biopas S.A.

Composición: Cada vial contiene 1,5g de Fibrinogeno Humano

Forma farmacéutica: Polvo liofilizado

Indicaciones: Afibrinogenemia, hipofibrinogenemia o disfibrinogenemia Congénitas en pacientes con sangrados espontáneos o hemorragias ocasionadas por una lesión.

Como terapia complementaria para el manejo de hemorragias Graves descontroladas en situaciones de hipofibrinogenemia adquirida

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al principio activo o a alguno 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 dosificación
- Modificación de indicaciones.
- Modificación de precauciones y advertencias.
- Modificación de reacciones adversas
- Inserto versión AR/16E175/02
- Información para prescribir versión AR/16E175/02

Nueva dosificación:

Posología y forma de administración

El tratamiento debe iniciarse y monitorizarse con la supervisión de un médico especializado en trastornos de la hemostasia.

Posología

La dosificación y la duración de la terapia de sustitución dependen de la gravedad de los trastornos, de la localización y de la intensidad del sangrado y de la condición clínica del paciente.

El nivel plasmático de fibrinógeno debe medirse inicialmente y después monitorizarse regularmente para determinar la mejor posología y frecuencia de la administración para cada paciente. El estado clínico del paciente y las demás terapias de sustitución deben monitorizarse continuamente.

Los niveles medios normales de fibrinógeno circulante están comprendidos entre 1,5 y 4,5 g/L. El nivel de fibrinógeno crítico por debajo del cual puede ocurrir un sangrado es de aproximadamente 0,5 - 1 g/L.

- Deficiencias congénitas

La primera inyección debería aumentar los niveles de fibrinógeno circulante por encima de 1 g/l (niveles normales: de 1,5 a 4,5 g/L).

La fórmula utilizada para calcular la dosis inicial es:

Cantidad que se debe inyectar (g) = [nivel objetivo (g/L) - nivel basal (g/L)] x 0,043 x peso corporal (kg).

Donde 0,043 corresponde a 1/recuperación ((g/L)/(g/kg))

La posología posterior (dosis y frecuencia de las inyecciones) debe determinarse según el estado clínico del paciente y los resultados de laboratorio.

- Deficiencia adquirida

Adultos:

En general, debe administrarse, y de ser necesario repetirse, una dosis inicial de 1 a 2 g. En caso de hemorragias obstétricas graves, puede necesitarse una mayor cantidad de fibrinógeno (de 4 a 8 g).

Si los niveles de fibrinógeno no están disponibles en situaciones de emergencia con una hemorragia aguda, debe administrarse una dosis inicial y después deben ajustarse las dosis siguientes según los niveles medidos después de la dosis inicial.

Población pediátrica

La posología establecida basándose en el peso corporal y en el contexto clínico es generalmente de 0,02 a 0,03 g/kg.

Forma de administración

Clottafact es un polvo que se reconstituye con agua para inyecciones en el momento de la administración. Para consultar las instrucciones de reconstitución del medicamento antes de la administración.

Clottafact debe inyectarse lentamente por vía intravenosa, y en una infusión única, inmediatamente después de la reconstitución.

Cuando la situación clínica es estable, Clottafact no debe administrarse con un caudal superior a 4 mL/min. En casos de hemorragias agudas graves, el caudal de administración puede alcanzar los 20 mL/min.

Nuevas indicaciones:

Indicaciones terapéuticas

Afibrinogenemia, hipofibrinogenemia o disfibrinogenemia congénitas en pacientes con sangrados espontáneos o hemorragias ocasionadas por una lesión o en caso de cirugía.

- Como terapia complementaria para el manejo de hemorragias graves descontroladas en situaciones de ipofibrinogenemia adquirida; por ejemplo:
 - Un incremento del consumo de fibrinógeno asociado a un sangrado incontrolado con riesgo vital durante una complicación obstétrica, una cirugía o un trauma.
 - Una síntesis de fibrinógeno defectuosa en el hígado en pacientes con una insuficiencia hepática grave o secundaria a un tratamiento con L-asparaginasa

Nuevas precauciones y advertencias:

Advertencias y precauciones especiales de empleo

Existe un riesgo de trombosis en los pacientes tratados con fibrinógeno humano por deficiencias congénitas o adquiridas, principalmente en caso de altas dosis y de dosis repetidas. Los pacientes tratados con fibrinógeno humano deben ser estrechamente monitorizados para detectar cualquier signo o síntoma de trombosis.

El beneficio potencial del tratamiento con fibrinógeno humano debe sopesarse frente a los riesgos tromboembólicos en las siguientes situaciones: en pacientes con historia de enfermedad coronaria o infarto de miocardio, con insuficiencia hepática, durante o después de una cirugía, en recién nacidos o en pacientes con riesgo de complicaciones tromboembólicas o coagulación intravascular diseminada.

Es necesaria una estrecha monitorización.

En caso de hipofibrinogenemia adquirida (sobre todo en situaciones de coagulación intravascular diseminada o hepatopatía), no sólo hay una deficiencia de fibrinógeno. En efecto, es frecuente que haya una deficiencia de todos los factores de coagulación y de los inhibidores. El uso de un sustituto equilibrado multifactor de plasma fresco congelado, crioprecipitado o diversos inhibidores/factores de coagulación debe considerarse como tratamiento de primera línea en la estrategia terapéutica y requiere una estrecha monitorización del sistema de coagulación.

La administración debe detenerse inmediatamente en caso de alergia, reacción anafiláctica o choque, y todo síntoma debe tratarse apropiadamente.

Para el tratamiento de hemorragias agudas graves, Clottafact debe prescribirse en asociación con medidas de cuidado intensivo apropiadas dependiendo del estado clínico y biológico del paciente.

Clottafact contiene un máximo de 69 mg de sodio/vial. Debe tomarse en cuenta este contenido de sodio en el caso de los pacientes con una dieta baja en sodio estricta.

Entre las medidas estándares para prevenir el riesgo de transmisión de agentes infecciosos contenidos en los medicamentos preparados a partir de sangre o plasma humanos se encuentran la selección clínica de los donantes, las pruebas de detección de marcadores específicos de infección en donaciones individuales y en mezclas de plasma y la aplicación de etapas de fabricación eficaces para la inactivación o eliminación de virus. Sin embargo, cuando se administran medicamentos preparados a base de sangre o plasma humanos, no puede excluirse totalmente el riesgo de transmisión de agentes infecciosos. Esto también se refiere a virus emergentes o de naturaleza desconocida y a otros tipos de agentes infecciosos.

Las medidas tomadas se consideran como efectivas contra los virus con envoltura como el VIH, el VHB y el VHC.

Las medidas tomadas pueden tener una eficacia limitada contra los virus sin envoltura como el VHA y el parvovirus B19. La infección por parvovirus B19 puede ser grave en los fetos y en las personas que padecen determinados tipos de anemia o inmunodeficiencias.

Los pacientes regularmente tratados con fibrinógeno deben recibir las vacunas pertinentes (hepatitis A y B).

Se recomienda ampliamente registrar el nombre y el número de lote del producto mencionado en el vial cada vez que se administre Clottafact con el fin de mantener una relación entre el paciente y el número de lote del medicamento.

Pueden aparecer anticuerpos en pacientes con deficiencias congénitas que siguen un tratamiento de sustitución con factores de coagulación, pero hasta la fecha no se ha descrito este tipo de casos con el fibrinógeno.

Nuevas reacciones adversas:

Reacciones adversas

Lista de reacciones adversas

Las reacciones adversas presentadas en el cuadro siguiente se notificaron en 35 pacientes con deficiencia de fibrinógeno congénita incluidos en dos estudios clínicos intervencionistas y en un estudio clínico posterior a la comercialización no intervencionista. Durante estos estudios, se describieron 36 reacciones adversas en 13/35 pacientes (37,1%) que recibieron un total de 572 infusiones de Clottafact.

También se presentan las reacciones adversas notificadas en 172 pacientes con deficiencia de fibrinógeno adquirida incluidos en un estudio clínico intervencionista y en un estudio posterior a la comercialización no intervencionista. Durante estos estudios, se describieron 5 reacciones adversas en 2/172 pacientes (1,2%) que recibieron un total de 249 infusiones de Clottafact.

Por lo tanto, se cubren todas las reacciones adversas comunicadas en 207 pacientes con deficiencia de fibrinógeno. Durante estos estudios, se describieron 41 reacciones adversas en 15/207 pacientes (7,2%) que recibieron un total de 821 infusiones de Clottafact.

Las reacciones adversas se indican de conformidad con la clasificación MedDRA (clasificación por órganos y sistemas y términos preferidos). Las frecuencias se evaluaron por infusión de acuerdo con la siguiente convención: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1000$ a $1/100$); raras ($\geq 1/10.000$ a $1/1000$); muy raras ($< 1/10.000$); no conocidas (no pueden estimarse a partir de los datos disponibles). En cada frecuencia, las reacciones adversas se presentan por orden decreciente de gravedad.

Para más información sobre la seguridad en relación con los agentes transmisibles.

Población pediátrica

Entre los 35 pacientes incluidos en los análisis de seguridad en la deficiencia de fibrinógeno congénita, 14 eran menores de 18 años, de los cuales 10 con menos

de 12 años y 3 con menos de 6 años. El perfil de seguridad global en los adultos no difiere del observado en la población pediátrica.

Entre los 172 pacientes incluidos en los análisis de seguridad en la deficiencia de fibrinógeno adquirida, 2 eran menores de 18 años (entre 12 y 17 años). El perfil de seguridad en los adultos no difiere del observado en la población pediátrica.

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

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

- **Modificación de dosificación**
- **Modificación de indicaciones.**
- **Modificación de precauciones y advertencias.**
- **Modificación de reacciones adversas**
- **Inserto versión AR/16E175/02**
- **Información para prescribir versión AR/16E175/02**

Nueva dosificación:

Posología y forma de administración

El tratamiento debe iniciarse y monitorizarse con la supervisión de un médico especializado en trastornos de la hemostasia.

Posología

La dosificación y la duración de la terapia de sustitución dependen de la gravedad de los trastornos, de la localización y de la intensidad del sangrado y de la condición clínica del paciente.

El nivel plasmático de fibrinógeno debe medirse inicialmente y después monitorizarse regularmente para determinar la mejor posología y frecuencia de la administración para cada paciente. El estado clínico del paciente y las demás terapias de sustitución deben monitorizarse continuamente.

Los niveles medios normales de fibrinógeno circulante están comprendidos entre 1,5 y 4,5 g/L. El nivel de fibrinógeno crítico por debajo del cual puede ocurrir un sangrado es de aproximadamente 0,5 - 1 g/L.

- **Deficiencias congénitas**

La primera inyección debería aumentar los niveles de fibrinógeno circulante por encima de 1 g/l (niveles normales: de 1,5 a 4,5 g/L).

La fórmula utilizada para calcular la dosis inicial es:

Cantidad que se debe inyectar (g) = [nivel objetivo (g/L) - nivel basal (g/L)] x 0,043 x peso corporal (kg).

Donde 0,043 corresponde a 1/recuperación ((g/L)/(g/kg))

La posología posterior (dosis y frecuencia de las inyecciones) debe determinarse según el estado clínico del paciente y los resultados de laboratorio.

- **Deficiencia adquirida**

Adultos:

En general, debe administrarse, y de ser necesario repetirse, una dosis inicial de 1 a 2 g. En caso de hemorragias obstétricas graves, puede necesitarse una mayor cantidad de fibrinógeno (de 4 a 8 g).

Si los niveles de fibrinógeno no están disponibles en situaciones de emergencia con una hemorragia aguda, debe administrarse una dosis inicial y después deben ajustarse las dosis siguientes según los niveles medidos después de la dosis inicial.

Población pediátrica

La posología establecida basándose en el peso corporal y en el contexto clínico es generalmente de 0,02 a 0,03 g/kg.

Forma de administración

Clottafact es un polvo que se reconstituye con agua para inyecciones en el momento de la administración. Para consultar las instrucciones de reconstitución del medicamento antes de la administración.

Clottafact debe inyectarse lentamente por vía intravenosa, y en una infusión única, inmediatamente después de la reconstitución.

Cuando la situación clínica es estable, Clottafact no debe administrarse con un caudal superior a 4 mL/min. En casos de hemorragias agudas graves, el caudal de administración puede alcanzar los 20 mL/min.

Nuevas indicaciones:

Indicaciones terapéuticas

Afibrinogenemia, hipofibrinogenemia o disfibrinogenemia congénitas en pacientes con sangrados espontáneos o hemorragias ocasionadas por una lesión o en caso de cirugía.

- **Como terapia complementaria para el manejo de hemorragias graves descontroladas en situaciones de ipofibrinogenemia adquirida; por ejemplo:**
 - **Un incremento del consumo de fibrinógeno asociado a un sangrado incontrolado con riesgo vital durante una complicación obstétrica, una cirugía o un trauma.**
 - **Una síntesis de fibrinógeno defectuosa en el hígado en pacientes con una insuficiencia hepática grave o secundaria a un tratamiento con L-asparaginasa**

Nuevas precauciones y advertencias:

Advertencias y precauciones especiales de empleo

Existe un riesgo de trombosis en los pacientes tratados con fibrinógeno humano por deficiencias congénitas o adquiridas, principalmente en caso de altas dosis y de dosis repetidas. Los pacientes tratados con fibrinógeno humano deben ser estrechamente monitorizados para detectar cualquier signo o síntoma de trombosis.

El beneficio potencial del tratamiento con fibrinógeno humano debe sopesarse frente a los riesgos tromboembólicos en las siguientes situaciones: en pacientes con historia de enfermedad coronaria o infarto de miocardio, con insuficiencia hepática, durante o después de una cirugía, en recién nacidos o en pacientes con riesgo de complicaciones tromboembólicas o coagulación intravascular diseminada.

Es necesaria una estrecha monitorización.

En caso de hipofibrinogenemia adquirida (sobre todo en situaciones de coagulación intravascular diseminada o hepatopatía), no sólo hay una deficiencia de fibrinógeno. En efecto, es frecuente que haya una deficiencia de todos los factores de coagulación y de los inhibidores. El uso de un sustituto equilibrado multifactor de plasma fresco congelado, crioprecipitado o diversos inhibidores/factores de coagulación debe considerarse como tratamiento de primera línea en la estrategia terapéutica y requiere una estrecha monitorización del sistema de coagulación.

La administración debe detenerse inmediatamente en caso de alergia, reacción anafiláctica o choque, y todo síntoma debe tratarse apropiadamente.

Para el tratamiento de hemorragias agudas graves, Clottafact debe prescribirse en asociación con medidas de cuidado intensivo apropiadas dependiendo del estado clínico y biológico del paciente.

Clottafact contiene un máximo de 69 mg de sodio/vial. Debe tomarse en cuenta este contenido de sodio en el caso de los pacientes con una dieta baja en sodio estricta.

Entre las medidas estándares para prevenir el riesgo de transmisión de agentes infecciosos contenidos en los medicamentos preparados a partir de sangre o plasma humanos se encuentran la selección clínica de los donantes, las pruebas de detección de marcadores específicos de infección en donaciones individuales y en mezclas de plasma y la aplicación de etapas de fabricación eficaces para la inactivación o eliminación de virus. Sin embargo, cuando se administran medicamentos preparados a base de sangre o plasma humanos, no puede excluirse totalmente el riesgo de transmisión de agentes infecciosos. Esto también se refiere a virus emergentes o de naturaleza desconocida y a otros tipos de agentes infecciosos.

Las medidas tomadas se consideran como efectivas contra los virus con envoltura como el VIH, el VHB y el VHC.

Las medidas tomadas pueden tener una eficacia limitada contra los virus sin envoltura como el VHA y el parvovirus B19. La infección por parvovirus B19 puede ser grave en los fetos y en las personas que padecen determinados tipos de anemia o inmunodeficiencias.

Los pacientes regularmente tratados con fibrinógeno deben recibir las vacunas pertinentes (hepatitis A y B).

Se recomienda ampliamente registrar el nombre y el número de lote del producto mencionado en el vial cada vez que se administre Clottafact con el fin de mantener una relación entre el paciente y el número de lote del medicamento.

Pueden aparecer anticuerpos en pacientes con deficiencias congénitas que siguen un tratamiento de sustitución con factores de coagulación, pero hasta la fecha no se ha descrito este tipo de casos con el fibrinógeno.

Nuevas reacciones adversas:

Reacciones adversas

Lista de reacciones adversas

Las reacciones adversas presentadas en el cuadro siguiente se notificaron en 35 pacientes con deficiencia de fibrinógeno congénita incluidos en dos estudios clínicos intervencionistas y en un estudio clínico posterior a la comercialización no intervencionista. Durante estos estudios, se describieron 36 reacciones adversas en 13/35 pacientes (37,1%) que recibieron un total de 572 infusiones de Clottafact.

También se presentan las reacciones adversas notificadas en 172 pacientes con deficiencia de fibrinógeno adquirida incluidos en un estudio clínico intervencionista y en un estudio posterior a la comercialización no intervencionista. Durante estos estudios, se describieron 5 reacciones adversas en 2/172 pacientes (1,2%) que recibieron un total de 249 infusiones de Clottafact.

Por lo tanto, se cubren todas las reacciones adversas comunicadas en 207 pacientes con deficiencia de fibrinógeno. Durante estos estudios, se describieron 41 reacciones adversas en 15/207 pacientes (7,2%) que recibieron un total de 821 infusiones de Clottafact.

Las reacciones adversas se indican de conformidad con la clasificación MedDRA (clasificación por órganos y sistemas y términos preferidos). Las frecuencias se evaluaron por infusión de acuerdo con la siguiente convención: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1000$ a $1/100$); raras ($\geq 1/10.000$ a $1/1000$); muy raras ($< 1/10.000$); no conocidas (no pueden estimarse a partir de los datos disponibles). En cada frecuencia, las reacciones adversas se presentan por orden decreciente de gravedad.

Para más información sobre la seguridad en relación con los agentes transmisibles.

Población pediátrica

Entre los 35 pacientes incluidos en los análisis de seguridad en la deficiencia de fibrinógeno congénita, 14 eran menores de 18 años, de los cuales 10 con menos de 12 años y 3 con menos de 6 años. El perfil de seguridad global en los adultos no difiere del observado en la población pediátrica.

Entre los 172 pacientes incluidos en los análisis de seguridad en la deficiencia de fibrinógeno adquirida, 2 eran menores de 18 años (entre 12 y 17 años). El perfil de seguridad en los adultos no difiere del observado en la población pediátrica.

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

3.2.4.5. SOLIRIS ® 300 mg SOLUCION PARA INFUSIÓN INTRAVENOSA

Expediente : 20028870
Radicado : 20181051548
Fecha : 16/03/2018
Interesado : Alexion Pharma Colombia S.A.S.

Composición: Cada vial contiene 300mg de Eculizumab

Forma farmacéutica: Solución concentrada para infusión

Indicaciones: Soliris (eculizumab) está indicado para el tratamiento de los pacientes con: hemoglobinuria paroxística nocturna (HPN). Síndrome hemolítico urémico atípico (SHUA).

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a eculizumab, a las proteínas murinas o a cualquiera de los excipientes del producto

No inicie el tratamiento con soliris:

En pacientes con HPN:

- Con una infección por neisseria meningitidis no resuelta. Que no estén vacunados contra neisseria meningitidis. En pacientes con shua:
- Con una infección por neisseria meningitidis no resuelta.
- Que no estén vacunados contra neisseria meningitidis o que no reciban tratamiento profiláctico con antibióticos adecuados hasta 2 semanas después de la vacunación.

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

- Modificación de Dosificación.
- Modificación de indicaciones.
- Modificación de contraindicaciones, precauciones y advertencias.
- Modificación de reacciones adversas.
- Modificación de interacciones.

- Inserto versión 8
- Información para prescribir versión 8

Nuevas Dosificación:

Posología y forma de administración

Soliris debe ser administrado por un profesional sanitario y bajo la supervisión de un médico con experiencia en el tratamiento de pacientes con trastornos hematológicos, renales o neuromusculares.

Posología

Pacientes adultos

En Hemoglobinuria Paroxística Nocturna (HPN):

La pauta posológica en la HPN para pacientes adultos (>18 años) comprende una fase inicial de 4 semanas seguida de una fase de mantenimiento:

- Fase inicial: durante las primeras 4 semanas se administrarán semanalmente 600 mg de Soliris mediante una perfusión intravenosa semanal de 25-45 minutos de duración.
- Fase de mantenimiento: en la quinta semana, se administrarán 900 mg de Soliris mediante una perfusión intravenosa de 25-45 minutos, seguida de una administración de 900 mg de Soliris mediante perfusión intravenosa de 25-45 minutos cada 14 ± 2 días.

En Síndrome Hemolítico Urémico Atípico (SHUa) y Miastenia Gravis generalizada (MGg) refractaria:

La pauta posológica en el SHUa y la MGg refractaria para pacientes adultos (>18 años de edad) consiste en una fase inicial de 4 semanas seguida de una fase de mantenimiento:

- Fase inicial: durante las primeras 4 semanas se administrarán 900 mg de Soliris mediante una perfusión intravenosa semanal de 25-45 minutos de duración.
- Fase de mantenimiento: en la quinta semana se administrarán 1.200 mg de Soliris mediante una perfusión intravenosa de 25-45 minutos, seguida de una administración de 1.200 mg de Soliris mediante perfusión intravenosa de 25-45 minutos cada 14 ± 2 días.

Pacientes pediátricos con HPN y SHUa

Los pacientes pediátricos con HPN y SHUa con un peso corporal >40 kg se tratan con las recomendaciones de dosis para adultos, respectivamente.

