



La salud
es de todos

Minsalud

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

ACTA No. 09 DE 2019

SESIÓN ORDINARIA

25, 26, 27 y 28 DE JUNIO DE 2019

3. TEMAS A TRATAR

3.1. MOLÉCULAS NUEVAS

3.1.1. Medicamentos de síntesis

3.1.2. Medicamentos biológicos

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

3.4. MODIFICACIÓN DE INDICACIONES

3.4.1. Medicamentos de síntesis

3.4.2. Medicamentos biológicos

**3.5. MODIFICACIÓN DE DOSIFICACIÓN DE MEDICAMENTOS
BIOLÓGICOS**

3.6. RENOVACIONES DE MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS

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
José Gilberto Orozco Díaz

Acta No. 09 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La salud
es de todos

Minsalud

Kervis Asid Rodríguez Villanueva
Kenny Cristian Díaz Bayona
Johanna Andrea García Cortes
Lina Maria Cabanzo Castro
Marisol Garcia Hernandez
Mayra Alejandra Gómez Leal
Judith Del Carmen Mestre Arellano

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

Gicel Karina López González

2. REVISIÓN DEL ACTA DE LA SESIÓN ANTERIOR

Acta No. 07 de 2019 SEMNNIMB

3. TEMAS A TRATAR

3.1 MOLÉCULAS NUEVAS

3.1.1 MEDICAMENTOS DE SÍNTESIS

3.1.1.1. DELABAXI DELABAXI INYECTABLE

Expediente : 20156997
Radicado : 20181266267
Fecha : 05/04/2019
Interesado : Eurofarma Colombia SAS

Composición:

Cada tableta recubierta contiene 450mg de Delafloxacino

Cada mL contiene 25 mg de Delafloxacino

Forma farmacéutica:

Tableta recubierta

Polvo liofilizado estéril para reconstituir

Acta No. 09 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La salud
es de todos

Minsalud

Indicaciones:

Tratamiento de infecciones bacteriales graves en la piel e infecciones estructurales en la piel.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad conocida a Delafloxacino u otras fluoroquinolonas

Precauciones y advertencias:

- Reacciones de Hipersensibilidad: Puede ocurrir después de la primer o subsecuentes dosis de Delafloxacino. Descontinúe Delafloxacino al primer signo de irritación en la piel o cualquier otro signo de hipersensibilidad.
- Clostridium difficile diarrea asociada: Evalúe si la diarrea ocurre.

Reacciones adversas serias

Tipo RAM: Tendinitis

Frecuencia: Frecuente poco

Descripción:

- Reacciones adversas incapacitantes serias y potencialmente irreversibles
- Tendinitis y ruptura de tendón
- Neuropatía periférica
- Efectos del sistema nervioso central
- Reacciones de hipersensibilidad
- Clostridium difficile- Diarrea asociada

Reacciones adversas no serias

Tipo RAM: Nauseas

Frecuencia:

Descripción: Las reacciones adversas más comunes en pacientes tratados con Baxdela fueron nausea (8%), diarrea (8%), dolor de cabeza (3%), aumentos de transaminasa (3%), y vómitos (2%).

Tipo RAM: Nauseas

Frecuencia:

Descripción: Las reacciones adversas más comunes en pacientes tratados con Baxdela fueron nausea (8%), diarrea (8%), dolor de cabeza (3%), aumentos de transaminasa (3%), y vómitos (2%). Desórdenes cardiacos: taquicardia sinusal,

Acta No. 09 de 2019 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La salud
es de todos

Minsalud

palpitaciones y bradicardia. Desordenes del laberinto y oído: zumbido, vértigo. Desordenes del ojo: visión borrosa. Desordenes generales y lugar de administración: extravasación, hematomas por extravasación, incomodidad, edema, eritema, irritación, dolor, flebitis, hinchazón, trombosis

Interacciones:

Tipo: Medicamento

Descripción: La administración oral de Delafloxacino con antiácidos contienen aluminio o magnesio, sucralfato, cationes metálicos (hierro), con multivitamínicos contienen hierro o zinc, con formulaciones contienen cationes divalentes o trivalentes como tabletas tamponadas de didanosina para suspensión oral o polvo pediátrico para solución oral, pueden substancialmente interferir con la absorción de Delafloxacino, resultando en concentraciones sistémicas más bajas que las deseadas.

Dosificación y Grupo etario:

Grupo etario: personas igual o mayores de 18 años

Cantidad: 450

Unidad de medida: mg

Cada: 12

Unidad de tiempo: Hora(s)

Vía de administración: Oral

Indicaciones especiales: Sin indicación especial

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

- Evaluación farmacológica
- Información para prescribir versión 1

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 la información para prescribir en español.

Así mismo, el interesado debe allegar el plan de gestión de riesgos-PGR de acuerdo a los lineamientos establecidos en el Formato de presentación.

Acta No. 09 de 2019 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La salud
es de todos

Minsalud

La sala considera que de acuerdo a los estudios clinicos la indicación debe ser únicamente la siguiente, en caso de ser aprobado:

Indicaciones:

Tratamiento de infecciones bacterianas graves de la piel y tejidos blancos producidas por *staphylococcus metilino* resistentes en pacientes adultos.

**3.1.1.2. PIQRAY 50mg (Alpelisib) TABLETAS RECUBIERTAS
PIQRAY 150mg (Alpelisib) TABLETAS RECUBIERTAS
PIQRAY 200mg (Alpelisib) TABLETAS RECUBIERTAS**

Expediente : 20159988
Radicado : 20191048057
Fecha : 15/03/2019
Interesado : Novartis Pharma AG

Composición:

Cada tableta recubierta contiene 50 mg de Alpelisib
Cada tableta recubierta contiene 150 mg de Alpelisib
Cada tableta recubierta contiene 200 mg de Alpelisib

Forma farmacéutica:
Tableta recubierta

Indicaciones:

Alpelisib es un inhibidor específico de la fosfatidilinositol-3 cinasa (PI3K) clase I- α que en combinación con Fulvestrant está indicado para el tratamiento de mujeres postmenopáusicas, y hombres adultos, con cáncer de mama avanzado o metastásico con positividad de receptores hormonales (RH) y negatividad de receptores 2 del factor de crecimiento epidérmico humano (HER2) y mutación PIK3CA después de progresión de la enfermedad a un régimen de tratamiento que incluyó terapia endocrina.

Contraindicaciones:

Piqray está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad a la sustancia activa o a cualquiera de los excipientes.

Acta No. 09 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Precauciones y advertencias:

Hipersensibilidad (incluye reacción anafiláctica) Se han notificado reacciones de hipersensibilidad graves (reacción anafiláctica y shock anafiláctico entre ellas), con síntomas como disnea, rubefacción, erupción, fiebre o taquicardia, entre otros, en pacientes que recibieron tratamiento con Piqray en los estudios clínicos. Piqray se debe suspender de forma definitiva y no debe volver a utilizarse en pacientes que presenten reacciones de hipersensibilidad graves. Se debe iniciar sin demora un tratamiento adecuado. **Reacciones cutáneas severas** Se notificaron casos de reacciones cutáneas severas, como síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) y eritema multiforme (EM), en pacientes que recibieron tratamiento con Piqray en los estudios clínicos. En el estudio de fase III, se notificó SSJ y EM en 1 (0,4%) y 3 (1,1%) pacientes, respectivamente. No debe iniciarse un tratamiento con Piqray en pacientes con antecedentes de SSJ, de EM o de necrólisis epidérmica tóxica (NET). Se debe informar a las pacientes sobre los signos y síntomas de las reacciones cutáneas severas (p. ej., pródromo de fiebre, síntomas de tipo gripal, lesiones mucosas o erupción cutánea progresiva). Si se presentan signos o síntomas de reacciones cutáneas severas, se debe interrumpir la administración de Piqray hasta que se haya determinado la causa de la reacción. Se recomienda la interconsulta con un dermatólogo. Si se confirma el diagnóstico de SSJ, de NET o de EM, la administración de Piqray debe suspenderse de forma definitiva. No se debe volver a usar Piqray en pacientes que hayan presentado reacciones cutáneas severas con anterioridad. Si no se confirma el diagnóstico de SSJ, de NET o de EM, podría ser necesario interrumpir la administración, reducir la dosis o suspender definitivamente el tratamiento con Piqray, según se describe en la Tabla 3 Modificación de la dosis y manejo en caso de erupción. **Hiper glucemia** Se notificó hiper glucemia en el 64,8% de las pacientes tratadas con Piqray en el estudio clínico de fase III. Se notificó hiper glucemia de grado 2 (GPA 160 – 250 mg/dl), 3 (GPA >250 – 500 mg/dl) o 4 (GPA >500 mg/dl) en el 15,8%, 33,1% y 3,9% de las pacientes, respectivamente, en el estudio clínico de fase III. Se debe informar a las pacientes sobre los signos y síntomas de la hiper glucemia (p. ej., sed excesiva, aumento de la frecuencia miccional o de la cantidad de orina, aumento del apetito acompañado de pérdida de peso). En el estudio clínico de fase III, tomando como base los valores iniciales de GPA y de HbA1c, se consideró que el 56% de las pacientes tenían prediabetes (GPA >100-126 mg/dl [5,6-6,9 mmol/l] o HbA1c 5,7-6,4%) y el 4,2% tenían diabetes (GPA ≥126 mg/dl [≥7,0 mmol/l] o HbA1c ≥6,5%). No hubo ninguna paciente con diabetes mellitus de tipo 1 según los antecedentes médicos comunicados en el estudio clínico de fase III. De las pacientes que al inicio tenían prediabetes, el 74,2% de ellas presentó hiper glucemia (de

Acta No. 09 de 2019 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



cualquier grado) con el tratamiento con Piqray. Entre las pacientes que tenían hiperglucemia de grado ≥ 2 (GPA >160 -250 mg/dl), la mediana del tiempo transcurrido hasta la primera manifestación de hiperglucemia de grado ≥ 2 (GPA >160 -250 mg/dl) fue de 15 días (intervalo: 5-517 días) (según los resultados analíticos). La mediana de duración de la hiperglucemia de grado 2 (GPA >160 -250 mg/dl) o superior (según los resultados analíticos) fue de 10 días (IC del 95%: 8-13 días). En el estudio clínico de fase III, 163/187 (87,2%) de las pacientes con hiperglucemia recibieron medicamentos antidiabéticos y 142/187 (75,9%) de las pacientes con hiperglucemia comunicaron el uso de metformina en monoterapia o asociada a otros antidiabéticos. La dosis máxima de metformina recomendada en el estudio clínico de fase III fue de 2000 mg/d. En pacientes con hiperglucemia de grado 2 (GPA >160 -250 mg/dl) o superior, la mediana del tiempo transcurrido hasta la mejoría del primer evento en por lo menos un grado fue de 8 días (IC del 95%: 8-10 días). En todas las pacientes con GPA elevada que continuaron el tratamiento con fulvestrant después de suspender definitivamente la administración de Piqray, la GPA volvió sus valores iniciales (normales). En el estudio clínico de fase III, hubo que intensificar la medicación antidiabética durante el tratamiento con Piqray en las pacientes con antecedentes de diabetes mellitus; por consiguiente, estas pacientes requieren monitorización y es posible que sea necesario intensificar el tratamiento antidiabético. Las pacientes con control deficiente de la glucosa podrían ser más propensas a presentar hiperglucemia severa y complicaciones conexas. La severidad de la hiperglucemia determinará si hay que interrumpir la administración, reducir la dosis o suspender de forma definitiva el tratamiento con Piqray, tal como se describe en la Tabla 2 Modificación de la dosis y manejo en caso de hiperglucemia.

Neumonitis Se han notificado casos de neumonitis, entre ellos casos graves de neumonitis o enfermedad pulmonar intersticial aguda, en pacientes tratadas con Piqray durante los estudios clínicos. Debe recomendarse a las pacientes que comuniquen enseguida cualquier síntoma respiratorio nuevo o que empeore. En las pacientes con síntomas respiratorios nuevos o que empeoran, o en las que se sospecha la presencia de neumonitis, se debe interrumpir inmediatamente el tratamiento con Piqray y realizar una evaluación en busca de neumonitis. Se debe contemplar el diagnóstico de neumonitis no infecciosa en las pacientes que presenten signos y síntomas respiratorios no específicos tales como hipoxia, tos, disnea o infiltrados intersticiales en los estudios radiológicos, y en las que se hayan excluido causas infecciosas, neoplásicas y de otro tipo mediante métodos diagnósticos adecuados. La administración de Piqray se debe suspender de forma definitiva en todas las pacientes con neumonitis confirmada.

Acta No. 09 de 2019 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Reacciones adversas:

Resumen del perfil toxicológico La evaluación general de la seguridad de Piqray se basa en los datos de 572 pacientes del estudio clínico de fase III (571 mujeres posmenopáusicas, más 1 varón) que fueron aleatorizadas en proporción 1:1 para recibir Piqray más fulvestrant o un placebo más fulvestrant; 284 pacientes recibieron Piqray en la dosis inicial recomendada de 300 mg en combinación con fulvestrant, según el esquema terapéutico propuesto. La mediana de duración de la exposición a Piqray más fulvestrant fue de 8,2 meses, y en el 59,2% de las pacientes la exposición duró >6 meses. La dosis de Piqray se redujo debido a eventos adversos (EA), con independencia de su causalidad, en el 57,7% de las pacientes que recibieron Piqray más fulvestrant y en el 4,5% de las tratadas con placebo más fulvestrant. Se notificó la suspensión permanente de Piqray o de fulvestrant debido a EA en el 25% de las pacientes, en comparación con el 4,5% de las pacientes que recibieron placebo o fulvestrant. Los EA más frecuentes que obligaron a suspender el tratamiento con Piqray o con fulvestrant fueron: hiperglucemia (6,3%), erupción (3,2%), diarrea (2,8%) y fatiga (2,1%). Durante el tratamiento se notificó la muerte, con independencia de su causalidad, de 7 pacientes (2,5%) tratadas con Piqray más fulvestrant, y de 12 pacientes (4,2%) que recibieron el placebo más fulvestrant. En las pacientes tratadas con Piqray más fulvestrant, la causa de muerte más frecuente fue la progresión del cáncer (5 pacientes [1,8%]); las otras causas fueron paro cardiorrespiratorio (1 paciente) y segundo cáncer primario (1 paciente), ninguna de las cuales guardaba relación con Piqray. Las reacciones adversas (RA) más frecuentes en las pacientes tratadas con Piqray más fulvestrant (notificadas con una frecuencia >20% en ese grupo y superior a la observada con el placebo más fulvestrant) fueron hiperglucemia, diarrea, erupción, náuseas, fatiga y astenia, apetito disminuido, estomatitis, vómitos y peso disminuido.

Las RA de grado 3 o 4 más frecuentes (notificadas con una frecuencia >2% en el grupo de Piqray más fulvestrant y superior a la observada con el placebo más fulvestrant) fueron hiperglucemia, erupción y erupción maculopapular, fatiga, diarrea, lipasa elevada, hipertensión arterial, hipopotasemia, anemia, peso disminuido, γ -glutamilttransferasa elevada, linfopenia, náuseas, estomatitis, alanina-aminotransferasa elevada e inflamación de mucosa.

Resumen tabulado de las reacciones adversas en los ensayos clínicos Las RA observadas en el estudio clínico de fase III (Tabla 5) se enumeran según la clase de

Acta No. 09 de 2019 SEMNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



órgano, aparato o sistema del MedDRA. Dentro de cada clase de órgano, aparato o sistema, las RA se clasifican por orden decreciente de frecuencia. En cada grupo de frecuencia, las RA se especifican por orden decreciente de gravedad. Además, para cada RA se indica la categoría de frecuencia correspondiente según la convención siguiente (CIOMS III): muy frecuente ($\geq 1/10$); frecuente ($\geq 1/100$, $< 1/10$); infrecuente ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); rara ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1000$); muy rara ($< 1/10\,000$).

Tabla 5- Reacciones adversas observadas en el estudio clínico de fase III

Reacciones adversas	Piqray + fulvestrant N = 284 n (%) Todos los grados	Placebo + fulvestrant N = 287 n (%) Todos los grados	Piqray + fulvestrant N = 284 n (%) Grado 3 o 4	Placebo + fulvestrant N = 287 n (%) Grado 3 o 4	Categoría de frecuencia para Piqray + fulvestrant Todos los grados
Trastornos de la sangre y del sistema linfático					
Anemia	29 (10,2)	15 (5,2)	11 (3,9)	3 (1,0)	Muy frecuente
Linfopenia	14 (4,9)	3 (1,0)	7 (2,5)	3 (1,0)	Frecuente
Trombocitopenia	6 (2,1)	0	2 (0,7)	0	Frecuente
Trastornos oculares					
Visión borrosa	14 (4,9)	2 (0,7)	1 (0,4)	0	Frecuente
Ojo seco	10 (3,5)	1 (0,3)	0	0	Frecuente
Trastornos gastrointestinales					
Diarrea	164 (57,7)	45 (15,7)	19 (6,7)	1 (0,3)	Muy frecuente
Náuseas	127 (44,7)	64 (22,3)	7 (2,5)	1 (0,3)	Muy frecuente
Estomatitis ¹	85 (29,9)	18 (6,3)	7 (2,5)	0	Muy frecuente
Vómitos	77 (27,1)	28 (9,8)	2 (0,7)	1 (0,3)	Muy frecuente
Dolor abdominal	47 (16,5)	32 (11,1)	4 (1,4)	3 (1,0)	Muy frecuente
Dispepsia	32 (11,3)	16 (5,6)	0	0	Muy frecuente
Dolor dental	12 (4,2)	6 (2,1)	1 (0,4)	0	Frecuente
Gingivitis	10 (3,5)	2 (0,7)	1 (0,4)	0	Frecuente

Acta No. 09 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Reacciones adversas	Piqray + fulvestrant <i>N</i> = 284 <i>n</i> (%) Todos los grados	Placebo + fulvestrant <i>N</i> = 287 <i>n</i> (%) Todos los grados	Piqray + fulvestrant <i>N</i> = 284 <i>n</i> (%) Grado 3 o 4	Placebo + fulvestrant <i>N</i> = 287 <i>n</i> (%) Grado 3 o 4	Categoría de frecuencia para Piqray + fulvestrant Todos los grados
Queilitis	8 (2,8)	0	0	0	Frecuente
Dolor gingival	8 (2,8)	0	0	0	Frecuente
Pancreatitis	1 (0,4)	0	1 (0,4)	0	Infrecuente
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de la administración					
Fatiga (cansancio) ²	120 (42,3)	83 (28,9)	15 (5,3)	3 (1,0)	Muy frecuente
Inflamación de mucosa	54 (19,0)	3 (1,0)	6 (2,1)	0	Muy frecuente
Edema periférico	43 (15,1)	15 (5,2)	0	1 (0,3)	Muy frecuente
Pirexia (fiebre)	41 (14,4)	14 (4,9)	2 (0,7)	1 (0,3)	Muy frecuente
Sequedad de mucosa ³	33 (11,6)	12 (4,2)	1 (0,4)	0	Muy frecuente
Edema ⁴	17 (6,0)	1 (0,3)	0	0	Frecuente
Trastornos del sistema inmunitario					
Hipersensibilidad ⁵	10 (3,5)	0	2 (0,7)	0	Frecuente
Infecciones e infestaciones					
Infección del tracto urinario ⁶	29 (10,2)	15 (5,2)	2 (0,7)	3 (1,0)	Muy frecuente

Acta No. 09 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Exploraciones complementarias					
Peso disminuido	76 (26,8)	6 (2,1)	11 (3,9)	0	Muy frecuente
Creatinina elevada en sangre	29 (10,2)	4 (1,4)	5 (1,8)	0	Muy frecuente
γ-glutamilttransferasa elevada	27 (9,5)	20 (7,0)	11 (3,9)	14 (4,9)	Frecuente
Alanina-aminotransferasa elevada	23 (8,1)	16 (5,6)	7 (2,5)	6 (2,1)	Frecuente
Lipasa elevada	18 (6,3)	11 (3,8)	14 (4,9)	10 (3,5)	Frecuente
Hemoglobina glucosilada elevada	9 (3,2)	0	0	0	Frecuente
Trastornos del metabolismo y de la nutrición					
Hiperglucemia	184 (64,8)	29 (10,1)	105 (37,0)	2 (0,7)	Muy frecuente
Apetito disminuido	101 (35,6)	30 (10,5)	2 (0,7)	1 (0,3)	Muy frecuente
Hipopotasemia	28 (9,9)	5 (1,7)	12 (4,2)	1 (0,3)	Frecuente
Hipocalcemia	12 (4,2)	4 (1,4)	3 (1,1)	1 (0,3)	Frecuente
Deshidratación	10 (3,5)	4 (1,4)	1 (0,4)	3 (1,0)	Frecuente

Acta No. 09 de 2019 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Reacciones adversas	Piqray + fulvestrant <i>N</i> = 284 <i>n</i> (%) Todos los grados	Placebo + fulvestrant <i>N</i> = 287 <i>n</i> (%) Todos los grados	Piqray + fulvestrant <i>N</i> = 284 <i>n</i> (%) Grado 3 o 4	Placebo + fulvestrant <i>N</i> = 287 <i>n</i> (%) Grado 3 o 4	Categoría de frecuencia para Piqray + fulvestrant Todos los grados
Cetoacidosis ⁷	2 (0,7)	0	2 (0,7)	0	Infrecuente
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo					
Espasmos musculares	19 (6,7)	11 (3,8)	0	0	Frecuente
Mialgia	19 (6,7)	8 (2,8)	1 (0,4)	0	Frecuente
Osteonecrosis de la mandíbula	12 (4,2)	4 (1,4)	4 (1,4)	2 (0,7)	Frecuente
Trastornos del sistema nervioso					
Cefalea	51 (18,0)	38 (13,2)	2 (0,7)	0	Muy frecuente
Disgeusia ⁸	51 (18,0)	10 (3,5)	1 (0,4)	0	Muy frecuente
Trastornos psiquiátricos					
Insomnio	21 (7,4)	12 (4,2)	0	0	Frecuente
Trastornos renales y urinarios					
Lesión renal aguda	15 (5,3)	2 (0,7)	5 (1,8)	1 (0,3)	Frecuente
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos					
Neumonitis ⁹	5 (1,8)	1 (0,3)	1 (0,4)	1 (0,3)	Frecuente

Acta No. 09 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo					
Erupción ¹⁰	147 (51,8)	21 (7,3)	56 (19,7)	1 (0,3)	Muy frecuente
Alopecia	56 (19,7)	7 (2,4)	0	0	Muy frecuente
Prurito	52 (18,3)	17 (5,9)	2 (0,7)	0	Muy frecuente
Piel seca ¹¹	51 (18,0)	11 (3,8)	1 (0,4)	0	Muy frecuente
Eritema ¹²	17 (6,0)	2 (0,7)	2 (0,7)	0	Frecuente
Dermatitis ¹³	10 (3,5)	3 (1,0)	2 (0,7)	0	Frecuente
Síndrome de eritrodisestesia palmoplantar	5 (1,8)	1 (0,3)	0	0	Frecuente
Eritema multiforme	3 (1,1)	0	2 (0,7)	0	Frecuente
Síndrome de Stevens-Johnson	1 (0,4)	0	1 (0,4)	0	Infrecuente
Trastornos vasculares					
Hipertensión	24 (8,5)	15 (5,2)	13 (4,6)	9 (3,1)	Frecuente
Linfoedema	15 (5,3)	6 (2,1)	0	0	Frecuente

Acta No. 09 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Reacciones adversas	Piqray + fulvestrant <i>N</i> = 284 <i>n</i> (%) Todos los grados	Placebo + fulvestrant <i>N</i> = 287 <i>n</i> (%) Todos los grados	Piqray + fulvestrant <i>N</i> = 284 <i>n</i> (%) Grado 3 o 4	Placebo + fulvestrant <i>N</i> = 287 <i>n</i> (%) Grado 3 o 4	Categoría de frecuencia para Piqray + fulvestrant Todos los grados
¹ Estomatitis: también incluye úlcera aftosa y ulceración de la boca. ² Fatiga (cansancio): también incluye astenia. ³ Sequedad de mucosa: también incluye boca seca, sequedad vulvovaginal. ⁴ Edema: también incluye hinchazón facial, edema facial, edema palpebral. ⁵ Hipersensibilidad: también incluye dermatitis alérgica. ⁶ Infección del tracto urinario: también incluye un único caso de urosepsis. ⁷ Cetoacidosis: también incluye cetoacidosis diabética. ⁸ Disgeusia: también incluye ageusia, hipogeusia. ⁹ Neumonitis: también incluye enfermedad pulmonar intersticial. ¹⁰ Erupción: también incluye erupción maculopapular, erupción macular, erupción generalizada, erupción papular, erupción pruriginosa. ¹¹ Piel seca: también incluye fisuras de la piel, xerosis, xeroderma. ¹² Eritema: también incluye eritema generalizado. ¹³ Dermatitis: también incluye dermatitis acneiforme.					

Acta No. 09 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Tabla 6 Anomalías en pruebas de laboratorio observadas en el estudio clínico de fase III

Anomalías en pruebas de laboratorio	Piqray + fulvestrant N = 284 n (%) Todos los grados	Placebo + fulvestrant N = 287 n (%) Todos los grados	Piqray + fulvestrant N = 284 n (%) Grado 3 o 4	Placebo + fulvestrant N = 287 n (%) Grado 3 o 4	Categoría de frecuencia para Piqray + fulvestrant Todos los grados
Parámetros hematológicos					
Recuento disminuido de linfocitos	147 (51,8)	116 (40,4)	23 (8,1)	13 (4,5)	Muy frecuente
Hemoglobina disminuida	118 (41,5)	83 (28,9)	12 (4,2)	3 (1,0)	Muy frecuente
Tiempo de tromboplastina parcial activada prolongado	60 (21,1)	45 (15,7)	2 (0,7)	1 (0,3)	Muy frecuente
Recuento disminuido de plaquetas	39 (13,7)	17 (5,9)	3 (1,1)	0	Muy frecuente
Parámetros bioquímicos					

Acta No. 09 de 2019 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Anomalías en pruebas de laboratorio	Piqray + fulvestrant N = 284 n (%) Todos los grados	Placebo + fulvestrant N = 287 n (%) Todos los grados	Piqray + fulvestrant N = 284 n (%) Grado 3 o 4	Placebo + fulvestrant N = 287 n (%) Grado 3 o 4	Categoría de frecuencia para Piqray + fulvestrant Todos los grados
Glucosa plasmática elevada	223 (78,5)	99 (34,5)	110 (38,7)	3 (1,0)	Muy frecuente
Creatinina elevada	190 (66,9)	71 (24,7)	8 (2,8)	2 (0,7)	Muy frecuente
γ-glutamilttransferasa elevada	148 (52,1)	127 (44,3)	30 (10,6)	29 (10,1)	Muy frecuente
Alanina-aminotransferasa elevada	124 (43,7)	99 (34,5)	10 (3,5)	7 (2,4)	Muy frecuente
Lipasa elevada	119 (41,9)	73 (25,4)	19 (6,7)	17 (5,9)	Muy frecuente
Calcio corregido disminuido	76 (26,8)	57 (19,9)	6 (2,1)	4 (1,4)	Muy frecuente
Glucosa plasmática disminuida	73 (25,7)	40 (13,9)	1 (0,4)	0	Muy frecuente
Albúmina disminuida	39 (13,7)	22 (7,7)	0	0	Muy frecuente
Potasio disminuido	39 (13,7)	8 (2,8)	16 (5,6)	2 (0,7)	Muy frecuente
Magnesio disminuido	31 (10,9)	12 (4,2)	1 (0,4)	0	Muy frecuente

Descripción de RA específicas y recomendaciones de tratamiento, cuando corresponda

Hiperglucemia

En el estudio clínico de fase III, se notificó hiperglucemia (GPA >160 mg/dl) en 184 (64,8%) pacientes. Un evento de hiperglucemia se resolvió a grado ≤1 (GPA <160 mg/dl) en 166 (88,8%) de las 187 pacientes. En el grupo de Piqray más fulvestrant, se notificaron interrupciones y ajustes de la dosis debido a eventos de hiperglucemia en el 26,8% y 28,9% de las pacientes, respectivamente. En 19 (6,7%) pacientes se notificaron EA de hiperglucemia que provocaron la suspensión permanente de Piqray o de fulvestrant.