En pacientes pediátricos con HPN y SHUa con un peso corporal inferior a 40 kg, la pauta posológica de Soliris consiste en:

Soliris no ha sido estudiado en pacientes HPN con peso inferior a 40 kg. La pauta posológica en pacientes HPN con peso inferior a 40 kg se basa en la pauta posológica utilizada en pacientes con SHUa con peso inferior a 40 kg.

Soliris no se ha estudiado en pacientes pediátricos con MGg refractaria.

Para pacientes adultos con SHUa y MGg refractaria y para pacientes pediátricos con SHUa se requiere una dosis adicional de Soliris en caso de tratamiento concomitante con PF/RP/IPF (plasmaféresis o recambio plasmático, o perfusión de plasma fresco congelado):

Tipo de Intervención Plasmática	de	Última Dosis de Soliris	Dosis adicional de Soliris por cada intervención de PF/RP/IPF	Pauta de la Dosis adicional de Soliris
Plasmaféresis o recambio plasmático	o	300 mg	300 mg por cada sesión de plasmaféresis o intercambio plasmático	Dentro de los 60 minutos después de cada plasmaféresis o intercambio plasmático
		>600 mg	600 mg por cada sesión de plasmaféresis o intercambio plasmático	
Perfusión de plasma fresco congelado	de	>300 mg	300 mg por cada perfusión o unidad de plasma fresco	60 minutos antes de cada perfusión o unidad de plasma fresco

Monitorización del tratamiento

Los pacientes con SHUa deben ser monitorizados para detectar signos y síntomas de microangiopatía trombótica (MAT).

Forma de administración

No administrar mediante inyección intravenosa directa en la vía ni mediante inyección en bolus. Soliris solo debe administrarse mediante perfusión intravenosa según se describe a continuación.

Para consultar las instrucciones de dilución del medicamento antes de la administración.

La solución diluida de Soliris se administrará mediante perfusión intravenosa durante 25-45 minutos en adultos y durante 1-4 horas en pacientes pediátricos mediante goteo por gravedad, una bomba de tipo jeringa o una bomba de perfusión. No es necesario proteger de la luz la solución diluida de Soliris durante la administración al paciente.

Los pacientes deben permanecer en observación durante una hora después de la perfusión. Si se produce un acontecimiento adverso durante la administración de Soliris, se interrumpirá la perfusión o se reducirá la velocidad, según el criterio del médico. Si se reduce la velocidad, la duración total de la perfusión no podrá superar las dos horas en adultos y adolescentes (de 12 a 18 años de edad) y cuatro horas en niños menores de 12 años de edad.

MGg refractaria

Los datos disponibles sugieren que la respuesta clínica se alcanza generalmente al cabo de 12 semanas de tratamiento con Soliris. Se debe considerar la interrupción del tratamiento en aquellos pacientes que no muestren evidencia de beneficio terapéutico al cabo de 12 semanas.

Nuevas indicaciones:

Soliris (Eculizumab) está indicado para el tratamiento de los pacientes con:

- Hemoglobinuria Paroxística nocturna (HPN).
- Síndrome Hemolítico Urémico atípico (SHUa).

Soliris (Eculizumab) está indicado en adultos para el tratamiento de:

- Miastenia gravis generalizada (MGg) refractaria en pacientes con anticuerpos positivos frente a receptores de la acetilcolina (AChR).

Nuevas contraindicaciones:

Hipersensibilidad a eculizumab, a las proteínas murinas o a alguno de los excipientes.

El tratamiento con Soliris no debe ser iniciado en pacientes:

- Con infección por *Neisseria meningitidis* no resuelta;
- Que en la actualidad no estén vacunados contra *Neisseria meningitidis* a menos que hayan recibido tratamiento antibiótico adecuado de manera profiláctica hasta 2 semanas después de la vacunación.

Nuevas precauciones y advertencias:

No se prevé que Soliris afecte al componente aplásico de la anemia en pacientes con HPN.

Infección meningocócica

Debido a su mecanismo de acción, el uso de Soliris aumenta la sensibilidad del paciente a la infección meningocócica (*Neisseria meningitidis*). Puede producirse una enfermedad meningocócica debida a cualquier serogrupo.

Para disminuir el riesgo de infección, debe vacunarse a todos los pacientes al menos 2 semanas antes de la administración de Soliris, a menos que el riesgo de retrasar el tratamiento con Soliris sea superior al riesgo de desarrollar una infección meningocócica. Los pacientes que vayan a iniciar el tratamiento con Soliris antes de 2 semanas después de haber recibido la vacuna meningocócica, deben recibir tratamiento profiláctico con antibióticos adecuados hasta 2 semanas después de la vacunación. Se recomienda la utilización de vacunas frente a los serogrupos A, C, Y, W 135 y B cuando estén disponibles, para prevenir los serogrupos meningocócicos patógenos más comunes. Los pacientes se deben vacunar de acuerdo con las directrices médicas nacionales vigentes sobre vacunación.

La vacunación puede activar el complemento. Como resultado, los pacientes con enfermedades mediadas por el complemento, incluidos HPN, SHUa y MGg refractaria, pueden experimentar un aumento de los signos y síntomas de su enfermedad subyacente, tales como hemólisis (HPN), MAT (SHUa) o exacerbación de la MG (MGg refractaria). Por ello, después de la vacunación recomendada los pacientes se deben controlar estrechamente para detectar síntomas de la enfermedad.

Puede que la vacunación no sea suficiente para prevenir una infección meningocócica. Deben tenerse en cuenta las recomendaciones oficiales sobre el uso apropiado de agentes antibacterianos. Se han notificado casos graves o mortales de infección meningocócica en pacientes tratados con Soliris. Todos los pacientes deben monitorizarse para detectar cualquier signo precoz de infección meningocócica; si se sospecha una infección, se hará una evaluación inmediata y se administrarán antibióticos adecuados en caso necesario. Debe informarse a los pacientes sobre estos signos y síntomas, y sobre la necesidad de buscar atención médica inmediata. Los médicos deben explicar al paciente los riesgos y beneficios del tratamiento con Soliris y deben facilitarles un manual con información para el paciente y la tarjeta de seguridad para el paciente.

Otras infecciones sistémicas

Debido a su mecanismo de acción, el tratamiento con Soliris debe administrarse con precaución a pacientes con infecciones sistémicas activas. Los pacientes podrían incrementar su susceptibilidad a infecciones, especialmente a *Neisseria* y bacterias encapsuladas. Se han reportado infecciones serias con especies de *Neisseria* (diferentes de *Neisseria meningitidis*), incluidas las infecciones gonocócicas diseminadas. Se debe proporcionar a los pacientes la información del prospecto para que conozcan mejor las posibles infecciones graves y los signos y síntomas pertinentes. Se debe aconsejar a los pacientes sobre la prevención de la gonorrea así como sugerir la realización periódica de pruebas para los pacientes en riesgo.

Reacciones asociadas a la perfusión

La administración de Soliris puede causar reacciones asociadas a la perfusión o inmunogenicidad, con el riesgo consiguiente de reacciones alérgicas o de hipersensibilidad (incluida anafilaxia). No obstante, en los estudios realizados sobre la HPN, el SHUa, la MGg refractaria y otras enfermedades, los trastornos del sistema inmunitario aparecidos durante las 48 horas después de la administración de Soliris no fueron distintos de los observados con placebo. En los ensayos clínicos, ningún paciente con HPN, SHUa o MGg refractaria experimentó una reacción debida a la perfusión que obligara a interrumpir la administración de Soliris. En todos los casos de pacientes que presenten una reacción grave debida a la perfusión debe interrumpirse la administración de Soliris, y se debe instaurar el tratamiento médico adecuado.

Inmunogenicidad

En los diferentes ensayos clínicos se han detectado, de forma infrecuente, respuestas de anticuerpos en pacientes tratados con Soliris. En los ensayos de HPN controlados con placebo se han notificado respuestas de anticuerpos bajos, siendo esa frecuencia similar con eculizumab (3,4 %) y con placebo (4,8 %).

En pacientes con SHUa tratados con Soliris, se han detectado anticuerpos a Soliris en 3/100 (3 %) mediante un ensayo de puente por electroquimioluminiscencia (ECL). 1/100 (1 %) pacientes con SHUa han tenido niveles bajos positivos para anticuerpos neutralizantes.

En un ensayo de MGg refractaria controlado con placebo, ninguno (0/62) de los pacientes tratados con Soliris presentó una respuesta de anticuerpos frente al medicamento durante las 26 semanas de tratamiento activo.

Por tanto no se ha observado ninguna correlación entre el desarrollo de anticuerpos y la respuesta clínica o los efectos adversos.

Vacunación

Se recomienda que, antes de empezar el tratamiento con Soliris, los pacientes con HPN, SHUa y MGg refractaria se vacunen inicialmente de acuerdo con las recomendaciones vigentes sobre vacunación. Además, debe vacunarse a todos

los pacientes frente a infecciones meningocócicas al menos 2 semanas antes de la administración de Soliris a menos que el riesgo de retrasar el tratamiento con Soliris sea superior al riesgo de desarrollar una infección meningocócica. Los pacientes que inicien el tratamiento con Soliris antes de 2 semanas después de haber recibido la vacuna antimeningocócica deben recibir tratamiento profiláctico con antibióticos adecuados hasta 2 semanas después de la vacunación. Se recomienda la utilización de vacunas frente a los serogrupos A, C, Y, W 135 y B cuando estén disponibles para prevenir los serogrupos meningocócicos patógenos más comunes.

Los pacientes menores de 18 años deben ser vacunados contra Haemophilus influenzae e infecciones neumocócicas y seguir estrictamente las recomendaciones locales vigentes sobre vacunaciones para cada grupo de edad.

La vacunación puede activar el complemento y, como resultado, los pacientes con enfermedades mediadas por el complemento, incluyendo HPN, SHUa y MG refractaria, pueden experimentar un aumento de los signos y síntomas de su enfermedad subyacente, tales como hemólisis (HPN), MAT (SHUa) o exacerbación de la MG (MGg refractaria). Por ello, después de la vacunación recomendada los pacientes se deben controlar estrechamente para detectar síntomas de la enfermedad.

Tratamiento anticoagulante

El tratamiento con Soliris no debería alterar el tratamiento con anticoagulantes.

Tratamientos con inmunosupresores e inhibidores de la colinesterasa

Los pacientes de los ensayos clínicos de MGg refractaria continuaron los tratamientos con inmunosupresores e inhibidores de la colinesterasa mientras recibían tratamiento con Soliris. No se evaluó la retirada de los tratamientos con inmunosupresores e inhibidores de la colinesterasa durante el tratamiento de la MGg refractaria con Soliris en los estudios controlados con placebo.

En el ensayo de extensión abierta (estudio ECU-MG-302), los médicos tenían la opción de ajustar los tratamientos inmunosupresores de fondo. En este escenario, se observó una disminución de la dosis diaria de al menos 1 inmunosupresor en el 47 % de los pacientes. El motivo más frecuente para cambiar el tratamiento inmunosupresor fue la mejoría en los síntomas de la MG mientras recibían tratamiento con eculizumab. Cuando se reducen o interrumpen los tratamientos con inmunosupresores e inhibidores de la colinesterasa, se debe monitorizar estrechamente a los pacientes para detectar signos de exacerbación de la enfermedad.

Monitorización de Pruebas de laboratorio en HPN

Los pacientes con HPN deben monitorizarse para detectar la presencia de signos y síntomas de hemólisis intravascular. Estos controles deben incluir la medición de la concentración sérica de lactato deshidrogenasa (LDH). En los pacientes con HPN que reciban Soliris, además de realizar el control de la hemólisis intravascular por medición de los niveles de LDH, puede ser necesario realizar un ajuste de dosis dentro de la pauta recomendada de 14 ± 2 días durante la fase de mantenimiento (hasta cada 12 días).

Monitorización de Pruebas de laboratorio en SHUa

Los pacientes con SHUa deben ser monitorizados para detectar signos y síntomas de microangiopatía trombótica (MAT), incluyendo recuento de plaquetas, niveles séricos de lactato deshidrogenasa (LDH) y creatinina sérica. Puede ser necesario ajustar la dosis recomendada dentro de la pauta posológica recomendada de 14 ± 2 días durante la fase de mantenimiento (hasta cada 12 días).

Interrupción del tratamiento en la HPN

Se controlará estrechamente a los pacientes con HPN que interrumpan el tratamiento con Soliris para detectar posibles signos y síntomas de hemólisis intravascular grave. La hemólisis grave se detecta mediante una concentración sérica de LDH superior a la concentración basal previa al tratamiento, junto con cualquiera de las condiciones siguientes: una disminución absoluta del tamaño de la clona HPN superior al 25 % (en ausencia de dilución debida a transfusión) en el plazo de una semana o inferior; niveles de hemoglobina <5 g/dl o una disminución >4 g/dl en el plazo de una semana o inferior; angina de pecho; cambio del estado mental; un aumento de la concentración sérica de creatinina del 50 %; o trombosis. Debe controlarse a cualquier paciente que interrumpa el tratamiento con Soliris durante un mínimo de 8 semanas para detectar una posible hemólisis grave y otras reacciones. Si tras la interrupción de Soliris se produce una hemólisis grave, deben considerarse los procedimientos/ tratamientos siguientes: transfusión sanguínea (concentrado de hematíes), o exanguinotransfusión si los eritrocitos HPN son >50 % de los eritrocitos totales por medición en citometría de flujo; anticoagulación; corticoesteroides; o reinstauración del tratamiento con Soliris. En los ensayos clínicos en HPN, 16 pacientes interrumpieron el tratamiento con Soliris. No se observó en ellos hemólisis grave.

Interrupción del tratamiento en el SHUa

Se han observado en algunos pacientes complicaciones por microangiopatía trombótica (MAT) a las 4 semanas y hasta la semana 127 tras la interrupción del tratamiento. La interrupción del tratamiento solo se debe considerar si está justificada médicamente.

En estudios clínicos de SHUa, 61 pacientes (21 pacientes pediátricos) interrumpieron el tratamiento con Soliris con una mediana de periodo de

seguimiento de 24 semanas. Se observaron quince microangiopatías trombóticas (MAT) graves en 12 pacientes tras la interrupción del tratamiento y ocurrieron 2 MAT graves en 2 pacientes adicionales que recibieron una dosis reducida de Soliris fuera del régimen de dosificación autorizado. Las complicaciones por MAT graves ocurrieron en pacientes independientemente de si tenían una mutación genética identificada, polimorfismo de alto riesgo o auto-anticuerpos. En estos pacientes ocurrieron complicaciones graves adicionales que incluyeron grave empeoramiento de la función renal, hospitalización relacionada con la enfermedad y progresión a insuficiencia renal terminal requiriendo diálisis. A pesar del reinicio con Soliris tras la interrupción, un paciente progresó a insuficiencia renal terminal.

Si los pacientes con SHUa suspenden el tratamiento con Soliris deben ser monitorizados estrechamente para detectar signos y síntomas de complicaciones graves por microangiopatía trombótica. Tras la interrupción de Soliris, la monitorización puede resultar insuficiente para predecir o prevenir complicaciones graves por microangiopatía trombótica en pacientes con SHUa.

Tras la interrupción del tratamiento, pueden ser identificadas graves complicaciones por microangiopatía trombótica (I) cualquiera de los 2 siguientes signos o bien por la medida repetida de uno de los dos: una disminución en el recuento plaquetario de 25 % o más en comparación con la línea basal o con el pico del recuento plaquetario durante el tratamiento con eculizumab; un aumento de la creatinina sérica de 25 % o más en comparación con el valor basal o con el punto más bajo durante el tratamiento con eculizumab, o bien, un aumento de la LDH sérica de 25 % o más en comparación con el valor inicial o punto más bajo durante el tratamiento con eculizumab, o (II) por uno de los siguientes signos: un cambio en el estado mental o convulsiones, angina o disnea, o trombosis.

Si se produjesen complicaciones graves por microangiopatía trombótica después de la interrupción de Soliris, debe considerarse reanudar el tratamiento con Soliris, tratamiento de soporte con intercambio plasmático o infusión de plasma, o medidas de apoyo órgano-específicas, incluido el apoyo con diálisis renal, apoyo respiratorio con ventilación mecánica o la anticoagulación.

Interrupción del tratamiento en la MGg refractaria:

El uso de Soliris en el tratamiento de la MGg refractaria solo se ha estudiado en el ámbito de la administración crónica y el efecto de la interrupción de Soliris no se ha caracterizado. Se debe controlar estrechamente a los pacientes que interrumpan el tratamiento con Soliris para detectar signos y síntomas de deterioro de la enfermedad.

Materiales educativos

Todo médico que tenga intención de prescribir Soliris debe asegurarse que está familiarizado con la guía para médicos para prescribir. El médico debe comentar con el paciente los beneficios y los riesgos de la terapia con Soliris y proveerle de un manual de información al paciente y de una tarjeta de seguridad. Los pacientes deben ser instruidos de manera que en caso de desarrollar fiebre, cefalea acompañada de fiebre y/o rigidez en el cuello o sensibilidad a la luz, deben buscar inmediatamente atención médica ya que estos signos pueden ser indicativos de infección meningocócica.

Excipientes

Este medicamento contiene 5 mmol de sodio por 1 vial, lo que debe ser tenido en cuenta en pacientes que reciben dietas pobres en sodio.

Nuevas reacciones adversas:

Resumen del perfil de seguridad

Se obtuvieron datos de seguridad complementarios de 29 estudios clínicos completados y uno en curso que incluyeron 1.407 pacientes expuestos a ecilizumab en poblaciones de diez enfermedades, incluyendo HPN, SHUa y MGg refractaria. La reacción adversa más frecuente fue cefalea (tuvo lugar principalmente en la fase de inicio) y la reacción adversa grave notificada con más frecuencia fue sepsis meningocócica.

Tabla de reacciones adversas

En la Tabla 1 se muestran las reacciones adversas observadas en la notificación espontánea y en los ensayos clínicos completados de ecilizumab, incluidos estudios en HPN, SHUa y MGg refractaria. Se enumeran, siguiendo el sistema de clasificación de órganos y el término preferido, las reacciones adversas con ecilizumab notificadas como muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$) o raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$). Dentro de cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas se ordenan por orden decreciente de gravedad.

Tabla 1: Reacciones adversas notificadas en 1.407 pacientes incluidos en los ensayos globales de ecilizumab, que incluyen pacientes con HPN, SHUa y MGg refractaria y procedentes de la experiencia poscomercialización

Sistema de clasificación de órganos MedDRA	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 $< 1/1.000$)	

Infecciones e infestaciones	Neumonía, Infección del tracto respiratorio
alto, Nasofaringitis, Infección del tracto urinario, Herpes bucal	Infección meningocócicaa, Sepsis, Shock séptico, Peritonitis, Infección del tracto respiratorio

inferior, Infección fúngica, Infección vírica, Bronquitis, Absceso, Celulitis, Gripe, Infección gastrointestinal, Cistitis, Infección, Sinusitis, Infección de los dientes Infección por Aspergillus, Artritis bacteriana, Infección gonocócica del tracto genitourinario, Infección por Haemophilus influenzae, Impétigo, Gingivitis Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incluyendo quistes y pólipos) Melanoma maligno, síndrome mielodisplásico

Trastornos de la sangre y del sistema linfático Leucopenia, Anemia
Trombocitopenia, Linfopenia Hemólisis*, Factor de coagulación anormal,
Aglutinación de eritrocitos, Coagulopatía

Trastornos del sistema inmunológico Reacción Anafiláctica,
Hipersensibilidad

Trastornos endocrinos Enfermedad de Graves Basedow
Trastornos del metabolismo y de la nutrición Apetito disminuido
Trastornos psiquiátricos Insomnio Depresión, Ansiedad, Cambios de humor Sueños anormales, Alteraciones del sueño

Trastornos del sistema nervioso Cefalea Mareos,
Disgeusia, Temblor Parestesia Síncope

Trastornos oculares Visión borrosa Irritación de la conjuntiva
Trastornos del oído y laberinto Acúfenos, Vértigo

Trastornos cardíacos Palpitaciones
Trastornos vasculares Hipertensión Hipertensión maligna, Hipotensión,
Sofocos, Trastorno venoso Hematoma

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos Tos, Dolor
bucofaríngeo Disnea, Epistaxis,
Irritación de la garganta, Congestión nasal,
Rinorrea

Trastornos gastrointestinales Diarrea, Vómitos, Náuseas, Dolor
abdominal Estreñimiento,
Dispepsia, Distensión abdominal Reflujo gastroesofágico, Dolor gingival
Trastornos hepato biliares Ictericia

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo Exantema, Prurito, Alopecia
Urticaria, Eritema,

Petequias, Hiperhidrosis, Sequedad de la piel Dermatitis, Despigmentación de la piel

Trastornos músculo-esqueléticos y del tejido conjuntivo Artralgia, Dolor
muscular, Dolor de las extremidades Calambres musculares, Dolor óseo, Dolor
de espalda, Dolor en el cuello, Hinchazón de las articulaciones Trismus

Trastornos renales y urinarios Insuficiencia renal, Disuria,
Hematuria

Trastornos del aparato reproductor y de la mama Erección
espontánea, Trastornos menstruales

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de la administración
Pirexia, Escalofríos, Fatiga, Enfermedad pseudogripal Edema,

Molestias torácicas, Astenia, Dolor torácico, Dolor en el lugar de la perfusión
Extravasación, Parestesia en el lugar de la perfusión,

Sensación de calor

Exploraciones complementarias Incremento de la alanina
aminotransferasa, Incremento de la aspartato aminotransferasa, Incremento de la
gamma-glutamilttransferasa, Disminución del hematocrito, Disminución de la
hemoglobina Test de Coombs positivob

Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos
terapéuticos Reacciones relacionadas con la perfusión

* Ver apartado Descripción de reacciones adversas seleccionadas.

a=Infección meningocócica incluye el siguiente grupo de términos preferidos
(PTs): sepsis meningocócica, meningitis meningocócica, infección por Neisseria;
b= Reacciones adversas identificadas en los informes poscomercialización.

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

En todos los ensayos clínicos, incluidos ensayos clínicos de HPN y SHUa, la
reacción adversa más grave fue la septicemia meningocócica, la cual es una
presentación común de las infecciones meningocócicas en pacientes tratados con
Soliris. Se debe informar a los pacientes sobre los signos y síntomas de la sepsis
meningocócica y deben ser aconsejados de buscar atención médica de forma
inmediata. Se han reportado otros casos de especies de Neisseria, incluida la
sepsis con Neisseria gonorrhoeae, Neisseria seicca/subflava, Neisseria spp. no
especificada.

No se notificaron infecciones meningocócicas en los estudios clínicos completados
de MGg refractaria.

Se detectaron anticuerpos a Soliris en un 2 % de los pacientes con HPN utilizando
un ensayo ELISA y en un 3 % de los pacientes con SHUa utilizando un ensayo de
puente por ECL. En los estudios controlados con placebo de MGg refractaria no se
observaron anticuerpos frente al medicamento. Como ocurre con todas las
proteínas, existe un potencial de inmunogenicidad.

En los ensayos clínicos de HPN, los casos de hemólisis han sido notificados en el
contexto de olvido o retraso de la administración de la dosis de Soliris.

En los ensayos clínicos de SHUa, los casos de complicaciones por
microangiopatía trombótica han sido notificados en el contexto de la omisión o
retraso de la dosis de Soliris.

Población pediátrica

En pacientes pediátricos y adolescentes con HPN (de 11 a menores de 18 años de edad) incluidos en el estudio M07-005 de población pediátrica con HPN, el perfil de seguridad fue similar al perfil observado en la población de pacientes adultos con HPN. La reacción adversa reportada más frecuente en la población pediátrica fue dolor de cabeza.

El perfil de seguridad en los pacientes adolescentes con SHUa (pacientes de 12 años a menores de 18 años de edad) se corresponde al observado en los adultos. En pacientes pediátricos con SHUa (de 2 meses a menores de 18 años de edad) incluidos en los estudios C08-002, C08-003, C09 001r y C10 003, el perfil de seguridad resultó similar al observado en pacientes adultos con SHUa. El perfil de seguridad en los diferentes subgrupos de edad pediátrica resultó similar.

No se ha estudiado Soliris en pacientes pediátricos con MGg refractaria.

Población de edad avanzada

No se notificaron diferencias globales de seguridad entre los pacientes con MGg refractaria de edad avanzada (≥ 65 años) y los más jóvenes (< 65 años).

Pacientes con otras enfermedades

Datos de seguridad obtenidos de otros ensayos clínicos

Se han obtenido datos de seguridad suplementarios de 13 estudios clínicos completados en los que 856 pacientes con otras enfermedades distintas de la HPN, SHUa o MGg refractaria fueron expuestos a eculizumab. Un paciente no vacunado al que se diagnosticó glomerulonefropatía membranosa idiopática desarrolló meningitis meningocócica. Las reacciones adversas notificadas en pacientes con enfermedades distintas de la HPN, SHUa o MGg refractaria fueron similares a las que se notificaron en pacientes con HPN, SHUa o MGg refractaria (ver Tabla 1 arriba). No han aparecido reacciones adversas específicas de estos estudios clínicos.

Nuevas interacciones:

Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

No se han realizado estudios de interacción.

El tratamiento crónico con inmunoglobulina humana (IVIg), puede interferir con el mecanismo de reciclaje endosomal del receptor Fc neonatal (FcRn) de anticuerpos monoclonales como eculizumab, y de esa manera disminuir las concentraciones séricas de eculizumab. No se han llevado a cabo estudios de interacción con eculizumab en pacientes tratados con IVIg.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora considera que la información allegada no es suficiente para aprobar la indicación propuesta dado que los estudios clínicos presentados corresponden a:

- Un estudio clínico fase II que carece de poder para demostrar eficacia con respecto a placebo,
- Un estudio clínico fase III en el que no se encontraron diferencias estadísticamente significativas con respecto a placebo para la variable primaria
- Un estudio de seguimiento sin grupo control en donde no es posible concluir sobre eficacia.

Por lo anterior, la Sala considera que el interesado debe allegar estudios clínicos adicionales que permitan establecer la real utilidad del medicamento en la indicación solicitada.

3.2.4.6. CUROSURF VIAL x 1,5mL

Expediente : 228028
Radicado : 2016182657
Fecha : 19/12/2016
Interesado : Amarey Nova Medical S.A.

Composición: Cada vial de 1,5ml contiene fracción fosfolípida de pulmon porcino 120mg

Forma farmacéutica: Suspensiones

Indicaciones: Coadyuvante en el manejo del síndrome de dificultad respiratoria del recién nacido (enfermedad de membrana hialina. profilaxis en infantes prematuros en riesgo para SDR (síndrome de dificultad respiratorio)

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al producto. Uso hospitalario por médicos entrenados y experimentados en el cuidado y resucitación de infantes a pretermino.

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

- Modificación de indicaciones
- Modificación de contraindicaciones, precauciones y advertencias.
- Inserto allegado mediante radicado No. 2016182657

Nuevas indicaciones:

Tratamiento de niños recién nacidos prematuros con síndrome de distrés respiratorio (SDR). Profilaxis de niños recién nacidos prematuros con riesgo de SDR.

Nuevas contraindicaciones, precauciones y advertencias:

Hipersensibilidad al principio activo o a cualquiera de los excipientes. No se conocen hasta la fecha contraindicaciones específicas al uso de Curosurf. ”

Precauciones y advertencias: Antes de iniciarse el tratamiento, deben estabilizarse las condiciones generales del recién nacido. También se recomienda corregir la acidosis, hipotensión, anemia, hipoglicemia e hipotermia.

En el caso de reflujo, se debe interrumpir la administración de Curosurf, y si es necesario, la presión del pico inspiratorio en el ventilador debe incrementarse hasta que se elimine la obstrucción del tubo endotraqueal.

Los niños cuyos parámetros ventilatorios se alteran considerablemente durante o inmediatamente después de la instilación pueden tener una obstrucción mucosa en el tubo endotraqueal, particularmente si las secreciones pulmonares eran abundantes antes de la administración del fármaco.

La succión antes de la instilación puede reducir la probabilidad que el moco obstruya el tubo endotraqueal. Si se sospecha una obstrucción mucosa del tubo endotraqueal y con la succión no logra eliminarse, el tubo endotraqueal debe ser sustituido inmediatamente.

Sin embargo, la aspiración de las secreciones traqueales no se recomienda hasta pasadas 6 horas tras la administración, a excepción de circunstancias que comporten un riesgo vital.

En el caso de episodios de bradicardia, hipotensión y reducción de la saturación de oxígeno debe interrumpirse la administración de Curosurf así como establecerse e implementarse medidas idóneas para normalizar la frecuencia cardíaca. Una vez lograda la estabilización, el niño puede ser tratado nuevamente con una monitorización adecuada de las constantes vitales.

Tras la administración del medicamento la distensibilidad pulmonar puede mejorar rápidamente, requiriéndose una rápida reducción del pico de presión inspiratoria sin esperar una confirmación del análisis de los gases hemáticos.

La mejora del intercambio gaseoso alveolar puede provocar un rápido incremento de la concentración de oxígeno arterial, por lo que se deberá ajustar rápidamente la concentración de oxígeno inspirado para evitar la hiperoxia. Con el objeto de mantener niveles adecuados de oxígeno en la sangre, además de realizar un análisis periódico de gases sanguíneos se recomienda la continua monitorización transcutánea del PaO₂ o de la saturación de oxígeno.

La ventilación a presión positiva continua por vía nasal (nCPAP) puede ser usada en la terapia de mantenimiento de los recién nacidos tratados con surfactante, pero sólo en unidades equipadas a tal efecto.

Los recién nacidos tratados con surfactante deben ser cuidadosamente monitorizados en relación a los síntomas de infección. A los primeros signos de infección, al niño se le debe administrar una terapia antibiótica adecuada.

En los casos de respuesta insatisfactoria al tratamiento con Curosurf o de rápida recaída, antes de la administración de la siguiente dosis es aconsejable considerar la posibilidad de otras complicaciones de inmadurez como persistencia del ducto de Botallo abierto u otras afecciones pulmonares, como la neumonía.

Debe prestarse suma atención a los prematuros nacidos después de un período muy prolongado tras la rotura de membranas (mayor de tres semanas) dado que pueden tener algún grado de hipoplasia pulmonar y no responder de forma óptima al surfactante exógeno.

Es posible que la administración del surfactante disminuya la gravedad del SDR pero no elimina totalmente la mortalidad y morbilidad asociadas a la prematuridad, ya que los recién nacidos prematuros pueden tener otras complicaciones asociadas a su inmadurez. Tras la administración de Curosurf se ha detectado una depresión transitoria de la actividad eléctrica cerebral de 2 a 10 minutos de duración. Esto se ha observado en un único estudio, por lo que su impacto no está claro.

Se recomienda efectuar la profilaxis con surfactante en estructuras donde sea posible la terapia intensiva neonatal con monitorización y cuidados continuos, ateniéndose a las siguientes indicaciones:

- a) en casi todos los recién nacidos de edad gestacional inferior a las 27 semanas, la profilaxis debe efectuarse dentro de los primeros 15 minutos de vida;
- b) en los recién nacidos de edad gestacional entre 26 y 30 semanas, la profilaxis debe considerarse si se requiere la intubación en la sala de parto o si la madre no recibió profilaxis con corticosteroides; en cambio, si fue realizado el tratamiento

profiláctico materno con esteroides el surfactante debe administrarse sólo en caso de SDR;

c) en base a otros factores de riesgo, la profilaxis debe considerarse en los recién nacidos prematuros cuando se presenta una de las siguientes condiciones: asfixia perinatal, diabetes materna, embarazos múltiples, sexo masculino, antecedentes de SDR y parto cesáreo.

En los demás recién nacidos prematuros se recomienda la administración precoz del surfactante a los primeros signos de SDR.

No hay información disponible sobre los efectos de dosis iniciales distintas a 100 ó 200 mg/kg, la administración más frecuente (intervalos inferiores a las 12 horas) o la administración de Curosurf iniciada 15 horas más tarde del diagnóstico de SDR.

No ha sido estudiada la administración de Curosurf en recién nacidos prematuros con hipotensión grave.

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

- **Modificación de indicaciones**
- **Modificación de contraindicaciones, precauciones y advertencias.**
- **Inserto allegado mediante radicado No. 2016182657**

Nuevas indicaciones:

Tratamiento de niños recién nacidos prematuros con síndrome de distrés respiratorio (SDR). Profilaxis de niños recién nacidos prematuros con riesgo de SDR.

Nuevas contraindicaciones:

Hipersensibilidad al principio activo o a cualquiera de los excipientes. No se conocen hasta la fecha contraindicaciones específicas al uso de Curosurf.

Nuevas Precauciones y advertencias: Antes de iniciarse el tratamiento, deben estabilizarse las condiciones generales del recién nacido. También se recomienda corregir la acidosis, hipotensión, anemia, hipoglicemia e hipotermia.

En el caso de reflujo, se debe interrumpir la administración de Curosurf, y si es necesario, la presión del pico inspiratorio en el ventilador debe incrementarse hasta que se elimine la obstrucción del tubo endotraqueal.

Los niños cuyos parámetros ventilatorios se alteran considerablemente durante o inmediatamente después de la instilación pueden tener una obstrucción mucosa en el tubo endotraqueal, particularmente si las secreciones pulmonares eran abundantes antes de la administración del fármaco.

La succión antes de la instilación puede reducir la probabilidad que el moco obstruya el tubo endotraqueal. Si se sospecha una obstrucción mucosa del tubo endotraqueal y con la succión no logra eliminarse, el tubo endotraqueal debe ser sustituido inmediatamente.

Sin embargo, la aspiración de las secreciones traqueales no se recomienda hasta pasadas 6 horas tras la administración, a excepción de circunstancias que comporten un riesgo vital.

En el caso de episodios de bradicardia, hipotensión y reducción de la saturación de oxígeno debe interrumpirse la administración de Curosurf así como establecerse e implementarse medidas idóneas para normalizar la frecuencia cardíaca. Una vez lograda la estabilización, el niño puede ser tratado nuevamente con una monitorización adecuada de las constantes vitales.

Tras la administración del medicamento la distensibilidad pulmonar puede mejorar rápidamente, requiriéndose una rápida reducción del pico de presión inspiratoria sin esperar una confirmación del análisis de los gases hemáticos.

La mejora del intercambio gaseoso alveolar puede provocar un rápido incremento de la concentración de oxígeno arterial, por lo que se deberá ajustar rápidamente la concentración de oxígeno inspirado para evitar la hiperoxia. Con el objeto de mantener niveles adecuados de oxígeno en la sangre, además de realizar un análisis periódico de gases sanguíneos se recomienda la continua monitorización transcutánea del PaO₂ o de la saturación de oxígeno.

La ventilación a presión positiva continua por vía nasal (nCPAP) puede ser usada en la terapia de mantenimiento de los recién nacidos tratados con surfactante, pero sólo en unidades equipadas a tal efecto.

Los recién nacidos tratados con surfactante deben ser cuidadosamente monitorizados en relación a los síntomas de infección. A los primeros signos de infección, al niño se le debe administrar una terapia antibiótica adecuada.

En los casos de respuesta insatisfactoria al tratamiento con Curosurf o de rápida recaída, antes de la administración de la siguiente dosis es aconsejable considerar la posibilidad de otras complicaciones de inmadurez como persistencia del ducto de Botallo abierto u otras afecciones pulmonares, como la neumonía.

Debe prestarse suma atención a los prematuros nacidos después de un período muy prolongado tras la rotura de membranas (mayor de tres semanas) dado que pueden tener algún grado de hipoplasia pulmonar y no responder de forma óptima al surfactante exógeno.

Es posible que la administración del surfactante disminuya la gravedad del SDR pero no elimina totalmente la mortalidad y morbilidad asociadas a la prematuridad, ya que los recién nacidos prematuros pueden tener otras complicaciones asociadas a su inmadurez. Tras la administración de Curosurf se ha detectado una depresión transitoria de la actividad eléctrica cerebral de 2 a 10 minutos de duración. Esto se ha observado en un único estudio, por lo que su impacto no está claro.

Se recomienda efectuar la profilaxis con surfactante en estructuras donde sea posible la terapia intensiva neonatal con monitorización y cuidados continuos, ateniéndose a las siguientes indicaciones:

- a) En casi todos los recién nacidos de edad gestacional inferior a las 27 semanas, la profilaxis debe efectuarse dentro de los primeros 15 minutos de vida;
- b) En los recién nacidos de edad gestacional entre 26 y 30 semanas, la profilaxis debe considerarse si se requiere la intubación en la sala de parto o si la madre no recibió profilaxis con corticosteroides; en cambio, si fue realizado el tratamiento profiláctico materno con esteroides el surfactante debe administrarse sólo en caso de SDR;
- c) En base a otros factores de riesgo, la profilaxis debe considerarse en los recién nacidos prematuros cuando se presenta una de las siguientes condiciones: asfisia perinatal, diabetes materna, embarazos múltiples, sexo masculino, antecedentes de SDR y parto cesáreo.

En los demás recién nacidos prematuros se recomienda la administración precoz del surfactante a los primeros signos de SDR.

No hay información disponible sobre los efectos de dosis iniciales distintas a 100 ó 200 mg/kg, la administración más frecuente (intervalos inferiores a las 12 horas) o la administración de Curosurf iniciada 15 horas más tarde del diagnóstico de SDR.

No ha sido estudiada la administración de Curosurf en recién nacidos prematuros con hipotensión grave.

**3.2.4.7. NORMOLIP NF® 135mg CÁPSULA
NORMOLIP NF® 45 mg CAPSULAS**

Expediente : 20054838 / 20055962
Radicado : 2017127747 / 2017127756
Fecha : 05/09/2017
Interesado : Laboratorios Synthesis S.A.S.

Composición:

Cada cápsula de liberación retardada contiene 135mg de Ácido Fenofíbrico

Cada cápsula dura contiene 45mg de Ácido Fenofíbrico

Forma farmacéutica:

Cápsulas de liberación retardada

Cápsula dura

Indicaciones: Hipertrigliceridemia: como tratamiento adyuvante a la dieta para el tratamiento de la hipertrigliceridemia grave (500 mg/dl). Pacientes con niveles muy elevados de triglicéridos en suero > 2,000 mg/dl y que tienen un alto riesgo de desarrollar pancreatitis.

Hipercolesterolemia primaria o dislipidemia mixta: tratamiento adyuvante a la dieta para reducir niveles elevados de colesterol de baja densidad (LDL-C), colesterol total (C-Total), triglicéridos (TG), y apolipoproteína B (APO B), y para aumentar los niveles de colesterol de alta densidad (HDL-C) en pacientes con hipercolesterolemia primaria o dislipidemia mixta.

Contraindicaciones:

- Insuficiencia renal severa (depuración de la creatinina < 30 ml/min), - enfermedad hepática (incluyendo cirrosis biliar y anormalidad persistente no explicada de las

pruebas de función del hígado) e insuficiencia hepática, - enfermedad de la vesícula biliar - Pancreatitis crónica o aguda, con excepción de la pancreatitis aguda debida a hipertrigliceridemia severa. - reacción fotoalérgica o fototóxica conocida durante tratamiento con fibratos o ketoprofeno. - lactancia - hipersensibilidad al principio activo (ácido fenofíbrico, fenofibrato de colina), fenofibrato o cualquiera de los excipientes. - no se recomienda su uso en menores de 18 años. - Cuando Trilipix® se administra conjuntamente con una estatina, refiérase a la sección de contraindicaciones de la respectiva etiqueta de la estatina.

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora la aprobación de la modificación de indicaciones para los productos de la referencia.

Nuevas indicaciones:

- Hipertrigliceridemia: Tratamiento adyuvante a la dieta en pacientes con hipertrigliceridemia grave (≥ 500 mg/dL). Pacientes con niveles muy elevados de triglicéridos en suero ($> 2,000$ mg/dL) y que tienen un alto riesgo de desarrollar pancreatitis.
- Hipercolesterolemia primaria o dislipidemia mixta: Tratamiento adyuvante a la dieta para reducir niveles elevados de colesterol de baja densidad (LDL-C), colesterol total (C-total), triglicéridos (TG), y apolipoproteína B (Apo B), y para aumentar los niveles de colesterol de alta densidad (HDL-C) en pacientes con hipercolesterolemia primaria o dislipidemia mixta.
- Retinopatía Diabética: Coadyuvante en el Tratamiento de la Retinopatía diabética y la degeneración macular relacionada con la edad, en pacientes con diabetes mellitus tipo 2

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 información clínica adicional que soporte adecuadamente la indicación solicitada, lo anterior teniendo en cuenta que la información clínica presentada no demostró significancia estadística para uno de los dos estudios y para el otro se muestra un beneficio marginal que puede ser atribuido a otros factores tales como control adecuado de la glicemia y la presión arterial. Adicionalmente, en el grupo de oftalmología no se demostró diferencia significativa en la progresión de retinopatía diabética con respecto al grupo placebo.

3.2.4.8 GAZYVA®

Expediente : 20065694
Radicado : 2016189938 / 2017117789 / 2017170018
Fecha : 22/11/2017
Interesado : Productos Roche S.A.

Composición: Cada vial de 40 mL contiene 1000mg de Obinutuzumab

Forma farmacéutica: Solución para infusión

Indicaciones: Gazyva® en combinación con clorambucilo está indicado para el tratamiento de pacientes con leucemia linfocítica crónica (LLC) no tratada previamente.

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 mediante radicado 2017170018 a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora alcance a la respuesta a Auto conceptuada mediante Acta No. 04 de 2017, numeral 3.2.4.2

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada mediante alcance, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora considera que no hay información que modifique el concepto emitido mediante Acta No. 04 de 2017, numeral 3.2.4.2, por lo que se ratifica el concepto emitido en el Acta mencionada.

3.2.4.9. MENOPUR® 600 UI

Expediente : 20030087
Radicado : 2017045075 / 2017120463 / 2017124839 / 2017124832
Fecha : 31/08/2017
Interesado : Laboratorios Biopas S.A.

Composición:

Cada vial contiene 600UI de Menotropina Hp equivalente a LH actividad 600 UI y FSH actividad 600 UI

Forma Farmacéutica: Polvo Estéril para reconstituir a Solución Inyectable

Indicaciones: Para el tratamiento de la infertilidad femenina en las siguientes situaciones clínicas: o anovulación, incluyendo la enfermedad de ovario poliquístico (SOP), en las mujeres que han respondido al tratamiento con citrato de clomifeno. O hiperestimulación ovárica controlada para inducir el desarrollo de folículos múltiples para técnicas de reproducción asistida (TRA) (por ejemplo, la fertilización in vitro / transferencia embrionaria (FIV/TE), transferencia intratubárica de gametos (GIFT) e inyección intracitoplasmática de espermatozoides (ICSI)).