Acta No. 09 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Erupción

En el estudio clínico de fase III, se notificaron EA de erupción (que incluyeron erupción maculopapular, erupción macular, erupción generalizada, erupción papular, erupción pruriginosa, dermatitis y dermatitis acneiforme) en 153 (53,9%) pacientes. En algunos casos, la erupción puede estar acompañada de prurito y piel seca. En la mayoría de los casos la erupción fue leve o moderada (grado 1 o 2) y respondió al tratamiento. Se notificaron eventos de erupción de grado 2 y 3 en el 13,7% y el 20,1% de las pacientes, respectivamente. No se notificó ninguna erupción de grado 4. En las pacientes que presentaron erupción de grado 2 o 3, la mediana del tiempo transcurrido hasta la primera manifestación de erupción de grado 2 o 3 fue de 12 días (intervalo: 2-220 días). Se notificaron interrupciones y ajustes de la dosis debidos a erupción en el 21,8% y 9,2% de las pacientes, respectivamente, en el grupo de Piqray más fulvestrant.

Debe iniciarse un tratamiento tópico con corticoesteroides ante los primeros signos de erupción, y en los casos moderados o severos debe considerarse el uso de corticoesteroides orales. Además, se recomienda el uso de antihistamínicos para tratar los síntomas asociados a la erupción. En el estudio clínico de fase III, el 73,9% (113/153) de las pacientes que presentaron erupción comunicaron el uso de por lo menos un corticoesteroide tópico, y el 67,3% (103/153), el uso de por lo menos un antihistamínico oral. El 23% (66/284) de las pacientes recibieron corticoesteroides sistémicos por algún EA de erupción. De las pacientes que recibieron corticoesteroides sistémicos, el 55% (36/66) recibieron corticoides orales contra la erupción. En la mayoría de las pacientes (141/153 [92%]), se resolvió por lo menos un evento de erupción. En 12 pacientes (4,2%) se suspendió de forma permanente el tratamiento con Piqray o con fulvestrant debido a los EA de erupción.

Un subgrupo de 86 pacientes recibió tratamiento contra las erupciones, como antihistamínicos, antes de la aparición de erupción. En estas pacientes, los casos de erupción notificados fueron menos frecuentes que en la población general, por ejemplo: erupción de cualquier grado (26,7% frente a 53,9%), erupción de grado 3 (11,6% frente a 20,1%) y erupción que provocó la suspensión permanente de Piqray (3,5% frente a 4,2%). Por consiguiente, en el momento de iniciar el tratamiento con Piqray cabe la posibilidad de administrar antihistamínicos como medida profiláctica. La severidad de la erupción determinará si hay que interrumpir la administración, reducir la dosis o suspender de forma definitiva el tratamiento con Piqray, según se describe en la Tabla 3 Modificación de la dosis y manejo en caso de erupción.

Acta No. 09 de 2019 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Toxicidad gastrointestinal (náuseas, diarrea, vómitos)

En el estudio de fase III, se notificó diarrea, náuseas y vómitos

Reacciones adversas) en el 57,7%, 44,7% y 27,1% de las pacientes, respectivamente, y estos EA causaron la suspensión permanente de Piqray o de fulvestrant en 8 (2,8%), 5 (1,8%) y 3 (1,1%) de las pacientes, respectivamente.

Se notificaron eventos de diarrea de hasta grado 2 y 3 en el 18,3% y 6,7% de las pacientes respectivamente. No se notificó ningún caso de diarrea de grado 4 en el estudio clínico de fase III. En las pacientes que presentaron diarrea de grado ≥ 2 , la mediana del tiempo transcurrido hasta la manifestación de la diarrea de grado ≥ 2 fue de 46 días (intervalo: 1- 442 días).

Durante el tratamiento con Piqray se notificaron casos de diarrea severa con consecuencias clínicas como deshidratación y lesión renal aguda, que se resolvieron con la intervención adecuada. El tratamiento de las pacientes debe basarse en las normas asistenciales locales de atención médica, que incluirá la vigilancia del equilibrio hidroelectrolítico, la administración de medicamentos antieméticos y antidiarreicos o rehidratación y la administración de suplemento electrolíticos, según esté indicado desde el punto de vista clínico. En el estudio clínico de fase III, se utilizaron medicamentos antieméticos (p. ej., ondansetrón) y antidiarreicos (p. ej., loperamida) en 27/149 (18,1%) y 104/164 (63,4%) pacientes para el control de los síntomas.

Osteonecrosis de la mandíbula (ONM)

En el estudio clínico de fase III, se notificó ONM en el 4,2% (12/284) de las pacientes del grupo de Piqray más fulvestrant, en comparación con el 1,4% (4/287) de las pacientes del grupo del placebo más fulvestrant.

Todas las pacientes que presentaron ONM recibieron también bisfosfonatos con anterioridad o simultáneamente (p. ej., ácido zoledrónico). Por lo tanto, en las pacientes que reciben Piqray y bisfosfonatos no se puede descartar un riesgo más elevado de sufrir ONM.

Interacciones:

El alpelisib se elimina principalmente por hidrólisis extrahepática (45%), mediada por varias enzimas (esterasas, amidasas, colinesterasa), y por vía hepatoiliar y



secreción intestinal (40%). La contribución general de la CYP3A4 al metabolismo y depuración global del alpelisib ($\leq 15\%$) en el ser humano es baja y, por lo tanto, Piqray puede administrarse sin ningún ajuste de la dosis junto con medicamentos inhibidores o inductores de la CYP3A4.

Medicamentos que pueden aumentar la concentración plasmática de alpelisib

Inhibidores de la BCRP El alpelisib es un sustrato sensible de la BCRP (proteína de resistencia farmacológica en el cáncer de mama) in vitro, un transportador que se expresa principalmente en el hígado, en el intestino y en la barrera hematoencefálica. La absorción del alpelisib no se verá afectada por la inhibición de la BCRP debido a la saturación del transportador en el intestino. Sin embargo, debido a que la BCRP participa en la secreción hepatobiliar y la secreción intestinal del alpelisib, se recomienda actuar con precaución cuando se administre Piqray junto con un inhibidor de la BCRP (p. ej., eltrombopag, lapatinib, pantoprazol), ya que la inhibición de la BCRP en el hígado y el intestino, después de la absorción, puede provocar un aumento de la exposición sistémica a Piqray.

Medicamentos cuya concentración plasmática puede ser alterada por el alpelisib

Sustratos de la CYP3A4 No es necesario ajustar la dosis cuando se administra Piqray junto con sustratos de la CYP3A4 (p. ej., everólimus, midazolam).

Se recomienda precaución cuando se utilice Piqray en combinación con sustratos de la CYP3A4 que posean además un posible efecto cronodependiente inhibidor e inductor de la CYP3A4 que afecte su propio metabolismo (p. ej., rifampicina, ribociclib, encorafenib). Las simulaciones con modelos farmacocinéticos fisiológicos indican que la exposición sistémica a tales autoinhibidores y autoinductores de la CYP3A4 puede disminuir y aumentar, respectivamente, con la coadministración de Piqray.

Sustratos de la CYP2C9 que tienen margen terapéutico estrecho

Las evaluaciones in vitro indicaron que la actividad farmacológica puede verse reducida por los efectos inductores del alpelisib sobre la CYP2C9. A partir de datos obtenidos en modelos farmacocinéticos fisiológicos con un sustrato sensible de la CYP2C9, la warfarina, tras la coadministración de alpelisib (300 mg una vez al día durante 20 días) se estimó que los cocientes de AUC y de $C_{máx}$ de la warfarina eran de 0,91 y 0,99, respectivamente, lo que indica que el efecto inductor del alpelisib sobre la CYP2C9 es débil o nulo. No es necesario ajustar la dosis cuando se administra Piqray junto con sustratos de la CYP2C9 cuyo margen terapéutico es

Acta No. 09 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



estrecho (p. ej., warfarina). No obstante, se recomienda actuar con precaución puesto que no hay datos clínicos.

Sustratos sensibles de la CYP2B6 que tienen margen terapéutico estrecho

A partir de la evaluación con modelos farmacocinéticos mecanísticos estáticos con sustratos sensibles de la CYP2B6, como el bupropión, puede esperarse una exposición hasta tres veces menor si se coadministra con alpelisib según la evaluación in vitro; no se han realizado estudios clínicos. Los sustratos sensibles de la CYP2B6 (p. ej., bupropión) o los sustratos de la CYP2B6 con estrecho margen terapéutico deben utilizarse con precaución en combinación con Piqray, ya que Piqray puede reducir la actividad clínica de esos medicamentos.

Interacciones del fármaco con alimentos

En sujetos sanos, la administración conjunta de alpelisib con alimentos aumentó el AUC del alpelisib en un 77%. Por consiguiente, Piqray debe tomarse inmediatamente después de una comida, aproximadamente a la misma hora todos los días.

Anticonceptivos hormonales

No se sabe en la actualidad si el alpelisib puede menoscabar la eficacia de los anticonceptivos hormonales de acción sistémica.

Vía de administración:

Oral

Dosificación y Grupo etario:

El tratamiento con Piqray debe instaurarlo un médico con experiencia en el uso de tratamientos antineoplásicos.

Posología

Población destinataria general

La selección de pacientes con cáncer de mama avanzado RH+ y HER2- para el tratamiento con Piqray debe realizarse en función de la presencia de mutación en la PIK3CA en muestras tumorales o plasmáticas, determinada con una prueba validada. Si no se detecta mutación en la muestra de plasma, se analizará la muestra de tejido tumoral, si la hay.

En el estudio clínico de fase III no se constató un beneficio terapéutico en pacientes sin mutaciones en PIK3CA.

Acta No. 09 de 2019 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La dosis recomendada de Piqray es de 300 mg (dos comprimidos recubiertos de 150 mg) administrados por vía oral una vez al día sin interrupción. Piqray debe tomarse inmediatamente después de una comida, aproximadamente a la misma hora todos los días. La dosis diaria máxima recomendada de Piqray es de 300 mg. Si se omite una dosis de Piqray, esta puede tomarse lo antes posible tras la ingestión de alimentos mientras no hayan transcurrido más de 9 horas desde el momento en que hubiera debido tomarse. Si hubieran transcurrido más de 9 horas, hay que omitir la dosis de ese día y tomar Piqray al día siguiente en el horario habitual. Si la paciente vomita después de tomar la dosis de Piqray, no deberá tomar una dosis adicional ese día, sino que reanudará el esquema posológico usual al día siguiente en el horario habitual.

La dosis recomendada de fulvestrant, cuando se administre con Piqray, es de 500 mg por vía intramuscular los días 1, 15 y 29, y luego una vez al mes. Consulte la información completa para la prescripción de fulvestrant.

El tratamiento debe continuar mientras se observe un beneficio clínico o hasta la aparición de toxicidad inaceptable. Para mejorar la tolerabilidad podría ser necesario modificar la posología.

Modificaciones posológicas

La dosis diaria recomendada de Piqray es de 300 mg. Si se producen reacciones adversas severas o intolerables, es posible que haya que interrumpir temporalmente la administración, reducir la dosis o suspender definitivamente el tratamiento con Piqray. Si fuera necesario reducir la dosis, en la Tabla 1 se resumen las directrices relativas a las modificaciones posológicas recomendadas ante la presencia de reacciones adversas (RA).

Se recomiendan dos reducciones de la dosis como máximo, tras lo cual el tratamiento con Piqray se deberá suspender de forma definitiva. La reducción de la dosis debe basarse en la peor toxicidad precedente.

Acta No. 09 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Tabla 1 Directrices recomendadas para la reducción de la dosis ante la presencia de reacciones adversas a Piqray¹

Nivel de dosis de Piqray	Dosis y esquema de administración	Cantidad de comprimidos y concentración
Dosis inicial	300 mg/d, sin interrupción	2 comprimidos de 150 mg
Primera reducción de la dosis	250 mg/d, sin interrupción	1 comprimido de 200 mg y 1 comprimido de 50 mg
Segunda reducción de la dosis	200 mg/d, sin interrupción	1 comprimido de 200 mg
¹ En caso de pancreatitis se permite una sola reducción de la dosis.		

En las Tablas 2, 3 y 4 se resumen las recomendaciones relativas a la interrupción temporal de la administración, la reducción de la dosis o la suspensión definitiva del tratamiento con Piqray frente a RA específicas. El plan de tratamiento con Piqray en cada paciente se basará en el criterio clínico del médico responsable, quien deberá evaluar los riesgos y beneficios del tratamiento en cada caso específico y confirmar, si fuera necesario, los valores de los análisis bioquímicos.

Acta No. 09 de 2019 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Hiperglucemia

Tabla 2 **Modificación de la dosis y manejo de la hiperglucemia¹**

Valores de glucosa plasmática en ayunas (GPA) o glucemia ²	Recomendación
GPA (>LSN)	Siempre se debe pensar en la posibilidad de interconsulta con un médico con experiencia en el tratamiento de la hiperglucemia. Se recomienda la interconsulta en pacientes con GPA >250 mg/dl. Se debe explicar a las pacientes los cambios de estilo de vida que pueden contribuir a reducir la hiperglucemia.
GPA (>LSN-160 mg/dl) o (>LSN-8,9 mmol/l)	No es necesario ajustar la dosis de Piqray. Iniciar o intensificar el tratamiento con antidiabéticos orales ³ .
GPA (>160-250 mg/dl) o (>8,9-13,9 mmol/l)	No es necesario ajustar la dosis de Piqray. Iniciar o intensificar aún más el tratamiento con antidiabéticos orales. ³ Si la GPA no disminuye a ≤ 160 mg/dl u 8,9 mmol/l en el plazo de 21 días con el tratamiento antidiabético oral que corresponda, reducir la dosis de Piqray en un nivel de dosis y seguir las recomendaciones específicas según el valor de la GPA.
GPA >250-500 mg/dl o >13,9-27,8 mmol/l	Interrumpir temporalmente la administración de Piqray. Iniciar o intensificar el tratamiento con antidiabéticos orales ³ y pensar en la posibilidad de administrar otros antidiabéticos (p. ej., insulina ³) durante 1-2 días hasta la resolución de la hiperglucemia.

Acta No. 09 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Valores de glucosa plasmática en ayunas (GPA) o glucemia ²	Recomendación
	Administrar hidratación intravenosa y pensar en la posibilidad de administrar el tratamiento pertinente (p. ej., corrección del desequilibrio hidroelectrolítico, de la cetoacidosis o de la hiperosmolaridad). Si la GPA disminuye a ≤ 160 mg/dl u 8,9 mmol/l en el plazo de 3 a 5 días con el tratamiento antidiabético que corresponda, reanudar la administración de Piqray en el nivel de dosis inmediato inferior. Si la GPA no disminuye a ≤ 160 mg/dl u 8,9 mmol/l en el plazo de 3 a 5 días con el tratamiento antidiabético que corresponda, se recomienda la interconsulta con un médico experto en el tratamiento de la hiperglucemia. Si la GPA no disminuye a ≤ 160 mg/dl u 8,9 mmol/l en el plazo de 21 días con el tratamiento antidiabético que corresponda,³ se debe suspender definitivamente el tratamiento con Piqray.
>500 mg/dl o $\geq 27,8$ mmol/l	Interrumpir temporalmente la administración de Piqray. Iniciar o intensificar el tratamiento antidiabético que corresponda³ (administrar hidratación intravenosa y pensar en la posibilidad de administrar el tratamiento pertinente [p. ej., corrección del desequilibrio hidroelectrolítico, de la cetoacidosis o de la hiperosmolaridad]); reevaluar a las 24 horas y cuando esté clínicamente indicado. Si la GPA disminuye a ≤ 500 mg/dl o $\leq 27,8$ mmol/l, seguir las recomendaciones específicas para el valor de GPA de <500 mg/dl. Si se confirma un valor de GPA >500 mg/dl o $\geq 27,8$ mmol/l, suspender definitivamente el tratamiento con Piqray.

Acta No. 09 de 2019 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Determinar los valores de GPA, HbA1c o ambas antes de iniciar el tratamiento con Piqray. En pacientes con concentraciones anormales de glucosa en el intervalo de valores de prediabetes o diabetes, debe corregirse la concentración de glucosa antes de iniciar el tratamiento con Piqray, y debe hacerse un seguimiento riguroso de dichas pacientes para permitir la detección temprana y el tratamiento inmediato de la hiperglucemia.

Después de iniciar el tratamiento con Piqray, vigilar la glucemia o la GPA por lo menos una vez por semana durante las primeras 2 semanas, y posteriormente cada 4 semanas y cuando esté clínicamente indicado. La HbA1c debe vigilarse cada 3 meses según lo indique la situación clínica.

Si la paciente presenta hiperglucemia después de iniciar el tratamiento con Piqray, vigilar la glucemia o la GPA según esté indicado clínicamente, y al menos dos veces por semana hasta que la glucemia o la GPA disminuyan a ≤ 160 mg/dl. Durante el tratamiento con la medicación antidiabética, se debe continuar vigilando la glucemia o la GPA al menos una vez por semana durante 8 semanas, y posteriormente cada 2 semanas y según esté clínicamente indicado.

¹ Los valores de GPA o de glucemia son una indicación del grado de hiperglucemia según la versión 4.03 de los CTCAE. CTCAE: Criterios Terminológicos Comunes para la Clasificación de Eventos Adversos.

Valores de glucosa plasmática en ayunas (GPA) o glucemia ²	Recomendación
² Deberá iniciarse la administración de los medicamentos antidiabéticos que correspondan, tales como metformina y sensibilizadores a la acción de la insulina (como las tiazolidinonas o los inhibidores de la dipeptidil-peptidasa-4) y se deberá revisar tanto su información para la prescripción para consultar las recomendaciones acerca de las dosis y los ajustes de la dosis, como las directrices locales para el tratamiento de la diabetes. En el estudio clínico de fase III se recomendó la administración de metformina con la siguiente orientación: Se debe iniciar la administración de metformina en dosis de 500 mg una vez al día. Según la tolerabilidad, dicha dosis se podrá aumentar a 500 mg dos veces al día y luego a 500 mg con el desayuno y 1000 mg con la cena, con un aumento adicional a 1000 mg dos veces al día si fuera necesario (véase el apartado ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES). ³ Como se recomendó en el estudio clínico de fase III, se puede usar insulina durante 1-2 días hasta la resolución de la hiperglucemia. Sin embargo, puede que esto no sea necesario en la mayoría de los casos de hiperglucemia causados por el alpelisib, dada la corta vida media del alpelisib y la previsible normalización de la concentración de glucosa tras la interrupción de Piqray.	

Erupción

Al iniciar el tratamiento con Piqray cabe la posibilidad de administrar antihistamínicos orales con fines profilácticos [la filial considerará la pertinencia de incluir esta recomendación]. La severidad de la erupción determinará si hay que interrumpir temporalmente la administración, reducir la dosis o suspender de forma definitiva el tratamiento con Piqray, tal como se describe en la Tabla 3.

Acta No. 09 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Tabla 3 **Modificación de la dosis y manejo en caso de erupción¹**

Grado de severidad de la erupción	Recomendación
Todos los grados	Siempre se debe pensar en la posibilidad de interconsulta con un dermatólogo.
Grado 1 (<10% de la superficie corporal (SC) con toxicidad cutánea activa)	No es necesario ajustar la dosis de Piqray. Iniciar un tratamiento tópico con corticoesteroides. Pensar en la posibilidad de añadir un tratamiento antihistamínico oral para aliviar los síntomas.
Grado 2 (10-30% de la SC con toxicidad cutánea activa)	No es necesario ajustar la dosis de Piqray. Iniciar o intensificar el tratamiento corticoesteroides tópicos y antihistamínicos orales. Sopesar las ventajas de un tratamiento con dosis bajas de corticoesteroides orales.
Grado 3 (p. ej., erupción severa que no responde al tratamiento médico).	Interrumpir la administración de Piqray hasta que la erupción sea de grado ≤1.

Acta No. 09 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Grado de severidad de la erupción	Recomendación
(>30% de la SC con toxicidad cutánea activa)	Iniciar o intensificar el tratamiento con corticoesteroides tópicos u orales y antihistamínicos orales. Una vez que la erupción mejore a grado ≤ 1 , reanudar la administración de Piqray en el mismo nivel de dosis tras la primera manifestación de erupción, y en el nivel de dosis inmediato inferior si es la segunda manifestación de erupción.
Grado 4 (p. ej., dermatosis severas de tipo ampolloso, vesicante o exfoliativo). (cualquier % de SC asociado a sobreinfección extensa, con indicación de antibióticos intravenosos; consecuencias potencialmente mortales)	Suspender permanentemente la administración de Piqray.

¹ Clasificación según la versión 5.0 de los CTCAE.

Acta No. 09 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Otras reacciones adversas

Tabla 4 **Modificación de la dosis y manejo en caso de otras reacciones adversas (excepto hiperglucemia y erupción)¹**

Grado de severidad de la reacción adversa	Recomendación
Grado 1 o 2	No es necesario ajustar la dosis de Piqray. Iniciar el tratamiento médico que corresponda y mantener a la paciente bajo observación según esté clínicamente indicado. ^{2,3}
Grado 3	Interrumpir la administración de Piqray hasta que haya una mejoría a grado ≤ 1 , y luego reanudar la administración en el nivel de dosis inmediato inferior. ²
Grado 4	Suspender de forma permanente la administración de Piqray. ³
¹ Clasificación según la versión 5.0 de los CTCAE.	
² Para pancreatitis de grado 2 y 3, interrumpir la administración de Piqray hasta la recuperación a grado ≤ 1 y reanudar la administración en el nivel de dosis inmediatamente inferior. Se permite solamente una reducción de la dosis. Si la toxicidad reaparece, suspender de forma definitiva el tratamiento con Piqray.	
Grado de severidad de la reacción adversa	Recomendación
³ Para diarrea de grado 2, interrumpir la administración de Piqray hasta que el grado sea ≤ 1 y reanudarla en el mismo nivel de dosis. Para diarrea de grado 4, interrumpir la administración de Piqray hasta que el grado sea ≤ 1 y reanudarla en el nivel de dosis inmediatamente inferior.	

Consulte la información completa para la prescripción del fulvestrant, donde figuran directrices para modificar la dosis en caso de toxicidad y otros datos de interés sobre la seguridad del producto.

Poblaciones especiales

Disfunción renal Según el análisis farmacocinético poblacional, no es necesario ajustar la dosis en pacientes con disfunción renal leve o moderada. Se recomienda precaución en pacientes con disfunción renal severa, dada la falta de experiencia de uso de Piqray en esta población.

Acta No. 09 de 2019 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La salud
es de todos

Minsalud

Disfunción hepática

Según los resultados de un estudio de disfunción hepática en sujetos no oncológicos con disfunción hepática, no es preciso ajustar la dosis en pacientes con disfunción hepática leve, moderada o severa (clase A, B o C de Child-Pugh, respectivamente). Consulte la información completa para la prescripción del fulvestrant para modificar la dosis en caso de disfunción hepática.

Pacientes pediátricos (menores de 18 años)

No se ha establecido la seguridad ni la eficacia de Piqray en pacientes pediátricos.

Pacientes geriátricos (mayores de 65 años)

No es preciso ajustar la posología en pacientes mayores de 65 años.

Modo de administración

Los comprimidos de Piqray deben ingerirse enteros (sin masticar, triturar ni partir antes de su ingestión). Los comprimidos rotos, agrietados o alterados de algún otro modo no deben ingerirse.

Condición de venta:

Venta bajo 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
- Protección de datos de la información no divulgada bajo el decreto 2085 de 2002
- Inserto Ref No. N/A del 21 de noviembre de 2018
- Declaración sucinta Ref No. N/A del 21 de noviembre de 2018

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

Acta No. 09 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La salud
es de todos

Minsalud

3.1.1.3. ALUNBRIG®

Expediente : 20156432
Radicado : 20181264326 / 20191073085
Fecha : 17/04/2019
Interesado : Takeda S.A.S

Composición:

Cada tableta recubierta contiene 30mg de Brigatinib
Cada tableta recubierta contiene 90mg de Brigatinib
Cada tableta recubierta contiene 180mg de Brigatinib

Forma farmacéutica: Tableta recubierta

Indicaciones:

CPCNP Avanzado positivo para ALK - sin tratamiento anterior dirigido a ALK: Brigatinib está indicado para el tratamiento de pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas (CPCNP) avanzado positivo para cinasa del linfoma anaplásico (ALK).

CPCNP ALK positivo avanzado o metastásico previamente tratado con Crizotinib: Brigatinib está indicado para el tratamiento de pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas (CPCNP) avanzado positivo para cinasa del linfoma anaplásico (ALK) previamente tratados con crizotinib.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al principio activo a alguno de los excipientes.

Precauciones y advertencias:

Reacciones adversas pulmonares

En pacientes tratados con Brigatinib pueden ocurrir reacciones adversas pulmonares graves, potencialmente mortales y fatales, incluidas aquellas con características compatibles con la EPI/neumonitis. La mayoría de las reacciones adversas pulmonares se observaron dentro de los primeros 7 días de tratamiento. Las reacciones adversas pulmonares de grado 1-2 se resolvieron con la interrupción del tratamiento o la modificación de la dosis. El aumento de la edad y el intervalo más corto (menos de 7 días) entre la última dosis de crizotinib y la primera dosis de Brigatinib se asociaron de modo independiente con una mayor tasa de estas reacciones adversas pulmonares. Estos factores deben considerarse al iniciar el

Acta No. 09 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



tratamiento con Brigatinib. Algunos pacientes presentaron neumonitis más tarde en el tratamiento con Brigatinib.

Se debe vigilar a los pacientes en relación con síntomas respiratorios nuevos o que empeoran (por ejemplo, disnea, tos, etc.), especialmente en la primera semana de tratamiento. La evidencia de neumonitis en cualquier paciente con empeoramiento de los síntomas respiratorios debe investigarse con prontitud. Si se sospecha neumonitis, se debe suspender Brigatinib y se debe evaluar el paciente por otras causas de síntomas (por ejemplo, embolia pulmonar, progresión tumoral y neumonía infecciosa) y se debe modificar la dosis en consecuencia.

Hipertensión

La hipertensión ha ocurrido en pacientes tratados con Brigatinib. La presión arterial debe controlarse regularmente durante el tratamiento con Brigatinib. La hipertensión debe tratarse de acuerdo con las directrices estándar para controlar la presión arterial. La frecuencia cardíaca debe controlarse con más frecuencia en los pacientes si no se puede evitar el uso concomitante de un medicamento que se sabe que causa bradicardia. Para la hipertensión grave ($\geq$ Grado 3), Brigatinib se debe retener hasta que la hipertensión se haya recuperado al Grado 1 o al valor basal. La dosis debe modificarse en consecuencia.

Bradicardia

La bradicardia ha ocurrido en pacientes tratados con Brigatinib. Se debe tener precaución al administrar Brigatinib en combinación con otros agentes que causan bradicardia. La frecuencia cardíaca y la presión arterial deben controlarse regularmente.

Si ocurre bradicardia sintomática, se debe suspender el tratamiento con Brigatinib y se deben evaluar los medicamentos concomitantes que causan bradicardia. Tras la recuperación, la dosis debe modificarse en consecuencia. En caso de bradicardia potencialmente mortal, si no se identifica una medicación concomitante contribuyente o en caso de recurrencia, se debe suspender el tratamiento con Brigatinib.

Disturbio visual

Se han presentado reacciones adversas por disturbios visuales en pacientes tratados con Brigatinib. Se debe aconsejar a los pacientes que informen cualquier síntoma visual. Para los síntomas visuales nuevos o que empeoran, se debe considerar una evaluación oftalmológica y una reducción de la dosis.

Acta No. 09 de 2019 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Elevación de Creatina Fosfoquinasa

Se han presentado aumentos de CPK en pacientes tratados con Brigatinib. Se debe recomendar a los pacientes que informen sobre cualquier dolor muscular, sensibilidad o debilidad inexplicables.

Los niveles de CPK deben controlarse regularmente durante el tratamiento con Brigatinib. Basado en la gravedad de la elevación de CPK, se debe suspender el tratamiento con Brigatinib y modificarse la dosis en consecuencia.

Elevación de la enzima pancreática

Se han presentado elevaciones de amilasa y lipasa en pacientes tratados con Brigatinib. La lipasa y amilasa deben controlarse regularmente durante el tratamiento con Brigatinib. Basado en la gravedad de las anomalías de laboratorio, se debe suspender el tratamiento con Brigatinib y modificarse la dosis en consecuencia.

Hiperglucemia

Se han presentado elevaciones de glucosa sérica en pacientes tratados con Brigatinib. La glucosa sérica en ayunas debe evaluarse antes del inicio de Brigatinib y controlarse periódicamente a partir de entonces. Los medicamentos antihiper glucémicos deben iniciarse u optimizarse según sea necesario.

Si no se puede lograr un control adecuado de la hiper glucemia con un manejo médico óptimo, se debe suspender Brigatinib hasta que se logre un control adecuado de la hiper glucemia; tras la recuperación, se puede considerar la reducción de la dosis de Brigatinib o puede suspenderse de modo permanente.

Toxicidad embrionfetal

Basándose en su mecanismo de acción y los hallazgos en animales, Brigatinib puede causar daño fetal cuando se administra a mujeres embarazadas. No hay datos clínicos sobre el uso de Brigatinib en mujeres embarazadas.

Awise a las mujeres embarazadas sobre el riesgo potencial al feto. Aconseje a las mujeres con potencial reproductivo usar un anticonceptivo no hormonal efectivo durante el tratamiento con Brigatinib y durante al menos 4 meses después de la dosis final. Aconseje a los hombres con parejas femeninas con potencial reproductivo para que utilicen anticonceptivos eficaces durante el tratamiento y durante al menos 3 meses después de la última dosis de Brigatinib.

Acta No. 09 de 2019 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Reacciones adversas:

Ensayos clínicos

Las reacciones adversas descritas en esta sección se identificaron a partir de tres ensayos clínicos:

- Estudio 301 (ALTA 1L): un ensayo aleatorizado, multicéntrico, abierto en pacientes con CPCNP avanzado ALK positivo que no habían recibido previamente una terapia dirigida a ALK. Los pacientes se aleatorizaron en una proporción de 1:1 para recibir Brigatinib 180 mg una vez al día con una fase inicial de 7 días a 90 mg una vez al día (n=137) o crizotinib 250 mg por vía oral dos veces al día (n=138).
- Estudio 201 (ALTA): un ensayo aleatorizado, multicéntrico, abierto en pacientes tratados con Brigatinib con ALK + CPCNP que previamente progresó con crizotinib. Los pacientes se aleatorizaron en una proporción de 1:1 para recibir Brigatinib, ya sea 90 mg una vez al día de forma continua (régimen de 90 mg, n = 112) o 180 mg una vez al día con una fase inicial de 7 días a 90 mg una vez al día (régimen de 180 mg, n = 110).
- Estudio 101: un ensayo abierto, multicéntrico de aumento/expansión de dosis de fase 1/2 en pacientes con tumores malignos avanzados.

Las reacciones adversas más frecuentes informadas en pacientes ($\geq 25\%$) tratados con Brigatinib en el régimen de 180 mg fueron aumento de AST (65,7%), aumento de CPK (63%), hiperglucemia (55,1%), hiperinsulinemia (50%), aumento de lipasa (49,3%), diarrea (47,8%), aumento de ALT (45,6%), aumento de amilasa (44,2%), anemia (42%), náuseas (38%), fatiga (37,2%), aumento de fosfatasa alcalina (36,5%), aumento de APTT (35,5%), disminución del recuento de linfocitos (35%), hipofosfatemia (33,9%), tos (32,8%), erupción cutánea (32,1%), cefalea (29,9%), mialgia (29,2%), disnea (25,5%) y vómitos (25,2%).

Las reacciones adversas serias más frecuentes informadas en el 2% o más de los pacientes en el régimen de 180 mg, además de los eventos relacionados con la progresión de la neoplasia, incluyeron neumonía (6,2%), neumonitis (5,1%) y disnea (2,9%).

Los eventos adversos emergentes del tratamiento (EAET) que llevaron a la interrupción de Brigatinib ocurrieron en el 11,7% de los pacientes que recibieron el régimen de 180 mg. Los EAET más frecuentes (que ocurrieron en ≥ 2 pacientes que recibieron el régimen de 180 mg), aparte de los eventos relacionados con la

Acta No. 09 de 2019 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



progresión de la neoplasia que llevaron a la interrupción de Brigatinib, fueron neumonitis 3,3% y neumonía 1,5%.

Los EAETs que llevaron a la reducción de la dosis ocurrieron en el 28,1% de los pacientes que recibieron el régimen de 180 mg. Los EAETs que llevaron a una reducción de la dosis los que ocurrieron en $\geq 2\%$ de los pacientes que recibieron el régimen de 180 mg fueron aumento de CPK en sangre 7,7%, aumento de lipasa 3,6%, erupción cutánea 2,9% y amilasa 2,2%.

Las reacciones adversas notificadas en la Tabla 3 se enumeran por clasificación por órganos y sistemas, término preferente y frecuencia. La siguiente convención se utiliza para clasificar la frecuencia de una reacción adversa a un medicamento (RAM) y se basa en las directrices del Consejo de Organizaciones Internacionales de las Ciencias Médicas (CIOMS): muy frecuente ($\geq 1/10$); frecuente ($\geq 1/100$ a $<1/10$); poco frecuente ($\geq 1/1,000$ a $<1/100$); raro ($\geq 1/10,000$ a $<1/1,000$); muy raro ($<1/10,000$); desconocido (no puede estimarse desde los datos disponibles).

Tabla 3: Reacciones adversas notificadas en pacientes tratados con Brigatinib (según los Criterios de Terminología Común para Eventos Adversos (CTCAE) versión 4.0) en el régimen de 180 mg (N = 274)

Clasificación por órganos y sistemas	Categoría de frecuencia	Reacciones adversas* todos los grados	Reacciones adversas grado 3-4
Infecciones e infestaciones	Muy Frecuente	Neumonía [†] , ^{###} (14%)	
	Frecuente	Infección del tracto respiratorio superior (9,9%)	Neumonía [†] (4.7%)
Trastornos linfáticos y de la sangre	Muy Frecuente	Anemia (42%) Aumento de APTT (36%) Recuento de linfocitos disminuido. (35%) Recuento de leucocitos disminuido (14%) Recuento de neutrófilos disminuido (10%).	Recuento de linfocitos disminuido (12%)
	Frecuente	Recuento de plaquetas disminuido (8%).	Aumento de APTT (2,2%) Anemia (1,5%)
	Poco Frecuente		Recuento de neutrófilos disminuido (0.7%)
	Muy	Hiperglucemia (55%)	

Acta No. 09 de 2019 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Frecuente	Hiperinsulinemia ‡(50%) Hipofosfatemia (34%) Hipomagnesemia (21%) Hiponatremia (19%) Hipercalcemia (18%) Hipopotasemia (17%) Disminución del apetito (16%)	
	Frecuente		Hipofosfatemia (5,8%) Hiperglucemia (6,6%) Hiponatremia (2,9%) Disminución del apetito (1,1%)
	Poco Frecuente		Hipopotasemia (0.7%)
Trastornos psiquiátricos	Frecuente	Insomnio (8,4%)	

Las RAM incluidas como términos preferentes se basan en MedDRA versión 20.0.

Fecha límite de la base de datos: Estudio 101 - 31 de mayo de 2016, Estudio 201 - 29 de septiembre de 2017, Estudio 301 - 19 de febrero de 2018

APTT aumentó la frecuencia basado en los Estudios 101 y 201

CPK aumentó la frecuencia en base a los Estudios 201 y 301

* Las frecuencias para los términos de RAM asociados a los cambios de laboratorio de química y hematología se determinaron con base en la frecuencia de los cambios de laboratorio anormales desde la línea de base.

† Incluye neumonía atípica, neumonía, neumonía por aspiración, infección del tracto respiratorio inferior, infección viral del tracto respiratorio, infección pulmonar, neumonía criptocócica

‡Grado no aplicable

§ Incluye dolor de cabeza, dolor de cabeza sinusal, malestar en la cabeza, migraña, dolor de cabeza por tensión

Incluye parestesia, neuropatía sensorial periférica, disestesia, hiperestesia, hipoestesia, neuralgia, neuropatía periférica, neurotoxicidad, neuropatía motora periférica, polineuropatía

**Incluye percepción visual de la profundidad alterada, catarata, ceguera al color adquirida, diplopía, glaucoma, aumento de la presión intraocular, edema macular, fotofobia, fotopsia, edema retiniano, visión borrosa, reducción de la agudeza visual, defecto del campo visual, deterioro visual, desprendimiento del vítreo, flotadores vítreos, amaurosis fugax

†† Incluye taquicardia sinusal, taquicardia

‡‡Incluye bradicardia, bradicardia sinusal.

§§Incluye disnea, disnea de esfuerzo.

##Incluye enfermedad pulmonar intersticial, neumonitis.

*** Incluye diarrea

††† Incluye malestar abdominal, distensión abdominal, dolor abdominal, dolor abdominal inferior, dolor abdominal superior, malestar epigástrico

‡‡‡Incluye estomatitis aftosa, estomatitis, úlcera aftosa, ulceración de la boca, ampollas en la mucosa oral

§§§ Incluye dermatitis acneiforme, eritema, erupción exfoliativa, erupción, erupción eritematosa,

Acta No. 09 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



erupción macular, erupción maculopapular, erupción papular, erupción prurítica, erupción pustulosa, dermatitis, dermatitis alérgica, eritema generalizado, erupción folicular, urticaria, erupción por el medicamento, erupción cutánea tóxica

Incluye dolor musculoesquelético, mialgia, espasmos musculares, tensión muscular, contracciones musculares, molestias musculoesqueléticas

****Incluye astenia, fatiga.

†††† Incluye edema de párpado, edema facial, edema periférico, edema periorbital, cara inflamada, edema generalizado, hinchazón periférica

‡‡‡‡ Incluye eventos fatales

Reacciones adversas pulmonares

En ALTA 1L, el 2,9% de los pacientes presentaron reacciones adversas pulmonares de cualquier grado de EPI/neumonitis al inicio del tratamiento (en 8 días), con reacciones adversas pulmonares de grado 3-4 en el 2,9% de los pacientes. No hubo reacciones adversas pulmonares fatales. Además, el 0,7% de los pacientes presentaron neumonitis más tarde en el tratamiento.

En ALTA, se presentaron reacciones adversas pulmonares de cualquier grado, incluidas la EPI/neumonitis, neumonía y disnea, al inicio del tratamiento (dentro de los 9 días, mediana de inicio: 2 días) en el 6,4% de los pacientes; 2,7% de los pacientes presentaron reacciones adversas pulmonares de Grado 3-4 y 1 paciente (0,5%) tuvo neumonía mortal. Tras las reacciones adversas pulmonares de grado 1-2, se interrumpió el tratamiento con Brigatinib y luego se reinició o se redujo la dosis. Además, el 2,3% de los pacientes presentaron neumonitis más adelante en el tratamiento, con 2 pacientes con neumonitis de grado 3.

Hipertensión

Se reportó hipertensión en el 25% de los pacientes tratados con Brigatinib en el régimen de 180 mg y el 10% tenía hipertensión de Grado 3. La reducción de la dosis para la hipertensión ocurrió en el 1,1% de los pacientes en el régimen de 180 mg.

Bradicardia

Se reportó bradicardia en el 6,6% de los pacientes tratados con Brigatinib en el régimen de 180 mg. Se reportaron frecuencias cardíacas de menos de 50 latidos por minuto (lpm) en el 7,7% de los pacientes con el régimen de 180 mg.

Disturbio visual

Se reportaron reacciones adversas de disturbio visual en el 14% de los pacientes tratados con Brigatinib en el régimen de 180 mg. De estos, se informaron tres reacciones adversas de grado 3 (1,1%), incluidos edema macular (1) y catarata (2).



La reducción de la dosis para el disturbio visual ocurrió en dos pacientes (0,7%) en el régimen de 180 mg.

Elevación de fosfoquinasa de creatina (CPK)

En ALTA 1L y ALTA, se informaron aumentos de la creatina fosfocinasa (CPK) en el 63% de los pacientes tratados con Brigatinib en el régimen de 180 mg. La incidencia de las elevaciones de CPK de grado 3-4 fue del 13,8%. La mediana de tiempo hasta el inicio para las elevaciones de CPK fue de 27 días. La reducción de la dosis para la elevación de CPK ocurrió en el 7,7% de los pacientes en el régimen de 180 mg.

Elevaciones de las enzimas pancreáticas

Se informaron elevaciones de amilasa y lipasa en el 44% y el 49% de los pacientes tratados con Brigatinib, respectivamente, en el régimen de 180 mg. Para las elevaciones a los grados 3 - 4, las incidencias de amilasa y lipasa fueron del 7,3% y 13%, respectivamente. La mediana de tiempo hasta el inicio para las elevaciones de amilasa y lipasa fue de 15 días y 28 días, respectivamente.

La reducción de la dosis para la elevación de lipasa y amilasa ocurrió en el 3,6% y en el 2,2% de los pacientes, respectivamente, en el régimen de 180 mg.

Hiperglucemia

El cincuenta y cinco por ciento de los pacientes presentaron hiperglucemia. Hiperglucemia de grado 3 ocurrió en 6,6% de los pacientes.

Ningún paciente tuvo reducciones de dosis debido a la hiperglucemia.

Poscomercialización

No aplica

Interacciones:

Agentes que pueden aumentar las concentraciones de Brigatinib en plasma

Inhibidores de CYP3A



El uso concomitante de inhibidores potentes de CYP3A con Brigatinib, incluidos, entre otros, ciertos antivirales (por ejemplo, indinavir, nelfinavir, ritonavir, saquinavir), antibióticos macrólidos (por ejemplo, claritromicina, telitromicina, tricina de dominicina), antifúngicos (por ejemplo, cetoconazol, voriconazol) y nefazodona deben evitarse. Si no se puede evitar el uso concomitante de inhibidores fuertes de CYP3A, la dosis de Brigatinib se debe reducir en aproximadamente un 50% (es decir, de 180 mg a 90 mg, o de 90 mg a 60 mg). Después de suspender un inhibidor fuerte de CYP3A, se debe reanudar el Brigatinib a la dosis que se toleró antes del inicio del inhibidor fuerte de CYP3A.

No se requiere un ajuste de dosis para Brigatinib en combinación con inhibidores moderados de CYP3A (por ejemplo, diltiazem y verapamil). Los pacientes deben vigilarse estrechamente cuando Brigatinib se administra conjuntamente con inhibidores moderados de CYP3A.

La toronja o el jugo de toronja también pueden aumentar las concentraciones plasmáticas de Brigatinib y deben evitarse.

Inhibidores de CYP2C8

No se requiere ajuste de dosis para Brigatinib durante la administración conjunta con inhibidores potentes de CYP2C8.

Inhibidores de P-gp y BCRP

No se requiere ajuste de dosis para Brigatinib durante la administración conjunta con inhibidores de P-gp y de BCRP.

Agentes que pueden disminuir las concentraciones de Brigatinib en plasma

Inductores de CYP3A

Se debe evitar el uso concomitante de inductores potentes del CYP3A con Brigatinib, incluidos, entre otros, rifampicina, carbamazepina, fenitoína, rifabutina, fenobarbital y hierba de San Juan.

Se debe evitar el uso concomitante de inductores moderados de CYP3A con Brigatinib, incluidos, entre otros, efavirenz, modafinil, bosentan, etravirina y nafcillina.

Agentes que pueden tener sus concentraciones de plasma alteradas por Brigatinib

Sustratos de CYP3A

Acta No. 09 de 2019 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Brigatinib puede reducir las concentraciones plasmáticas de medicamentos coadministrados que son predominantemente metabolizados por CYP3A.

Brigatinib también puede inducir otras enzimas y transportadores (por ejemplo, CYP2C, P-gp) a través de los mismos mecanismos responsables de la inducción de CYP3A (por ejemplo, activación del receptor X de pregnano).

Sustratos transportadores

Brigatinib es un inhibidor de P-gp, BCRP, OCT1, MATE1 y MATE2K in vitro.

La administración conjunta de Brigatinib con sustratos de P-gp (por ejemplo, digoxina, dabigatrán, colchicina, pravastatina), BCRP (por ejemplo, metotrexato, rosuvastatina, sulfasalazina), OCT1, MATE1K y MATE2K puede aumentar sus concentraciones plasmáticas.

Vía de administración:

Oral

Dosificación y Grupo etario:

Pruebas para ALK

Es necesario un ensayo de ALK validado para la selección de pacientes con CPCNP ALK positivo. El estado CPCNP ALK positivo se debe establecer antes del inicio del tratamiento con Brigatinib.

Dosificación

La dosis inicial recomendada de Brigatinib es de 90 mg una vez al día durante los primeros 7 días, luego de 180 mg una vez al día.

El tratamiento debe continuar mientras se observe beneficio clínico. ^[9]

Si se olvida una dosis de Brigatinib o si ocurren vómitos después de administrar una dosis, no debe administrarse una dosis adicional y la siguiente dosis de Brigatinib debe administrarse a la hora programada. ^[10]



Ajustes de la dosis ^[11]

Se puede requerir la interrupción de la dosificación y/o la reducción de la dosis en función de la seguridad y la tolerabilidad individual.

Los niveles de reducción de la dosis de Brigatinib se resumen en la Tabla 1.

Tabla 1: Niveles recomendados de reducción de dosis de Brigatinib

Dosis	Niveles de Reducción de la dosis		
	Primera	Segunda	Tercera
90 mg una vez al día (primeros 7 días)	Reducir a 60 mg una vez al día.	Suspender permanentemente	NA*
180 mg una vez al día	Reducir a 120 mg una vez al día.	Reducir a 90 mg una vez al día.	Reducir a 60 mg una vez al día.

*No aplica

Suspender de forma permanente Brigatinib si el paciente no puede tolerar la dosis de 60 mg una vez al día. Si se interrumpe Brigatinib durante 14 días o más por razones distintas a las reacciones adversas, el tratamiento debe reanudarse a 90 mg una vez al día durante 7 días antes de aumentar la dosis previamente tolerada.

Las recomendaciones para la modificación de la dosis de Brigatinib para el tratamiento de reacciones adversas se resumen en la Tabla 2.

Tabla 2: Modificaciones de dosis recomendadas de Brigatinib para reacciones adversas

Reacción adversa	Severidad*	Modificación de la dosis
Enfermedad Pulmonar Intersticial (EPI)/Neumonitis	Grado 1	• Si se presentan nuevos síntomas pulmonares durante los primeros 7 días de tratamiento, Brigatinib se debe retener hasta que se recupere el valor basal y luego reanudarse a la misma dosis y no aumentar a 180 mg si se sospecha una EPI/neumonitis. • Si aparecen nuevos síntomas pulmonares después de los primeros 7 días de tratamiento, se debe suspender Brigatinib hasta que se recupere el valor

Acta No. 09 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



		basal y luego se reanuda a la misma dosis. • Si la EPI/neumonitis reaparece, Brigatinib debe suspenderse permanentemente.
	Grado 2	• Si se presentan nuevos síntomas pulmonares durante los primeros 7 días de tratamiento, Brigatinib se debe retener hasta la recuperación al inicio del estudio. El Brigatinib debe reanudarse en la siguiente dosis más baja (Tabla 1) y no aumentar la dosis si se sospecha una EPI/neumonitis. • Si se presentan nuevos síntomas pulmonares después de los primeros 7 días de tratamiento, se debe suspender Brigatinib hasta la recuperación al inicio del estudio. Si se sospecha una EPI/neumonitis, se debe reanudar Brigatinib con la siguiente dosis más baja (Tabla 1); de lo contrario, se debe reanudar en la misma dosis. • Si la EPI/neumonitis reaparece, Brigatinib debe suspenderse permanentemente.
	Grado 3 o 4	• Brigatinib debe interrumpirse permanentemente.
Hipertensión	Hipertensión de grado 3 (PAS $\geq$ 160 mmHg o PAD $\geq$ 100 mmHg, intervención médica indicada, más de un medicamento antihipertensivo o terapia más intensiva que la indicada anteriormente)	• Brigatinib debe ser retenido hasta que la hipertensión se haya recuperado a un grado $\leq$ 1 (PAS $<$140 mmHg y PAD $<$90 mmHg) y luego reanudarse a la misma dosis. • Si la hipertensión de grado 3 se repite, Brigatinib debe retenerse hasta que la hipertensión se haya recuperado a grado $\leq$ 1 y luego reanudarse al siguiente nivel de dosis más bajo según la Tabla 1 o suspenderse permanentemente.
	Grado 4 hipertensión (Consecuencias que amenazan la vida, intervención indicada urgente)	• Brigatinib debe retenerse hasta que la hipertensión se haya recuperado a un Grado $\leq$ 1 (PAS $<$140 mmHg y PAD $<$90 mmHg), luego reanudarse al siguiente nivel de dosis más bajo por Tabla 1 o se discontinuará de forma permanente. • Si la hipertensión de grado 4 se repite, Brigatinib debe suspenderse permanentemente.
Bradicardia (frecuencia cardíaca inferior a 60 lpm)	Bradicardia sintomática	• Brigatinib se debe retener hasta que se recupere a una bradicardia asintomática o a una frecuencia cardíaca en reposo de 60 lpm o más.
		• Si se identifica y suspende un medicamento concomitante que se sabe que causa bradicardia, o si se ajusta su dosis, se debe reanudar Brigatinib en

Acta No. 09 de 2019 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



		la misma dosis después de la recuperación a bradicardia asintomática o a una frecuencia cardíaca en reposo de 60 lpm o más. • Si se identifican medicamentos no concomitantes conocidos que causen la bradicardia, o si los medicamentos concomitantes no se suspenden o modifican la dosis, se debe reanudar Brigatinib al siguiente nivel de dosis más bajo según la Tabla 1 al recuperarse la bradicardia asintomática o a una frecuencia cardíaca en reposo de 60 lpm o más.
	Bradicardia con consecuencias potencialmente mortales, intervención urgente indicada	• Si se identifica y se suspende un medicamento concomitante contribuyente, o se ajusta su dosis, se debe reanudar Brigatinib al siguiente nivel de dosis más bajo según la Tabla 1 al recuperarse la bradicardia asintomática o a una frecuencia cardíaca en reposo de 60 lpm o más, con monitoreo frecuente según lo indicado clínicamente. • Brigatinib debe suspenderse permanentemente si no se identifica un medicamento concomitante contribuyente. • Brigatinib debe suspenderse permanentemente en caso de recurrencia.
Elevación de la creatina fosfocinasa (CPK)	Elevación de CPK de Grado 3 ($>5,0 \times \text{LSN}$)	• Brigatinib debe retenerse hasta recuperación a Grado ≤ 1 ($\leq 2,5 \times \text{LSN}$) o al valor basal, y luego reanudarse a la misma dosis. • Si la elevación de CPK de grado 3 se repite, Brigatinib debe retenerse hasta recuperación a grado ≤ 1 ($\leq 2,5 \times \text{LSN}$) o al valor basal, luego reanudarse al siguiente nivel de dosis más bajo según la Tabla 1.
	Elevación de CPK de Grado 4 ($> 10,0 \times \text{LSN}$)	• Brigatinib debe retenerse hasta recuperación a Grado ≤ 1 ($\leq 2,5 \times \text{LSN}$) o al valor basal, y luego reanudarse en el siguiente nivel de dosis más bajo según la Tabla 1.
Elevación de lipasa o amilasa	Elevación de lipasa o amilasa de Grado 3 ($> 2,0 \times \text{LSN}$)	• Brigatinib debe retenerse hasta recuperación a Grado ≤ 1 ($\leq 1,5 \times \text{LSN}$) o al valor basal, y luego reanudarse a la misma dosis. • Si la elevación de lipasa y amilasa de grado 3 ocurre, Brigatinib debe retenerse hasta que se recupere a Grado ≤ 1 ($\leq 1,5 \times \text{LSN}$) o al valor basal, luego reanudarse al siguiente nivel de dosis más bajo según la Tabla 1.
	Elevación de lipasa o amilasa de Grado 4 ($> 5,0 \times \text{LSN}$)	• Brigatinib debe retenerse hasta recuperación a Grado ≤ 1 ($\leq 1,5 \times \text{LSN}$), luego reanudarse al

Acta No. 09 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



		siguiente nivel de dosis más bajo según la Tabla 1.
Hiperglucemia	Para Grado 3 (mayor que 250 mg/dL o 13,9 mmol/L) o mayor	• Si no puede controlarse adecuadamente la hiperglucemia con un manejo médico óptimo, Brigatinib debe retenerse hasta que se logre un control hiperglucémico adecuado. Tras la recuperación, Brigatinib puede reanudarse con la siguiente dosis más baja según la Tabla 1 o suspenderse de forma permanente.
Disturbio visual	Grado 2 o 3	• Brigatinib debe retenerse hasta la recuperación al Grado 1 o al valor basal, y luego reanudarse en el siguiente nivel de dosis más bajo según la Tabla 1.
	Grado 4	• Brigatinib debe suspenderse permanentemente.
Otras reacciones adversas	Grado 3	• Brigatinib debe retenerse hasta que se recupere al valor basal y luego reanudarse al mismo nivel de dosis. • Si el evento de Grado 3 se repite, Brigatinib debe retenerse hasta que se recupere al valor basal, luego reanudarse en el nivel de dosis más bajo según la Tabla 1 o suspenderse permanentemente.
	Grado 4	• Brigatinib debe retenerse hasta la recuperación al valor basal, y luego reanudarse en el siguiente nivel de dosis más bajo según la Tabla 1. • Si el evento de Grado 4 se repite, Brigatinib debe retenerse hasta que se recupere al valor basal, luego reanudarse en el siguiente nivel de dosis más bajo según la Tabla 1 o suspenderse de forma permanente.