Contraindicaciones:

- Hombres y mujeres. Menopur está contraindicado en hombres y mujeres con: Tumores de la glándula pituitaria o hipotalámica.
- Hipersensibilidad a la sustancia activa o a cualquiera de los excipientes utilizados en la fórmula.
- En hombres con Tumores en los testículos.
- En mujeres con Carcinoma ovárico, uterino o mamario. Embarazo y lactancia.
- Hemorragia ginecológica de etiología desconocida.
- Quistes ováricos u ovarios agrandados no producto de enfermedad poliquística ovárica. en las siguientes situaciones es imposible que el resultado del tratamiento sea favorable, y por lo tanto no se deberá administrar menopur.
- Falla ovárica primaria. Malformación de los órganos sexuales incompatible con embarazo.
- Tumores fibroides del útero incompatibles con embarazo. o anomalías estructurales en las cuales no se puede esperar un resultado satisfactorio, por ejemplo, oclusión de las trompas (a menos que se vaya inducir superovulación para IVF), disgenesia ovárica, ausencia de útero o menopausia prematura.

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:

- Modificación de Posología
- Modificación de Indicaciones
- Modificación de Contraindicaciones
- Inserto versión: 2009054254

- Resumen de las características del producto Versión Julio 2012

Nueva Posología:

El tratamiento con Menopur debe ser iniciado bajo supervisión de un médico con experiencia en el tratamiento de problemas de fertilidad.

Posología

Los regímenes de dosificación que se describen más adelante son idénticos para la administración S.C. e I.M.

Existen grandes variaciones inter-individuales en cuanto a la respuesta ovárica frente a las gonadotropinas exógenas. Esto hace imposible establecer un esquema de dosificación uniforme. Por lo tanto, la dosis debe ajustarse de manera individual, dependiendo de la respuesta ovárica. Menopur puede administrarse solo o en combinación con un agonista o un antagonista de la hormona liberadora de gonadotropina (GnRH).

Las recomendaciones sobre la dosificación y la duración del tratamiento pueden variar dependiendo del protocolo de tratamiento aplicable.

Mujeres con anovulación (incluyendo la enfermedad del ovario poliquístico, (PCOD):

El objetivo del tratamiento con Menopur consiste en lograr el desarrollo de un solo folículo de Graaf, a partir del cual se liberará el oocito después de la administración de la gonadotropina coriónica humana (hCG).

El tratamiento con Menopur debe iniciarse dentro de los primeros 7 días del ciclo menstrual. La dosis inicial recomendada de Menopur es de 75 a 150 UI al día, la cual debe mantenerse durante al menos 7 días. Tomando como base el monitoreo clínico (el cual debe incluir ecografía de ovarios únicamente o en combinación con una medición de los niveles de estradiol) se realizarán ajustes de la dosis según la respuesta individual de la paciente. Los ajustes de la dosis no deben realizarse a intervalos inferiores a los 7 días. El incremento de dosis que se recomienda para cada ajuste es de 37.5 UI y no debería exceder las 75 UI. La dosis diaria máxima no debe ser de más de 225 UI. Si la paciente no ha respondido de manera adecuada luego de 4 semanas de tratamiento, debe abandonarse el ciclo y la paciente deberá volver a comenzar el tratamiento a partir de una dosis inicial más alta que la utilizada en el ciclo abandonado.

Al momento de obtenerse una respuesta óptima, se administrará una inyección individual de 5 000 a 10 000 UI de hCG (gonadotropina coriónica humana) 1 día después de la última inyección de Menopur. Se le recomienda a la paciente que tenga relaciones sexuales el día de la administración de la hCG y el día siguiente.

De manera alternativa, puede realizarse la inseminación intrauterina (IUI). Si se obtuviera una respuesta excesiva a Menopur, el tratamiento debe ser discontinuado y no debe administrarse la hCG; asimismo, la paciente deberá utilizar un método contraceptivo de barrera o deberá abstenerse de tener relaciones sexuales hasta que se haya iniciado el siguiente sangrado menstrual.

Mujeres bajo hiperestimulación ovárica controlada para el desarrollo de múltiples folículos paratécnicas de reproducción asistida (ART):

En un protocolo donde se utiliza la regulación descendente con agonistas de la GnRH, el tratamiento con Menopur debe iniciarse aproximadamente 2 semanas después del inicio del tratamiento con el agonista. En un protocolo utilizando regulación descendente con un antagonista de la GnRH, el tratamiento con Menopur debe iniciarse en el día 2 o 3 del ciclo menstrual. La dosis inicial recomendada para Menopur es de 150 - 225 UI al día, durante al menos los primeros 5 días de tratamiento. Basándose en el monitoreo clínico (incluyendo ecografía ovárica sola o combinada con la medición de los niveles de estradiol) deben ajustarse las dosis según la respuesta individual de cada paciente y cada ajuste no debe exceder las 150 UI. La dosis diaria máxima no debe ser mayor a las 450 UI y, en la mayoría de los casos, no se recomienda la administración durante más de 20 días.

Cuando se ha logrado obtener un buen número de folículos de tamaño apropiado, se debe administrar una inyección de 10 000 UI de hCG para inducir la maduración folicular final como preparación para la recuperación de oocitos. Después de la administración de hCG la paciente debe ser estrechamente monitoreada durante al menos 2 semanas. Si se obtuviera una respuesta excesiva a Menopur, el tratamiento debe ser discontinuado y no debe administrarse la hCG; asimismo, la paciente deberá utilizar un método contraceptivo de barrera o deberá abstenerse de tener relaciones sexuales hasta que se haya iniciado el siguiente sangrado menstrual.

Población pediátrica

En la población pediátrica no existe un uso relevante de Menopur.

Método de administración

Menopur 600 UI está diseñado para inyectarse por vía subcutánea (S.C.) luego de su reconstitución con el solvente provisto debido a que la jeringa provista únicamente es para administración S.C. El polvo debe reconstituirse previo a usarse. La solución reconstituida es para inyecciones múltiples y puede usarse hasta por 28 días.

General

Evitar la agitación vigorosa. La solución no debe ser utilizada si tuviese partículas o si no fuera límpida.

Nuevas Indicaciones:

Menopur está indicado en el tratamiento de la infertilidad en las siguientes situaciones clínicas:

- Anovulación, incluyendo la enfermedad del ovario poliquístico (PCOD), en mujeres que no han respondido al tratamiento con citrato de clomifeno.
- Hiperestimulación ovárica controlada para inducir el desarrollo de folículos múltiples para técnicas de reproducción asistida (ART) (por ejemplo, fertilización in vitro/transferencia de embriones (IVF/ET), transferencia intratubárica de gametos (GIFT) e inyección intracitoplasmática de espermatozoides (ICSI)).
- Estimulación del desarrollo folicular en mujeres con hipogonadismo hipogonadotrópico.

Nuevas Contraindicaciones:

- Menopur está contraindicado en mujeres que presentan:
 - Tumores hipofisarios o hipotalámicos
 - Carcinoma ovárico, uterino o mamario
 - Embarazo y lactancia
 - Hemorragia ginecológica de etiología desconocida
 - Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.
 - Quistes ováricos o aumento del tamaño de los ovarios que no se deban a la enfermedad de ovario poliquístico.
- En las siguientes situaciones es improbable que el tratamiento tenga un resultado favorable y, por lo tanto, no debe administrarse Menopur:
 - Insuficiencia ovárica primaria
 - Malformación de los órganos sexuales incompatibles con el embarazo
 - Miomas uterinos incompatibles con el embarazo.

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

- **Modificación de Posología**
- **Modificación de Indicaciones**
- **Modificación de Contraindicaciones**

Nueva Posología:

El tratamiento con Menopur debe ser iniciado bajo supervisión de un médico con experiencia en el tratamiento de problemas de fertilidad.

Posología

Los regímenes de dosificación que se describen más adelante son idénticos para la administración S.C. e I.M.

Existen grandes variaciones inter-individuales en cuanto a la respuesta ovárica frente a las gonadotropinas exógenas. Esto hace imposible establecer un esquema de dosificación uniforme. Por lo tanto, la dosis debe ajustarse de manera individual, dependiendo de la respuesta ovárica. Menopur puede administrarse solo o en combinación con un agonista o un antagonista de la hormona liberadora de gonadotropina (GnRH).

Las recomendaciones sobre la dosificación y la duración del tratamiento pueden variar dependiendo del protocolo de tratamiento aplicable.

Mujeres con anovulación (incluyendo la enfermedad del ovario poliquístico, (PCOD):

El objetivo del tratamiento con Menopur consiste en lograr el desarrollo de un solo folículo de Graaf, a partir del cual se liberará el oocito después de la administración de la gonadotropina coriónica humana (hCG).

El tratamiento con Menopur debe iniciarse dentro de los primeros 7 días del ciclo menstrual. La dosis inicial recomendada de Menopur es de 75 a 150 UI al día, la cual debe mantenerse durante al menos 7 días. Tomando como base el monitoreo clínico (el cual debe incluir ecografía de ovarios únicamente o en combinación con una medición de los niveles de estradiol) se realizarán ajustes de la dosis según la respuesta individual de la paciente. Los ajustes de la dosis no deben realizarse a intervalos inferiores a los 7 días. El incremento de dosis que se recomienda para cada ajuste es de 37.5 UI y no debería exceder las 75 UI. La dosis diaria máxima no debe ser de más de 225 UI. Si la paciente no ha respondido de manera adecuada luego de 4 semanas de tratamiento, debe abandonarse el ciclo y la paciente deberá volver a comenzar el tratamiento a partir de una dosis inicial más alta que la utilizada en el ciclo abandonado.

Al momento de obtenerse una respuesta óptima, se administrará una inyección individual de 5 000 a 10 000 UI de hCG (gonadotropina coriónica humana) 1 día después de la última inyección de Menopur. Se le recomienda a la paciente que tenga relaciones sexuales el día de la administración de la

hCG y el día siguiente. De manera alternativa, puede realizarse la inseminación intrauterina (IUI). Si se obtuviera una respuesta excesiva a Menopur, el tratamiento debe ser discontinuado y no debe administrarse la hCG; asimismo, la paciente deberá utilizar un método contraceptivo de barrera o deberá abstenerse de tener relaciones sexuales hasta que se haya iniciado el siguiente sangrado menstrual.

Mujeres bajo hiperestimulación ovárica controlada para el desarrollo de múltiples folículos paratécnicas de reproducción asistida (ART):

En un protocolo donde se utiliza la regulación descendente con agonistas de la GnRH, el tratamiento con Menopur debe iniciarse aproximadamente 2 semanas después del inicio del tratamiento con el agonista. En un protocolo utilizando regulación descendente con un antagonista de la GnRH, el tratamiento con Menopur debe iniciarse en el día 2 o 3 del ciclo menstrual. La dosis inicial recomendada para Menopur es de 150 - 225 UI al día, durante al menos los primeros 5 días de tratamiento. Basándose en el monitoreo clínico (incluyendo ecografía ovárica sola o combinada con la medición de los niveles de estradiol) deben ajustarse las dosis según la respuesta individual de cada paciente y cada ajuste no debe exceder las 150 UI. La dosis diaria máxima no debe ser mayor a las 450 UI y, en la mayoría de los casos, no se recomienda la administración durante más de 20 días.

Cuando se ha logrado obtener un buen número de folículos de tamaño apropiado, se debe administrar una inyección de 10 000 UI de hCG para inducir la maduración folicular final como preparación para la recuperación de oocitos. Después de la administración de hCG la paciente debe ser estrechamente monitoreada durante al menos 2 semanas. Si se obtuviera una respuesta excesiva a Menopur, el tratamiento debe ser discontinuado y no debe administrarse la hCG; asimismo, la paciente deberá utilizar un método contraceptivo de barrera o deberá abstenerse de tener relaciones sexuales hasta que se haya iniciado el siguiente sangrado menstrual.

Población pediátrica

En la población pediátrica no existe un uso relevante de Menopur.

Método de administración

Menopur 600 UI está diseñado para inyectarse por vía subcutánea (S.C.) luego de su reconstitución con el solvente provisto debido a que la jeringa provista únicamente es para administración S.C. El polvo debe reconstituirse previo a usarse. La solución reconstituida es para inyecciones múltiples y puede usarse hasta por 28 días.

General

Evitar la agitación vigorosa. La solución no debe ser utilizada si tuviese partículas o si no fuera límpida.

Nuevas Indicaciones:

Menopur está indicado en el tratamiento de la infertilidad en las siguientes situaciones clínicas:

- **Anovulación, incluyendo la enfermedad del ovario poliquístico (PCOD), en mujeres que no han respondido al tratamiento con citrato de clomifeno.**
- **Hiperestimulación ovárica controlada para inducir el desarrollo de folículos múltiples para técnicas de reproducción asistida (ART) (por ejemplo, fertilización in vitro/transferencia de embriones (IVF/ET), transferencia intratubárica de gametos (GIFT) e inyección intracitoplasmática de espermatozoides (ICSI)).**

Nuevas Contraindicaciones:

- Menopur está contraindicado en mujeres que presentan:
 - Tumores hipofisarios o hipotalámicos
 - Carcinoma ovárico, uterino o mamario
 - Embarazo y lactancia
 - Hemorragia ginecológica de etiología desconocida
 - Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.
 - Quistes ováricos o aumento del tamaño de los ovarios que no se deban a la enfermedad de ovario poliquístico.
- En las siguientes situaciones es improbable que el tratamiento tenga un resultado favorable y, por lo tanto, no debe administrarse Menopur:
 - Insuficiencia ovárica primaria
 - Malformación de los órganos sexuales incompatibles con el embarazo
 - Miomas uterinos incompatibles con el embarazo.

El interesado debe ajustar el inserto y el resumen de las características de l producto a las indicaciones conceptuadas.

3.2.4.10. ADCETRIS

Expediente : 20058697

Radicado : 2017074954 / 20181043122
Fecha : 07/03/2018
Interesado : Takeda S.A.S.

Composición:
Cada vial contiene 50mg de Brentuximab Vedotin

Forma Farmacéutica: Polvo estéril para reconstituir a solución inyectable

Indicaciones:

- Tratamiento de pacientes adultos con linfoma de hodgkin recurrente o refractario a trasplante autólogo o después de la falla de al menos dos regímenes terapéuticos en pacientes que no son candidatos a trasplante autólogo.
- Tratamiento de pacientes adultos con linfoma anaplásico de células grandes (LACG) sistémico recurrente o refractario después de la falla de al menos un régimen terapéutico.
- Adcetris® está indicado para el tratamiento de pacientes con linfoma de hodgkin en riesgo de recaída o progresión tras trasplante autólogo de células madre (TACM).

Contraindicaciones:

El uso combinado de bleomicina y adcetris® por toxicidad pulmonar.

Solicitud: El interesado solicita ante la Sala Especializada de medicamentos y productos Biológicos de la comisión revisora la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- Modificación de Dosificación
- Modificación de Indicaciones
- Inserto e Información para prescribir Versión CCDS v.6.0

Nueva Dosificación:

- La dosis recomendada es 1,8 mg / kg administrada como una infusión intravenosa durante 30 minutos cada 3 semanas.
- Para los pacientes con HL (linfoma de Hodgkin) con riesgo de recaída o progresión después de la TACM (Trasplante autólogo de células madre), el tratamiento con Adcetris® debe comenzar después de la recuperación de la TACM (linfoma anaplásico de células grandes) basándose en el juicio médico. Estos pacientes deben recibir hasta 16 ciclos,

- Los pacientes con CTCL deben recibir hasta 16 ciclos.
- La dosis inicial recomendada en pacientes con insuficiencia renal grave es de 1,2 mg / kg administrada como infusión intravenosa durante 30 minutos cada 3 semanas. Los pacientes con insuficiencia renal deben ser monitoreados de cerca para detectar eventos adversos
- La dosis inicial recomendada en pacientes con insuficiencia hepática es de 1,2 mg / kg administrada como una infusión intravenosa durante 30 minutos cada 3 semanas. Los pacientes con insuficiencia hepática deben ser monitoreados de cerca para detectar eventos adversos
- No administrar en inyección intravenosa rápida o en bolo.
- Si el peso del paciente es superior a 100 kg, el cálculo de la dosis debe basarse en un peso de 100 kg.
- Continúe el tratamiento hasta la progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable
- Los pacientes con r / r HL o sALCL que logren estabilizar su enfermedad o mejoren deben recibir un mínimo de 8 ciclos. 30 Hay experiencia clínica con el tratamiento de estos pacientes durante 16 ciclos (aproximadamente 1 año).

Nuevas Indicaciones:

- Adcetris® está indicado en el tratamiento de pacientes adultos con Linfoma de Hodgkin recurrente o refractario a trasplante autólogo o después de la falla de al menos dos regímenes terapéuticos en pacientes que no son candidatos a trasplante autólogo.
- Adcetris® está indicado en el tratamiento de pacientes adultos con linfoma anaplásico de células grandes (LACG) sistémico recurrente o refractario después de la falla de al menos un régimen terapéutico.
- Adcetris® está indicado para el tratamiento de pacientes con Linfoma de Hodgkin en riesgo de recaída o progresión tras Trasplante Autólogo de Células Madre (TACM).
- Adcetris® está indicado para el tratamiento de pacientes con linfoma cutáneo de células T (CTCL) que requieren terapia sistémica

Resumen de cambio de la Versión 05 a la Versión 06:

- Los datos de seguridad se agruparon a partir de estudios de monoterapia a través de las indicaciones de HL, sALCL y CTCL (SG035 - 0003, SG035 - 0004, SGN35 - 005, SGN0035 - 006, C25001 y C25007) resultando en cambios en la Tabla 2 (Reacciones Adversas) reflejo de los cambios en Frecuencias basadas en datos agrupados. Los datos de seguridad agrupados también se incorporaron en las Discontinuaciones y Modificaciones de Dosis.
- El listado de las Reacciones Adversas más comunes se actualizó de $\geq 20\%$ a $\geq 10\%$ para alinearse con la definición de la frecuencia "más común" $> 1/10$.

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

- **Modificación de Dosificación**
- **Modificación de Indicaciones**

Nueva Dosificación:

- **La dosis recomendada es 1,8 mg / kg administrada como una infusión intravenosa durante 30 minutos cada 3 semanas.**
- **Para los pacientes con HL (linfoma de Hodgkin) con riesgo de recaída o progresión después de la TACM (Trasplante autólogo de células madre), el tratamiento con Adcetris® debe comenzar después de la recuperación de la TACM (linfoma anaplásico de células grandes) basándose en el juicio médico. Estos pacientes deben recibir hasta 16 ciclos,**
- **Los pacientes con CTCL deben recibir hasta 16 ciclos.**
- **La dosis inicial recomendada en pacientes con insuficiencia renal grave es de 1,2 mg / kg administrada como infusión intravenosa durante 30 minutos cada 3 semanas. Los pacientes con insuficiencia renal deben ser monitoreados de cerca para detectar eventos adversos**
- **La dosis inicial recomendada en pacientes con insuficiencia hepática es de 1,2 mg / kg administrada como una infusión intravenosa durante**

30 minutos cada 3 semanas. Los pacientes con insuficiencia hepática deben ser monitoreados de cerca para detectar eventos adversos

- No administrar en inyección intravenosa rápida o en bolo.
- Si el peso del paciente es superior a 100 kg, el cálculo de la dosis debe basarse en un peso de 100 kg.
- Continúe el tratamiento hasta la progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable
- Los pacientes con r / r HL o sALCL que logren estabilizar su enfermedad o mejoren deben recibir un mínimo de 8 ciclos. 30 Hay experiencia clínica con el tratamiento de estos pacientes durante 16 ciclos (aproximadamente 1 año).

Nuevas Indicaciones:

- Adcetris® está indicado en el tratamiento de pacientes adultos con Linfoma de Hodgkin recurrente o refractario a trasplante autólogo o después de la falla de al menos dos regímenes terapéuticos en pacientes que no son candidatos a trasplante autólogo.
- Adcetris® está indicado en el tratamiento de pacientes adultos con linfoma anaplásico de células grandes (LACG) sistémico recurrente o refractario después de la falla de al menos un régimen terapéutico.
- Adcetris® está indicado para el tratamiento de pacientes con Linfoma de Hodgkin en riesgo de recaída o progresión tras Trasplante Autólogo de Células Madre (TACM).
- Adcetris está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con linfoma cutáneo de células T (LCCT) CD30+ tras, al menos, un tratamiento sistémico

Resumen de cambio de la Versión 05 a la Versión 06:

- Los datos de seguridad se agruparon a partir de estudios de monoterapia a través de las indicaciones de HL, sALCL y CTCL (SG035 - 0003, SG035 - 0004, SGN35 - 005, SGN0035 - 006, C25001 y C25007) resultando en cambios en la Tabla 2 (Reacciones Adversas) reflejo de los cambios en Frecuencias basadas en datos agrupados.

Los datos de seguridad agrupados también se incorporaron en las Discontinuaciones y Modificaciones de Dosis.

- El listado de las Reacciones Adversas más comunes se actualizó de $\geq 20\%$ a $\geq 10\%$ para alinearse con la definición de la frecuencia "más común" $> 1/10$.

En cuanto al Inserto e Información para prescribir debe ajustarse a la indicación conceptuada.

3.2.8 MODIFICACIÓN DE DOSIFICACIÓN

3.2.8.1 SYNFLORIX VACUNA

Expediente : 20004822
Radicado : 2016159772 / 2017105044
Fecha : 26/07/2017
Interesado : Glaxosmithkline Colombia S.A.