* Calificación según los criterios de terminología común del Instituto Nacional del Cáncer para eventos adversos.

Versión 4.0 (NCI CTCAE v4).

PAS = presión arterial sistólica; PAD = presión arterial diastólica; lpm = latidos por minuto; CPK = creatina fosfocinasa; LSN = límite superior de la normalidad

Poblaciones de Pacientes Especiales

Pacientes de edad avanzada

Los datos limitados sobre la seguridad y la eficacia de Brigatinib en pacientes de 65 años o más sugieren que no se requiere un ajuste de la dosis para pacientes ancianos. No hay datos disponibles para pacientes mayores de 85 años de edad.

Acta No. 09 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Pacientes pediátricos

La seguridad y eficacia de Brigatinib en pacientes menores de 18 años no han sido establecidas. No hay datos disponibles.

Insuficiencia Renal

No se requiere un ajuste de la dosis de Brigatinib en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada (tasa de filtración glomerular estimada (eGFR) ≥ 30 ml/min/1,73 m²). Se recomienda una dosis inicial reducida de 60 mg una vez al día durante los primeros 7 días, luego 90 mg una vez al día para pacientes con insuficiencia renal grave (eGFR < 30 ml/min /1,73 m²).

Deterioro de la Función Hepática

No se requiere un ajuste de la dosis de Brigatinib para pacientes con insuficiencia hepática leve (Child-Pugh clase A) o insuficiencia hepática moderada (Child-Pugh clase B). Se recomienda una dosis inicial reducida de 60 mg una vez al día durante los primeros 7 días, luego 120 mg una vez al día para pacientes con insuficiencia hepática grave (Child-Pugh clase C).

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
- Protección de datos de la información no divulgada bajo el decreto 2085 de 2002
- Inserto allegado mediante radicado No. 20181264326
- Información para prescribir allegada mediante radicado No. 20181264326

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora considera que para la indicación “CPCNP Avanzado positivo para ALK - sin tratamiento anterior dirigido a ALK: Brigatinib está indicado para el tratamiento de pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas (CPCNP) avanzado positivo para cinasa del linfoma anaplásico (ALK).”, el interesado debe:

Acta No. 09 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- **Presentar datos del estudio fase III con mayor tiempo de seguimiento para establecer un balance riesgo beneficio con mayor información, que permita evaluar efectos sobre sobrevivida global y calidad de vida.**
- **Explicar como una mayor frecuencia de eventos adversos grado 3 y 4, 28.5% crizotinib vs 46.3% Brigatinib no tiene un impacto sobre la evaluación de la calidad de vida.**

Para la indicación: “CPCNP ALK positivo avanzado o metastásico previamente tratado con Crizotinib: Brigatinib está indicado para el tratamiento de pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas (CPCNP) avanzado positivo para cinasa del linfoma anaplásico (ALK) previamente tratados con crizotinib”, la Sala considera que el interesado debe justificar las razones por las cuales en el estudio fase II AP26113 no existe un brazo control o comparador que permita evaluar la eficacia y seguridad en esta indicación.

3.1.1.4. VERZENIO

Expediente : 20151785
Radicado : 20181197818 / 20191067714
Fecha : 10/04/2019
Interesado : Eli Lilly Interamérica Inc

Composición:

Cada tableta recubierta contiene 50mg Abemaciclib.
Cada tableta recubierta contiene 100mg Abemaciclib.
Cada tableta recubierta contiene 150mg Abemaciclib.
Cada tableta recubierta contiene 200mg Abemaciclib.

Forma farmacéutica: Tableta recubierta

Indicaciones:

Verzenio está indicado:

- En combinación con un inhibidor de aromatasa como tratamiento inicial de base endocrina, para el tratamiento de mujeres postmenopáusicas con cáncer de mama

Acta No. 09 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



avanzado o metastásico positivo para receptores hormonales (HR+) y negativo para el receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano (HER2–).

- En combinación con fulvestrant para el tratamiento de mujeres con cáncer de mama avanzado o metastásico positivo para receptores hormonales (HR+), negativo para el receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano (HER2–), con progresión de la enfermedad después de la terapia endocrina.

- Como monoterapia para el tratamiento de pacientes adultos con cáncer de mama avanzado o metastásico positivo para receptores hormonales (HR+), negativo para el receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano (HER2–), con progresión de la enfermedad después de la terapia endocrina y quimioterapia previa en el ámbito metastásico.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad grave al principio activo o a alguno de los excipientes.

Precauciones y advertencias:

Diarrea

Ocurrió diarrea en 81% de los pacientes que recibieron Verzenio más un inhibidor de aromatasa en MONARCH 3, en 86% de los pacientes que recibieron Verzenio más fulvestrant en MONARCH 2, y en 90% de los pacientes que recibieron Verzenio solo en MONARCH 1.

Ocurrió diarrea Grado 3 en 9% de los pacientes que recibieron Verzenio más un inhibidor de aromatasa en MONARCH 3, en 13% de los pacientes que recibieron Verzenio más fulvestrant en MONARCH 2, y en 20% de los pacientes que recibieron Verzenio solo en MONARCH 1. Se han asociado episodios de diarrea con deshidratación e infección.

La incidencia de diarrea fue mayor durante el primer mes de administración de Verzenio. En MONARCH 3, la mediana del tiempo transcurrido hasta la aparición del primer evento de diarrea fue de 8 días, y la mediana de la duración de la diarrea para los Grados 2 y 3 fue de 11 y 8 días, respectivamente. En MONARCH 2, la mediana del tiempo transcurrido hasta la aparición del primer evento de diarrea fue de 6 días, y la mediana de la duración de la diarrea para los Grados 2 y 3 fue de 9 y 6 días, respectivamente. En MONARCH 3, 19% de los pacientes con diarrea tuvieron que omitir una toma y 13% requirieron de reducción de la dosis. En MONARCH 2, 22% de

Acta No. 09 de 2019 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



los pacientes con diarrea tuvieron que omitir una toma y 22% requirieron una reducción de la dosis. El tiempo transcurrido entre el inicio y la resolución de la diarrea fue similar en MONARCH 3, MONARCH 2, y MONARCH 1.

Se debe indicar a los pacientes que al primer signo de evacuaciones sueltas deberán iniciar terapia antidiarreica, como loperamida, incrementar los líquidos orales y notificar a su profesional médico a fin de recibir instrucciones adicionales y un seguimiento apropiado. En el caso de diarrea Grado 3 o 4, o diarrea que requiera de hospitalización, se debe suspender Verzenio hasta que la toxicidad se resuelva a Grado ≤ 1 , y entonces reanudar la administración de Verzenio a la siguiente dosis más baja.

Neutropenia

Ocurrió neutropenia en 41% de los pacientes que recibieron Verzenio más un inhibidor de aromataasa en MONARCH 3, en 46% de los pacientes que recibieron Verzenio más fulvestrant en MONARCH 2, y en 37% de los pacientes que recibieron Verzenio solo en MONARCH 1. Ocurrió un descenso Grado ≥ 3 en el recuento de neutrófilos (con base en los hallazgos de laboratorio) en 22% de los pacientes que recibieron Verzenio más un inhibidor de aromataasa en MONARCH 3, en 32% de los pacientes que recibieron Verzenio más fulvestrant en MONARCH 2, y en 27% de los pacientes que recibieron Verzenio en MONARCH 1. En MONARCH 3, la mediana del tiempo transcurrido hasta el primer episodio de neutropenia Grado ≥ 3 fue de 33 días, y en MONARCH 2 y MONARCH 1 fue de 29 días. La mediana de duración de la neutropenia grado ≥ 3 en MONARCH 3 fue de 11 días, y de 15 días en MONARCH 2 y MONARCH 1.

Vigile los recuentos sanguíneos completos antes del comienzo de la terapia con Verzenio, cada dos semanas durante los primeros dos meses, mensualmente durante los siguientes dos meses, y cuando estén clínicamente indicadas. Se recomienda interrumpir la administración, reducir la dosis o demorar el inicio de los ciclos de tratamiento en los pacientes que desarrollan neutropenia Grado 3 o 4.

Se ha reportado neutropenia febril en $<1\%$ de los pacientes expuestos a Verzenio en los estudios MONARCH. Se observaron dos muertes debido a sepsis neutropénica en MONARCH 2. Se debe informar a los pacientes que reporten de inmediato cualquier episodio de fiebre a su médico.

Hepatotoxicidad

Acta No. 09 de 2019 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



En MONARCH 3 se reportaron incrementos de Grado ≥ 3 en ALT (6% versus 2%) y AST (3% versus 1%) en los brazos de Verzenio y de placebo, respectivamente. En MONARCH 2 se reportaron incrementos de Grado ≥ 3 en ALT (4% versus 2%) y AST (2% versus 3%) en los brazos de Verzenio y de placebo, respectivamente.

En MONARCH 3, en el caso de los pacientes que recibieron Verzenio más un inhibidor de aromatasa con incremento de Grado ≥ 3 en ALT, la mediana del tiempo transcurrido para su inicio fue de 61 días, y la mediana del tiempo transcurrido hasta su resolución a un Grado < 3 fue de 14 días. En MONARCH 2, en el caso de los pacientes que recibieron Verzenio más fulvestrant con incremento de Grado ≥ 3 en ALT, la mediana del tiempo transcurrido para su inicio fue de 57 días, y la mediana del tiempo transcurrido hasta su resolución a un Grado < 3 fue de 14 días. En MONARCH 3, en el caso de los pacientes que recibieron Verzenio más un inhibidor de aromatasa con incremento de Grado ≥ 3 en AST, la mediana del tiempo transcurrido para su inicio fue de 71 días, y la mediana del tiempo transcurrido hasta su resolución fue de 15 días. En MONARCH 2, en el caso de los pacientes que recibieron Verzenio más fulvestrant con incremento de Grado ≥ 3 en AST, la mediana del tiempo transcurrido para su inicio fue de 185 días, y la mediana del tiempo transcurrido hasta su resolución fue de 13 días.

Vigile las pruebas de función hepática (PFH) antes del comienzo de la terapia con Verzenio, cada dos semanas durante los primeros dos meses, mensualmente durante los dos meses siguientes, y cuando esté clínicamente indicado. Se recomienda interrumpir la administración, reducir la dosis, suspender la administración o demorar el comienzo de los ciclos terapéuticos en los pacientes que desarrollen elevación de las transaminasas hepáticas persistente o recurrente Grado 2, o Grados 3 o 4.

Tromboembolismo Venoso

En MONARCH 3 se reportaron eventos tromboembólicos venosos en el 5% de los pacientes tratados con Verzenio más un inhibidor de aromatasa, en comparación con el 0,6% de los pacientes tratados con un inhibidor de aromatasa más placebo. En MONARCH 2 se reportaron eventos tromboembólicos venosos en el 5% de los pacientes tratados con Verzenio más fulvestrant, en comparación con el 0,9% de los pacientes tratados con fulvestrant más placebo. Los eventos tromboembólicos venosos incluyeron trombosis venosa profunda, embolia pulmonar, trombosis venosa pélvica, trombosis del seno venoso cerebral, trombosis de la vena subclavia y axilar y trombosis de la vena cava inferior. En todo el programa de desarrollo clínico se han reportado muertes a causa de tromboembolia venosa.

Acta No. 09 de 2019 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Vigile a los pacientes para detectar signos y síntomas de trombosis venosa y embolia pulmonar y tratar según resulte médicamente apropiado.

Toxicidad Embrio-Fetal

Con base en los hallazgos de los estudios en animales y el mecanismo de acción, Verzenio puede ocasionar daño fetal cuando se administra a mujeres embarazadas. En los estudios de reproducción en animales, la administración de abemaciclib a ratas en gestación durante el periodo de organogénesis ocasionó teratogenicidad y disminución del peso fetal a exposiciones maternas que fueron similares a la exposición clínica en humanos con base en el área bajo la curva (AUC) a la dosis máxima recomendada en humanos.

Informar a las mujeres embarazadas del potencial riesgo para un feto. Informar a las mujeres con potencial reproductivo que utilicen anticonceptivos efectivos durante el tratamiento con Verzenio y durante al menos tres semanas después de la última toma.

Uso en Poblaciones Específicas

Embarazo

Resumen de Riesgos

Con base en los hallazgos en animales y en su mecanismo de acción, Verzenio puede ocasionar daño fetal si se administra a una mujer embarazada.

No existen datos disponibles en humanos sobre el riesgo asociado con el fármaco. Informar a las mujeres embarazadas sobre el potencial riesgo para el feto. En los estudios de reproducción en animales, la administración de abemaciclib durante la organogénesis fue teratogénica y ocasionó disminución del peso fetal a exposiciones maternas similares a la exposición clínica en humanos con base en el AUC a la dosis máxima recomendada en humanos. Informar a las mujeres embarazadas del potencial riesgo para un feto.

Se desconoce el riesgo de fondo de alteraciones congénitas y aborto espontáneo para la población indicada. Sin embargo, el riesgo de fondo en la población general de los EUA de alteraciones congénitas se ubica entre el 2 y 4% y el de aborto espontáneo es de 15 a 20% en los embarazos clínicamente identificados.

Datos en Animales

En un estudio de desarrollo embrio-fetal, ratas en gestación recibieron tomas orales de abemaciclib hasta de 15 mg/kg/día durante el periodo de organogénesis. Las dosis

Acta No. 09 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



≥ 4 mg/kg/día ocasionaron disminución de los pesos corporales fetales e incremento en la incidencia de malformaciones y variaciones cardiovasculares y esqueléticas. Estos hallazgos incluyeron arteria innominada y arco aórtico ausentes, arteria subclavia mal ubicada, esternones no osificados, osificación bipartita del centro torácico y costillas rudimentarias o noduladas. A 4 mg/kg/día en ratas, las exposiciones sistémicas maternas fueron aproximadamente iguales a la exposición en humanos (AUC) a la dosis recomendada.

Lactancia

Resumen de Riesgos

No existen datos sobre la presencia de abemaciclib en la leche humana, sobre sus efectos sobre el niño amamantado ni sobre la producción de leche. Debido al potencial de eventos adversos graves por Verzenio en lactantes amamantados, se debe aconsejar a las mujeres en periodo de lactancia que no amamenten durante el tratamiento con Verzenio y durante al menos tres semanas después de la última toma.

Mujeres y Hombres con Potencial Reproductivo

Pruebas de Embarazo

Con base en los estudios en animales, Verzenio puede ocasionar daño fetal si se administra a mujeres embarazadas. Se recomienda hacer pruebas de embarazo en las mujeres con potencial reproductivo antes de dar comienzo al tratamiento con Verzenio.

Anticoncepción

Mujeres

Verzenio puede ocasionar daño fetal si se administra a mujeres embarazadas. Aconsejar a las mujeres con potencial reproductivo que utilicen anticonceptivos efectivos durante el tratamiento con Verzenio y durante al menos tres semanas después de la última dosis.

Infertilidad

Hombres

Con base en los hallazgos en animales, Verzenio puede afectar la fertilidad en los hombres con potencial reproductivo.

Uso pediátrico

No se ha establecido la seguridad y efectividad de Verzenio en pacientes pediátricos.

Acta No. 09 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Uso geriátrico

De los 900 pacientes que recibieron Verzenio en MONARCH 1, MONARCH 2 y MONARCH 3, 38% eran mayores de 65 años de edad y 10% eran mayores de 75 años de edad. Los eventos adversos más frecuentes ($\geq 5\%$) Grado 3 o 4 en los pacientes ≥ 65 años de edad que recibieron Verzenio en MONARCH 1, 2 y 3, fueron neutropenia, diarrea, fatiga, náuseas, deshidratación, leucopenia, anemia, infecciones e incremento de ALT. En general no se observaron diferencias en la seguridad o efectividad de Verzenio entre estos pacientes y los pacientes de menor edad.

Insuficiencia renal

No se requiere ajustar la dosis en los pacientes con insuficiencia renal leve o moderada (CLcr ≥ 30 -89 mL/min, estimada mediante Cockcroft-Gault [C-G]). Se desconoce la farmacocinética de abemaciclib en pacientes con insuficiencia renal grave (CLcr < 30 mL/min, C-G), enfermedad renal en etapa terminal, o en pacientes en diálisis.

Insuficiencia hepática

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada (Child-Pugh A o B).

Reducir la frecuencia de administración cuando se administre Verzenio a pacientes con insuficiencia hepática grave (Child-Pugh C).

Lactosa

Verzenio contiene lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, insuficiencia de lactasa de Lapp o problemas de absorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

Crisis Visceral

No existen datos sobre la eficacia y seguridad de abemaciclib en pacientes con crisis visceral.

Reacciones adversas:

Las siguientes reacciones adversas se comentan con mayor detalle en otras secciones de la información sobre el producto:

- Diarrea
- Neutropenia

Acta No. 09 de 2019 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- Hepatotoxicidad
- Tromboembolia venosa

Experiencia en los estudios clínicos

Debido a que los estudios clínicos se llevan a cabo bajo condiciones ampliamente variables, no es posible comparar de manera directa las tasas de reacciones adversas observadas en los estudios clínicos de un fármaco con las tasas de los estudios clínicos de otro fármaco y puede ser que no reflejen las tasas observadas en la práctica.

MONARCH 3: Terapia inicial con Verzenio en Combinación con un Inhibidor de Aromatasa (Anastrozol o Letrozol)

Mujeres postmenopáusicas con cáncer de mama HR+, HER2-, locorregionalmente recurrente o metastásico, sin terapia sistémica previa en esta fase de la enfermedad

MONARCH 3 fue un estudio de 488 mujeres que recibieron Verzenio más un inhibidor de aromatasa o placebo más un inhibidor de aromatasa. Las pacientes fueron asignadas aleatoriamente a recibir 150 mg de Verzenio o placebo por vía oral dos veces al día, más anastrozol o letrozol una vez al día a criterio del médico. La mediana de la duración del tratamiento fue de 15,1 meses en el brazo de Verzenio y de 13,9 meses en el brazo de placebo. La mediana de apego a la dosis fue del 98% en el brazo de Verzenio y del 99% en el brazo de placebo.

Ocurrieron reducciones de la dosis debido a una reacción adversa en el 43% de los pacientes que recibieron Verzenio más anastrozol o letrozol. Las reacciones adversas que ocasionaron reducciones de la dosis en $\geq 5\%$ de las pacientes fueron diarrea y neutropenia. Ocurrieron reducciones de la dosis de Verzenio a causa de diarrea de cualquier grado en el 13% de las pacientes que recibieron Verzenio más un inhibidor de aromatasa en comparación con el 2% de las pacientes que recibieron placebo más un inhibidor de aromatasa. Ocurrieron reducciones de la dosis de Verzenio a causa de neutropenia de cualquier grado en el 11% de las pacientes que recibieron Verzenio más un inhibidor de aromatasa en comparación con el 0,6% de los pacientes que recibieron placebo más un inhibidor de aromatasa.

Se reportó la discontinuación permanente del tratamiento a causa de un evento adverso en el 13% de las pacientes que recibieron Verzenio más un inhibidor de aromatasa y en el 3% de las pacientes que recibieron placebo más un inhibidor de aromatasa. Las reacciones adversas que ocasionaron la discontinuación permanente en las pacientes que recibieron Verzenio más un inhibidor de aromatasa fueron diarrea (2%), incremento de ALT (2%), infección (1%), eventos tromboembólicos

Acta No. 09 de 2019 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



venosos (1%), neutropenia (0,9%), insuficiencia renal (0,9%), incremento de AST (0,6%), disnea (0,6%), fibrosis pulmonar (0,6%) y anemia, exantema, pérdida de peso y trombocitopenia (cada uno 0,3%).

Se reportaron muertes durante el tratamiento o durante el seguimiento de 30 días, independientemente de la causalidad, en 11 casos (3%) en los pacientes tratados con Verzenio más un inhibidor de aromatasa versus 3 casos (2%) en los pacientes tratados con placebo más un inhibidor de aromatasa. Las causas de muerte en los pacientes que recibieron Verzenio más un inhibidor de aromatasa incluyeron: 3 (0,9%) muertes de pacientes a causa de la enfermedad subyacente, 3 (0,9%) debido a infección pulmonar, 3 (0,9%) por evento de VTE, 1 (0,3%) a causa de neumonitis y 1 (0,3%) debido a infarto cerebral.

Las reacciones adversas más frecuentemente reportadas ($\geq 20\%$) en el brazo de Verzenio y $\geq 2\%$ más que en el brazo de placebo fueron diarrea, neutropenia, fatiga, infecciones, náusea, dolor abdominal, anemia, vómito, alopecia, pérdida del apetito y leucopenia (Tabla 9). Las reacciones adversas Grado 3 o 4 reportadas con más frecuencia ($\geq 5\%$) fueron neutropenia, diarrea, leucopenia, incremento de ALT y anemia. La incidencia de diarrea fue mayor durante el primer mes de administración de Verzenio. La mediana del tiempo transcurrido hasta la aparición del primer evento de diarrea fue de 8 días, y la mediana de duración de la diarrea Grado 2 y Grado 3 fue de 11 días y 8 días, respectivamente. La mayoría de los eventos de diarrea se recuperaron o se resolvieron (88%) con tratamiento de apoyo y/o reducciones de la dosis.

19% de los pacientes con diarrea tuvieron que omitir una toma y 13% requirieron reducción de la dosis. La mediana del tiempo transcurrido hasta la primera reducción de la dosis a causa de diarrea fue de 38 días.

Tabla 9: Reacciones Adversas $\geq 10\%$ de los Pacientes que Recibieron Verzenio más Anastrozol o Letrozol y $\geq 2\%$ Más Altos que con Placebo más Anastrozol o Letrozol en MONARCH 3

	Verzenio más Anastrozol o Letrozol N=327			Placebo más Anastrozol o Letrozol N=161		
	Todos los Grados %	Grado 3 %	Grado 4 %	Todos los Grados %	Grado 3 %	Grado 4 %
Trastornos Gastrointestinales						



Diarrea	81	9	0	30	1	0
Náusea	39	<1	0	20	1	0
Dolor abdominal	29	1	0	12	1	0
Vómito	28	1	0	12	2	0
Constipación	16	<1	0	12	0	0
Infecciones e Infestaciones						
Infecciones ^a	39	4	<1	29	2	<1
Trastornos de la Sangre y el Sistema Linfático						
Neutropenia	41	20	2	2	<1	<1
Anemia	28	6	0	5	1	0
Leucopenia	21	7	<1	2	0	<1
Trombocitopenia	10	2	<1	2	<1	0
Trastornos Generales y Condiciones en el Sitio de Administración						
Fatiga	40	2	0	32	0	0
Enfermedad tipo influenza	10	0	0	8	0	0
Trastornos de la Piel y el Tejido Subcutáneo						
Alopecia	27	0	0	11	0	0
Exantema	14	<1	0	5	0	0
Prurito	13	0	0	9	0	0
Trastornos del Metabolismo y la Nutrición						
Disminución del apetito	24	1	0	9	<1	0
Análisis						
Incremento de creatinina en sangre	19	2	0	4	0	0
Incremento de aminotrasferasa	16	6	<1	7	2	0

Acta No. 09 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



de alanina						
Incremento en aminotransferasa de aspartato	15	3	0	7	1	0
Disminución en el peso	10	<1	0	3	<1	0
Trastornos Respiratorios, Torácicos y del Mediastino						
Tos	13	0	0	9	0	0
Disnea	12	<1	<1	6	<1	0
Trastornos del Sistema Nervioso						
Mareo	11	<1	0	9	0	0

^a Incluye todos los términos preferidos reportados que forman parte de la clase de sistema de órganos de Infecciones e Infestaciones. Las infecciones (>1%) más frecuentes incluyeron infección de vías respiratorias altas, infección pulmonar y faringitis.

Otras reacciones adversas adicionales en MONARCH 3 incluyen eventos tromboembólicos venosos (trombosis venosa profunda, embolia pulmonar y trombosis venosa pélvica), los cuales se reportaron en el 5% de los pacientes tratados con Verzenio más anastrozol o letrozol en comparación con el 0,6% de los pacientes tratados con anastrozol o letrozol más placebo.

Tabla 10: Alteraciones de Laboratorio $\geq 10\%$ en los Pacientes que Recibieron Verzenio más Anastrozol o Letrozol y $\geq 2\%$ Más Altas que con Placebo más Anastrozol o Letrozol en MONARCH 3

	Verzenio más Anastrozol o Letrozol N=327			Placebo más Anastrozol o Letrozol N=161		
Alteración de Laboratorio	Todos los Grados %	Grado 3 %	Grado 4 %	Todos los Grados %	Grado 3 %	Grado 4 %
Incremento de	98	2	0	84	0	0

Acta No. 09 de 2019 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



creatinina						
Descenso en el recuento de leucocitos	82	13	0	27	<1	0
Anemia	82	2	0	28	0	0
Descenso en el recuento de neutrófilos	80	19	3	21	3	0
Descenso en el recuento de linfocitos	53	7	<1	26	2	0
Descenso en el recuento de plaquetas	36	1	<1	12	<1	0
Incremento de aminotransferasa de alanina	48	6	<1	25	2	0
Incremento de aminotransferasa de aspartato	37	4	0	23	<1	0

Incremento de la Creatinina

Se ha demostrado que abemaciclib incrementa la creatinina sérica debido a la inhibición de los transportadores de secreción tubular renal, sin afectar la función glomerular]. En los estudios clínicos, los incrementos en la creatinina sérica (media de incremento, 0,2-0,3 mg/dL) ocurrieron dentro del primer ciclo de administración de Verzenio de 28 días, se mantuvieron elevados aunque estables a lo largo del periodo de tratamiento, y fueron reversibles con la discontinuación del tratamiento. Podrían considerarse marcadores alternativos tales como BUN, cistatina C o GFR calculada, los cuales no se basan en la creatinina, con el fin de determinar si se deteriora la función renal.

MONARCH 2: Verzenio en Combinación con Fulvestrant

Acta No. 09 de 2019 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Mujeres con cáncer de mama avanzado o metastásico HR+, HER2- con progresión de la enfermedad durante o después de terapia endocrina previa adyuvante o metastásica

Se evaluó la seguridad de Verzenio (150 mg dos veces al día) más fulvestrant (500 mg) versus placebo más fulvestrant en MONARCH 2. Los datos descritos a continuación reflejan la exposición a Verzenio en 441 pacientes con cáncer de mama avanzado HR+, HER2- los cuales recibieron al menos una toma de Verzenio más fulvestrant en MONARCH 2.

La mediana de duración del tratamiento fue de 12 meses en los pacientes que recibieron Verzenio más fulvestrant y de 8 meses en los pacientes que recibieron placebo más fulvestrant.

Ocurrieron reducciones de la dosis debido a una reacción adversa en el 43% de los pacientes que recibieron Verzenio más fulvestrant. Las reacciones adversas que dieron lugar a las reducciones de la dosis en $\geq 5\%$ de los pacientes fueron diarrea y neutropenia. Ocurrieron reducciones de la dosis de Verzenio a causa de diarrea de cualquier grado en el 19% de los pacientes que recibieron Verzenio más fulvestrant en comparación con el 0,4% de los pacientes que recibieron placebo y fulvestrant. Ocurrieron reducciones de la dosis de Verzenio a causa de neutropenia de cualquier grado en el 10% de los pacientes que recibieron Verzenio más fulvestrant en comparación con ningún paciente con placebo más fulvestrant.

Se reportó la discontinuación permanente del tratamiento a causa de un evento adverso en el 9% de los pacientes que recibieron Verzenio más fulvestrant y en el 3% de los pacientes que recibieron placebo más fulvestrant. Las reacciones adversas que dieron lugar a la discontinuación permanente en los pacientes que recibieron Verzenio más fulvestrant fueron infección (2%), diarrea (1%), hepatotoxicidad (1%), fatiga (0,7%), náusea (0,2%), dolor abdominal (0,2%), falla renal aguda (0,2%) e infarto cerebral (0,2%).

Se reportaron muertes durante el tratamiento o el seguimiento de 30 días, independientemente de la causalidad, en 18 casos (4%) de pacientes tratados con Verzenio más fulvestrant versus 10 casos (5%) de pacientes tratados con placebo más fulvestrant. Las causas de muerte en los pacientes que recibieron Verzenio más fulvestrant incluyeron: 7 (2%) muertes de los pacientes a causa de la enfermedad

Acta No. 09 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



subyacente, 4 (0,9%) debido a sepsis, 2 (0,5%) por neumonitis, 2 (0,5%) a causa de hepatotoxicidad y 1 (0,2%) por infarto cerebral.

Las reacciones adversas más frecuentemente reportadas ($\geq 20\%$) en el brazo de Verzenio fueron diarrea, fatiga, neutropenia, náusea, infecciones, dolor abdominal, anemia, leucopenia, pérdida del apetito, vómito y cefalea (Tabla 11). Las reacciones adversas Grado 3 o 4 reportadas más frecuentemente ($\geq 5\%$) fueron neutropenia, diarrea, leucopenia, anemia e infecciones.

Tabla 11: Reacciones adversas $\geq 10\%$ en los Pacientes que Recibieron Verzenio más Fulvestrant y $\geq 2\%$ Más Altos que con Placebo más Fulvestrant en MONARCH 2

	Verzenio más Fulvestrant N=441			Placebo más Fulvestrant N=223		
	Todos los Grados %	Grado 3 %	Grado 4 %	Todos los Grados %	Grado 3 %	Grado 4 %
Trastornos Gastrointestinales						
Diarrea	86	13	0	25	<1	0
Náusea	45	3	0	23	1	0
Dolor abdominal ^a	35	2	0	16	1	0
Vómito	26	<1	0	10	2	0
Estomatitis	15	<1	0	10	0	0
Infecciones e Infestaciones						
Infecciones ^b	43	5	<1	25	3	<1
Trastornos de la Sangre y el Sistema Linfático						
Neutropenia ^c	46	24	3	4	1	<1
Anemia ^d	29	7	<1	4	1	0
Leucopenia ^e	28	9	<1	2	0	0
Trombocitopenia ^f	16	2	1	3	0	<1
Trastornos Generales y Condiciones en el Sitio de Administración						
Fatiga ^g	46	3	0	32	<1	0
Edema periférico	12	0	0	7	0	0
Pirexia	11	<1	<1	6	<1	0
Trastornos del Metabolismo y la Nutrición						
Pérdida del apetito	27	1	0	12	<1	0
Trastornos Respiratorios, Torácicos y del Mediastino						
Tos	13	0	0	11	0	0
Trastornos de la Piel y el Tejido Subcutáneo						
Alopecia	16	0	0	2	0	0
Prurito	13	0	0	6	0	0
Exantema	11	1	0	4	0	0

Acta No. 09 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Trastornos del Sistema Nervioso						
Cefalea	20	1	0	15	<1	0
Disgeusia	18	0	0	3	0	0
Mareo	12	1	0	6	0	0
Análisis						
Incremento aminotransferasa de alanina	13	4	<1	5	2	0
Incremento aminotransferasa de aspartato	12	2	0	7	3	0
Incremento creatinina	12	<1	0	<1	0	0
Pérdida de peso	10	<1	0	2	<1	0

^a Incluye dolor abdominal, dolor abdominal superior, dolor abdominal inferior, malestar abdominal, sensibilidad abdominal.

^b Incluye infección de vías respiratorias altas, infección de vías urinarias, infección pulmonar, faringitis, conjuntivitis, sinusitis, infección vaginal, sepsis.

^c Incluye neutropenia, descenso en el recuento de neutrófilos.

^d Incluye anemia, descenso de hematocrito, descenso de hemoglobina, descenso del recuento de eritrocitos.

^e Incluye leucopenia, descenso del recuento de leucocitos.

^f Incluye descenso del recuento de plaquetas, trombocitopenia.

^g Incluye astenia, fatiga.

Otras reacciones adversas adicionales en MONARCH 2 incluyeron eventos tromboembólicos venosos (trombosis venosa profunda (TVP), embolia pulmonar, trombosis del seno venoso cerebral, trombosis de la vena subclavia, trombosis de la vena axilar y TVP de la vena cava inferior), los cuales se reportaron en el 5% de los pacientes tratados con Verzenio más fulvestrant en comparación con el 0,9% de los pacientes tratados con fulvestrant más placebo.

Tabla 12: Alteraciones de Laboratorio $\geq 10\%$ en los Pacientes que Recibieron Verzenio más Fulvestrant y $\geq 2\%$ Más Altas que con Placebo más Fulvestrant en MONARCH 2

	Verzenio más Fulvestrant N=441			Placebo más Fulvestrant N=223		
	Todos los grados %	Grado 3 %	Grado 4 %	Todos los grados %	Grado 3 %	Grado 4 %

Acta No. 09 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Incremento de creatinina	98	1	0	74	0	0
Descenso en leucocitos	90	23	<1	33	<1	0
Descenso en el recuento de neutrófilos	87	29	4	30	4	<1
Anemia	84	3	0	33	<1	0
Descenso en el recuento de linfocitos	63	12	<1	32	2	0
Descenso en el recuento de plaquetas	53	<1	1	15	0	0
Incremento de la aminotransferasa de alanina	41	4	<1	32	1	0
Incremento de la aminotransferasa de aspartato	37	4	0	25	4	<1

Incremento de la creatinina

Se ha demostrado que abemaciclib incrementa la creatinina sérica debido a la inhibición de los transportadores de secreción tubular renal, sin afectar la función glomerular. En los estudios clínicos, los incrementos en la creatinina sérica (media de incremento, 0,2-0,3 mg/dL) ocurrieron dentro del primer ciclo de administración de Verzenio de 28 días, se mantuvieron elevados aunque estables a lo largo del periodo de tratamiento, y fueron reversibles con la discontinuación del tratamiento. Podrían considerarse marcadores alternativos tales como BUN, cistatina C o GFR calculada, los cuales no se basan en la creatinina, con el fin de determinar si se deteriora la función renal.

MONARCH 1: Verzenio administrado como monoterapia en cáncer de mama metastásico

Pacientes con cáncer de mama HR+, HER2- que recibieron terapia endocrina previa y 1-2 regímenes de quimioterapia en el ámbito metastásico

Los datos sobre seguridad presentados a continuación se basan en el estudio MONARCH 1 de un solo brazo, abierto y multicéntrico en 132 mujeres con cáncer de mama metastásico HR+, HER2- y susceptible de medirse. Las pacientes recibieron

Acta No. 09 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



200 mg de Verzenio por vía oral dos veces al día hasta el desarrollo de enfermedad progresiva o toxicidad no manejable. La mediana de duración del tratamiento fue de 4,5 meses.

Diez pacientes (8%) discontinuaron el tratamiento en estudio por reacciones adversas a causa de (1 paciente cada uno) de dolor abdominal, trombosis arterial, incremento de la aminotransferasa de aspartato (AST), incremento de la creatinina sérica, enfermedad renal crónica, diarrea, QT prolongado en el ECG, fatiga, fractura de cadera y linfopenia. 49% de los pacientes redujeron la dosis debido a una reacción adversa. Las reacciones adversas que con mayor frecuencia dieron lugar a reducciones de la dosis fueron diarrea (20%), neutropenia (11%) y fatiga (9%).

Se reportaron muertes durante el tratamiento o durante el seguimiento de 30 días en 2% de los pacientes. La causa de muerte en dichos pacientes se debió a infección.

Las reacciones adversas más frecuentemente reportadas ($\geq 20\%$) fueron diarrea, fatiga, náusea, pérdida del apetito, dolor abdominal, neutropenia, vómito, infecciones, anemia, cefalea y trombocitopenia (Tabla 13). Se observó neutropenia grave (Grado 3 y 4) en pacientes que recibieron Verzenio.

Tabla 13: Reacciones Adversas ($\geq 10\%$ de los Pacientes) en MONARCH 1

	Verzenio N=132		
	Todos los Grados %	Grado 3 %	Grado 4 %
Trastornos Gastrointestinales			
Diarrea	90	20	0
Nausea	64	5	0
Dolor abdominal	39	2	0
Vómito	35	2	0
Constipación	17	<1	0
Boca seca	14	0	0
Estomatitis	14	0	0
Infecciones e Infestaciones			
Infecciones	31	5	2
Trastornos Generales y Condiciones en el Sitio de Administración			
Fatiga ^a	65	13	0
Pirexia	11	0	0
Trastornos de la Sangre y el Sistema Linfático			
Neutropenia ^b	37	19	5

Acta No. 09 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Anemia ^c	25	5	0
Trombocitopenia ^d	20	4	0
Leucopenia ^e	17	5	<1
Trastornos del Metabolismo y la Nutrición			
Disminución del apetito	45	3	0
Deshidratación	10	2	0
Trastornos Respiratorios, Torácicos y del Mediastino			
Tos	19	0	0
Trastornos Musculoesqueleticos y del Tejido Conectivo			
Artralgia	15	0	0
Trastornos del Sistema Nervioso			
Cefalea	20	0	0
Disgeusia	12	0	0
Mareo	11	0	0
Trastornos de la Piel y el Tejido Subcutáneo			
Alopecia	12	0	0
Análisis			
Incremento de creatinina	13	<1	0
Pérdida de peso	14	0	0

^a Incluye astenia, fatiga.

^b Incluye neutropenia, descenso en el recuento de neutrófilos.

^c Incluye anemia, descenso del hematocrito, descenso de hemoglobina, descenso del recuento de eritrocitos.

^d Incluye descenso en el recuento de plaquetas, trombocitopenia.

^e Incluye leucopenia, descenso en el recuento de leucocitos.

Tabla 14: Alteraciones de Laboratorio en Pacientes que Recibieron Verzenio en MONARCH 1.

	Verzenio N=132		
	Todos los Grados %	Grado 3 %	Grado 4 %
Incremento de creatinina	98	<1	0
Descenso de leucocitos	91	28	0
Descenso del recuento de neutrófilos	88	22	5
Anemia	68	0	0

Acta No. 09 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Descenso del recuento de linfocitos	42	13	<1
Descenso del recuento de plaquetas	41	2	0
Incremento de ALT	31	3	0
Incremento de AST	30	4	0

Incremento de la creatinina

Se ha demostrado que abemaciclib incrementa la creatinina sérica debido a la inhibición de los transportadores de secreción tubular renal, sin afectar la función glomerular. En los estudios clínicos, los incrementos en la creatinina sérica (media de incremento, 0,2-0,3 mg/dL) ocurrieron dentro del primer ciclo de administración de Verzenio de 28 días, se mantuvieron elevados, aunque estables a lo largo del periodo de tratamiento, y fueron reversibles con la discontinuación del tratamiento. Podrían considerarse marcadores alternativos tales como BUN, cistatina C o GFR calculada, los cuales no se basan en la creatinina, con el fin de determinar si se deteriora la función renal.

Interacciones:

Efectos de otros medicamentos sobre Verzenio

Inhibidores del CYP3A

Los inhibidores potentes y moderados del CYP3A4 incrementaron la exposición de abemaciclib más sus metabolitos activos en un grado clínicamente significativo lo que podría llevar a un incremento de la toxicidad.

Ketoconazol

Evite el uso concomitante de ketoconazol. Se prevé que ketoconazol incremente hasta 16 veces el AUC de abemaciclib.

Otros Inhibidores Potentes del CYP3A

En pacientes con dosis iniciales recomendadas de 200 mg o 150 mg dos veces al día, reducir la dosis de Verzenio a 100 mg dos veces al día con el uso concomitante de inhibidores potentes del CYP3A distintos del ketoconazol. En los pacientes que reduzcan la dosis a 100 mg dos veces al día a causa de eventos adversos, reducir todavía más la dosis de Verzenio a 50 mg dos veces al día con el uso concomitante de inhibidores potentes del CYP3A. En caso de que un paciente que tome Verzenio discontinúe un inhibidor potente del CYP3A, incrementar la dosis de Verzenio (después de 3-5 vidas medias del inhibidor) a la dosis que se estaba administrando



antes de comenzar con el inhibidor. Los pacientes deberán de evitar los productos de pomelo (toronja).

Inhibidores Moderados del CYP3A

Con el uso concomitante de inhibidores moderados del CYP3A, monitoree las reacciones adversas y considere reducir la dosis de Verzenio en decrementos de 50 mg como se demuestra en la Tabla 4, si es necesario.

Inductores Potentes y Moderados del CYP3A

La administración concomitante de inductores potentes o moderados del CYP3A disminuyó las concentraciones plasmáticas de abemaciclib más sus metabolitos activos y puede conducir a una actividad reducida. Evite el uso concomitante de inductores potentes o moderados del CYP3A y considerar agentes alternativos.

Vía de administración: Oral

Dosificación y Grupo etario:

Dosis y Esquemas Recomendados

Cuando se utilice en combinación con fulvestrant o con un inhibidor de aromatasa, la dosis recomendada de Verzenio es 150 mg por vía oral dos veces al día.

- Cuando se utilice con Verzenio, consulte la Información para el Médico (para prescribir) para la dosis recomendada del inhibidor de aromatasa que se esté utilizando.

- Cuando se administre con Verzenio, la dosis recomendada de fulvestrant es de 500 mg administrada los Días 1, 15 y 29; y una vez al mes de ahí en adelante. Consulte la Información para el Médico (para prescribir) de fulvestrant. Las mujeres pre/perimenopáusicas tratadas con la combinación de Verzenio más fulvestrant deberán ser tratadas con un agonista de la hormona liberadora de gonadotropina de acuerdo con las normas vigentes en la práctica clínica.

Cuando se utilice como monoterapia, la dosis recomendada de Verzenio es 200 mg por vía oral dos veces al día.

Continuar el tratamiento hasta observar progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable. Verzenio puede tomarse con o sin alimentos.

Acta No. 09 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Indicar a los pacientes que tomen la dosis de Verzenio aproximadamente a la misma hora todos los días.

En caso de que el paciente vomite u omita una toma de Verzenio, indicarle al paciente que tome la siguiente dosis a la hora programada. Indicar a los pacientes que traguén los comprimidos recubiertos de Verzenio enteros y que no mastiquen, trituren o partan los comprimidos recubiertos antes de tragarlos. Indicar a los pacientes que no ingieran los comprimidos recubiertos de Verzenio que estén rotos, agrietados o que de alguna manera no se encuentren intactos.

Modificación de la Dosis

Modificaciones de la dosis por Eventos Adversos

Las Tablas 4 a 8 proporcionan las recomendaciones de modificaciones de dosis de Verzenio por reacciones adversas. Suspender la administración de Verzenio en los pacientes incapaces de tolerar 50 mg dos veces al día.

Tabla 4: Modificación de la Dosis de Verzenio por Reacciones Adversas

Nivel de Dosis	Dosis de Verzenio en Combinación con Fulvestrant o un Inhibidor de Aromatasa	Dosis de Verzenio en Monoterapia
Dosis inicial recomendada	150 mg dos veces al día	200 mg dos veces al día
Primera reducción de la dosis	100 mg dos veces al día	150 mg dos veces al día
Segunda reducción de la dosis	50 mg dos veces al día	100 mg dos veces al día
Tercera reducción de la dosis	No aplica	50 mg dos veces al día

Tabla 5: Modificación y Manejo de la Dosis de Verzenio - Toxicidades Hematológicas^a

Vigilar los recuentos sanguíneos antes del comienzo de la terapia con Verzenio, cada dos semanas durante los primeros dos meses, mensualmente durante los dos meses siguientes, y cuando esté clínicamente indicado.	
Grado CTCAE	Modificaciones de la Dosis de Verzenio
Grado 1 o 2	No se requiere modificación de la dosis.

Acta No. 09 de 2019 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Grado 3	Suspender la administración hasta que la toxicidad se resuelva a Grado ≤ 2 . No se requiere reducción de dosis.
Grado 3 recurrente, o grado 4	Suspender la administración hasta que la toxicidad se resuelva a Grado ≤ 2 . Reanudar a la <i>siguiente dosis más baja</i> .

Abreviaturas: CTCAE=Criterios frecuentes de terminología para eventos adversos.

^a En caso de requerir factores de crecimiento de células sanguíneas, suspender la administración de Verzenio durante al menos 48 horas después de la última administración del factor de crecimiento de células sanguíneas y hasta que la toxicidad se resuelva a Grado ≤ 2 . Reanudar a la siguiente dosis más baja, a menos que ya se haya hecho por la toxicidad que dio lugar al uso del factor de crecimiento. Use el factor de crecimiento de acuerdo con las guías terapéuticas vigentes.

Tabla 6: Modificación y Manejo de la Dosis de Verzenio - Diarrea

Al primer signo de evacuaciones sueltas, comenzar el tratamiento con agentes antidiarreicos y aumentar la ingesta de líquidos orales.	
Grado CTCAE	Modificaciones de la Dosis de Verzenio
Grado 1	No se requiere modificación de la dosis.
Grado 2	Si la toxicidad no se resuelve al cabo de 24 horas a Grado ≤ 1 , suspender la administración hasta la resolución. No se requiere reducción de dosis.
Grado 2 que persiste o recurre después de reanudar a la misma dosis a pesar de aplicar las máximas medidas de apoyo	Suspender la administración hasta que la toxicidad se resuelva a $\leq$ Grado 1. Reanudar a la siguiente dosis más baja.
Grado 3 o 4 o requiere hospitalización	Suspender la administración hasta que la toxicidad se resuelva a Grado ≤ 1 . Reanudar a la siguiente dosis más baja.

Tabla 7: Modificación y Manejo de la Dosis de Verzenio - Hepatotoxicidad

Vigilar ALT, AST y bilirrubina sérica antes de iniciar la terapia con Verzenio, cada dos semanas
--

Acta No. 09 de 2019 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



durante los primeros dos meses, mensualmente durante los dos meses siguientes, y cuando esté clínicamente indicado.	
Grado CTCAE para ALT y AST	Modificaciones de la Dosis de Verzenio
Grado 1 (>LSN-3,0 x LSN) Grado 2 (>3,0-5,0 x LSN), SIN incremento en bilirrubina total arriba de 2 x LSN	No se requiere modificación de la dosis.
Grado 2 Persistente o Recurrente, o Grado 3 (>5,0-20,0 x LSN), SIN incremento en bilirrubina total arriba de 2 x LSN	Suspender la administración hasta que la toxicidad se resuelva a basal o Grado 1. Reanudar a la <i>siguiente dosis más baja</i> .
Elevación en AST y/o ALT >3 x LSN CON bilirrubina total >2 x LSN, en ausencia de colestasis	Discontinuar Verzenio.
Grado 4 (>20,0 x LSN)	Discontinuar Verzenio.

Abreviaturas: ALT = aminotransferasa de alanina, AST = aminotransferasa de aspartato, LSN = límite superior normal.

Tabla 8: Modificación y Manejo de la dosis de Verzenio de Otras Toxicidades^a

Grado CTCAE	Modificación de la Dosis de Verzenio
Grado 1 o 2	No se requiere modificación de la dosis..
Toxicidad Grado 2 persistente a recurrente la cual no se resuelve o disminuye a Grado 1 o basal con las máximas medidas de apoyo dentro de 7 días	Suspender la administración hasta que la toxicidad se resuelva a basal o a Grado ≤1. Reanudar a la <i>siguiente dosis más baja</i> .
Grado 3 o 4	Suspender la administración hasta que la toxicidad se resuelva a basal o Grado ≤1. Reanudar a la <i>siguiente dosis más baja</i> .

^a Excluyendo diarrea, toxicidad hematológica y hepatotoxicidad.

Consultar la Información para Prescribir para las modificaciones de la dosis y otra información relevante sobre seguridad cuando se administre concomitantemente el



inhibidor de aromatasa o fulvestrant.

Modificación de la Dosis para Uso con Inhibidores Potentes y Moderados del CYP3A

Evite el uso concomitante con el ketoconazol, un potente inhibidor del CYP3A.

Con el uso concomitante de inhibidores potentes del CYP3A distintos del ketoconazol, en pacientes con dosis iniciales recomendadas de 200 mg dos veces al día o 150 mg dos veces al día, reducir la dosis de Verzenio a 100 mg dos veces al día. En pacientes que hayan tenido una reducción de la dosis a 100 mg dos veces al día a causa de eventos adversos, reducir todavía más la dosis de Verzenio a 50 mg dos veces al día. Si un paciente que está recibiendo Verzenio suspende un inhibidor potente del CYP3A, incrementar la dosis de Verzenio (después de 3-5 vidas medias del inhibidor) a la dosis que se utilizaba antes de haber iniciado la administración del inhibidor potente.

Con el uso concomitante de inhibidores moderados de CYP3A, monitoree las reacciones adversas y considere reducir la dosis de Verzenio en decrementos de 50 mg como se demuestra en la Tabla 4, si es necesario.

Modificación de la Dosis en Pacientes con Insuficiencia Hepática Grave

En el caso de pacientes con insuficiencia hepática grave (Child Pugh-C), reducir la frecuencia de administración de Verzenio a una vez al día.

Consulte los requisitos para la modificación de la dosis por insuficiencia hepática grave en la Información para el Médico del inhibidor de aromatasa o de fulvestrant cuando se coadministre.

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. 2019001654 emitido mediante Acta No. 18 de 2018 SEMNNIMB, numeral 3.1.1.3, con el fin de continuar con el proceso de aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- Evaluación farmacológica

Acta No. 09 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- Declaración de nueva entidad química, con protección de datos bajo el decreto 2085 de 2002.
- Inserto Versión Versión CDS02OCT2017 - PTC v 7.0 (02Abr19) allegado mediante radicado No. 20191067714
- Información para prescribir Versión Versión CDS02OCT2017 - PTC v 7.0 (02Abr19) allegada mediante radicado No. 20191067714

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada y dado que el interesado no dio respuesta satisfactoria al concepto del Acta No. 18 de 2018 SEMNNIMB, numeral 3.1.1.3., la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado no presentó respuesta satisfactoria en lo concerniente con sobrevida global, teniendo en cuenta que los datos aún se encuentran inmaduros y no permiten aún establecer una relación favorable sobre el beneficio riesgo.

3.1.1.5. LUBILAX ®

Expediente : 20160745
Radicado : 20191058251
Fecha : 29/03/2019
Interesado : Laboratorio Franco Colombiano Lafrancol S.A.S

Composición:
Cada mL contiene 50 mg de Lifitegrast

Forma farmacéutica: Solución oftálmica estéril

Indicaciones:
Tratamiento de los signos y síntomas que acompañan el síndrome de ojo seco.

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

Precauciones y advertencias:
• El Lifitegrast es solamente para uso oftálmico.

Acta No. 09 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- Es importante aprender y adherirse a las técnicas de administración adecuadas para evitar lesiones oculares o contaminación de la solución oftálmica.
- Almacenar el frasco gotero en un lugar adecuado y libre de contaminación.
- Se debe administrar la solución oftálmica inmediatamente después de abrir el envase, y taparse una vez sea utilizado el producto.
- Si se usan lentes de contacto, es importante retirar los lentes antes de la administración, y colocarlos 15 minutos después de la administración de la gota.
- Es importante informar al médico tratante sobre las terapias oftálmicas concomitantes que utilice. La aplicación de otro tipo de fármacos tópicos oftálmicos debe ir acompañada de un intervalo de aplicación de 15 minutos, entre un producto y otro.
- Para una correcta administración del producto se recomienda ver el inserto anexo dentro de la caja comercial.