Composición: Una dosis (0.5 ml) contiene 1 microgramo de polisacárido de los serotipos 1^{1,2}, 5^{1,2}, 6B^{1,2}, 7F^{1,2}, 9V^{1,2}, 14^{1,2} y 23F^{1,2}, y 3 microgramos de los serotipos 4^{1,2}, 18C^{1,3} y 19F^{1,4}

Forma farmacéutica: Suspensión Inyectable

Indicaciones: Inmunización activa de lactantes y niños a partir de 6 semanas hasta 5 años de edad contra la enfermedad causada por los serotipos 1, 4, 5, 6b, 7f, 9v, 14, 18c, 19f, 23f y el serotipo con reacción cruzada 19a de la vacuna contra el streptococcus pneumoniae (incluyendo sepsis, meningitis, neumonía, bacteremia y otitis media aguda)

Contraindicaciones: Synflorix® no deberá administrarse a sujetos con hipersensibilidad conocida a cualquiera de los componentes de la vacuna.

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2017014788 emitido mediante Acta No. 03 de 2017, numeral 3.2.8.3 con el fin de continuar con el proceso de aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- Modificación de posología
- Modificación de contraindicaciones, precauciones y advertencias.

- Modificación de reacciones adversas.
- Modificación de interacciones.
- Inserto versión GDS 015/IPI 015 del 31 de mayo de 2016
- Información para prescribir versión GDS 015/IPI 015 del 31 de mayo de 2016

Nueva dosificación:
Posología y administración

Lactantes a partir de 6 semanas hasta 6 meses de edad:

Serie primaria de 3 dosis

Se recomienda una serie de inmunización de 4 dosis, cada una de 0,5 ml para garantizar una protección óptima: 3 dosis primarias con un intervalo de al menos 1 mes entre las dosis y una dosis de refuerzo al menos 6 meses después de la última dosis primaria. La primera dosis podrá administrarse desde las 6 semanas de edad y la dosis de refuerzo desde los 9 meses de edad en adelante.

Serie primaria de 2 dosis

De manera alternativa, cuando Synflorix™ se administre como parte de un programa de inmunización infantil de rutina, podrá administrarse una serie de 3 dosis, cada una de 0,5 ml: 2 dosis primarias administradas con diferencia de 2 meses y una dosis de refuerzo al menos 6 meses después de la última dosis primaria. La primera dosis podrá administrarse desde las 6 semanas de edad y la dosis de refuerzo desde los 9 meses de edad en adelante.

Lactantes prematuros nacidos después de al menos 27 semanas de gestación

Se recomienda una serie de inmunización de 4 dosis de 0,5 ml cada una: 3 dosis primarias; la primera de las dosis se administra generalmente a los 2 meses de edad, y las dosis sucesivas se administran a intervalos de al menos 1 mes con una dosis de refuerzo al menos 6 meses después de la última dosis primaria.

Lactantes y niños mayores no vacunados previamente:

- Edad entre 7 y 11 meses: 2 dosis de 0,5 ml con un intervalo de al menos 1 mes entre las dosis. Se recomienda una tercera dosis en el segundo año de vida con un intervalo de al menos 2 meses después de la última dosis del esquema primario.
- Edad entre 12 meses y 5 años: 2 dosis de 0,5 ml con un intervalo de al menos 2 meses entre las dosis.

Poblaciones especiales:

En individuos con condiciones subyacentes que los predisponen a padecer una enfermedad neumocócica invasiva (como anemia drepanocítica (sickle cell disease, SCD) o infección por VIH) se puede administrar Synflorix™:

- en lactantes como se describe anteriormente en “Serie primaria de 3 dosis”.
- en niños no vacunados entre los 7 meses y 2 años de edad como se describe anteriormente en “Lactantes y niños mayores no vacunados previamente”.

Deberán observarse las recomendaciones oficiales al inmunizar con Synflorix™.

Se recomienda que los sujetos que reciban una primera dosis de Synflorix™ terminen el esquema de vacunación completo con Synflorix™.

La vacuna deberá administrarse por inyección intramuscular. Los sitios de administración preferidos son la cara anterolateral del muslo en los lactantes o el músculo deltoides de la parte superior del brazo en los niños.

Nuevas contraindicaciones, precauciones y advertencias:

Synflorix™ no deberá administrarse a sujetos con hipersensibilidad conocida a cualquiera de los componentes de la vacuna.

Advertencias y precauciones

Es una buena práctica clínica que la vacunación sea precedida por una revisión del historial médico (especialmente en lo que se refiere a vacunaciones previas y la posible ocurrencia de eventos indeseables) y un examen médico.

Al igual que con todas las vacunas inyectables, siempre se debe tener prontamente disponible tratamiento médico apropiado y supervisión para el caso poco común de presentarse un episodio anafiláctico después de la administración de la vacuna.

Al igual que con otras vacunas, la administración de Synflorix™ deberá posponerse en sujetos que padezcan de una enfermedad febril severa aguda. Sin embargo, la presencia de una infección menor, como un resfriado, no deberá ser causa del aplazamiento de la vacunación.

Synflorix™ no deberá administrarse por vía intravascular o intradérmica bajo ninguna circunstancia. No se dispone de datos sobre la administración subcutánea de Synflorix™.

Puede presentarse síncope (desmayos) después, o incluso antes, de cualquier vacunación como una respuesta psicogénica a la inyección con aguja. Es importante que se tengan disponibles los debidos procedimientos para evitar las lesiones por desmayos.

Como para otras vacunas de administración intramuscular, deberá tenerse precaución al administrarse Synflorix™ a individuos con trombocitopenia o cualquier trastorno de la coagulación, ya que podría ocurrir sangrado tras una administración intramuscular a estos sujetos.

Synflorix™ no protege contra otros serogrupos neumocócicos que no sean los incluidos en la vacuna. Aunque se produce una respuesta inmune frente al toxoide diftérico, al toxoide tetánico y a la Proteína D (la proteína D está altamente conservada en todas las cepas de *Haemophilus influenzae*, incluido el NTHi), la inmunización con Synflorix™ no sustituye a la inmunización de rutina con las vacunas antidiftérica, antitetánica o contra *Haemophilus influenzae* tipo B (Hib). Asimismo, deberán seguirse las recomendaciones oficiales para las inmunizaciones contra la difteria, tétanos e Hib.

Al igual que con cualquier vacuna, es posible que no se obtenga una respuesta inmune protectora en todos los vacunados.

Se dispone de los datos de seguridad e inmunogenicidad para lactantes y niños infectados por VIH con SCD. No se dispone de datos de seguridad e inmunogenicidad de Synflorix™ para individuos con otros grupos inmunocomprometidos específicos y se debe considerar la vacunación caso por caso.

Los niños con una respuesta inmune deficiente, ya sea debido al uso de terapia inmunosupresora, un defecto genético, infección por VIH, u otras causas, podrían tener una respuesta reducida de anticuerpos frente a la inmunización activa.

Para niños en alto riesgo de enfermedad neumocócica (como niños con SCD, asplenia, infección por VIH, enfermedad crónica o aquellos que estén bajo otras condiciones de inmunocompromiso):

- Para menores de 2 años de edad, deberá administrarse la serie de vacunación de Synflorix™ apropiada para la edad
- Para ≥ 2 años de edad, deberá administrarse una vacuna de polisacárido neumocócico 23 valente, según las recomendaciones locales.

La administración profiláctica de antipiréticos antes o inmediatamente después de la administración de la vacuna puede reducir la incidencia e intensidad de las reacciones febriles post-vacunación. Sin embargo, los datos sugieren que el uso

de paracetamol profiláctico podría reducir la respuesta inmune a las vacunas antineumocócicas. La relevancia clínica de esta observación todavía se desconoce.

Deberá considerarse el riesgo potencial de apnea y la necesidad de que se efectúe una monitorización respiratoria durante 48-72 h cuando se administre la serie de inmunización primaria a lactantes muy prematuros (nacidos ≤ 28 semanas de gestación) y especialmente para los que tengan una historia previa de inmadurez respiratoria. Como el beneficio de la vacunación es alto en este grupo de lactantes, la vacunación no debe ser omitida o retrasada.

Nuevas reacciones adversas:

Los estudios clínicos implicaron la administración de aproximadamente 64.000 dosis de Synflorix™ a aproximadamente 22.500 niños sanos y 137 lactantes prematuros como vacunación primaria. Aproximadamente 19.500 niños sanos y 116 lactantes prematuros recibieron una dosis de refuerzo de Synflorix™ en el segundo año de vida. Asimismo se evaluó la seguridad en aproximadamente 400 niños de entre 2 y 5 años de edad. En todos los ensayos, Synflorix™ fue administrado concomitante-mente con las vacunas recomendadas en la niñez.

No se vio ningún aumento de la incidencia o severidad de las reacciones adversas con las dosis subsiguientes de la serie de vacunación primaria.

La reactogenicidad fue mayor en los niños que recibieron las vacunas antipertussis a base de células completas concomitantemente.

Las reacciones adversas informadas (para todos los grupos etarios) se enumeran de acuerdo con la siguiente frecuencia: muy comunes ($\geq 1/10$); comunes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco comunes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); muy raras ($< 1/10.000$).

Frecuencia	Reacciones adversas
Estudios clínicos	
Muy comunes	Pérdida del apetito, irritabilidad, somnolencia, dolor, enrojecimiento, inflamación en el sitio de inyección, fiebre ≥ 38 °C rectal (edad < 2 años).
Comunes	Reacciones en el sitio de inyección como induración en el sitio de inyección, fiebre > 39 °C rectal (edad < 2 años).
Poco comunes	Llanto anormal, apnea en lactantes muy prematuros (≤ 28 semanas de gestación), diarrea, vómitos, exantema, reacciones en el sitio de inyección como hematoma, hemorragia y nódulo.
Raras	Reacciones alérgicas (tales como dermatitis alérgica, dermatitis atópica, eccema), convulsiones (incluidas convulsiones febriles), urticaria ⁽¹⁾ .
Muy raras	Angioedema, enfermedad de Kawasaki
<i>Reacciones adversas notificadas también después de la vacunación de refuerzo de la serie</i>	

<i>primaria y/o vacunación de rescate.</i>	
Comunes	Fiebre $\geq 38^{\circ}\text{C}$ rectal (entre 2 y 5 años de edad)
Poco comunes	Reacciones en el sitio de inyección ⁽²⁾ como prurito, inflamación difusa de la extremidad que ha recibido la inyección, que a veces afecta a la articulación adyacente; fiebre $>40^{\circ}\text{C}$ rectal (edad <2 años); cefalea, náuseas y fiebre $>39^{\circ}\text{C}$ rectal (entre 2 y 5 años de edad)
Experiencia de poscomercialización	
Raras	Episodio de hipotonía-hiporrespuesta
Muy raras	Anafilaxia

(1) Poco común luego de la vacunación de rescate en niños de 12 a 23 meses de edad.

(2) Luego de la vacunación de refuerzo, los niños >12 meses de edad son más propensos a presentar reacciones en el sitio de inyección, en comparación con los lactantes durante la serie primaria.

Se evaluó la seguridad de Synflorix™ en 83 lactantes con VIH positivo, 101 lactantes con VIH negativo nacidos de madres con VIH positivo y 150 niños con SCD. Los resultados sugieren una reactividad y perfil de seguridad de Synflorix™ similares entre estos grupos de riesgo y niños saludables.

Nuevas interacciones:

Synflorix™ puede administrarse concomitantemente con cualquiera de las siguientes vacunas monovalentes o de combinación [incluyendo DTPa-HBV-IPV/Hib y DTPw-HBV/Hib]: vacuna antidiftérica-antitetánica-antipertussis acelular (DTPa), vacuna antihepatitis B (HBV), vacuna antipoliomielítica inactivada (IPV), vacuna contra el Haemophilus influenzae tipo b (Hib), vacuna antidiftérica-antitetánica-antipertussis a base de células completas (DTPw), vacuna contra el sarampión-parotiditis-rubéola (MMR), vacuna contra la varicela, vacuna conjugada antimeningocócica serogrupo C (conjugados CRM₁₉₇ y TT), vacuna conjugada antimeningocócica de serogrupos A, C, W-135 e Y (MenACWY-TT), vacuna antipoliomielítica oral (OPV) y vacuna contra rotavirus. Las diferentes vacunas inyectables siempre deberán administrarse en sitios de inyección distintos.

Los estudios clínicos demostraron que la respuesta inmune y los perfiles de seguridad de las vacunas coadministradas no se vieron afectados, a excepción de la respuesta frente al poliovirus tipo 2 inactivado (oscilando la seroprotección entre 78% y 100% en los diferentes estudios) y cuando la vacuna MenACWY-TT se coadministró con una dosis de refuerzo de Synflorix™ después de la serie primaria de 3 dosis (concentraciones medias geométricas (GMC) de anticuerpos y los títulos medios geométricos de anticuerpos por ensayo opsonofagocítico (GMT por OPA) eran más bajos sólo para el serotipo 18C neumocócico). Se observó un aumento de las respuestas de anticuerpos frente a los antígenos Hib-TT conjugado, diftérico y tetánico. Se desconoce la relevancia clínica de las observaciones mencionadas.

Al igual que con otras vacunas puede esperarse que, en pacientes que estén recibiendo tratamiento inmunosupresor, no se obtenga una respuesta adecuada.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada y dado que dio respuesta satisfactoria al requerimiento emitido en el Acta No. 03 de 2017, numeral 3.2.8.3, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar los siguientes puntos para el producto de la referencia, así:

- **Modificación de posología**
- **Modificación de contraindicaciones, precauciones y advertencias.**
- **Modificación de reacciones adversas.**
- **Modificación de interacciones.**
- **Inserto versión GDS 015/IPI 015 del 31 de mayo de 2016**
- **Información para prescribir versión GDS 015/IPI 015 del 31 de mayo de 2016**

Nueva dosificación:
Posología y administración

Lactantes a partir de 6 semanas hasta 6 meses de edad:

Serie primaria de 3 dosis

Se recomienda una serie de inmunización de 4 dosis, cada una de 0,5 ml para garantizar una protección óptima: 3 dosis primarias con un intervalo de al menos 1 mes entre las dosis y una dosis de refuerzo al menos 6 meses después de la última dosis primaria. La primera dosis podrá administrarse desde las 6 semanas de edad y la dosis de refuerzo desde los 9 meses de edad en adelante.

Serie primaria de 2 dosis

De manera alternativa, cuando Synflorix™ se administre como parte de un programa de inmunización infantil de rutina, podrá administrarse una serie de 3 dosis, cada una de 0,5 ml: 2 dosis primarias administradas con diferencia de 2 meses y una dosis de refuerzo al menos 6 meses después de la última dosis primaria. La primera dosis podrá administrarse desde las 6 semanas de edad y la dosis de refuerzo desde los 9 meses de edad en adelante.

Lactantes prematuros nacidos después de al menos 27 semanas de gestación

Se recomienda una serie de inmunización de 4 dosis de 0,5 ml cada una: 3 dosis primarias; la primera de las dosis se administra generalmente a los 2

meses de edad, y las dosis sucesivas se administran a intervalos de al menos 1 mes con una dosis de refuerzo al menos 6 meses después de la última dosis primaria.

Lactantes y niños mayores no vacunados previamente:

- **Edad entre 7 y 11 meses:** 2 dosis de 0,5 ml con un intervalo de al menos 1 mes entre las dosis. Se recomienda una tercera dosis en el segundo año de vida con un intervalo de al menos 2 meses después de la última dosis del esquema primario.
- **Edad entre 12 meses y 5 años:** 2 dosis de 0,5 ml con un intervalo de al menos 2 meses entre las dosis.

Poblaciones especiales:

En individuos con condiciones subyacentes que los predisponen a padecer una enfermedad neumocócica invasiva (como anemia drepanocítica (sickle cell disease, SCD) o infección por VIH) se puede administrar Synflorix™:

- En lactantes como se describe anteriormente en “Serie primaria de 3 dosis”.
- En niños no vacunados entre los 7 meses y 2 años de edad como se describe anteriormente en “Lactantes y niños mayores no vacunados previamente”.

Deberán observarse las recomendaciones oficiales al inmunizar con Synflorix™.

Se recomienda que los sujetos que reciban una primera dosis de Synflorix™ terminen el esquema de vacunación completo con Synflorix™.

La vacuna deberá administrarse por inyección intramuscular. Los sitios de administración preferidos son la cara anterolateral del muslo en los lactantes o el músculo deltoides de la parte superior del brazo en los niños.

Nuevas contraindicaciones, precauciones y advertencias:

Synflorix™ no deberá administrarse a sujetos con hipersensibilidad conocida a cualquiera de los componentes de la vacuna.

Advertencias y precauciones

Es una buena práctica clínica que la vacunación sea precedida por una revisión del historial médico (especialmente en lo que se refiere a vacunaciones previas y la posible ocurrencia de eventos indeseables) y un examen médico.

Al igual que con todas las vacunas inyectables, siempre se debe tener prontamente disponible tratamiento médico apropiado y supervisión para el caso poco común de presentarse un episodio anafiláctico después de la administración de la vacuna.

Al igual que con otras vacunas, la administración de Synflorix™ deberá posponerse en sujetos que padezcan de una enfermedad febril severa aguda. Sin embargo, la presencia de una infección menor, como un resfriado, no deberá ser causa del aplazamiento de la vacunación.

Synflorix™ no deberá administrarse por vía intravascular o intradérmica bajo ninguna circunstancia. No se dispone de datos sobre la administración subcutánea de Synflorix™.

Puede presentarse síncope (desmayos) después, o incluso antes, de cualquier vacunación como una respuesta psicogénica a la inyección con aguja. Es importante que se tengan disponibles los debidos procedimientos para evitar las lesiones por desmayos.

Como para otras vacunas de administración intramuscular, deberá tenerse precaución al administrarse Synflorix™ a individuos con trombocitopenia o cualquier trastorno de la coagulación, ya que podría ocurrir sangrado tras una administración intramuscular a estos sujetos.

Synflorix™ no protege contra otros serogrupos neumocócicos que no sean los incluidos en la vacuna. Aunque se produce una respuesta inmune frente al toxoide diftérico, al toxoide tetánico y a la Proteína D (la proteína D está altamente conservada en todas las cepas de Haemophilus influenzae, incluido el NTHi), la inmunización con Synflorix™ no sustituye a la inmunización de rutina con las vacunas antidiftérica, antitetánica o contra Haemophilus influenzae tipo B (Hib). Asimismo, deberán seguirse las recomendaciones oficiales para las inmunizaciones contra la difteria, tétanos e Hib.

Al igual que con cualquier vacuna, es posible que no se obtenga una respuesta inmune protectora en todos los vacunados.

Se dispone de los datos de seguridad e inmunogenicidad para lactantes y niños infectados por VIH con SCD. No se dispone de datos de seguridad e inmunogenicidad de Synflorix™ para individuos con otros grupos inmunocomprometidos específicos y se debe considerar la vacunación caso por caso.

Los niños con una respuesta inmune deficiente, ya sea debido al uso de terapia inmunosupresora, un defecto genético, infección por VIH, u otras causas, podrían tener una respuesta reducida de anticuerpos frente a la inmunización activa.

Para niños en alto riesgo de enfermedad neumocócica (como niños con SCD, asplenia, infección por VIH, enfermedad crónica o aquellos que estén bajo otras condiciones de inmunocompromiso):

- Para menores de 2 años de edad, deberá administrarse la serie de vacunación de Synflorix™ apropiada para la edad
- Para ≥ 2 años de edad, deberá administrarse una vacuna de polisacárido neumocócico 23 valente, según las recomendaciones locales.

La administración profiláctica de antipiréticos antes o inmediatamente después de la administración de la vacuna puede reducir la incidencia e intensidad de las reacciones febriles post-vacunación. Sin embargo, los datos sugieren que el uso de paracetamol profiláctico podría reducir la respuesta inmune a las vacunas antineumocócicas. La relevancia clínica de esta observación todavía se desconoce.

Deberá considerarse el riesgo potencial de apnea y la necesidad de que se efectúe una monitorización respiratoria durante 48-72 h cuando se administre la serie de inmunización primaria a lactantes muy prematuros (nacidos ≤ 28 semanas de gestación) y especialmente para los que tengan una historia previa de inmadurez respiratoria. Como el beneficio de la vacunación es alto en este grupo de lactantes, la vacunación no debe ser omitida o retrasada.

Nuevas reacciones adversas:

Los estudios clínicos implicaron la administración de aproximadamente 64.000 dosis de Synflorix™ a aproximadamente 22.500 niños sanos y 137 lactantes prematuros como vacunación primaria. Aproximadamente 19.500 niños sanos y 116 lactantes prematuros recibieron una dosis de refuerzo de Synflorix™ en el segundo año de vida. Asimismo se evaluó la seguridad en aproximadamente 400 niños de entre 2 y 5 años de edad. En todos los

ensayos, Synflorix™ fue administrado concomitante-mente con las vacunas recomendadas en la niñez.

No se vio ningún aumento de la incidencia o severidad de las reacciones adversas con las dosis subsiguientes de la serie de vacunación primaria.

La reactogenicidad fue mayor en los niños que recibieron las vacunas antipertussis a base de células completas concomitantemente.

Las reacciones adversas informadas (para todos los grupos etarios) se enumeran de acuerdo con la siguiente frecuencia: muy comunes ($\geq 1/10$); comunes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco comunes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); muy raras ($< 1/10.000$).