Reacciones adversas:

Reacciones de hipersensibilidad:

La FDA, en diciembre del 2017, informó que se habían identificado reacciones adversas tipo hipersensibilidad durante el uso posterior a la aprobación del Lifitegrast. Se informaron voluntariamente en una población de tamaño incierto, no siempre es posible estimar de forma confiable su frecuencia o establecer una relación de causalidad con la exposición al fármaco.

Se han notificado casos raros de hipersensibilidad, como reacción anafiláctica, broncoespasmo, dificultad respiratoria, edema faríngeo, inflamación de la lengua y urticaria. Se han reportado edema y erupción ocular. Las reacciones adversas más frecuentes, con una incidencia 5-25%, fueron; irritación en el sitio de instilación, disminución de la agudeza visual y no oftálmicas como disgeusia, cefalea, y sinusitis.

Cinco estudios clínicos para evaluar la eficacia y seguridad del uso de Lifitegrast solución oftálmica al 5% para el tratamiento de los signos y síntomas que acompañan el síndrome de ojo seco, involucraron 1.401 pacientes. La mayoría (84%) recibió el Lifitegrast durante 3 meses de tratamiento y 170 pacientes fueron expuestos a Lifitegrast aproximadamente por 12 meses. La mayoría de los pacientes tratados fueron mujeres (77%). Las reacciones adversas más frecuentes notificadas en el 5-25%, de los pacientes fueron irritación en el sitio de instilación, disgeusia y disminución de la agudeza visual.

Otras reacciones adversas notificadas en un 1% a 5% de los pacientes fueron: visión borrosa, hiperemia conjuntival, irritación ocular, aumento de lagrimeo, secreción ocular, malestar ocular, prurito ocular, cefalea, y sinusitis.

Acta No. 09 de 2019 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La salud
es de todos

Minsalud

Interacciones:

No se han descrito a la fecha.

Vía de administración: Para uso oftálmico tópico solamente.

Dosificación y Grupo etario:

1 gota dos veces al día. Es decir, 1 gota cada 12 horas.

Mayores de 17 años

Condición de venta: Venta con fórmula médica

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

- Evaluación farmacológica
- Inserto allegado mediante radicado No. 20191058251
- Información para prescribir allegada mediante radicado No. 20191058251

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

- Dado que existen alternativas disponibles como ciclosporina para esta indicación, se deben presentar estudios con comparador activo, aún cuando tengan mecanismos de acción diferentes.
- 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
- Aclarar el número de los eventos adversos que son son frecuentes e importantes tales como, disminución de la agudeza visual, disgeusia e irritación

Acta No. 09 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La salud
es de todos

Minsalud

3.1.1.6. BIKTARVY®

Expediente : 20151884
Radicado : 20181199298 / 20191057441
Fecha : 28/03/2019
Interesado : Biotoscana Farma S.A.

Composición:

Cada tableta contiene 52.45mg de Bictegravir, 200mg de Emtricitabina, 28.04mg de Tenofovir alafenamida

Forma farmacéutica: Tabletas Recubiertas

Solicitud: El interesado presenta ante la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora recurso de reposición contra la Resolución No. 2019006221 con el fin de:

- Revocar el artículo Tercero de la resolución No. 2019006221 de 22 de febrero de 2019 que niega a Bictegravir como nueva entidad química y en consecuencia la protección de la información no divulgada que establece el Decreto 2085 de 2002.
- Como consecuencia de lo anterior, establecer que el principio activo Bictegravir es una nueva entidad química con base en lo establecido en el Decreto 2085 de 2002.
- Aprobar la protección de datos para la información no divulgada del producto de la referencia allegada mediante escrito 20181199298 del 28 de septiembre de 2018; de la cual reposa fiel copia en el expediente, a la luz del Decreto 2085 de 2002.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora ratifica la no recomendación de nueva entidad química teniendo en cuenta lo establecido en el literal b del artículo 4, dado que las modificaciones en la estructura mantienen similares características farmacodinámicas fundamentales: el mismo blanco terapéutico e indicación.

Adicionalmente, la indicación solicitada por el interesado “tratamiento de adultos infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana de tipo 1 (VIH 1)

Acta No. 09 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La salud
es de todos

Minsalud

sin resistencia viral actual o previa a los inhibidores de la integrasa, a emtricitabina o a tenofovir” permite deducir que es similar a otros inhibidores de integrasa previamente aprobados.

Por último, se insiste en que las diferencias entre las moléculas están orientadas a modificaciones cinéticas que no están aceptadas expresamente para la protección de datos.

3.1.1.7. UPTRAVID® TABLETAS RECUBIERTAS DE 200 µg, 400 µg, 600 µg, 800 µg, 1000 µg, 1200 µg, 1400 µg y 1600 µg

Expediente : 20138535
Radicado : 2017185112 / 20181130963 / 20191058851
Fecha : 29/03/2019
Interesado : Janssen Cilag S.A.

Composición:

- Cada Tableta Recubierta contiene 200mcg de Selexipag
- Cada Tableta Recubierta contiene 400mcg de Selexipag
- Cada Tableta Recubierta contiene 600mcg de Selexipag
- Cada Tableta Recubierta contiene 800mcg de Selexipag
- Cada Tableta Recubierta contiene 1000mcg de Selexipag
- Cada Tableta Recubierta contiene 1200mcg de Selexipag
- Cada Tableta Recubierta contiene 1400mcg de Selexipag
- Cada Tableta Recubierta contiene 1600mcg de Selexipag

Forma farmacéutica:
Tableta Recubierta

Indicaciones:

Upravi® está indicado para el tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar (PAH, WHO Grupo 1, por sus siglas en inglés) para demorar la progresión de la enfermedad y reducir el riesgo de hospitalización por PAH.

Contraindicaciones:

Uso concomitante de inhibidores potentes de CYP2C8 (por ejemplo, gemfibrozilo)

Acta No. 09 de 2019 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Precauciones y advertencias:

Enfermedad venooclusiva pulmonar (PVOD)

Si se presentan signos de edema pulmonar, considere la posibilidad de que exista PVOD asociada. Si se confirma, discontinuar Upravi.

Hipotensión

Upravi tiene propiedades vasodilatadoras que pueden producir disminución de la presión arterial. Antes de prescribir Upravi®, los médicos deben considerar cuidadosamente si los pacientes con ciertas condiciones subyacentes podrán ser afectados adversamente por efectos vasodilatadores (por ejemplo, pacientes bajos terapia antidepresiva o con hipotensión, hipovolemia, efusión ventricular, obstrucción o disfunción autonómica).

Hipertiroidismo

Se ha observado hipertiroidismo con Upravi. Se recomiendan realizar pruebas de función tiroidea según sea clínicamente indicado en presencia de signos o síntomas de hipotiroidismo.

Reacciones adversas:

Experiencia en estudios clínicos

Debido a que los estudios clínicos se llevan a cabo bajo condiciones ampliamente variables, las tasas de reacciones adversas observadas en los estudios clínicos de un medicamento no pueden compararse directamente con las tasas de los estudios clínicos de otro medicamento y pueden no reflejar las tasas observadas en la práctica. Se evaluó la seguridad de Upravi en un estudio controlado con placebo a largo plazo que enroló a 1156 pacientes con PAH sintomática (estudio GRIPHON). La exposición a Upravi en este ensayo fue de hasta 4,2 años, con una mediana de duración de la exposición de 1,4 años.

En la Tabla 1 se presentan las reacciones adversas más frecuentes con Upravi en comparación con el placebo por $\geq 3\%$.

Acta No. 09 de 2019 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



En la Tabla 1 se presentan las reacciones adversas más frecuentes con UPTRAVI en comparación con el placebo por $\geq 3\%$.

Tabla 1 Reacciones adversas

	UPTRAVI	Placebo
<i>Reacción adversa</i>	<i>N=575</i>	<i>N=577</i>
Dolor de cabeza	65%	32%
Diarrea	42%	18%
Dolor mandibular (3%)	26%	6%
Náuseas	33%	18%
Mialgia	16%	6%
Vómitos	18%	9%
Dolor en extremidades	17%	8%
Rubefacción	12%	5%
Artralgia	11%	8%
Anemia	8%	5%
Disminución del apetito	6%	3%
Erupción cutánea	11%	8%

Estas reacciones adversas son más frecuentes durante la fase de ajuste de las dosis. El hipertiroidismo se observó en el 1% (n=8) de los pacientes tratados con Uptravi y en ninguno de los pacientes tratados con placebo.

Alteraciones de las pruebas de laboratorio

Hemoglobina

En un estudio controlado con placebo de fase 3 realizado en pacientes con PAH, la media de los cambios absolutos en la hemoglobina medida en las visitas periódicas comparados con el estado basal varió de -0,34 a -0,02 g/dL en el grupo de selexipag frente a -0,05 a 0,25 g/dL en el grupo de placebo. Se informó una disminución en la concentración de hemoglobina por debajo de 10 g/dL en el 8,6% de los pacientes tratados con selexipag y en el 5,0% de los pacientes tratados con placebo.

Pruebas de la función tiroidea

El estudio controlado con placebo de fase 3 realizado en pacientes con PAH, se observó una reducción (hasta el -0,3 MU/L de una mediana basal de 2,5 MU/L) en la mediana de la hormona estimulante de la tiroides (TSH) en la mayoría de visitas en el grupo de selexipag. En el grupo de placebo, fueron aparentes cambios mínimos en

Acta No. 09 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



los valores medianos. No hubo cambios medios en los valores de la triiodotironina o tiroxina en ninguno de los grupos.

Interacciones:

Inhibidores de CYP2C8

La administración concomitante con gemfibrozilo, un inhibidor potente de CYP2C8, duplicó la exposición a selexipag y aumentó la exposición al metabolito activo en aproximadamente 11 veces. La administración concomitante de Uptravi con inhibidores potentes de CYP2C8 (por ejemplo, gemfibrozilo) está contraindicada.

Aunque no se estudió, puede esperarse que el uso de Uptravi con inhibidores moderados de CYP2C8 (p. ej., teriflunomida y deferasirox) aumente la exposición al metabolito activo de selexipag. Se debe considerar la posibilidad de un régimen de dosificación menos frecuente, por ejemplo, una vez al día, cuando se inicia el tratamiento con Uptravi en pacientes tratados con un inhibidor moderado de CYP2C8. Cuando se inicia un tratamiento con un inhibidor moderado de CYP2C8, se deberá reducir la dosis de Uptravi.

Inductores de CYP2C8

La administración concomitante con un inductor de CYP2C8 y de enzimas UGT 1A3 y 2B7 (rifampina) redujo a la mitad la exposición al metabolito activo. Se debe duplicar la dosis de Uptravi cuando se coadministra con rifampina. Cuando se suspende el uso de la rifampina, se deberá reducir la dosis de Uptravi.

Inhibidores de UGT1A3 y UGT2B7

El efecto de inhibidores fuertes de UGT1A3 y UGT2B7 (ácido valproico, probenecid, y fluconazol) sobre la exposición a selexipag, y su metabolito activo, no se ha estudiado. Se requiere precaución cuando se administran estos medicamentos concomitantemente con Uptravi. No se puede excluir una potencial interacción farmacocinética con inhibidores fuertes de UGT1A3 y UGT2B7.

Vía de administración:

Oral

Dosificación y Grupo etario:

El tratamiento sólo debe iniciarse y monitorearse por un médico con experiencia en el tratamiento de PAH.

Acta No. 09 de 2019 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Posología

Titulación de dosis individualizada

Cada paciente debe ser titulado hasta la dosis más alta individualmente tolerada, que puede variar de 200 microgramos administrados dos veces al día hasta 1.600 microgramos administrados diariamente (dosis de tratamiento individualizada).

La dosis inicial recomendada es 200 microgramos dos veces al día, aproximadamente cada doce horas. La dosis se aumenta en incrementos de 200 microgramos dos veces al día, usualmente a intervalos semanales. Al comienzo del tratamiento y en cada paso de titulación más alta se recomienda tomar la primera dosis en la tarde. Durante la titulación de la dosis pueden ocurrir algunas reacciones adversas, que reflejan el modo de acción de Uptravi (tales como dolor de cabeza, diarrea, náuseas y vómito, dolor de la mandíbula, mialgia, dolor en las extremidades, artralgia, y enrojecimiento). Estas reacciones usualmente son transitorias o manejables con tratamiento sintomático. Sin embargo, si un paciente alcanza una dosis que no se puede tolerar, la dosis se debe reducir al nivel de la dosis anterior.

En pacientes en los cuales la titulación hacia arriba se limitó por motivos diferentes a reacciones adversas que reflejan el modo de acción de Uptravi, podrá considerar intentar continuar la titulación hacia arriba hasta la dosis más alta individualmente tolerada y hasta una dosis máxima de 1.600 microgramos dos veces al día.

El paquete de titulación también contiene una guía de titulación que da información sobre el proceso de titulación y que le permite a usted registrar el número de tabletas que usted toma cada día.

Dosis de mantenimiento individualizada

La dosis más alta tolerada alcanzada durante la titulación de la dosis debe mantenerse. Si la terapia con el correr del tiempo es menos tolerada en una dosis administrada, se debe considerar tratamiento sintomático y/o una reducción de la dosis a la siguiente dosis más baja.

No parta, triture ni mastique las tabletas.

Interrupciones y discontinuaciones

Acta No. 09 de 2019 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La salud
es de todos

Minsalud

Si se omite tomar una dosis del medicamento, los pacientes deben tomar la dosis que olvidaron tan pronto como sea posible, a menos que la dosis siguiente esté dentro de las próximas 6 horas.

Si se omitió el tratamiento durante 3 días o más, se debe reiniciar Uptravi con una dosis menor y luego incrementarla.

Ajuste de la dosificación en pacientes con insuficiencia hepática

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

Para los pacientes con insuficiencia hepática moderada (clase B de Child-Pugh), la dosis inicial de Uptravi es de 200 mcg una vez al día. Se debe aumentar la dosis en incrementos de 200 mcg una vez al día, en intervalos semanales, según la tolerancia.

Se debe evitar el uso de Uptravi en pacientes con insuficiencia hepática severa (clase C de Child-Pugh).

Mayores de 18 años

Condición de venta:

Venta con fórmula médica

Solicitud: El interesado presenta ante la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora recurso de reposición con el fin de que se revoqué la Resolución No. 2019009974 de 19 de Marzo de 2019, y en su lugar se conceda la aprobación de la evaluación farmacológica para el producto Uptravi® TABLETAS RECUBIERTAS, se declare que es una nueva entidad química y se apruebe el inserto y la información para prescribir.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, y dado que el interesado aclara el grupo y la clase funcional de los pacientes incluidos en los estudios clínicos la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar la evaluación farmacológica únicamente con la siguiente indicación:

Composición:

- Cada Tableta Recubierta contiene 200mcg de Selexipag
- Cada Tableta Recubierta contiene 400mcg de Selexipag

Acta No. 09 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá
Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(t) 2948700
www.invima.gov.co





La salud
es de todos

Minsalud

- Cada Tableta Recubierta contiene 600mcg de Selexipag
- Cada Tableta Recubierta contiene 800mcg de Selexipag
- Cada Tableta Recubierta contiene 1000mcg de Selexipag
- Cada Tableta Recubierta contiene 1200mcg de Selexipag
- Cada Tableta Recubierta contiene 1400mcg de Selexipag
- Cada Tableta Recubierta contiene 1600mcg de Selexipag

Forma farmacéutica: Tableta Recubierta

Indicaciones:

está indicado para el tratamiento de la Hipertensión arterial Pulmonar (PAH, WHO Grupo 1) que se encuentra en Clase Funcional II y III (WHO FC) para demorar la progresión de la enfermedad y reducir el riesgo de hospitalización por PAH.

Contraindicaciones:

Uso concomitante de inhibidores potentes de CYP2C8 (por ejemplo, gemfibrozilo)

Precauciones y advertencias:

Enfermedad venooclusiva pulmonar (PVOD)

Si se presentan signos de edema pulmonar, considere la posibilidad de que exista PVOD asociada. Si se confirma, discontinuar Uptravi.

Hipotensión

Uptravi tiene propiedades vasodilatadoras que pueden producir disminución de la presión arterial. Antes de prescribir Uptravi®, los médicos deben considerar cuidadosamente si los pacientes con ciertas condiciones subyacentes podrán ser afectados adversamente por efectos vasodilatadores (por ejemplo, pacientes bajos terapia antidepresiva o con hipotensión, hipovolemia, efusión ventricular, obstrucción o disfunción autonómica.

Hipertiroidismo

Se ha observado hipertiroidismo con Uptravi. Se recomiendan realizar pruebas de función tiroidea según sea clínicamente indicado en presencia de signos o síntomas de hipotiroidismo.

Reacciones adversas:

Acta No. 09 de 2019 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Experiencia en estudios clínicos

Debido a que los estudios clínicos se llevan a cabo bajo condiciones ampliamente variables, las tasas de reacciones adversas observadas en los estudios clínicos de un medicamento no pueden compararse directamente con las tasas de los estudios clínicos de otro medicamento y pueden no reflejar las tasas observadas en la práctica.

Se evaluó la seguridad de Uptravi en un estudio controlado con placebo a largo plazo que enroló a 1156 pacientes con PAH sintomática (estudio GRIPHON). La exposición a Uptravi en este ensayo fue de hasta 4,2 años, con una mediana de duración de la exposición de 1,4 años.

En la Tabla 1 se presentan las reacciones adversas más frecuentes con Uptravi en comparación con el placebo por $\geq 3\%$.

En la Tabla 1 se presentan las reacciones adversas más frecuentes con UPTRAVI en comparación con el placebo por $\geq 3\%$.

Tabla 1 Reacciones adversas

	UPTRAVI	Placebo
<i>Reacción adversa</i>	<i>N=575</i>	<i>N=577</i>
Dolor de cabeza	65%	32%
Diarrea	42%	18%
Dolor mandibular (3%)	26%	6%
Náuseas	33%	18%
Mialgia	16%	6%
Vómitos	18%	9%
Dolor en extremidades	17%	8%
Rubefacción	12%	5%
Artralgia	11%	8%
Anemia	8%	5%
Disminución del apetito	6%	3%
Erupción cutánea	11%	8%

Estas reacciones adversas son más frecuentes durante la fase de ajuste de las dosis.

El hipertiroidismo se observó en el 1% (n=8) de los pacientes tratados con Uptravi y en ninguno de los pacientes tratados con placebo.



Alteraciones de las pruebas de laboratorio

Hemoglobina

En un estudio controlado con placebo de fase 3 realizado en pacientes con PAH, la media de los cambios absolutos en la hemoglobina medida en las visitas periódicas comparados con el estado basal varió de -0,34 a -0,02 g/dL en el grupo de selexipag frente a -0,05 a 0,25 g/dL en el grupo de placebo. Se informó una disminución en la concentración de hemoglobina por debajo de 10 g/dL en el 8,6% de los pacientes tratados con selexipag y en el 5,0% de los pacientes tratados con placebo.

Pruebas de la función tiroidea

El estudio controlado con placebo de fase 3 realizado en pacientes con PAH, se observó una reducción (hasta el -0,3 MU/L de una mediana basal de 2,5 MU/L) en la mediana de la hormona estimulante de la tiroides (TSH) en la mayoría de visitas en el grupo de selexipag. En el grupo de placebo, fueron aparentes cambios mínimos en los valores medianos. No hubo cambios medios en los valores de la triiodotironina o tiroxina en ninguno de los grupos.

Interacciones:

Inhibidores de CYP2C8

La administración concomitante con gemfibrozilo, un inhibidor potente de CYP2C8, duplicó la exposición a selexipag y aumentó la exposición al metabolito activo en aproximadamente 11 veces. La administración concomitante de Upravi con inhibidores potentes de CYP2C8 (por ejemplo, gemfibrozilo) está contraindicada.

Aunque no se estudió, puede esperarse que el uso de Upravi con inhibidores moderados de CYP2C8 (p. ej., teriflunomida y deferasirox) aumente la exposición al metabolito activo de selexipag. Se debe considerar la posibilidad de un régimen de dosificación menos frecuente, por ejemplo, una vez al día, cuando se inicia el tratamiento con Upravi en pacientes tratados con un inhibidor moderado de CYP2C8. Cuando se inicia un tratamiento con un inhibidor moderado de CYP2C8, se deberá reducir la dosis de Upravi.

Inductores de CYP2C8

La administración concomitante con un inductor de CYP2C8 y de enzimas UGT 1A3 y 2B7 (rifampina) redujo a la mitad la exposición al metabolito activo. Se

Acta No. 09 de 2019 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



debe duplicar la dosis de Uptravi cuando se coadministra con rifampina. Cuando se suspende el uso de la rifampina, se deberá reducir la dosis de Uptravi.

Inhibidores de UGT1A3 y UGT2B7

El efecto de inhibidores fuertes de UGT1A3 y UGT2B7 (ácido valproico, probenecid, y fluconazol) sobre la exposición a selexipag, y su metabolito activo, no se ha estudiado. Se requiere precaución cuando se administran estos medicamentos concomitantemente con Uptravi. No se puede excluir una potencial interacción farmacocinética con inhibidores fuertes de UGT1A3 y UGT2B7.

Vía de administración:

Oral

Dosificación y Grupo etario:

El tratamiento sólo debe iniciarse y monitorearse por un médico con experiencia en el tratamiento de PAH.

Posología

Titulación de dosis individualizada

Cada paciente debe ser titulado hasta la dosis más alta individualmente tolerada, que puede variar de 200 microgramos administrados dos veces al día hasta 1.600 microgramos administrados diariamente (dosis de tratamiento individualizada).

La dosis inicial recomendada es 200 microgramos dos veces al día, aproximadamente cada doce horas. La dosis se aumenta en incrementos de 200 microgramos dos veces al día, usualmente a intervalos semanales. Al comienzo del tratamiento y en cada paso de titulación más alta se recomienda tomar la primera dosis en la tarde. Durante la titulación de la dosis pueden ocurrir algunas reacciones adversas, que reflejan el modo de acción de Uptravi (tales como dolor de cabeza, diarrea, náuseas y vómito, dolor de la mandíbula, mialgia, dolor en las extremidades, artralgia, y enrojecimiento). Estas reacciones usualmente son transitorias o manejables con tratamiento sintomático. Sin embargo, si un paciente alcanza una dosis que no se puede tolerar, la dosis se debe reducir al nivel de la dosis anterior.

Acta No. 09 de 2019 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



En pacientes en los cuales la titulación hacia arriba se limitó por motivos diferentes a reacciones adversas que reflejan el modo de acción de Uptravi, podrá considerar intentar continuar la titulación hacia arriba hasta la dosis más alta individualmente tolerada y hasta una dosis máxima de 1.600 microgramos dos veces al día.

El paquete de titulación también contiene una guía de titulación que da información sobre el proceso de titulación y que le permite a usted registrar el número de tabletas que usted toma cada día.

Dosis de mantenimiento individualizada

La dosis más alta tolerada alcanzada durante la titulación de la dosis debe mantenerse. Si la terapia con el correr del tiempo es menos tolerada en una dosis administrada, se debe considerar tratamiento sintomático y/o una reducción de la dosis a la siguiente dosis más baja.

No parta, triture ni mastique las tabletas.

Interrupciones y discontinuaciones

Si se omite tomar una dosis del medicamento, los pacientes deben tomar la dosis que olvidaron tan pronto como sea posible, a menos que la dosis siguiente esté dentro de las próximas 6 horas.

Si se omitió el tratamiento durante 3 días o más, se debe reiniciar Uptravi con una dosis menor y luego incrementarla.

Ajuste de la dosificación en pacientes con insuficiencia hepática

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

Para los pacientes con insuficiencia hepática moderada (clase B de Child-Pugh), la dosis inicial de Uptravi es de 200 mcg una vez al día. Se debe aumentar la dosis en incrementos de 200 mcg una vez al día, en intervalos semanales, según la tolerancia.

Se debe evitar el uso de Uptravi en pacientes con insuficiencia hepática severa (clase C de Child-Pugh).

Mayores de 18 años

Acta No. 09 de 2019 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Condición de venta:
Venta con fórmula médica

Norma farmacológica: 7.9.0.0.N60

Adicionalmente, la Sala considera que el inserto y la información para prescribir deben ajustarse únicamente a la presente indicación y presentarlo junto con el registro.

En cuanto al plan de gestión de riesgos-PGR versión 1 del producto UPTRAVI, se recomienda aprobar. De ser aprobada su comercialización, se solicita allegar al grupo de Farmacovigilancia, como anexo al expediente, el último PSUR disponible, seis meses después de su comercialización en Colombia, con información del análisis del comportamiento en el país durante ese periodo y posteriormente con la frecuencia que el Invima determine según el perfil de seguridad del producto

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

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

3.1.1.8. STAQUIS

Expediente : 20151614
Radicado : 20181193928 / 20191069690
Fecha : 12/04/2019
Interesado : Pfizer S.A.S

Composición: Cada g de ungüento contiene 20 mg de Crisaborol

Acta No. 09 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Forma farmacéutica: Ungüento

Indicaciones: Staquis está indicado para el tratamiento tópico de dermatitis atópicas de leves a moderadas en pacientes de 2 años en adelante.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al principio activo o a cualquiera de los excipientes

Precauciones y advertencias: Staquis no está indicado para la administración oftálmica, oral o intravaginal. En casos de exposición accidental a estas áreas, el ungüento se debe lavar y/o enjuagar por completo con agua.

Hipersensibilidad

Se ha presentado hipersensibilidad, incluida urticaria de contacto, en pacientes tratados con Staquis. Se debe sospechar de hipersensibilidad en el evento de prurito severo, hinchazón y eritema en el lugar de la aplicación o en un lugar distante. Si ocurren señales o síntomas de hipersensibilidad, suspenda la aplicación de Staquis inmediatamente y comience un tratamiento apropiado

Reacciones adversas:

Los eventos adversos (EA) más comunes relacionados con el medicamento derivados de los ensayos clínicos completados de Staquis (ensayos 1 y 2) fueron las reacciones en el lugar de la aplicación (5,6% y 3,6% para los grupos con Staquis y con excipientes, respectivamente) y la mayoría se clasificaron como leves. De estas reacciones en el lugar de la aplicación relacionadas con el medicamento, el dolor en el lugar de la aplicación (p. ej.: sensación de quemadura o picazón) fue el único EA relacionado con el tratamiento que mostró una diferencia de relevancia clínica entre las tasas de los grupos de tratamiento (4,4% y 1,2% para los grupos con Staquis y con excipientes, respectivamente). En general, el dolor en el lugar de la aplicación se observó al principio del período de tratamiento y su naturaleza fue transitoria, se resolvía espontáneamente.

Tabla 1: Reacciones Adversas al Medicamento

Clasificación por Órganos y Sistemas	Reacciones Adversas al Medicamento
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de la administración	Reacciones en el lugar de la aplicación (p. ej.: dolor en el lugar de la aplicación*, prurito en el

Acta No. 09 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



	lugar de la aplicación)
--	-------------------------

* Se refiere a la sensación de la piel, por ejemplo: ardor o picazón.