Frecuencia	Reacciones adversas
Estudios clínicos	
Muy comunes	Pérdida del apetito, irritabilidad, somnolencia, dolor, enrojecimiento, inflamación en el sitio de inyección, fiebre ≥ 38 °C rectal (edad < 2 años).
Comunes	Reacciones en el sitio de inyección como induración en el sitio de inyección, fiebre > 39 °C rectal (edad < 2 años).
Poco comunes	Llanto anormal, apnea en lactantes muy prematuros (≤ 28 semanas de gestación), diarrea, vómitos, exantema, reacciones en el sitio de inyección como hematoma, hemorragia y nódulo.
Raras	Reacciones alérgicas (tales como dermatitis alérgica, dermatitis atópica, eccema), convulsiones (incluidas convulsiones febriles), urticaria ⁽¹⁾ .
Muy raras	Angioedema, enfermedad de Kawasaki
Reacciones adversas notificadas también después de la vacunación de refuerzo de la serie primaria y/o vacunación de rescate.	
Comunes	Fiebre ≥ 38 °C rectal (entre 2 y 5 años de edad)
Poco comunes	Reacciones en el sitio de inyección ⁽²⁾ como prurito, inflamación difusa de la extremidad que ha recibido la inyección, que a veces afecta a la articulación adyacente; fiebre > 40 °C rectal (edad < 2 años); cefalea, náuseas y fiebre > 39 °C rectal (entre 2 y 5 años de edad)
Experiencia de poscomercialización	
Raras	Episodio de hipotonía-hiporrespuesta
Muy raras	Anafilaxia

⁽¹⁾ Poco común luego de la vacunación de rescate en niños de 12 a 23 meses de edad.

⁽²⁾ Luego de la vacunación de refuerzo, los niños > 12 meses de edad son más propensos a presentar reacciones en el sitio de inyección, en comparación con los lactantes durante la serie primaria.

Se evaluó la seguridad de Synflorix™ en 83 lactantes con VIH positivo, 101 lactantes con VIH negativo nacidos de madres con VIH positivo y 150 niños con SCD. Los resultados sugieren una reactividad y perfil de seguridad de Synflorix™ similares entre estos grupos de riesgo y niños saludables.

Nuevas interacciones:

Synflorix™ puede administrarse concomitantemente con cualquiera de las siguientes vacunas monovalentes o de combinación [incluyendo DTPa-HBV-IPV/Hib y DTPw-HBV/Hib]: vacuna antidiftérica-antitetánica-antipertussis acelular (DTPa), vacuna antihepatitis B (HBV), vacuna antipoliomielítica inactivada (IPV), vacuna contra el Haemophilus influenzae tipo b (Hib), vacuna antidiftérica-antitetánica-antipertussis a base de células completas (DTPw), vacuna contra el sarampión-parotiditis-rubéola (MMR), vacuna contra la varicela, vacuna conjugada antimeningocócica serogrupo C (conjugados CRM₁₉₇ y TT), vacuna conjugada antimeningocócica de serogrupos A, C, W-135 e Y (MenACWY-TT), vacuna antipoliomielítica oral (OPV) y vacuna contra rotavirus. Las diferentes vacunas inyectables siempre deberán administrarse en sitios de inyección distintos.

Los estudios clínicos demostraron que la respuesta inmune y los perfiles de seguridad de las vacunas coadministradas no se vieron afectados, a excepción de la respuesta frente al poliovirus tipo 2 inactivado (oscilando la seroprotección entre 78% y 100% en los diferentes estudios) y cuando la vacuna MenACWY-TT se coadministró con una dosis de refuerzo de Synflorix™ después de la serie primaria de 3 dosis (concentraciones medias geométricas (GMC) de anticuerpos y los títulos medios geométricos de anticuerpos por ensayo opsonofagocítico (GMT por OPA) eran más bajos sólo para el serotipo 18C neumocócico). Se observó un aumento de las respuestas de anticuerpos frente a los antígenos Hib-TT conjugado, diftérico y tetánico. Se desconoce la relevancia clínica de las observaciones mencionadas.

Al igual que con otras vacunas puede esperarse que, en pacientes que estén recibiendo tratamiento inmunosupresor, no se obtenga una respuesta adecuada.

3.2.8.2. INFANRIX HEXA (DPTA - HEPB - IPV - HIB)

Expediente : 19905376
Radicado : 20181037213
Fecha : 27/02/2018
Interesado : GlaxoSmithKline S.A.

Composición:

Cada dosis de vacuna reconstituida de 0.5mL contiene:

25mcg de antígenos de bordetella pertussis: toxoide pertusico (P)

25 mcg de hemaglutinina filamentosa (FHA)

8mcg de pertactina ((PRN) 1
10mcg de antígeno de superficie del virus de la hepatitis b recombinante (HBSAG)
10mcg de conjugado de haemophilus influenzae tipo b Y
25mcg de (polirribosilribitol fosfato, PRP) conjugado al toxoide tetánico como proteína portadora aprox.
40UD de virus de polio inactivado (cepa mahoney) (IPV) tipo 1
8UD de virus de polio inactivado (cepa mef-1) (IPV) tipo 232 ud de virus de polio inactivado (cepa saukett) (IPV) tipo 3

Forma farmacéutica: Polvo estéril para reconstituir a suspensión inyectable

Indicaciones: Para la inmunización activa de todos los lactantes a partir de los dos meses de edad, frente a difteria, tétanos, tosferina, hepatitis B, poliomelitis y haemophilus influenzae tipo B, puede darse también a infantes que han recibido una primera dosis de hepatitis B al nacimiento.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a las sustancias activas o a cualquiera de los excipientes o residuos. Hipersensibilidad después de una administración anterior de vacuna antidiftérica, antitetánica, antitosferina, antihepatitis b, antipoliomielítica o contra la haemophilus influenzae tipo B (HIB). Infanrix hexatm está contraindicada si el niño ha presentado una encefalopatía de etiología desconocida en los 7 días siguientes a la vacunación previa con una vacuna con componente antitosferina. En estas circunstancias la vacunación antitosferina se debe discontinuar y la serie de vacunación debe continuarse con las vacunas antidiftérica-antitetánica, antihepatitis b, antipoliomielítica inactivada y contra la haemophilus influenzae tipo B (Hib).

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- Modificación de dosificación.
- Modificación de reacciones adversas
- Modificación de interacciones
- Inserto GDS17/IPI12(7 noviembre de 2017)
- Información para prescribir GDS17/IPI12(7 noviembre de 2017)

Nueva dosificación:

Posología

El esquema de vacunación primaria consiste en dos o tres dosis (de 0,5 ml) que se deben administrar de acuerdo con las recomendaciones oficiales. Infanrix hexa™ puede considerarse para el refuerzo si la composición del antígeno es congruente con las recomendaciones oficiales.

Vacunación primaria	Vacunación de refuerzo	Consideraciones generales
Lactantes nacidos a término		
3 dosis	Se debe dar una dosis de refuerzo.	- Debe haber un intervalo de al menos 1 mes entre las dosis primarias. - Cuando se administra una dosis de refuerzo, se debeLa dosis de refuerzo debe seradministrarse al menos 6 meses después de la última dosis primaria, preferentemente, antes de los 18 meses de edad.
2 dosis	Se debe dar una dosis de refuerzo.	- Debe haber un intervalo de al menos 1 mes entre las dosis primarias. - Cuando se administra una dosis de refuerzo, se debeLa dosis de refuerzo debe administrarse Cuando se administra una dosis de refuerzo entre los 11 y 13 meses de edad.
Lactantes prematuros nacidos después de las 24 semanas de gestación		
3 dosis	Se debe dar una dosis de refuerzo.	- Debe haber un intervalo de al menos 1 mes entre las dosis primarias. - Cuando se administra una dosis de refuerzo, La dosis de refuerzo debe administrarse al menos 6 meses después de la última dosis primaria, preferentemente, antes de los 18 meses de edad.

El esquema PAI (Programa Ampliado de Inmunización) (a las 6, 10, 14 semanas de edad) solo podrá usarse si se ha administrado una dosis de vacuna contra la hepatitis B al nacimiento.

Cuando se administre una dosis de vacuna antihepatitis B al nacimiento, podrá usarse Infanrix hexaTM como un reemplazo de las dosis suplementarias de la vacuna antihepatitis B a partir de las 6 semanas. Si se requiere una segunda dosis de vacuna antihepatitis B antes de esta edad, deberá usarse la vacuna antihepatitis B monovalente.

Deberán mantenerse medidas inmunoprolácticas establecidas localmente contra la hepatitis B.

En pruebas clínicas se han estudiado otras combinaciones de antígenos después de la vacunación primaria con Infanrix hexaTM, y podrá usarse como dosis de refuerzo en: difteria, tétanos, tosferina acelular (DTPa); difteria, tétanos, tosferina acelular, Haemophilus influenzae tipo b (DTPa+Hib); difteria, tétanos, tosferina acelular, poliomielitis inactivada, Haemophilus influenzae tipo b (DTPa-VPI+Hib); y difteria, tétanos, tosferina acelular, hepatitis B, poliomielitis inactivada, Haemophilus influenzae tipo b (DTPa-VHB-VPI+Hib).

Nuevas reacciones adversas:

- Datos de ensayos clínicos

El perfil de seguridad dado a continuación se basa en los datos obtenidos con más de 16.000 pacientes.

Como se ha observado para las vacunas DTPa o las combinaciones que contienen DTPa, se ha comunicado un incremento en la reactogenicidad local y fiebre posterior a la vacunación de refuerzo con Infanrix hexa™ con respecto al ciclo primario.

Las reacciones adversas notificadas se indican de acuerdo con la siguiente frecuencia:

Muy frecuentes: $\geq 1/10$, Frecuentes: $\geq 1/100$ y $< 1/10$, Poco frecuentes: $\geq 1/1000$ y $< 1/100$, Raras: $\geq 1/10.000$ y $< 1/1000$, Muy raras: $< 1/10.000$

Grupo sistémico	Frecuencia	Reacciones adversas
Infecciones e infestaciones	Poco frecuentes	Infección de las vías respiratorias altas
Trastornos del metabolismo y la nutrición	Muy frecuentes	pérdida del apetito
Trastornos siquiátricos	Muy frecuentes	Irritabilidad, llanto anormal, inquietud
	Frecuentes	Nerviosismo
Trastornos del sistema nervioso	Poco frecuentes	Somnolencia
	Muy raras	Convulsiones (con o sin fiebre)***
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Poco frecuentes	Tos*
	Raras	Bronquitis
Trastornos gastrointestinales	Frecuentes	Vómito, diarrea
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Frecuentes	Prurito*
	Raras	Sarpullido
	Muy raras	Dermatitis, urticaria*
Trastornos generales y alteraciones en el sitio de administración	Muy frecuentes	Dolor, enrojecimiento, inflamación local en el sitio de inyección (≤ 50 mm), fiebre ≥ 38 °C, fatiga
	Frecuentes	Inflamación local en el sitio de inyección (> 5 mm)**, fiebre $> 39,5$ °C, reacciones en el sitio de inyección, incluida induración
	Poco frecuentes	Inflamación difusa de la extremidad inyectada, que algunas veces compromete la articulación adyacente**

* Observado solo con otras vacunas de GSK que contienen DTPa.

** Es más probable que los niños que recibieron vacunas contra la tosferina acelular presenten reacciones de inflamación después de la administración de la dosis de refuerzo, en comparación con los niños que recibieron vacunas de células enteras en la vacunación primaria. Estas reacciones se resuelven, en promedio, en un plazo de 4 días.

*** El análisis de las tasas de reportes poscomercialización sugiere un aumento potencial del riesgo de convulsiones (con o sin fiebre) y HHE cuando se comparan los grupos que han reportado el uso de Infanrix hexa™ y Prevnar 13™/Prevenar 13™ con aquellos que han reportado el uso de Infanrix hexa™ solo.

- Datos de poscomercialización

Las siguientes reacciones adversas relacionadas con la medicación se han reportado durante el período de farmacovigilancia.

Grupo sistémico	Frecuencia	Reacciones adversas
Trastornos sanguíneos y del sistema linfático	Raras	Linfadenopatía, trombocitopenia
Trastornos del sistema inmunitario	Raras	Reacciones alérgicas (incluidas reacciones anafilácticas y anafilactoideas)
Trastornos del sistema nervioso	Raras	Colapso o estado tipo shock (episodio hipotónico hiporreactivo)***
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Raras	Apnea*[véase Advertencias y precauciones para apnea en lactantes prematuros (≤ 28 semanas de gestación)]
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Raras	Edema angioneurótico*
Trastornos generales y alteraciones en el sitio de administración	Raras	Reacciones de inflamación extensa, inflamación de toda la extremidad inyectada**, vesículas en el sitio de inyección

*Observado solo con otras vacunas de GSK que contienen DTPa.

** Es más probable que los niños que recibieron en la vacunación primaria vacunas contra la tosferina acelular presenten reacciones de inflamación después de la administración de la dosis de refuerzo, en comparación con los niños que recibieron en la vacunación primaria vacunas de células enteras. Estas reacciones se resuelven, en promedio, en un plazo de 4 días.

*** El análisis de los índices de post-comercialización sugiere un aumento potencial del riesgo de convulsiones (con o sin fiebre) y HHE cuando se comparan

los grupos que han reportado el uso de Infanrix hexa™ y Prevnar 13™/Prevenar 13™ con aquellos que han reportado el uso de Infanrix hexa™ solo.

- Seguridad en lactantes prematuros

Infanrix hexa™ se ha administrado a más de 1000 lactantes prematuros (nacidos después de un período de gestación de 24 a 36 semanas) en estudios de vacunación primaria y a más de 200 lactantes prematuros como una dosis de refuerzo en el segundo año de vida. En estudios comparativos, se han observado índices similares de síntomas tanto en lactantes prematuros como nacidos a término.

- Experiencia con la vacuna contra la hepatitis B:

Se han observado parálisis, neuropatía, encefalopatía, encefalitis meningitis, reacciones alérgicas tipo enfermedad del suero, neuritis, hipotensión, vasculitis, liquen plano, eritema multiforme, artritis y debilidad muscular durante el período de vigilancia post-comercialización después de la administración de la vacuna contra la hepatitis B de GlaxoSmithKline Biologicals en bebés y niños < 2 años. No se ha establecido la relación causal con la vacuna.

Nuevas interacciones:

Infanrix hexa puede administrarse de forma concomitante con las vacunas antineumocócica conjugada, meningocócica (Men) C conjugada, MenACWY conjugada, MenB, contra el rotavirus, el sarampión, la rubeola y la varicela. Los datos no han demostrado interferencia clínica relevante en la respuesta de los anticuerpos a cada uno de los antígenos individuales.

Cuando se coadministra Infanrix hexa con vacunas MenB y neumocócica conjugada, se presentaron resultados inconsistentes en los estudios para las respuestas al poliovirus tipo 2 inactivo y al antígeno 6B serotipo neumocócico conjugado, pero estos datos no sugieren interferencia clínica significativa.

Los datos de ensayos clínicos indican que, cuando Infanrix hexa se coadministra con la vacuna antineumocócica conjugada, el índice de reacciones febriles es mayor en comparación con el que se presenta después de la administración de Infanrix hexa solo.

Los datos de los estudios clínicos indican mayor frecuencia de fiebre, dolor en el lugar de la inyección, pérdida de apetito, irritabilidad cuando se coadministra Infanrix hexa con la vacuna MenB y la vacuna neumocócica conjugada 7 valente.

Como con otras vacunas, cabe esperar que en pacientes tratados con terapia inmunosupresora pueda no alcanzarse una respuesta adecuada.

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

- **Modificación de dosificación.**
- **Modificación de reacciones adversas**
- **Modificación de interacciones**
- **Inserto GDS17/IPI12(7 noviembre de 2017)**
- **Información para prescribir GDS17/IPI12(7 noviembre de 2017)**

Nueva dosificación:

Posología

El esquema de vacunación primaria consiste en dos o tres dosis (de 0,5 ml) que se deben administrar de acuerdo con las recomendaciones oficiales. **Infanrix hexa™** puede considerarse para el refuerzo si la composición del antígeno es congruente con las recomendaciones oficiales.

Vacunación primaria	Vacunación de refuerzo	Consideraciones generales
Lactantes nacidos a término		
3 dosis	Se debe dar una dosis de refuerzo.	• Debe haber un intervalo de al menos 1 mes entre las dosis primarias. • Cuando se administra una dosis de refuerzo, se debeLa dosis de refuerzo debe seradministrarse al menos 6 meses después de la última dosis primaria, preferentemente, antes de los 18 meses de edad.
2 dosis	Se debe dar una dosis de refuerzo.	• Debe haber un intervalo de al menos 1 mes entre las dosis primarias. • Cuando se administra una dosis de refuerzo, se debeLa dosis de refuerzo debe administrarse Cuando se administra una dosis de refuerzo entre los 11 y 13 meses de edad.
Lactantes prematuros nacidos después de las 24 semanas de gestación		
3 dosis	Se debe dar una dosis de refuerzo.	• Debe haber un intervalo de al menos 1 mes entre las dosis primarias. • Cuando se administra una dosis de refuerzo, La dosis de refuerzo debe administrarse al menos 6 meses después de la última dosis primaria, preferentemente, antes de los 18 meses de edad.

El esquema PAI (Programa Ampliado de Inmunización) (a las 6, 10, 14 semanas de edad) solo podrá usarse si se ha administrado una dosis de vacuna contra la hepatitis B al nacimiento.

Cuando se administre una dosis de vacuna antihepatitis B al nacimiento, podrá usarse Infanrix hexa™ como un reemplazo de las dosis suplementarias de la vacuna antihepatitis B a partir de las 6 semanas. Si se requiere una segunda dosis de vacuna antihepatitis B antes de esta edad, deberá usarse la vacuna antihepatitis B monovalente.

Deberán mantenerse medidas inmunoprolácticas establecidas localmente contra la hepatitis B.

En pruebas clínicas se han estudiado otras combinaciones de antígenos después de la vacunación primaria con Infanrix hexa™, y podrá usarse como dosis de refuerzo en: difteria, tétanos, tosferina acelular (DTPa); difteria, tétanos, tosferina acelular, Haemophilus influenzae tipo b (DTPa+Hib); difteria, tétanos, tosferina acelular, poliomielitis inactivada, Haemophilus influenzae tipo b (DTPa-VPI+Hib); y difteria, tétanos, tosferina acelular, hepatitis B, poliomielitis inactivada, Haemophilus influenzae tipo b (DTPa-VHB-VPI+Hib).

Nuevas reacciones adversas:

- **Datos de ensayos clínicos**

El perfil de seguridad dado a continuación se basa en los datos obtenidos con más de 16.000 pacientes.

Como se ha observado para las vacunas DTPa o las combinaciones que contienen DTPa, se ha comunicado un incremento en la reactogenicidad local y fiebre posterior a la vacunación de refuerzo con Infanrix hexa™ con respecto al ciclo primario.

Las reacciones adversas notificadas se indican de acuerdo con la siguiente frecuencia:

Muy frecuentes: $\geq 1/10$, **Frecuentes:** $\geq 1/100$ y $< 1/10$, **Poco frecuentes:** $\geq 1/1000$ y $< 1/100$, **Raras:** $\geq 1/10.000$ y $< 1/1000$, **Muy raras:** $< 1/10.000$

Grupo sistémico	Frecuencia	Reacciones adversas
Infecciones e infestaciones	Poco frecuentes	Infección de las vías respiratorias altas
Trastornos del metabolismo y la	Muy	pérdida del apetito

nutrición	frecuentes	
Trastornos siquiátricos	Muy frecuentes	Irritabilidad, llanto anormal, inquietud
	Frecuentes	Nerviosismo
Trastornos del sistema nervioso	Poco frecuentes	Somnolencia
	Muy raras	Convulsiones (con o sin fiebre)***
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Poco frecuentes	Tos*
	Raras	Bronquitis
Trastornos gastrointestinales	Frecuentes	Vómito, diarrea
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Frecuentes	Prurito*
	Raras	Sarpullido
	Muy raras	Dermatitis, urticaria*
Trastornos generales y alteraciones en el sitio de administración	Muy frecuentes	Dolor, enrojecimiento, inflamación local en el sitio de inyección (≤ 50 mm), fiebre ≥ 38 °C, fatiga
	Frecuentes	Inflamación local en el sitio de inyección (> 5 mm)**, fiebre $>39,5$ °C, reacciones en el sitio de inyección, incluida induración
	Poco frecuentes	Inflamación difusa de la extremidad inyectada, que algunas veces compromete la articulación adyacente**

* Observado solo con otras vacunas de GSK que contienen DTPa.

** Es más probable que los niños que recibieron vacunas contra la tosferina acelular presenten reacciones de inflamación después de la administración de la dosis de refuerzo, en comparación con los niños que recibieron vacunas de células enteras en la vacunación primaria. Estas reacciones se resuelven, en promedio, en un plazo de 4 días.

*** El análisis de las tasas de reportes poscomercialización sugiere un aumento potencial del riesgo de convulsiones (con o sin fiebre) y HHE cuando se comparan los grupos que han reportado el uso de Infanrix hexa™ y Prevnar 13™/Prevenar 13™ con aquellos que han reportado el uso de Infanrix hexa™ solo.

• Datos de poscomercialización

Las siguientes reacciones adversas relacionadas con la medicación se han reportado durante el período de farmacovigilancia.

Grupo sistémico	Frecuencia	Reacciones adversas
Trastornos sanguíneos y del sistema	Raras	Linfadenopatía, trombocitopenia

linfático		
Trastornos del sistema inmunitario	Raras	Reacciones alérgicas (incluidas reacciones anafilácticas y anafilactoideas)
Trastornos del sistema nervioso	Raras	Colapso o estado tipo shock (episodio hipotónico hiporreactivo)***
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Raras	Apnea*[véase Advertencias y precauciones para apnea en lactantes prematuros (≤ 28 semanas de gestación)]
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Raras	Edema angioneurótico*
Trastornos generales y alteraciones en el sitio de administración	Raras	Reacciones de inflamación extensa, inflamación de toda la extremidad inyectada**, vesículas en el sitio de inyección

***Observado solo con otras vacunas de GSK que contienen DTPa.**

**** Es más probable que los niños que recibieron en la vacunación primaria vacunas contra la tosferina acelular presenten reacciones de inflamación después de la administración de la dosis de refuerzo, en comparación con los niños que recibieron en la vacunación primaria vacunas de células enteras. Estas reacciones se resuelven, en promedio, en un plazo de 4 días.**

***** El análisis de los índices de post-comercialización sugiere un aumento potencial del riesgo de convulsiones (con o sin fiebre) y HHE cuando se comparan los grupos que han reportado el uso de Infanrix hexa™ y Prevnar 13™/Prevenar 13™ con aquellos que han reportado el uso de Infanrix hexa™ solo.**

- Seguridad en lactantes prematuros**

Infanrix hexa™ se ha administrado a más de 1000 lactantes prematuros (nacidos después de un período de gestación de 24 a 36 semanas) en estudios de vacunación primaria y a más de 200 lactantes prematuros como una dosis de refuerzo en el segundo año de vida. En estudios comparativos, se han observado índices similares de síntomas tanto en lactantes prematuros como nacidos a término.