Interacciones: Con base en los datos in vitro e in vivo, no se espera que crisaborol ni sus 2 metabolitos principales causen interacciones medicamentosas por inducción o inhibición de las enzimas del citocromo P450 (CYP).

Uno de los 2 metabolitos mostró una inhibición moderada de uridina difosfato (UDP) glucuronosiltransferasa (UGT) 1A9 y puede resultar en un aumento moderado de las concentraciones de sustratos sensibles de UGT1A9

Vía de administración: Tópica

Dosificación y Grupo etario: Posología
Adultos

Se debe aplicar Staquis en una capa fina sobre las áreas afectadas dos veces al día.

Se puede utilizar Staquis en todas las zonas de la piel, incluida la cara, el cuello y las áreas intertriginosas. No se ha estudiado la administración de Staquis en el cuero cabelludo.

Población pediátrica

La posología es la misma para niños y adolescentes (entre 2 a 17 años) que para adultos.

No se ha establecido la seguridad y la eficacia de Staquis en pacientes menores de 2 años. No existen datos disponibles.

Poblaciones especiales

No se han realizado ensayos clínicos con sujetos que tienen deterioro renal o deterioro hepático.

Los estudios clínicos de Staquis no incluyen un número suficiente de sujetos de 65 años y mayores como para determinar si responden de forma diferente que los sujetos más jóvenes.

Acta No. 09 de 2019 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La salud
es de todos

Minsalud

Método de administración

Staquis es para uso tópico solamente y no para ser administrado de forma oral, oftálmica o intravaginal.

No se ha estudiado el funcionamiento de Staquis bajo oclusión.

Se les debe instruir a los pacientes a lavar sus manos después de aplicar Staquis, a menos que sean sus manos las que están siendo tratadas. Si otra persona aplica Staquis al paciente, ellos también se deben lavar las manos después de la aplicación.

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. 2019000780 emitido mediante Acta No. 18 de 2018 SEMNNIMB, numeral 3.1.1.2, con el fin de continuar con el proceso de aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- Evaluación farmacológica
- Declaración de nueva entidad química, con protección de datos bajo el decreto 2085 de 2002.
- Inserto CDSv3.0_14Jun2018_v1
- Información para prescribir CDSv3.0_14Jun2018_v1

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada y dado que el interesado presenta respuesta satisfactoria al requerimiento emitido en el Acta No. 18 de 2018 SEMNNIMB, numeral 3.1.1.2., la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar el producto de la referencia, únicamente con la siguiente información:

Composición:

Cada g de ungüento contiene 20 mg de Crisaborol

Acta No. 09 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La salud
es de todos

Minsalud

Forma farmacéutica:
Ungüento

Indicaciones:

Staquis está indicado para el tratamiento tópico de dermatitis atópicas de leves a moderadas en pacientes de 2 años en adelante cuando no sean suficientes las medidas no farmacológicas, corticoides y otras terapias tópicas establecidas.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al principio activo o a cualquiera de los excipientes

Precauciones y advertencias:

Staquis no está indicado para la administración oftálmica, oral o intravaginal. En casos de exposición accidental a estas áreas, el ungüento se debe lavar y/o enjuagar por completo con agua.

Hipersensibilidad

Se ha presentado hipersensibilidad, incluida urticaria de contacto, en pacientes tratados con Staquis. Se debe sospechar de hipersensibilidad en el evento de prurito severo, hinchazón y eritema en el lugar de la aplicación o en un lugar distante. Si ocurren señales o síntomas de hipersensibilidad, suspenda la aplicación de Staquis inmediatamente y comience un tratamiento apropiado

Reacciones adversas:

Los eventos adversos (EA) más comunes relacionados con el medicamento derivados de los ensayos clínicos completados de Staquis (ensayos 1 y 2) fueron las reacciones en el lugar de la aplicación (5,6% y 3,6% para los grupos con Staquis y con excipientes, respectivamente) y la mayoría se clasificaron como leves. De estas reacciones en el lugar de la aplicación relacionadas con el medicamento, el dolor en el lugar de la aplicación (p. ej.: sensación de quemadura o picazón) fue el único EA relacionado con el tratamiento que mostró una diferencia de relevancia clínica entre las tasas de los grupos de tratamiento (4,4% y 1,2% para los grupos con Staquis y con excipientes, respectivamente). En general, el dolor en el lugar de la aplicación se observó al principio del período de tratamiento y su naturaleza fue transitoria, se resolvía espontáneamente.

Acta No. 09 de 2019 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Tabla 1: Reacciones Adversas al Medicamento

Clasificación por Órganos y Sistemas	Reacciones Adversas al Medicamento
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de la administración	Reacciones en el lugar de la aplicación (p. ej.: dolor en el lugar de la aplicación*, prurito en el lugar de la aplicación)

* Se refiere a la sensación de la piel, por ejemplo: ardor o picazón.

Interacciones:

Con base en los datos in vitro e in vivo, no se espera que crisaborol ni sus 2 metabolitos principales causen interacciones medicamentosas por inducción o inhibición de las enzimas del citocromo P450 (CYP).

Uno de los 2 metabolitos mostró una inhibición moderada de uridina difosfato (UDP) glucuronosiltransferasa (UGT) 1A9 y puede resultar en un aumento moderado de las concentraciones de sustratos sensibles de UGT1A9

Vía de administración:

Tópica

Dosificación y Grupo etario:

Posología

Adultos

Se debe aplicar Staquis en una capa fina sobre las áreas afectadas dos veces al día.

Se puede utilizar Staquis en todas las zonas de la piel, incluida la cara, el cuello y las áreas intertriginosas. No se ha estudiado la administración de Staquis en el cuero cabelludo.

Población pediátrica

La posología es la misma para niños y adolescentes (entre 2 a 17 años) que para adultos.

No se ha establecido la seguridad y la eficacia de Staquis en pacientes menores de 2 años. No existen datos disponibles.

Acta No. 09 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Poblaciones especiales

No se han realizado ensayos clínicos con sujetos que tienen deterioro renal o deterioro hepático.

Los estudios clínicos de Staquis no incluyen un número suficiente de sujetos de 65 años y mayores como para determinar si responden de forma diferente que los sujetos más jóvenes.

Método de administración

Staquis es para uso tópico solamente y no para ser administrado de forma oral, oftálmica o intravaginal.

No se ha estudiado el funcionamiento de Staquis bajo oclusión.

Se les debe instruir a los pacientes a lavar sus manos después de aplicar Staquis, a menos que sean sus manos las que están siendo tratadas. Si otra persona aplica Staquis al paciente, ellos también se deben lavar las manos después de la aplicación.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Norma farmacológica: 13.1.16.0.N10

Adicionalmente, la Sala considera que el inserto y la información para prescribir deben ajustarse únicamente a la presente indicación y presentarlo junto con el registro.

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

En cuanto al plan de gestión de riesgos, de acuerdo con información allegada relacionada con la versión 0,1 del PGR de Staquis se considera que:

Acta No. 09 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- Los datos y documentación entregada por el titular dan respuesta a lo solicitado. De ser aprobada su comercialización, se solicita informar al grupo de farmacovigilancia los cambios de seguridad que se presenten durante la comercialización del producto.

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

3.2. MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS COMPETIDORES (REGISTRO SANITARIO NUEVO)

3.2.1 CINRYZE®

Expediente : 20157204
Radicado : 20191006499 / 20191052227
Fecha : 21/03/2019
Interesado : Baxalta Colombia S.A.S.

Composición:

Cada vial de 5 mL contiene 500 Unidades de C1 Inhibidor

Forma farmacéutica: Polvo para reconstituir a solución inyectable

Indicaciones:

Tratamiento y prevención preoperatoria de las crisis de angioedema en adultos, adolescentes y niños (de 2 años de edad y en adelante) con angioedema hereditario (AEH) debido a un déficit de inhibidor de la C1 esterasa. Prevención rutinaria de las crisis de angioedema en adultos, adolescentes y niños (de 6 años de edad y en adelante) con crisis recurrentes y severas de angioedema hereditario (AEH), que presentan intolerancia a los tratamientos preventivos orales o que no están adecuadamente protegidos por dichos tratamientos, o pacientes que no son adecuadamente controlados con el tratamiento agudo repetido.

Contraindicaciones:

Acta No. 09 de 2019 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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

Precauciones y advertencias:

Deberá considerarse la adecuada vacunación (hepatitis A y B) en pacientes receptores habituales/repetidores de un producto con inhibidor de C1 derivado de plasma humano.

Cada vez que se administre Cinryze a un paciente, es muy recomendable indicar el nombre y el número de lote del medicamento a fin de mantener un vínculo entre el paciente y el lote del medicamento.

Hipersensibilidad

Al igual que con cualquier producto biológico, pueden ocurrir reacciones de hipersensibilidad. Las reacciones de hipersensibilidad se pueden presentar con síntomas similares a los de las crisis de angioedema. Se debe informar a los pacientes sobre los signos tempranos de las reacciones de hipersensibilidad que incluyen habones, urticaria generalizada, opresión de pecho, sibilancias, hipotensión y anafilaxis. Si presentan estos síntomas después de la administración, deberán acudir al médico. En caso de reacciones o choque anafilácticos, deberá administrarse tratamiento médico urgente.

Tratamiento domiciliario y autoadministración

Los datos relativos al uso de este medicamento en el tratamiento domiciliario o a la autoadministración son limitados. Los posibles riesgos vinculados al tratamiento domiciliario están relacionados con la administración en sí misma y con el control de las reacciones adversas, en concreto la hipersensibilidad. El médico responsable decidirá sobre el uso del tratamiento domiciliario en cada paciente individual y debe asegurarse de proporcionarle la formación oportuna, así como de revisar el uso periódicamente.

Población pediátrica

Se han notificado sucesos trombóticos en recién nacidos y lactantes que se someten a cirugía de bypass cardiaco cuando reciben fuera de indicación altas dosis de otro producto con inhibidor de C1 (hasta 500 unidades/kg) para prevenir el síndrome de extravasación capilar.

Sodio

Acta No. 09 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Cada vial de Cinryze contiene aproximadamente 11,5 mg de sodio, lo que debe ser tenido en cuenta en pacientes con dietas pobres en sodio.

Reacciones adversas:

Resumen del perfil de seguridad

La única reacción adversa frecuente observada tras la perfusión de Cinryze en los ensayos clínicos fue exantema; se describieron las características del exantema como no específicas, pero de forma característica se describieron como afectación de las extremidades superiores, tórax, abdomen o lugar de inyección. Ninguno de los casos de exantema fue grave y ninguno dio lugar a la suspensión del medicamento. Pueden ocurrir reacciones de hipersensibilidad.

Tabla de las reacciones adversas

La frecuencia de las reacciones adversas se calculó principalmente a partir de la suma de las reacciones adversas relacionadas con Cinryze en 8 ensayos clínicos completados en sujetos con AEH. Incluyen los datos de dos ensayos controlados con placebo, tres ensayos abiertos, tres sujetos de uso compasivo e informes poscomercialización. En estos ensayos se administraron más de 14.500 perfusiones de Cinryze a un total de 385 sujetos expuestos.

En la Tabla 1 se muestran las reacciones adversas al tratamiento de Cinryze clasificadas conforme a la clasificación de órganos del sistema de MedDRA y la frecuencia absoluta. Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia. Las frecuencias se definen como muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$), muy raras ($< 1/10.000$) y de frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Tabla 1. Reacciones adversas notificadas en los ensayos clínicos y en informes poscomercialización

Clasificación de órganos del sistema	Frecuencia:	Reacciones adversas
Trastornos del sistema inmunológico	No conocida:	Hipersensibilidad
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Poco frecuentes:	Hiperglucemia
Trastornos del sistema nervioso	Poco frecuentes:	Mareos, cefalea

Acta No. 09 de 2019 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Trastornos vasculares	Poco frecuentes:	Trombosis venosa, flebitis, quemazón de las venas, sofocos
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Poco frecuentes:	Tos
Trastornos gastrointestinales	Poco frecuentes:	Náuseas, vómitos, diarrea, dolor abdominal
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Frecuentes: Poco frecuentes:	Exantema Dermatitis por contacto, eritema, prurito
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Poco frecuentes:	Inflamación de las articulaciones, artralgia, mialgia
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Poco frecuentes:	Reacción en el sitio de inyección/eritema, dolor en el sitio de perfusión, molestias torácicas, pirexia

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Entre los informes de trombosis venosas, el factor de riesgo subyacente más frecuente fue la presencia de un catéter permanente.

Las reacciones locales en el lugar de inyección fueron poco frecuentes. En los ensayos clínicos, las reacciones locales (descritas como dolor, hematomas o exantema en el sitio de inyección/catéter, quemazón en las venas o flebitis) se produjeron en relación con el 0,2% aproximadamente de las perfusiones.

Población pediátrica

A través de los ensayos clínicos, fueron incluidos 61 sujetos pediátricos que recibieron más de 2500 perfusiones de Cinryze (2-5 años, n=3; 6-11 años, n=32; 12-17 años, n=26). Entre estos niños, las únicas reacciones adversas con Cinryze fueron cefaleas, náuseas, pirexia y eritema en el sitio de perfusión. Ninguna de estas reacciones adversas fue severa y ninguna dio lugar a la suspensión del medicamento.

Acta No. 09 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



En general, la seguridad y tolerabilidad de Cinryze son similares en niños, en adolescentes y en adultos.

Para la seguridad con respecto a los agentes transmisibles.

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 incluido en el Apéndice V.

Interacciones:

No se han realizado estudios de interacciones.

Vía de administración:

Vía intravenosa

Dosificación y Grupo etario:

Posología

Adultos

Tratamiento de los ataques de angioedema

1000 unidades de Cinryze ante la primera señal de la aparición de un ataque de angioedema.

Se puede administrar una segunda dosis de 1000 Unidades si el paciente no ha respondido adecuadamente después de 60 minutos.

- En pacientes que experimentan ataques laríngeos o si se retrasa la iniciación del tratamiento, la segunda dosis se puede dar antes de los 60 minutos.

-

Prevención habitual de los ataques de angioedema

- 1000 Unidades de Cinryze cada 3 o 4 días es la dosis inicial recomendada para la prevención habitual de los ataques de angioedema; puede que haya que ajustar el intervalo de dosificación de acuerdo con la respuesta individual. La necesidad continuada de profilaxis regular con Cinryze deberá ser revisada de forma periódica.

Prevención de los ataques de angioedema antes de procedimientos

- 1000 Unidades de Cinryze dentro de las 24 horas anteriores a un procedimiento médico, odontológico o quirúrgico.

Acta No. 09 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- Población pediátrica

Adolescentes

Para el tratamiento, la prevención habitual y la prevención previa a procedimientos en adolescentes de 12 a 17 años de edad, la dosis es la misma de los adultos.

Niños

La seguridad y la eficacia de Cinryze en niños menores de 2 años de edad no han sido establecidas. Los datos que respaldan recomendaciones de dosificación en niños menores de 6 años de edad son muy limitados.

Tratamiento de los ataques de angioedema

2 a 11 años, >25 kg:

- 1000 Unidades de Cinryze ante la primera señal de la aparición de un ataque agudo.
- Se puede administrar una segunda dosis de 1000 Unidades si el paciente no ha respondido adecuadamente después de 60 minutos.

2 a 11 años, 10-25 kg:

- 500 Unidades de Cinryze ante la primera señal de la aparición de un ataque agudo.
- Se puede administrar una segunda dosis de 500 Unidades si el paciente no ha respondido adecuadamente después de 60 minutos.

Prevención de los ataques de angioedema antes de procedimientos

2 a 11 años, >25 kg:

- 1000 Unidades de Cinryze dentro de las 24 horas anteriores a un procedimiento médico, odontológico o quirúrgico.

2 a 11 años, 10-25 kg:

- 500 Unidades de Cinryze dentro de las 24 horas anteriores a un procedimiento médico, odontológico o quirúrgico.

Prevención habitual de los ataques de angioedema

6 a 11 años: 500 Unidades de Cinryze cada 3 o 4 días es la dosis inicial recomendada para la prevención habitual de los ataques de angioedema. Es posible que haya que ajustar el intervalo de dosificación y la dosis de acuerdo a la respuesta individual. La necesidad continuada de profilaxis regular con Cinryze deberá ser revisada de forma periódica.

Acta No. 09 de 2019 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La salud
es de todos

Minsalud

Pacientes ancianos

Para el tratamiento, la prevención habitual y la prevención previa a procedimientos en pacientes ancianos, mayores de 65 años de edad, la dosis es la misma de los adultos.

Pacientes con deterioro de las funciones renal o hepática

Para el tratamiento, la prevención habitual y la prevención previa a procedimientos en pacientes con deterioro de las funciones renal o hepática, la dosis es la misma de los adultos.

Método de Administración

Solamente para uso intravenoso (IV).

El producto reconstituido debe ser administrado por inyección IV a una tasa de 1 mL por minuto.

Condición de venta:

Venta con fórmula médica

Uso Institucional

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

- Evaluación farmacológica
- Inserto V1 de fecha Agosto de 2017
- Información para prescribir V1 de fecha Agosto de 2017
- Declaración sucinta V1 Agosto de 2017

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

Adicionalmente, la Sala considera que el interesado debe ajustar la información al concepto del Acta No. 04 de 2018 SEMNNIMB, numeral 3.2.2.1.

Acta No. 09 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



3.2.2 ABXEDA

Expediente : 20152642
Radicado : 20181210745 / 20191066975
Fecha : 10/04/2019
Interesado : Laboratorio Franco Colombiano Lafranco S.A.S

Composición:

Cada vial de 16mL contiene 400mg de Bevacizumab

Cada vial de 4mL contiene 100mg de Bevacizumab

Forma farmacéutica:

Solución concentrada para Infusión

Indicaciones:

Uso: Indicaciones etiquetadas

- Cáncer de cuello uterino, persistente/recurrente/ metastásico: Tratamiento del cáncer cervical persistente, recurrente o metastásico (en combinación con paclitaxel y cisplatino o topotecan).
- Cáncer colorrectal, metastásico: tratamiento de primera o segunda línea del cáncer colorrectal metastásico (CCR) (en combinación con quimioterapia basada en fluorouracilo); tratamiento de segunda línea de CRC metastásico (en combinación con quimioterapia basada en fluoropirimidina-irinotecán o fluoropirimidina-oxaliplatino) después de la progresión en un tratamiento de primera línea que contiene Bevacizumab.

Limitaciones de uso: No indicado para el tratamiento adyuvante del cáncer de colon.

- Glioblastoma, recurrente: tratamiento del glioblastoma recurrente
- Glioblastoma, progresivo: tratamiento del glioblastoma (como agente único) en pacientes con enfermedad progresiva
- Cáncer de pulmón no microcítico, no escamoso: tratamiento de primera línea de cáncer de pulmón no microcítico no resecable, localmente avanzado, recurrente o metastásico no escamoso (NSCLC) (en combinación con carboplatino y paclitaxel).
- Ovárico (epitelial), trompa de Falopio o cáncer peritoneal primario (Avastin): Enfermedad en estadio III o IV, después de una resección quirúrgica inicial:

Acta No. 09 de 2019 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



tratamiento de ovario epitelial en estadio III o IV, trompa de Falopio o cáncer peritoneal primario después de la resección quirúrgica inicial (en combinación con carboplatino y paclitaxel, seguido de Bevacizumab como agente único).

Recurrente resistente al platino: tratamiento del ovario epitelial recurrente resistente a platino, trompa de Falopio o cáncer peritoneal primario (en combinación con paclitaxel, doxorrubicina [liposomal] o topotecán) en pacientes que no recibieron más de 2 regímenes de quimioterapia previos.

Recurrente sensible al platino: tratamiento del ovario epitelial recurrente sensible al platino, trompa de Falopio o cáncer peritoneal primario (en combinación con carboplatino y paclitaxel o con carboplatino y gemcitabina y luego seguido por un solo agente de Bevacizumab).

- Carcinoma de células renales, metastásico: Tratamiento del carcinoma de células renales metastásico (RCC) (en combinación con interferón alfa).

Contraindicaciones:

- Hipersensibilidad: a Bevacizumab; a cualquier componente de la formulación; a productos de células de ovario de hámster chino u otros anticuerpos recombinantes humanos o humanizados.
- Metástasis al SNC sin tratamiento
- Embarazo

Precauciones y advertencias:

- Perforación/fístula gastrointestinal: La perforación gastrointestinal (a veces fatal) en pacientes que reciben productos de Bevacizumab varía entre 0.3% y 3%; suspender los productos de Bevacizumab en pacientes con perforación GI. Una mayor incidencia de perforación GI se asocia con antecedentes de radiación pélvica previa. La mayoría de los casos de perforación GI ocurrieron dentro de los 50 días de la primera dosis de Bevacizumab. La perforación puede complicarse por abscesos intraabdominales, formación de fístulas y / o desviación del requerimiento de ostomía. Las fístulas serias (incluidas fístulas traqueoesofágicas, broncopleurales, biliares, vaginales, renales y vesicales) se han reportado con mayor incidencia en pacientes que reciben productos de Bevacizumab (en comparación con pacientes que reciben quimioterapia), y la mayor incidencia ocurre en pacientes con cáncer de cuello uterino. La mayoría de las fístulas ocurrieron dentro de los 6 meses posteriores a la primera dosis de Bevacizumab. Los pacientes que desarrollan fístula vaginal gastrointestinal

Acta No. 09 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



también pueden tener obstrucción intestinal que requiere intervención quirúrgica y desviación de la ostomía. Evite los productos de Bevacizumab en pacientes con cáncer de ovario con evidencia de afectación recto-sigmoidea (mediante examen pélvico) o afectación intestinal (en la tomografía computarizada) o síntomas clínicos de obstrucción intestinal. Descontinuar en pacientes que desarrollan perforación gastrointestinal, fístula traqueoesofágica, cualquier fístula de grado 4 o formación de fístulas que involucre cualquier órgano interno.

- **Insuficiencia cardíaca:** en una declaración científica de la American Heart Association, se ha determinado que Bevacizumab es un agente que puede causar toxicidad miocárdica directa reversible o exacerbar la disfunción miocárdica subyacente (magnitud: moderado / mayor) (AHA [Página 2016]). Bevacizumab no está indicado para su uso en combinación con quimioterapia basada en antraciclina. La incidencia de disfunción ventricular izquierda grado ≥ 3 fue mayor en los pacientes que recibieron Bevacizumab con quimioterapia en comparación con los pacientes que recibieron quimioterapia sola (1% frente a 0,6%). Entre los pacientes que recibieron terapia previa con antraciclina, la incidencia de insuficiencia cardíaca fue más alta en los pacientes que recibieron Bevacizumab con quimioterapia, en comparación con los pacientes que recibieron quimioterapia sola (4% frente a 0,6%). En pacientes no tratados previamente con neoplasia maligna hematológica, la incidencia de insuficiencia cardíaca y la fracción de eyección ventricular izquierda (FEVI) disminuyeron en los pacientes que recibieron Bevacizumab con quimioterapia basada en antraciclina (en comparación con los pacientes que recibieron quimioterapia basada en antraciclina sola). La proporción de pacientes con una disminución de FEVI (desde el inicio) de $\geq 20\%$ o una disminución desde el inicio del 10% hasta $<50\%$ fue mayor en los pacientes que recibieron Bevacizumab con quimioterapia en comparación con los pacientes que recibieron quimioterapia sola (10% frente a 5%). El tiempo hasta el inicio de la disfunción del ventrículo izquierdo o la IC fue de 1 a 6 meses después de la primera dosis de Bevacizumab en la mayoría de los pacientes; La insuficiencia cardíaca se resolvió en casi dos tercios de los pacientes. Suspender los productos de Bevacizumab en pacientes que desarrollan insuficiencia cardíaca.

- **Hemorragia:** La hemorragia grave o mortal, que incluye hemoptisis, hemorragia gastrointestinal, hematemesis, hemorragia del sistema nervioso central, epistaxis y hemorragia vaginal, se produce hasta 5 veces más frecuentemente en pacientes que reciben productos de Bevacizumab. No administre productos de Bevacizumab a pacientes con antecedentes recientes de hemoptisis (≥ 2.5 ml de sangre roja). Interrumpir en pacientes que desarrollan hemorragia grado 3 a 4. Se ha informado

Acta No. 09 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



hemorragia pulmonar grave o mortal en casi un tercio de los pacientes que recibieron Bevacizumab más quimioterapia para el cáncer de pulmón no microcítico (NSCLC) con histología de células escamosas (no una indicación aprobada por la FDA), así como una pequeña porción de NSCLC con histología no escamosa; mientras que no ocurrieron casos en pacientes que recibieron solo quimioterapia. Las hemorragias menores, incluida la epistaxis de grado 1, pueden ocurrir comúnmente.

- **Hipertensión:** Bevacizumab puede causar y / o empeorar la hipertensión. La incidencia de hipertensión severa aumenta con los productos de Bevacizumab. Controle la hipertensión con terapia antihipertensiva. Monitoree la PA cada 2 a 3 semanas durante el tratamiento con Bevacizumab y regularmente después de la interrupción si ocurre o empeora la hipertensión inducida por Bevacizumab. Retener el tratamiento con Bevacizumab en pacientes con hipertensión grave que no esté controlado con el tratamiento médico (reanude Bevacizumab después de controlar la presión arterial). Interrumpa los productos de Bevacizumab en pacientes que experimenten una crisis hipertensiva o encefalopatía hipertensiva.
- **Reacciones a la infusión:** pueden aparecer reacciones a la infusión (p. Ej., Hipertensión, crisis hipertensiva [asociadas con signos / síntomas neurológicos], sibilancias, desaturación de oxígeno, hipersensibilidad [grado 3], dolor en el pecho, escalofríos, cefalea, diaforesis) con la primera infusión (poco frecuente); las reacciones severas fueron raras. Disminuya la velocidad de infusión para reacciones de infusión leves / clínicamente insignificantes. Interrumpa la infusión para reacciones de infusión clínicamente significativas y considerar la reanudación a una velocidad más lenta después de la resolución. Suspender el Bevacizumab para la reacción de infusión severa y administrar la terapia médica apropiada (por ejemplo, epinefrina, corticosteroides, antihistamínicos intravenosos, broncodilatadores y/o oxígeno).
- **Mortalidad:** Bevacizumab, en combinación con quimioterapia (o terapia biológica), se asocia con un mayor riesgo de mortalidad relacionada con el tratamiento; se identificó un mayor riesgo de eventos adversos fatales en un metaanálisis de 16 ensayos en el que se utilizó Bevacizumab para el tratamiento de diversos cánceres (cáncer de mama, cáncer colorrectal, NSCLC, cáncer de páncreas, cáncer de próstata y cáncer de células renales) y se comparó a la quimioterapia sola (Ranpura 2011).
- **Fascitis necrosante:** se han notificado casos de fascitis necrotizante, incluidas muertes, en pacientes que reciben Bevacizumab, generalmente secundarios a

Acta No. 09 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



complicaciones de cicatrización de heridas, perforación GI o formación de fístulas. Descontinuar en pacientes que desarrollan fascitis necrosante.