- Experiencia con la vacuna contra la hepatitis B:**

Se han observado parálisis, neuropatía, encefalopatía, encefalitis meningitis, reacciones alérgicas tipo enfermedad del suero, neuritis, hipotensión, vasculitis, liquen plano, eritema multiforme, artritis y debilidad muscular durante el período de vigilancia post-comercialización después de la

administración de la vacuna contra la hepatitis B de GlaxoSmithKline Biologicals en bebés y niños < 2 años. No se ha establecido la relación causal con la vacuna.

Nuevas interacciones:

Infanrix hexa puede administrarse de forma concomitante con las vacunas antineumocócica conjugada, meningocócica (Men) C conjugada, MenACWY conjugada, MenB, contra el rotavirus, el sarampión, la rubeola y la varicela. Los datos no han demostrado interferencia clínica relevante en la respuesta de los anticuerpos a cada uno de los antígenos individuales.

Cuando se coadministra Infanrix hexa con vacunas MenB y neumocócica conjugada, se presentaron resultados inconsistentes en los estudios para las respuestas al poliovirus tipo 2 inactivo y al antígeno 6B serotipo neumocócico conjugado, pero estos datos no sugieren interferencia clínica significativa.

Los datos de ensayos clínicos indican que, cuando Infanrix hexa se coadministra con la vacuna antineumocócica conjugada, el índice de reacciones febriles es mayor en comparación con el que se presenta después de la administración de Infanrix hexa solo.

Los datos de los estudios clínicos indican mayor frecuencia de fiebre, dolor en el lugar de la inyección, pérdida de apetito, irritabilidad cuando se coadministra Infanrix hexa con la vacuna MenB y la vacuna neumocócica conjugada 7 valente.

Como con otras vacunas, cabe esperar que en pacientes tratados con terapia inmunosupresora pueda no alcanzarse una respuesta adecuada.

3.2.8.3. MENVEO®

Expediente : 20018959
Radicado : 2017108089 / 20181049620
Fecha : 14/03/2018
Interesado : Glaxosmithkline Colombia S.A.

Composición: Cada 0.5mL de la vacuna reconstituida contiene:
10mcg de Oligosacarido Meningococico Grupo A 10 µg conjugado con proteína crm 197 de corynebacterium diphtheriae 16,7 A 33, 3 µg
5mcg de oligosacarido meningococico grupo C 5 µG conjugado con proteína crm197 de corynebacterium diphtheriae 7,1 A 12,5 5 µg

5 mcg de oligosacarido meningococico grupo w-135, 5 µg conjugado con proteína crm197 de corynebacterium diphtheriae 3,3 A 8,3 µG.

5mcg de Oligosacarido Meningococico grupo Y 5 µg conjugado con proteina crm197 de corynebacterium diphtheriae 5,6 A 10 µG

Forma farmacéutica: Polvo liofilizado

Indicaciones: Menveo® está indicado en la inmunización activa de niños (desde los 2 meses de edad), adolescentes y adultos, para prevenir la enfermedad meningocócica invasiva causada por los grupos a, c, w-135 e y de la neisseria meningitidis. el uso de esta vacuna debe realizarse conforme con las recomendaciones oficiales.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al principio activo o a cualquier excipiente de la vacuna, incluyendo el toxoide diftérico (crm197) o una reacción potencialmente mortal después de la administración previa de una vacuna con componentes similares.

Precauciones

Y advertencias: advertencias: antes de la inyección de cualquier vacuna, la persona responsable de la administración debe tomar todas las precauciones conocidas para la prevención de reacciones alérgicas o de cualquier otro tipo, incluyendo historia clínica detallada y estado de salud actual. Al igual que con todas las vacunas inyectables, siempre se debe tener disponible de inmediato el tratamiento y supervisión médica apropiada en el raro caso de presentarse un evento anafiláctico después de la administración de la vacuna. Pueden ocurrir reacciones relacionadas con ansiedad, incluyendo reacciones vasovagales (síncope), hiperventilación o reacciones relacionadas con estrés, asociadas con la vacunación como una respuesta psicógena a la inyección de la aguja. Es importante que se encuentren disponibles los procedimientos para evitar las lesiones por desmayos. Menveo® no se debe administrar por vía intravascular bajo ninguna circunstancia. Menveo® no protegerá contra enfermedades causadas por algún otro serogrupo de n. Meningitis no incluido en la vacuna. Al igual que sucede con cualquier vacuna, puede que no se produzca una respuesta inmunitaria protectora en todos los vacunados. No mezcle menveo® o cualquiera de sus componentes con cualquier otra vacuna o diluyente en la misma jeringa o vial. Precauciones: en personas inmunocomprometidas, es posible que la vacuna no produzca una respuesta adecuada de anticuerpos protectores. Menveo® no ha sido evaluado en individuos inmunocomprometidos, incluyendo individuos con infección por vih, deficiencias del complemento e individuos con asplenia funcional o anatómica. Estos pueden no lograr respuesta inmune a las vacunas meningocócicas conjugadas de los grupos a, c, w-135 e y. Como con otras vacunas, la aplicación de menveo® debe ser pospuesta en individuos que sufran

de enfermedad febril aguda. La presencia de una infección menor no es una contraindicación.

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora respuesta la Auto No. 2017014789 emitido mediante Acta No. 03 de 2017, numeral 3.2.8.1, con el fin de continuar con el proceso de aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- Modificación de dosificación.
- Modificación de contraindicaciones, precauciones y advertencias.
- Modificación de reacciones adversas.
- Inserto versión CDS 5.0 de Mayo de 2016
- Información para prescribir versión CDS 5.0 de Mayo de 2016

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, y dado que el interesado presenta respuesta satisfactoria al concepto del Acta No. 03 de 2017, numeral 3.2.8.1, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar los siguientes puntos para el producto de la referencia, así:

Nueva dosificación:

Posología / dosificación-modo de administración

Posología

Niños de 2 a 23 meses de edad:

Las primeras tres dosis de Menveo, cada una de 0,5 ml deben ser administradas con un intervalo de al menos 2 meses y la cuarta dosis debe ser administrada durante el segundo año de vida (a los 12 a 16 meses).

En niños no vacunados de 7 a 23 meses de edad

Menveo debe ser administrado en dos dosis, cada una como dosis única 0,5 ml, debiendo ser administrada la segunda dosis en el segundo año de vida y al menos dos meses después de la primera dosis.

Niños (desde los 2 años de edad), adolescentes y adultos:

Menveo debe ser administrado como dosis única (0,5 ml).

Para niños entre 2 y 5 años de edad con elevado riesgo continuo de enfermedad meningocócica se puede administrar una segunda dosis 2 meses después de la primera dosis.

No existen datos para individuos mayores de 65 años de edad.

Existen datos limitados en individuos de edades entre 56-65 años.

Dosis de refuerzo

Menveo puede administrarse como una dosis de refuerzo a sujetos que previamente recibieron vacunación primaria con Menveo, otra vacuna meningocócica conjugada o vacuna meningocócica de polisacáridos no conjugada.

La necesidad y momento para una dosis de refuerzo en sujetos vacunados previamente con Menveo deben definirse de acuerdo con las recomendaciones nacionales.

Modo de administración

Cada dosis de Menveo debe ser administrada como una sola inyección intramuscular de 0,5 ml, preferiblemente en la cara antero lateral del muslo en lactantes o en el músculo deltoides (parte superior del brazo) en niños, adolescentes y adultos. No debe ser administrado por vía intravascular, subcutánea ni intradérmica.

Deben usarse sitios de inyección separados si se administrara más de una vacuna a la vez.

Instrucciones para el uso

Los contenidos de los dos componentes en los dos diferentes envases (polvo MenA y solución MenCWY) deben ser mezclados antes de la vacunación, lo que proporciona una dosis de 0,5 ml.

Los componentes de la vacuna deben ser inspeccionados visualmente antes y después de la reconstitución.

Reconstitución de la vacuna

Menveo debe ser preparado para la administración reconstituyendo el polvo (en el vial) con la solución (en el vial).

Usando una jeringa y una aguja adecuada (21G, 1 ½ pulgada de longitud o una 21G, 40 mm de longitud) extraiga el contenido completo del vial de solución e inyecte en el vial de polvo para reconstituir el componente conjugado MenA.

Invierta y agite el vial vigorosamente y luego extraiga 0,5 ml del producto reconstituido.

Sírvase notar que es normal que una pequeña cantidad del líquido permanezca en el vial luego de la extracción de la dosis.

Luego de la reconstitución, la vacuna es una solución transparente, incolora o de color amarillo claro, libre de partículas extrañas visibles. En el caso que se observe algún material particulado extraño y/o variación del aspecto físico, descarte la vacuna.

Antes de la inyección cambie la aguja por una adecuada para la administración. Asegúrese de que no existan burbujas de aire presentes en la jeringa antes de inyectar la vacuna.

Cualquier producto medicinal no utilizado o material de desecho debe ser eliminado de acuerdo con los requerimientos locales.

Después de la reconstitución, el producto se debe usar de inmediato. No obstante, se ha demostrado la estabilidad química y física tras la reconstitución durante 8 horas por debajo de los 25 °C

En lactantes que inician la vacunación entre los 2 y los 6 meses de edad.

Nuevas contraindicaciones:

Hipersensibilidad al principio activo o a cualquier excipiente de la vacuna, incluyendo el toxoide diftérico (CRM197) o una reacción potencialmente mortal después de la administración previa de una vacuna con componentes similares.

Nuevas precauciones y advertencias:

Advertencias

Antes de la inyección de cualquier vacuna, la persona responsable de la administración debe tomar todas las precauciones conocidas para la prevención de reacciones alérgicas o de cualquier otro tipo, incluyendo historia clínica detallada y estado de salud actual. Al igual que con todas las vacunas inyectables, siempre se debe tener disponible de inmediato el tratamiento y supervisión médica apropiada en el raro caso de presentarse un evento anafiláctico después de la administración de la vacuna.

Pueden ocurrir reacciones relacionadas con ansiedad, incluyendo reacciones vasovagales (síncope), hiperventilación o reacciones relacionadas con estrés, asociadas con la vacunación como una respuesta psicógena a la inyección de la aguja (ver sección Reacciones Adversas). Es importante que se encuentren disponibles los procedimientos para evitar las lesiones por desmayos.

Menveo no se debe administrar por vía intravenosa bajo ninguna circunstancia.

Menveo no protegerá contra enfermedades causadas por algún otro serogrupo de N. meningitidis no incluido en la vacuna.

Al igual que sucede con cualquier vacuna, puede que no se produzca una respuesta inmunitaria protectora en todos los vacunados.

No mezcle Menveo o cualquiera de sus componentes con cualquier otra vacuna o diluyente en la misma jeringa o vial.

Precauciones

En personas inmunocomprometidas, es posible que la vacuna no produzca una respuesta adecuada de anticuerpos protectores. Menveo no ha sido evaluado en individuos inmunocomprometidos, individuos con infección por VIH, deficiencias del complemento e individuos con asplenia funcional o anatómica. Estos pueden no lograr respuesta inmune a las vacunas meningocócicas conjugadas de los grupos A, C, W-135 e Y.

Como con otras vacunas, la aplicación de Menveo debe ser pospuesta en individuos que sufran de enfermedad febril aguda. La presencia de una infección menor no es una contraindicación.

Interacciones

En niños de 2 a 23 meses de edad vacunados en ensayos clínicos, Menveo fue administrado concomitantemente con vacunas que contenían los siguientes antígenos: toxoide diftérico, pertussis acelular, toxoide tetánico, Haemophilus influenzae tipo b (Hib), polio inactivada, hepatitis B (VHB), hepatitis A inactivada, antígenos capsulares de las vacunas neumocócicas conjugadas heptavalentes y 13-valente (PCV 7 y PCV 13), rotavirus pentavalente y virus de sarampión, paperas, rubeola y varicela (MMRV). No se observó incremento en la reactogenicidad o cambio en el perfil de seguridad de las vacunas de rutina.

En dos estudios clínicos de lactantes que iniciaron la vacunación a los 2 meses de edad, Menveo se administró en forma concomitante con las vacunas de rutina en el lactante a los 2, 4 y 6 meses de edad : toxoide diftérico, pertussis acelular, toxoide tetánico, polio inactivada tipos 1, 2 y 3, hepatitis B, antígenos de Haemophilus influenzae tipo b (Hib); rotavirus pentavalente, y vacuna conjugada neumocócica heptavalente..Para la dosis 4, administrada a los 12 meses de edad, Menveo se administró en forma concomitante con las siguientes vacunas: conjugada neumocócica heptavalente, MMRV o MMR+V y hepatitis A inactivada. En un tercer estudio de lactantes que iniciaron la vacunación a los 2 meses de edad, Menveo se

administró en forma concomitante con las vacunas de rutina en el lactante a los 2, 4 y 6 meses incluyendo la vacuna conjugada neumocócica 13 valente. No se observó interferencia inmunológica para las vacunas administradas en forma concomitante con excepción del serotipo 6B de la vacuna neumocócica en un estudio, y contra serotipo 19A de la vacuna neumocócica en otro estudio, ambos después de la dosis 3.

No se observó interferencia inmunológica después de la dosis 4 con ninguno de los serotipos de la vacuna neumocócica.

En un estudio clínico en niños (≥ 7 meses de edad), Menveo se administró en forma concomitante con vacunas MMRV o MMR+V a los 12 meses de edad. No se observó interferencia inmunológica con las vacunas administradas en forma concomitante.

No existen datos disponibles para niños entre 2 y 10 años de edad en relación con la evaluación de la seguridad e inmunogenicidad de otras vacunas infantiles cuando se administran concomitantemente con Menveo.

En el grupo de adolescentes (11 a 18 años de edad), Menveo puede ser administrado concomitantemente con la vacuna contra tétanos, difteria de dosis reducida y pertussis acelular (Tdap) y con la vacuna cuadrivalente de papiloma humano (Tipos 6, 11, 16 y 18), recombinante (VPH). En este grupo de edad, Menveo ha sido evaluado en dos estudios de co-administración ya sea con Tdap sola o con Tdap y VPH. No existe evidencia de una mayor tasa de reactogenicidad o cambio en el perfil de seguridad de las vacunas en cada estudio. Las respuestas de anticuerpos a Menveo y a los componentes de la vacuna de difteria, tétanos, pertussis o VPH no se vieron negativamente afectadas por la co-administración. La administración secuencial de Menveo un mes después de Tdap produjo una respuesta inmune menor para el serogrupo W-135 medida por el porcentaje de sujetos con serorespuesta. Dado que al menos el 95% de los sujetos alcanzaron un hSBA $\geq 1:8$ para el serogrupo W-135 post vacunación, se desconoce la relevancia clínica de esta observación.

En adultos, Menveo puede ser administrado concomitantemente con otras vacunas: vacunas monovalente y combinada contra la hepatitis A y B, fiebre amarilla, fiebre tifoidea (polisacárido Vi), encefalitis Japonesa y rabia.

La administración concomitante de Menveo con las vacunas contra hepatitis A y B, o con las vacunas contra la fiebre tifoidea (polisacárido Vi) y fiebre amarilla, o con las vacunas contra la encefalitis Japonesa y rabia fue evaluada en un estudio clínico en adultos. No hubo evidencia de

interferencias clínicamente relevantes en la respuesta de anticuerpos a los antígenos de la hepatitis A y B, fiebre tifoidea (polisacárido Vi), fiebre amarilla, encefalitis Japonesa y rabia después de completar las series de vacunación. Las respuestas de anticuerpos a Menveo no se afectaron negativamente por la coadministración. No se observaron cambios en el perfil de seguridad de las vacunas.

La administración concomitante de Menveo y otras vacunas diferentes a las listadas anteriormente no ha sido estudiada. Las vacunas concomitantes siempre deben ser administradas en sitios de inyección separados y preferiblemente contralaterales.

Si el receptor de una vacuna está en tratamiento inmunosupresor, la respuesta inmunológica puede verse disminuida.

Embarazo y lactancia

Embarazo

No existen suficientes datos clínicos disponibles sobre la exposición durante el embarazo.

Se realizó un estudio sobre toxicidad reproductiva y de desarrollo en conejos hembras con una dosis de aproximadamente 10 veces la dosis humana (en base a peso corporal). No hubo evidencia de efectos en el desarrollo materno, fetal o post-natal debido a Menveo.

Considerando la severidad de la enfermedad meningocócica invasiva causada por *Neisseria meningitidis* serogrupos, A, C, W-135 e Y, el embarazo no impide la vacunación cuando el riesgo de exposición está claramente definido.

Lactancia

Aunque no existen suficientes datos disponibles sobre el uso de Menveo durante la lactancia, es improbable que los anticuerpos secretados en la leche sean dañinos cuando sean ingeridos por el lactante. Por tanto, Menveo puede ser usado durante la lactancia.

Fertilidad

No hubo efectos sobre la reproducción o fertilidad en un estudio de toxicidad embrionofetal y de desarrollo de conejos hembra que recibieron inyecciones intramusculares de Menveo 35, 21 y 7 días antes de la copulación y en los días de gestación 7 y 20. La fertilidad de los machos no ha sido evaluada en animales.

Efectos sobre la capacidad para conducir y operar maquinaria

No se han realizado estudios de los efectos sobre la capacidad para conducir y operar maquinaria.

Se han reportado mareos después de la vacunación pero en raras ocasiones. Esto podría afectar de forma temporal la capacidad para conducir o utilizar maquinaria.

Reacciones adversas de ensayos clínicos

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

Las frecuencias se definen como sigue:

Muy frecuente ($\geq 1/10$)

Frecuente ($\geq 1/100$ a $< 1/10$)

Poco frecuente ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$)

Rara ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$)

Muy rara ($< 1/10.000$)

Desconocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)

Niños de 2 a 23 meses de edad

La seguridad de Menveo en el esquema de 4 dosis fue evaluada en tres estudios clínicos multicéntricos, aleatorizados y controlados en los cuales participaron 8735 lactantes de 2 meses de edad que recibieron Menveo concomitantemente con las vacunas pediátricas de rutina (ver sección interacciones). Un total de 2864 lactantes recibieron únicamente las vacunas pediátricas de rutina. No hubo un incremento significativo en las tasas de reacciones sistémicas solicitadas o reacciones locales observadas en aquellos que recibieron las vacunas pediátricas de rutina cuando se vacunaron concomitantemente con Menveo. La reacción local más común fue la sensibilidad en el sitio de la inyección; mientras que en el caso de las reacciones sistémicas, la irritabilidad y somnolencia fueron las reacciones más comunes. La tasa más alta de reacciones solicitadas ocurrió después de la primera dosis en ambos grupos de tratamiento.

La seguridad de Menveo en el programa de 2 dosis fue evaluada en 1985 niños inmunizados entre 6 y 23 meses de edad en tres estudios aleatorizados que se enfocaron en la seguridad de Menveo administrado concomitantemente con vacunas pediátricas de rutina.

En dos estudios, la seguridad de una dosis de Menveo, cuando se administró concomitantemente con las vacunas pediátricas de rutina en el segundo año de vida fue evaluada en 345 sujetos.

La mayoría de reacciones adversas ocurrió dentro de los primeros días después de la vacunación y pocas fueron severas.

Las reacciones adversas observadas fueron:

Trastornos de metabolismo y nutrición:

Muy frecuente: desorden alimenticio

Trastornos del Sistema Nervioso:

Muy frecuente: llanto persistente, somnolencia

Trastornos Gastrointestinales:

Muy frecuente: diarrea, vómitos

Trastornos de la piel y tejido subcutáneo:

Frecuente: erupción cutánea

Trastornos Generales y condiciones en el sitio de administración:

Muy frecuente: irritabilidad, sensibilidad en el lugar de inyección, eritema en el lugar de inyección (≤ 50 mm), induración en el sitio de inyección (≤ 50 mm)

Frecuente: sensibilidad severa en el lugar de la inyección, fiebre

Poco frecuente: eritema en el sitio de la inyección (> 50 mm), induración en el sitio de inyección (> 50 mm)

Niños de 2 a 10 años de edad

La seguridad de Menveo en niños de 2 a 10 años de edad está basada en 4 ensayos clínicos en los que 3181 sujetos recibieron Menveo. Las tasas de reactogenicidad local y sistémica, así como las tasas de otros eventos adversos fueron generalmente similares entre quienes recibieron de Menveo y las vacunas comparadoras (vacuna meningocócica tetravalente conjugada con toxoide diftérico (ACWY-D) o la vacuna meningocócica tetravalente polisacárida (ACWY-PS)).

Las reacciones adversas más frecuentes durante los ensayos clínicos en general, persistieron durante uno o dos días y no fueron severas. Estas reacciones adversas fueron

Trastornos del metabolismo y la nutrición:

Frecuente: trastornos de la alimentación

Trastornos del sistema nervioso:

Muy frecuente: somnolencia, dolor de cabeza

Trastornos gastrointestinales:

Frecuente: náuseas, vómitos, diarrea,

Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo:

Frecuente: erupción cutánea

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo:

Frecuente: mialgia, artralgia

Trastornos generales y condiciones del sitio de administración:

Muy frecuente: irritabilidad, malestar, dolor en el sitio de inyección, eritema del sitio de inyección (≤ 50 mm), induración del sitio de inyección (≤ 50 mm)

Frecuente: eritema del sitio de inyección (>50 mm), induración del sitio de inyección (>50 mm), escalofríos, fiebre $\geq 38^{\circ}\text{C}$

Poco frecuente: prurito en el sitio de inyección

Individuos de 11 a 65 años de edad

En adolescentes y adultos, la seguridad de Menveo está basada en en cinco ensayos clínicos aleatorios controlados que incluyeron 6401 participantes (de 11 a 65 años de edad). Entre los receptores de Menveo 58,9%, 16,4%, 21,3% y 3,4% se encontraban entre los 11-18 años, 19-34 años, 35-55 años y 56-65 años, respectivamente. Los dos estudios principales de seguridad fueron ensayos aleatorizados y con control activo que reclutaron participantes entre 11 y 55 años (N = 2663) y 19 a 55 años (N = 1606), respectivamente

La incidencia y severidad de cualquier reacción local, sistémica u otra, fue generalmente similar en los grupos de Menveo en todos los estudios y dentro de los grupos de edad de adolescentes y adultos. El perfil de reactogenicidad y tasas de eventos adversos entre sujetos de edades entre 56 y 65 años que recibieron Menveo (N=216) fue similar a la observada en receptores de Menveo entre los 11 y 55 años de edad.

Las reacciones adversas más frecuentes locales y sistémicas observadas en los ensayos clínicos fueron dolor en el sitio de la inyección y dolor de cabeza.

Las reacciones adversas reportadas en tres ensayos clínicos pivotaes y dos ensayos clínicos de soporte se listan a continuación según la clase de órganos y sistemas. Los efectos secundarios más frecuentes reportados en los ensayos clínicos por lo general sólo duraron uno o dos días y no fueron habitualmente severos.

Trastornos del sistema nervioso:**Muy frecuente: dolor de cabeza****Poco frecuente: mareos****Trastornos gastrointestinales:****Muy frecuentes: náuseas****Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo:****Frecuente: erupción cutánea****Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo****Muy frecuente: mialgia****Frecuente: artralgia****Trastornos generales y condiciones del sitio de administración:****Muy frecuente: dolor en el sitio de inyección, eritema del sitio de inyección (≤ 50 mm), induración del sitio de inyección (≤ 50 mm), malestar****Frecuente: eritema del sitio de inyección (> 50 mm), induración del sitio de inyección (> 50 mm), fiebre $\geq 38^{\circ}\text{C}$, escalofríos****Poco frecuente: prurito del sitio de inyección**

En el grupo de edad de los adolescentes, la seguridad y la tolerabilidad de la vacuna fueron favorable en relación con Tdap y no cambiaron de manera significativa con la administración concomitante o secuencial de otras vacunas

Reacciones adversas de reportes espontáneos posteriores a la comercialización (todos los grupos etarios)

Debido a que estos eventos fueron reportados voluntariamente por una población de tamaño incierto, no es posible estimar de manera fiable su frecuencia o establecer, para todos los eventos, una relación causal con la exposición a la vacuna.

Trastornos del oído y del laberinto: audición disminuida, dolor de oídos, vértigo, trastorno vestibular.

Trastornos oculares: ptosis palpebral.

Trastornos generales y condiciones del sitio de administración: prurito del sitio de inyección, dolor, eritema, inflamación e hinchazón, incluyendo hinchazón extensa de la extremidad inyectada, fatiga, malestar, pirexia.

Trastornos del sistema inmune: hipersensibilidad incluyendo anafilaxia.

Lesiones, intoxicación y complicaciones del procedimiento: caída, lesión en la cabeza.

Exámenes complementarios: alanina aminotransferasa elevada, aumento de la temperatura corporal

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo: artralgia, dolor óseo.

Trastornos del sistema nervioso: mareos, síncope, convulsión tónica, convulsión febril, dolor de cabeza, paresia facial, trastorno del equilibrio.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos: dolor orofaríngeo.

Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo: afecciones bullosas.

Sobredosificación

No se han reportado casos de sobredosificación.

Mantener fuera de la vista y alcance de los niños.

3.3. COSULTAS

3.3.1 CYMEVENE

Radicado : 20181049187 / 20182014802

Fecha : 14/03/2018

El interesado solicita a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora conceptuar acerca de la siguiente indicación para el producto de la referencia con Registro Sanitario No. INVIMA2015M-002251-R2, en el sentido de confirmar si al decir: “prevención de la enfermedad por CMV como profilaxis universal en pacientes con inmunodepresión inducida por fármacos después de un trasplante de órganos” ¿Incluye trasplante de medula ósea?

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora confirma que dentro de la indicación aprobada para el producto CYMEVENE: “Prevención de la enfermedad por CMV como profilaxis universal en pacientes con inmunodepresión inducida por fármacos después de un trasplante de órganos” se encuentra incluido trasplante de medula ósea.

3.3.2 ACETAMINOFÉN

Radicado : 17107900

Fecha : 12/10/2017

Interesado : GlaxoSmithKline Consumer Heal Colombia S.A.S.

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora conceptuar acerca de los siguientes puntos de acuerdo al numeral 3.6.1 del Acta 03 de 2014 de la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos:

1. Se especifique el detalle Cuáles fueron las alertas y las agencias internacionales que a la fecha de la recomendación (marzo 2014) habían expresado o emitido recomendaciones sobre el principio activo acetaminofén. Frente a la solicitud realizada, solicita puntualmente que se informa en detalle la fecha el nombre de la entidad regulatoria y el contenido de la alerta sanitaria así como si la agencia referida hace parte del listado de países de referencia definidas por la normatividad sanitaria vigente. Lo anterior, teniendo en cuenta que en el momento de expedición del acta frente a las actuaciones de las agencias internacionales sólo se hace mención de la información publicada por la Federal Drug Administration de los Estados Unidos, la cual emitido el requerimiento de limitar la concentración de acetaminofén por forma farmacéutica únicamente para productos de venta bajo fórmula médica incluyendo mezclas de acetaminofén con opioides.
2. Cuáles fueron puntualmente las inquietudes recibidas del Ministerio de salud y protección social (Fondo Nacional de Estupefacientes) sobre las asociaciones del acetaminofén con opioides que motivaron la llamada a revisión de oficio de los productos con principio activo acetaminofén de venta bajo fórmula médica y venta libre. Favor suministrar copia de los documentos recibidos por la comisión revisora que contienen dichas inquietudes en la evidencia disponible que sustenta dichas inquietudes.
3. Si hubo recomendaciones recibidas del grupo de programas especiales - Farmacovigilancia adicionales a las mencionadas 3.6.1 del acta 3 de 2014 sobre los productos que contienen acetaminofén solo en asociaciones que motivaron el llamado a revisión de oficio de los productos con principio activo acetaminofén de venta bajo fórmula médica y de venta libre. Favor suministrar copiar documentos asociados recibidos por la comisión revisora.
4. De conformidad a lo establecido en el decreto 677 de 1995, principalmente lo relacionado en los artículos 27 y 28 del decreto 677 de 1995; así como los diferentes acuerdos establecidos en la normatividad sanitaria que definen entre otros aspectos, las funciones de la comisión revisora y entre las cuales se incluye el realizar la evaluación científicamente pertinente que permite emitir concepto técnico científico y recomendaciones técnicas frente a los temas de su competencia; solicitan se suministre copia de la información que soporta su rigurosidad científica la representatividad de la muestra la robustez de los datos la

reproducibilidad de los mismos en población colombiana y demás información que comisión revisora utilizó para emitir concepto de la reducción de la dosis de acetaminofén. Adicionalmente se solicita información documentos permiten discriminar la información para productos de venta libre y productos de venta con prescripción médica. Y si específicamente se requiere acetaminofén como único principio activo forma farmacéutica o asociaciones de acetaminofén con otro principio activo. Se solicita se emite la información discriminando:

- a. Acetaminofén como único principio activo o incluir información de las concentraciones relacionadas.
- b. Los casos por cada tipo de asociación de acetaminofén con otro principio activo por forma farmacéutica favor incluir información de las concentraciones relaciones.

5. Se indique clara y específicamente cuales fueron los conceptos de los diferentes miembros de la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos para establecer el llamado a revisión de oficio de los productos con principio activo acetaminofén. Favor discriminar la información para los productos de venta bajo formula medica de la de los productos de venta libre.

6. Por último, considerando que:

- a. La decisión mencionada como parte del soporte, información desarrollada por FDA en población de estados Unidos e información desarrollada en España.
- b. Que hay múltiples pronunciamientos de los comisionados respecto a que Colombia es autónoma frente a la toma de decisiones, independiente del pronunciamiento de otros países, incluyendo los países de referencia establecidos en la normatividad sanitaria vigente.
- c. La FDA para estados Unidos únicamente como hizo la restricción de la dosis de acetaminofén por forma farmacéutica para productos de venta con formula médica (principalmente mezclas de acetaminofén con opioides)

Favor suministrar copia de los datos disponibles y los estudios correspondientes aplicables a población en Colombia, que llevaron a que la Sala especializada de Medicamentos y Productos Biológicos se apartaran de la recomendación de los rangos de dosis internacionalmente aceptadas para los productos de venta libre que contienen acetaminofén (solo en combinaciones), haciéndolas más restrictivas.

CONCEPTO: Realizada una discusión científica sobre la seguridad y eficacia del acetaminofén, fundamentada en: Una revisión bibliográfica que incluye un meta análisis de CHOCRANE (51 estudios con 5762 pacientes) donde se encuentra que la eficacia para alcanzar el alivio de dolor se obtiene con una

toma de 500 mg (NNT 3.5), sin que haya una diferencia significativa o mejora con concentraciones superiores de 650 y 1000 mg, lo que demuestra que la dosis recomendada por toma es suficiente para alcanzar el efecto analgésico. Adicionalmente, en el mismo estudio se encontró que la necesidad de analgesia de rescate para el 50% de los pacientes oscila entre 4 y 6 horas, por tanto la dosis máxima es 2 a 3 gramos. A lo anterior se suma que el acetaminofén es un medicamento OTC que se encuentra en más de 100 presentaciones comerciales, lo que incrementaría el riesgo que pueda darse la ingesta de dosis superiores a las recomendadas al consumir simultáneamente el mismo principio activo con marcas diferentes.

Dado lo anterior, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora ratifica que bajo un análisis beneficio/riesgo la posología de 500 mg cada 4 a 6 horas debe conservarse para acetaminofén, tal y como se recomendó en el acta No 03 de 2014, numeral 3.6.1.

Finalmente, la Sala aclara que el llamado a revisión de oficio del Acta No. 03 de 2014, numeral 3.6.1., no aplica a las formas farmacéuticas inyectables ni al uso hospitalario.

3.3.3 ACETAMINOFÉN

Radicado : 20181030124 / 20181030125
Fecha : 05/03/2018
Interesado : GlaxoSmithkline Colombia S.A.

El interesado solicita a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora se evalúe el alcance de la medida de reducción de dosis para los productos que tienen acetaminofén, en el sentido de que la aplicación de la misma únicamente se circunscriba a los medicamentos de venta con fórmula médica que contienen acetaminofén en combinación con psicopáticos (opioides).

Por lo que se solicita se considere para el resto de productos:

- Mantener las siguientes recomendaciones de posología:
 - o Adultos:
 - Formas farmacéuticas de liberación convencional: 0,5-1g cada 4-6 horas, máximo 4g al día.
 - Formas farmacéuticas de liberación prolongada: en el rango de 1300 – 1330mg, máximo 4g al día

- Niños: 10 – 15 mg/kg, máximo 60mg/kg/día.

Manejar la siguiente recomendación frente a la unidad posológica: no restringir a 500mg o 325mg la cantidad de acetaminofén máxima por unidad.

CONCEPTO: Realizada una discusión científica sobre la seguridad y eficacia del acetaminofén, fundamentada en: Una revisión bibliográfica que incluye un meta análisis de CHOCRANE (51 estudios con 5762 pacientes) donde se encuentra que la eficacia para alcanzar el alivio de dolor se obtiene con una toma de 500 mg (NNT 3.5), sin que haya una diferencia significativa o mejora con concentraciones superiores de 650 y 1000 mg, lo que demuestra que la dosis recomendada por toma es suficiente para alcanzar el efecto analgésico. Adicionalmente, en el mismo estudio se encontró que la necesidad de analgesia de rescate para el 50% de los pacientes oscila entre 4 y 6 horas, por tanto la dosis máxima es 2 a 3 gramos. A lo anterior se suma que el acetaminofén es un medicamento OTC que se encuentra en más de 100 presentaciones comerciales, lo que incrementaría el riesgo que pueda darse la ingesta de dosis superiores a las recomendadas al consumir simultáneamente el mismo principio activo con marcas diferentes.

Dado lo anterior, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora ratifica que bajo un análisis beneficio/riesgo la posología de 500 mg cada 4 a 6 horas debe conservarse para acetaminofén, tal y como se recomendó en el acta No 03 de 2014, numeral 3.6.1.

Finalmente, la Sala aclara que el llamado a revisión de oficio del Acta No. 03 de 2014, numeral 3.6.1., no aplica a las formas farmacéuticas inyectables ni al uso hospitalario.

3.3.4 ENDOLUCINBETA®

Radicado : 181004438
Fecha : 11/01/2018
Interesado : Pharma Nueclear S.A.S.

El interesado solicita a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos conceptuar acerca de como aplica para registrar el precursor radio farmacéutico EndolucinBeta® teniendo en cuenta lo siguiente:

Concesión de Registro Sanitario Invima 2016M-017421

- Producto: Lutapol
- Titular y Fabricante: Polatom Polonia
- Importador: Pronuclear Cra. 18 # 166 – 32 Bogotá DC
- El lutecio-177 ITG EndolucinBeta recibió de la agencia Europea de Medicamentos (EMA) la autorización de comercialización en Agosto 4, 2016, acorde a la recomendación positiva del comité europeo de medicamentos de uso Humano (CHMP) de mayo 10, 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.

3.3.5 PRODUCTOS REPELENTES DE PIOJOS

Radicado : 20183002821
Fecha : 02/04/2018
Interesado : Dirección de cosméticos, Aseo, Plaguicidas y Productos de Higiene Domestica

El interesado solicita a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora conceptuar acerca del tema en referencia, teniendo en cuenta que si bien los repelentes de insectos dentro de los países del CAN – Comunidad Andina de Naciones son aceptados como cosméticos, es claro que los piojos no son insectos ni vectores, sino que corresponden a un tipo de parásito que puede infestar el cuero cabelludo produciendo una enfermedad específica: pediculosis. En ese orden de ideas se consulta acerca de si los productos repelentes de piojos podrían encajar en la definición de Medicamento por cuanto se utilizan para la prevención de una enfermedad.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora considera que es necesario conocer más información con respecto a la composición de los productos objeto de la consulta y tener información con respecto a la clasificación actual de los mismos.

3.3.6 BOTOX® 100U BOTOX® BTX-A ® 50U BOTOX® 200U

Radicado : 20181064131
Fecha : 05/04/2018
Interesado : Allergan de Colombia S.A

El interesado solicita a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora sobre la viabilidad de la aprobación de la modificación del nombre del principio activo de los productos de la referencia:

De: Toxina Botulínica tipo A

A: Toxina Botulínica tipo A (OnabotulinumtoxinA)

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora considera que la solicitud de cambio de principio activo no es procedente ni pertinente dado que la molécula activa fundamentalmente según la denominación común internacional es toxina botulínica tipo A

3.3.7 RITUXIMAB

Radicado : 20181063832
Fecha : 04/04/2018
Interesado : Productos Roche S.A.

El interesado solicita a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora conceptuar acerca del siguiente punto para el producto de la referencia:

- Considerando que ya existe un acto administrativo de aprobación de la evaluación farmacológica para el medicamento biológico Rituximab con expediente No. 20103488 y radicado 2015167018, se solicita que en cumplimiento del artículo 26 del Acuerdo 03 de 2017, la respectiva Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora se pronuncie sobre la información sanitaria proveniente de la dirección general de medicamentos, Insumos y Drogas del Ministerio de Salud de la Republica de Perú (DIGEMID), en el caso de que encuentre algún indicio de incumplimiento a la normatividad sanitaria en materia de medicamentos biológicos.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora acusa recibo de la información

3.3.8 HIALUNORATO DE SODIO

Radicado : 20181075617

Fecha : 11/05/2018

El interesado solicita a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora conceptuar acerca del procedimiento para los productos con principios activos que quedaron fuera de normas farmacológicas. Específicamente con aquellos en los que hay ya productos incluidos en dispositivos médicos especialmente el Hialunorato de sodio

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos y la Sala Especializada de Dispositivos Médicos y Reactivos de Diagnóstico In Vitro revisaran el tema en sesión conjunta.

3.3.9. ACIDO HIALURÓNICO, HIALURONATO DE SODIO Y POLIMERO HILANO G-F20 (hilano A: hilano B 9:1)

Radicado : 17114705

Fecha : 31/10/2017

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

1. Se sirvan conceptuar que todos los viscosuplementos, como lo son Acido Hialurónico, Hialuronato de Sodio y Polimero Hilano G-F20 (hilano A: hilano B 9:1), en Colombia deben ser considerados como Dispositivos Médicos, teniendo en cuenta que así lo han establecido los diferentes países de referencia.
2. Se sirva excluir de la norma farmacológica 5.3.0.0.N20, para los principios activos Ácido Hialurónico, Hialuronato de Sodio y Polimero Hilano G-F20 (hilano A: hilano B 9:1)

ATC	PRINCIPIO ACTIVO	FORMA FARMACEUTICA	CONCENTRACION
M09AX01	ÁCIDO HIALURÓNICO	SOLUCIÓN INYECTABLE	20 mg / Ampolla - Jeringa prellenada (2 mL)
M09AX01	ÁCIDO HIALURÓNICO	SOLUCIÓN INYECTABLE	60 mg / 6 mL
M09AX01	HIALURONATO DE SODIO	SOLUCIÓN INYECTABLE	5mg / mL
M09AX01	HIALURONATO DE SODIO	SOLUCIÓN INYECTABLE	20 mg / Ampolla (2 mL)
M09AX01	HIALURONATO DE SODIO	SOLUCIÓN INYECTABLE PARA ADMINISTRACIÓN INTRAARTICULAR.	25 mg / Ampolla -Jeringa prellenada (2,5 mL)
	POLIMERO HILANO G-F20 (hilano A: hilano B 9:1)	SUSPENSIÓN INYECTABLE	8 mg / mL

3. Se sirva ordenar a todos los Viscosuplementos, como lo son Acido Hialurónico, Hialuronato de Sodio y Polimero Hilano G-F20 (hilano A: hilano B 9:1) registrados como medicamentos, que deben en un plazo que determine esta Comisión solicitar el registro sanitario como dispositivo medico so pena de que se declare el decaimiento de las Resoluciones que concedieron tales registros sanitarios como medicamentos.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos y la Sala Especializada de Dispositivos Médicos y Reactivos de Diagnóstico In Vitro revisaran el tema en sesión conjunta.

3.4. ACLARACIONES

3.4.1. NATPARA®

Expediente : 20125953

Radicado : 2017050980 / 2017153054

El Grupo de Apoyo de la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora solicita a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos complementar el concepto emitido en el Acta No. 01 de 2018 Segunda parte numeral 3.2.1.2., en el sentido pronunciarse acerca de la Declaración como nueva entidad química, con protección de datos bajo el Decreto 2085 de 2002 solicitada por el interesado.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora no recomienda declarar el principio activo hormona paratiroidea (ADNr) como nueva entidad química ya que si bien es un producto recombinante es un análogo de un producto natural.

3.4.2. VERSATIS® 5% PARCHES

Expediente : 19982562

Radicado : 2017031255 / 2017119233

CONCEPTO: La Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora corrige el Acta No. 05 de 2017 Numeral 3.1.2.12., de la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora en el sentido de conceptuar que las versiones del Inserto e Información Para Prescribir aprobadas corresponden a:

- Inserto versión 4.0 de 07/03/2017 basado en CCDS v 4.0
- Información Para Prescribir versión SmPC v 2.0 de 07/03/2017 basado en CCDS v 4.0

Siendo las 16:00 del día 18 de Mayo de 2018, se da por terminada la sesión ordinaria.

Se firma por los que en ella intervinieron:

JORGE OLARTE CARO
Miembro SEMNNIMB

JESUALDO FUENTES GONZÁLEZ
Miembro SEMNNIMB

MARIO FRANCISCO GUERRERO
Miembro SEMNNIMB

MANUEL JOSÉ MARTÍNEZ OROZCO
Miembro SEMNNIMB

FABIO ANCIZAR ARISTIZABAL
Miembro SEMNNIMB

JOSE GILBERTO OROZCO DÍAZ
Miembro SEMNNIMB

KERVIS ASID RODRIGUEZ VILLANUEVA
Miembro SEMNNIMB

KENNY CRISTIAN DÍAZ BAYONA
Miembro SEMNNIMB

CLAUDIA YANETH NIÑO CORDERO
Miembro SEMNNIMB

JOHANNA ANDREA GARCIA CORTES
Miembro SEMNNIMB

ROSANA RAMIREZ PEDREROS
Miembro SEMNNIMB

LAURA ANGÉLICA 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