- Eventos adversos oculares: se han informado infecciones oculares graves y pérdida de la visión debido a la endoftalmitis por administración intravítrea (uso / ruta sin indicación).
- Osteonecrosis de la mandíbula (ONJ): según un documento de posición de la Asociación Americana de Cirujanos Maxilofaciales (AAOMS), la osteonecrosis de la mandíbula relacionada con la medicación (MRONJ) se ha asociado con bisfosfonatos y otros agentes antirresortivos (Denosumab) y antiangiogénico agentes (p. ej., Bevacizumab, sunitinib) usados para el tratamiento de osteoporosis o malignidad. Los agentes antiangiogénicos, cuando se administran de forma concomitante con agentes antirresortivos, se asocian con un mayor riesgo de ONM. Otros factores de riesgo para MRONJ incluyen cirugía dentoalveolar (por ejemplo, extracción dental, implantes dentales), enfermedad dental inflamatoria preexistente y el uso concomitante de corticosteroides. El AAOMS sugiere que, si es médicamente permisible, el inicio de los agentes antiangiogénicos para el tratamiento del cáncer debe retrasarse hasta alcanzar la salud dental óptima (si se requieren extracciones, la terapia con antiangiogénesis debe retrasarse hasta que el sitio de extracción se haya mucosalizado o hasta después de una cicatrización ósea adecuada). Una vez que se inicia la terapia antiangiogénica para la enfermedad oncológica, se deben evitar los procedimientos que involucran lesiones óseas directas y la colocación de implantes dentales. Los pacientes que desarrollan ONM durante el tratamiento deben recibir atención de un cirujano oral (AAOMS [Ruggiero 2014]). También se han notificado casos de ONM no mandibular en pacientes pediátricos que recibieron Bevacizumab (el Bevacizumab no está aprobado para uso en pacientes pediátricos).
- Insuficiencia ovárica: en las mujeres premenopáusicas con tumores sólidos que reciben terapia adyuvante, la incidencia de insuficiencia ovárica fue del 34% para el Bevacizumab con quimioterapia versus el 2% para la quimioterapia sola. La recuperación de la función ovárica (reanudación de la menstruación, prueba de embarazo de β -HCG sérica positiva o nivel de FSH <30 mUI / ml) en todos los puntos en el período posterior al tratamiento después de la interrupción del Bevacizumab se demostró en aproximadamente una quinta parte de las mujeres que recibieron Bevacizumab. Se desconocen los efectos a largo plazo del Bevacizumab sobre la fertilidad. Las mujeres con potencial reproductivo deben ser informadas del riesgo potencial de falla ovárica antes del inicio del Bevacizumab.

Acta No. 09 de 2019 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- Síndrome de encefalopatía reversible posterior: se han notificado casos de síndrome de encefalopatía reversible posterior (PRES). Los síntomas (que incluyen dolor de cabeza, convulsiones, confusión, letargo, ceguera u otra visión o trastornos neurológicos) pueden ocurrir de 16 horas a 1 año después del inicio del tratamiento. PRES también puede estar asociado con hipertensión leve a severa. La resonancia magnética es necesaria para confirmar el diagnóstico de PRES. Suspender los productos de Bevacizumab en pacientes que desarrollan PRES. La resolución de los síntomas generalmente ocurre unos días después de la interrupción; sin embargo, las secuelas neurológicas pueden permanecer. La seguridad de la reiniciación del tratamiento después de PRES no se conoce.
- Proteinuria/síndrome nefrótico: los productos de Bevacizumab se asocian con una mayor incidencia y severidad de proteinuria. Grado 3 (tiras reactivas para la orina 4+ o > 3.5 g proteínas / 24 horas) y proteinuria grado 4 (síndrome nefrótico) han ocurrido en estudios clínicos. La incidencia global de todos los grados de proteinuria en un estudio fue del 20%. La mediana de aparición de proteinuria fue de 5,6 meses (rango: 0,5 a 37 meses) después de la iniciación de Bevacizumab y el tiempo medio de resolución fue ~ 6 meses. La proteinuria no se resolvió en el 40% de los pacientes después de una mediana de seguimiento de 11,2 meses y requirió la interrupción del Bevacizumab en casi un tercio de los pacientes. Un análisis conjunto de 7 estudios encontró que el 5% de los pacientes que recibieron Bevacizumab en combinación con quimioterapia experimentaron grados 2 a 4 de proteinuria (tira reactiva de orina 2+ o > 1 g de proteína / 24 horas o síndrome nefrótico), que se resolvió en casi tres cuartos de pacientes; Bevacizumab se reinició en el 42% de los pacientes, aunque casi la mitad de los pacientes que reiniciaron experimentaron proteinuria recurrente grados 2 a 4. Síndrome nefrótico ha ocurrido (raramente) en pacientes que reciben Bevacizumab, a veces con resultado fatal. En algunos casos, la biopsia renal de pacientes con proteinuria demostró hallazgos consistentes con microangiopatía trombótica. Un gran análisis retrospectivo que comparó el Bevacizumab con la quimioterapia con la quimioterapia sola encontró tasas más altas de elevaciones séricas de creatinina (1,5 a 1,9 veces el valor inicial) en pacientes que recibieron Bevacizumab; la creatinina sérica no volvió a la línea de base en aproximadamente un tercio de los pacientes que recibieron Bevacizumab. Controle la proteinuria (mediante análisis de orina en tiras en serie) para determinar el desarrollo de proteinuria o el empeoramiento de la proteinuria durante el tratamiento con Bevacizumab. Evaluar aún más con una recolección de orina de 24 horas para ≥ 2 + lecturas de la varilla de medición de la orina. Retener Bevacizumab para proteinuria ≥ 2 g / 24 horas; reanudar

Acta No. 09 de 2019 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



cuando <2 g / 24 horas. Suspender los productos de Bevacizumab en pacientes que desarrollan síndrome nefrótico. La proporción proteína / creatinina en la orina (UPCR) no parece correlacionarse con la proteína urinaria de 24 horas.

- **Tromboembolismo:** los productos de Bevacizumab se asocian con una mayor incidencia de eventos tromboembólicos arteriales (ATE), que incluyen infarto cerebral, accidente cerebrovascular, infarto de miocardio, isquemia múltiple, angina de pecho y otros ATE, cuando se usan en combinación con quimioterapia. La incidencia más alta de ATE ocurrió en pacientes con glioblastoma. La historia de ATE, diabetes o ≥ 65 años de edad puede presentar un riesgo aún mayor. Aunque los pacientes con cáncer ya están en riesgo de TEV, un metanálisis de 15 ensayos controlados ha demostrado un mayor riesgo de TEV en pacientes que recibieron Bevacizumab (Nalluri 2008). Los pacientes que recibieron Bevacizumab más quimioterapia tuvieron una mayor incidencia de TEV de grado 3 o superior en comparación con los pacientes que recibieron quimioterapia sola. Suspender el Bevacizumab en pacientes con TEE grave o TEV de grado 4, incluida embolia pulmonar (se desconoce la seguridad de reiniciar el tratamiento con Bevacizumab después de un TE).
- **Complicaciones de cicatrización de heridas:** La incidencia de curación de heridas y complicaciones quirúrgicas, incluidas las complicaciones graves y fatales, aumenta en los pacientes que reciben productos de Bevacizumab; discontinuar en pacientes que desarrollan complicaciones de curación de heridas que requieren intervención médica. Retenga los productos de Bevacizumab por lo menos 28 días antes de la cirugía electiva. No administre productos Bevacizumab durante al menos 28 días después de la cirugía y hasta que la herida quirúrgica esté completamente cicatrizada. En un estudio controlado en el cual Bevacizumab no se administró dentro de los 28 días de procedimientos quirúrgicos mayores, la incidencia de complicaciones de curación de heridas (incluidas complicaciones graves / mortales) fue mayor en pacientes con mCRC que se sometieron a cirugía mientras recibían Bevacizumab en comparación con pacientes que no recibieron Bevacizumab. En un estudio clínico controlado en pacientes con glioblastoma recidivante o recidivante, la incidencia de eventos de curación de heridas fue mayor en los pacientes que recibieron Bevacizumab en comparación con los pacientes que no recibieron Bevacizumab. En una revisión retrospectiva de las colocaciones del dispositivo de acceso venoso central (un procedimiento menor), se observó un mayor riesgo de dehiscencia de la herida cuando la colocación del puerto y la administración de Bevacizumab se separaron en <14 días (Erinjeri 2011). Si es posible, puede ser más

Acta No. 09 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



apropiado esperar hasta por lo menos 6 a 8 semanas después de la interrupción del Bevacizumab para procedimientos quirúrgicos mayores (Cortes 2012; Gordon 2009).

Preocupaciones relacionadas con la enfermedad:

- **Insuficiencia renal:** se observó un aumento en la presión arterial diastólica y sistólica en una revisión retrospectiva de pacientes con insuficiencia renal (ClCr ≤ 60 ml / minuto) que recibieron Bevacizumab para el cáncer de células renales (Gupta 2011).
- **Problemas concurrentes de terapia con medicamentos:** Interacciones medicamentosas: pueden existir interacciones potencialmente significativas, que requieren ajuste de dosis o frecuencia, monitoreo adicional y / o selección de terapia alternativa. Consulte la base de datos de interacciones de medicamentos para obtener información más detallada.

Poblaciones especiales:

- **Ancianos:** los pacientes ≥ 65 años de edad tienen una mayor incidencia de eventos tromboticos arteriales.
- **Parámetros de monitoreo**
 - ☐ Controle la presencia de proteinuria / síndrome nefrótico con una tira reactiva de orina; recoger orina de 24 horas en pacientes con lectura $\geq 2+$. Controle la presión arterial cada 2 a 3 semanas; más frecuentemente si la hipertensión se desarrolla durante la terapia; continúe controlando la presión arterial después de suspenderla debido a la hipertensión inducida por Bevacizumab. Controle de cerca durante la infusión los signos / síntomas de una reacción a la infusión. Monitoree signos / síntomas de perforación GI o fístula (incluyendo dolor abdominal, estreñimiento, vómitos y fiebre), hemorragia (incluyendo epistaxis, hemoptisis, GI y / o sangrado del SNC), tromboembolismo (arterial y venoso), complicaciones de curación de heridas, e insuficiencia cardíaca.
 - ☐ AMD (uso no indicado en la etiqueta): monitoree la presión intraocular y la perfusión de la arteria retiniana. Monitoree los signos / síntomas de endoftalmitis infecciosa y desprendimiento de retina (AAO 2011).
 - ☐ Edema macular diabético (uso no indicado en la etiqueta): monitoree la agudeza visual, el grosor del subcampo central y la presión intraocular; monitorear signos / síntomas de endoftalmitis infecciosa, cataratas y desprendimiento de retina (AAO 2016).

Acta No. 09 de 2019 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



□ Telangiectasia hemorrágica hereditaria (uso no indicado en la etiqueta): mediciones del gasto cardíaco y respuesta radiológica hepática (mediante ecografía y exámenes de TC hepática) antes del tratamiento inicial y a los 3 y 6 meses después de la primera dosis.

- Consideraciones sobre el embarazo: Con base en los hallazgos en los estudios de reproducción animal y en el mecanismo de acción, Bevacizumab puede causar daño fetal si se administra a mujeres embarazadas. La información de los informes posteriores a la comercialización después de la exposición durante el embarazo es limitada. Las mujeres con potencial reproductivo deben usar métodos anticonceptivos efectivos durante el tratamiento y durante 6 meses después de la última dosis de Bevacizumab. El tratamiento con Bevacizumab también puede aumentar el riesgo de insuficiencia ovárica y afectar la fertilidad; se desconocen los efectos a largo plazo sobre la fertilidad.

Reacciones adversas:

Porcentajes informados como monoterapia y como parte de los regímenes de quimioterapia de combinación. Algunos estudios solo informaron toxicidades hematológicas grados ≥ 4 y toxicidades no hematológicas grados ≥ 3 .

> 10%:

Cardiovascular: Hipertensión (19% a 42%), tromboembolismo venoso (secundario: 21%; con anticoagulantes orales), edema periférico (15%), hipotensión (7% a 15%), tromboembolismo venoso (8% a 14%), trombosis arterial (6%)

Sistema nervioso central: fatiga (33% a 82%), dolor (8% a 62%), dolor de cabeza (22% a 49%), mareos (13% a 26%), insomnio (21%), trastorno del gusto (14 % a 21%), neuropatía sensorial periférica (17% a 18%), ansiedad (17%), miastenia (13%)

Dermatológico: alopecia (6% a 32%), dermatitis exfoliativa (23%), eritrodisestesia palmo-plantar (11%), xeroderma (7%)

Endocrino y metabólico: insuficiencia ovárica (34%), hiperglucemia (26% a 31%), hipomagnesemia (24% a 27%), pérdida de peso (15% a 21%), hiponatremia (17% a 19%), hipoalbuminemia (11% a 16%), hipocalcemia (12%)

Acta No. 09 de 2019 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Gastrointestinal: náuseas (72%), dolor abdominal (33% a 61%), vómitos (33% a 52%), anorexia (35% a 43%), estreñimiento (40%), diarrea (21% a 39%), disminución del apetito (34% a 35%), estomatitis (15% a 33%), hemorragia gastrointestinal (19% a 24%), dispepsia (17% a 24%), inflamación de la mucosa (13% a 15%)

Genitourinario: proteinuria (4% a 36%, inicio mediano: 5,6 meses, tiempo medio de resolución: 6,1 meses), infección del tracto urinario (22%), dolor pélvico (14%)

Hematológico y oncológico: trombocitopenia (5% a 58%; grado 3/4: 40%), hemorragia (40%; grados 3/4: $\leq 7\%$), leucopenia (grados 3/4: 37%), hemorragia pulmonar (4% a 31%), neutropenia (12%; grados ≥ 3 : 8% a 27%, grado 4: 27%), hematoma (17%), linfocitopenia (12%; grados 3/4: 6%)

Infección: infección (55%; grave: 7% a 14%; neumonía, infección por catéter o infección de la herida)

Neuromuscular y esquelético: Artralgia (28% a 45%), mialgia (19% a 29%), dolor en las extremidades (25%), dolor de espalda (12% a 21%), disartria (8% a 14%)

Renal: aumento de la creatinina sérica (13% a 16%)

Respiratorio: epistaxis (17% a 55%), infección del tracto respiratorio superior (40% a 47%), tos (26% a 30%), disnea (25% a 30%), rinitis alérgica (17%), dolor orofaríngeo (16%), sinusitis (7% a 15%), signo nasal y síntomas (trastorno de la mucosa: 14%), rinitis (3% a $> 10\%$)

Varios: complicación de la herida postoperatoria (incluida la dehiscencia, 1% a 15%)

1% a 10%:

Cardiovascular: trombosis (8% a 10%), trombosis venosa profunda (6% a 9%), dolor de pecho (8%), trombosis intraabdominal (venosa, grados 3/4: 3%), síncope (grados 3 / 4: 3%), disfunción ventricular izquierda (grados 3/4: 1%), embolia pulmonar (1%)

Sistema nervioso central: trastorno de la voz (5% a 13%)

Dermatológico: enfermedad de las uñas (10%), úlcera dérmica (6%), celulitis (grados 3/4: 3%), acné vulgar (1%)

Acta No. 09 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Endocrino y metabólico: deshidratación (grados 3/4: 4% a 10%), hipercalemia (9%), hipocalemia (grados 3/4: 7%)

Gastrointestinal: Hemorroides (8%), xerostomía (4% a 7%), hemorragia gingival (menor, 2% a 7%), dolor rectal (6%), colitis (1% a 6%), obstrucción intestinal (grados 3 / 4: 4%), perforación gastrointestinal ($\leq 3\%$), enfermedad por reflujo gastroesofágico (2%), gingivitis (2%), úlcera de la mucosa oral (2%), fístula gastrointestinal ($\leq 2\%$), gastritis (1%), dolor gingival (1%)

Genitourinario: hemorragia vaginal (4%)

Hematológico y oncológico: neutropenia febril (5%), infección neutropénica (grados 3/4: 5%), hemorragia (SNC, 5%)

Hepático: aumento de AST en suero (15%)

Infección: Absceso (diente, 2%)

Neuromuscular y esquelético: Debilidad (grados 3/4: 10%), dolor de cuello (9%)

Oftálmico: visión borrosa (2%)

Ótico: Tinnitus (2%), sordera (1%)

Respiratorio: Rinorrea (10%), congestión nasal (8%), neumonitis (grados 3/4: 5%)

Varios: Fístula (gastrointestinal-vaginal, 8%), fístula (anal, 6%), reacción relacionada con la infusión ($< 3\%$), fístula ($\leq 2\%$)

1% a 10%:

Cardiovascular: trombosis (8% a 10%), trombosis venosa profunda (6% a 9%), dolor de pecho (8%), trombosis intraabdominal (venosa, grados 3/4: 3%), síncope (grados 3 / 4: 3%), disfunción ventricular izquierda (grados 3/4: 1%), embolia pulmonar (1%)

Sistema nervioso central: trastorno de la voz (5% a 13%)

Acta No. 09 de 2019 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Dermatológico: enfermedad de las uñas (10%), úlcera dérmica (6%), celulitis (grados 3/4: 3%), acné vulgar (1%)

Endocrino y metabólico: deshidratación (grados 3/4: 4% a 10%), hipercalemia (9%), hipocalemia (grados 3/4: 7%)

Gastrointestinal: Hemorroides (8%), xerostomía (4% a 7%), hemorragia gingival (menor, 2% a 7%), dolor rectal (6%), colitis (1% a 6%), obstrucción intestinal (grados 3 / 4: 4%), perforación gastrointestinal ($\leq 3\%$), enfermedad por reflujo gastroesofágico (2%), gingivitis (2%), úlcera de la mucosa oral (2%), fístula gastrointestinal ($\leq 2\%$), gastritis (1%), dolor gingival (1%)

Genitourinario: hemorragia vaginal (4%)

Hematológico y oncológico: neutropenia febril (5%), infección neutropénica (grados 3/4: 5%), hemorragia (SNC, 5%)

Hepático: aumento de AST en suero (15%)

Infección: Absceso (diente, 2%)

Neuromuscular y esquelético: Debilidad (grados 3/4: 10%), dolor de cuello (9%)

Oftálmico: visión borrosa (2%)

Óticos: Tinnitus (2%), sordera (1%)

Respiratorio: Rinorrea (10%), congestión nasal (8%), neumonitis (grados 3/4: 5%)

Varios: Fístula (gastrointestinal-vaginal, 8%), fístula (anal, 6%), reacción relacionada con la infusión ($< 3\%$), fístula ($\leq 2\%$)

$< 1\%$, post-comercialización y / o informes de casos:

Anafilaxia, úlcera anastomótica, angina de pecho, desarrollo de anticuerpos (anti-Bevacizumab y neutralizantes), fístula vesical, fístula broncopleurale, infarto cerebral, hemorragia conjuntival, endoftalmítis (infecciosa y estéril), ojo malestar, dolor ocular, fístula del conducto biliar, fascitis necrosante fulminante, perforación de la vesícula biliar, úlcera gastrointestinal, anemia hemolítica (microangiopática, cuando se usa en

Acta No. 09 de 2019 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



combinación con sunitinib), hemoptisis, accidente cerebrovascular hemorrágico, hipersensibilidad, crisis hipertensiva, encefalopatía hipertensiva, aumento de la presión intraocular, inflamación del segmento anterior del ojo (síndrome del segmento anterior tóxico) (Sato 2010), necrosis intestinal, inflamación intraocular (iritis, vitritis), trombosis mesentérica, infarto de miocardio, perforación del tabique nasal, síndrome nefrótico, hiperemia ocular, osteonecrosis de la mandíbula, pancitopenia, pérdida permanente de la visión, poliserositis, hipertensión pulmonar, fístula rectal, insuficiencia renal, fístula renal, microangiopatía trombótica renal, desprendimiento de retina, hemorragia retiniana, síndrome de leucoencefalopatía posterior reversible, sepsis, fístula traqueoesofágica, ataques isquémicos transitorios, fístula vaginal, alteración visual, hemorragia vítrea, opacidad vítrea.

Interacciones:

Antraciclinas: Bevacizumab puede potenciar el efecto cardiotoxico de las Antraciclinas. Evitar combinación

BCG (intravesical): los agentes mielosupresores pueden disminuir el efecto terapéutico de BCG (intravesical). Evitar combinación

Belimumab: los anticuerpos monoclonales pueden potenciar el efecto adverso / tóxico de Belimumab. Evitar combinación

Derivados de bisfosfonatos: los inhibidores de la angiogénesis (sistémicos) pueden potenciar el efecto adverso/tóxico de los derivados de bisfosfonatos. Específicamente, el riesgo de osteonecrosis de la mandíbula puede aumentar. Controle la terapia

Cloranfenicol (oftálmico): puede potenciar el efecto adverso/tóxico de los agentes mielosupresores. Controle la terapia

Clozapina: los agentes mielosupresores pueden potenciar el efecto adverso/tóxico de Clozapina. Específicamente, el riesgo de neutropenia puede aumentar. Controle la terapia

Deferiprona: los agentes mielosupresores pueden potenciar el efecto neutropénico de la deferiprona. Evitar combinación

Acta No. 09 de 2019 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Dipirona: puede potenciar el efecto adverso / tóxico de los agentes mielosupresores. Específicamente, se puede aumentar el riesgo de agranulocitosis y pancitopenia. Evitar la combinación.

Promazina: puede potenciar el efecto mielosupresor de los agentes mielosupresores. Controle la terapia.

Sorafenib: Bevacizumab puede potenciar el efecto adverso/tóxico de sorafenib. Específicamente, puede aumentar el riesgo de reacción de la piel de la mano y el pie. Controle la terapia.

Sunitinib: Puede potenciar el efecto adverso/tóxico de Bevacizumab. Específicamente, puede aumentar el riesgo de una forma específica de anemia, anemia hemolítica microangiopática (MAHA). Bevacizumab puede potenciar el efecto hipertensivo de sunitinib. Evitar combinación.

Vía de administración:
IV-Intravenosa

Dosificación y Grupo etario:

Nota: No administrar BEVZ92 hasta al menos 28 días después de la cirugía y hasta que la herida esté completamente cicatrizada.

BEVZ92 debe administrarse bajo la supervisión de un médico con experiencia en el uso de medicamentos antineoplásicos.

Carcinoma metastásico de colon o recto (mCRC):

La dosis recomendada de BEVZ92, administrada como infusión intravenosa, es de 5 mg/kg o 10 mg/kg de peso corporal administrados una vez cada 2 semanas o 7.5 mg/kg o 15 mg / kg de peso corporal administrados una vez cada 3 semanas.

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

Cáncer de mama metastásico (mBC):

La dosis recomendada de BEVZ92 es de 10 mg/kg de peso corporal administrados una vez cada 2 semanas o de 15 mg/ kg de peso corporal administrados una vez cada 3 semanas como una perfusión intravenosa.

Acta No. 09 de 2019 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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

Cáncer de pulmón de células no pequeñas (NSCLC):

BEVZ92 se administra además de la quimioterapia basada en platino hasta por 6 ciclos de tratamiento seguidos por BEVZ92 como agente único hasta la progresión de la enfermedad.

La dosis recomendada de BEVZ92 es de 7.5 mg/kg o 15 mg/ kg de peso corporal administrados una vez cada 3 semanas como una infusión intravenosa.

Se ha demostrado el beneficio clínico en pacientes con CPCNP con dosis de 7,5 mg/kg y 15 mg/kg.

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

Cáncer de células renales avanzado y/o metastásico (mRCC):

La dosis recomendada de BEVZ92 es de 10 mg / kg de peso corporal administrados una vez cada 2 semanas como una infusión intravenosa.

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

Ovárico epitelial, trompa de Falopio y cáncer primario de peritoneo:

Tratamiento de primera línea: BEVZ92 se administra además de carboplatino y paclitaxel durante hasta 6 ciclos de tratamiento, seguido del uso continuado de BEVZ92 como agente único hasta la progresión de la enfermedad o durante un máximo de 15 meses o hasta toxicidad inaceptable, lo que ocurra antes.

La dosis recomendada de BEVZ92 es de 15 mg/kg de peso corporal administrados una vez cada 3 semanas como una infusión intravenosa.

Tratamiento de la enfermedad recurrente: BEVZ92 se administra en combinación con carboplatino y gemcitabina durante 6 ciclos y hasta 10 ciclos, seguido del uso continuo de BEVZ92 como agente único hasta la progresión de la enfermedad. La

Acta No. 09 de 2019 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



dosis recomendada de BEVZ92 es de 15 mg/ kg de peso corporal administrado una vez cada 3 semanas como una infusión intravenosa.

Poblaciones especiales:

Pacientes de edad avanzada: no se requiere ajuste de dosis en los ancianos.

Pacientes con insuficiencia renal: la seguridad y eficacia no se han estudiado en pacientes con insuficiencia renal.

Pacientes con insuficiencia hepática: la seguridad y eficacia no se han estudiado en pacientes con insuficiencia hepática.

Población pediátrica: La seguridad y eficacia de Bevacizumab en niños y adolescentes no han sido establecidas. No existe un uso relevante de Bevacizumab en la población pediátrica en las indicaciones otorgadas. Los datos actualmente disponibles se describen en las secciones 5.1, 5.2 y 5.3, pero no se puede hacer ninguna recomendación sobre la posología.

El BEVZ92 no debe utilizarse en niños entre 3 años a 18 años con glioma recurrente o progresivo de grado alto debido a problemas de eficacia.

No se recomienda la reducción de la dosis para reacciones adversas. Si está indicado, la terapia debe interrumpirse permanentemente o suspenderse temporalmente como se describe en la sección 4.4.

Método de administración:

La dosis inicial debe administrarse durante 90 minutos como una infusión intravenosa. Si la primera infusión es bien tolerada, la segunda infusión se puede administrar durante 60 minutos. Si la infusión de 60 minutos es bien tolerada, todas las infusiones posteriores pueden administrarse durante 30 minutos.

No debe administrarse como una inyección o bolo intravenoso.

Precauciones que deben tomarse antes de manipular o administrar el medicamento

Acta No. 09 de 2019 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Las infusiones de BEVZ92 no deben administrarse ni mezclarse con soluciones de glucosa. Este medicamento no debe mezclarse con otros medicamentos, excepto los mencionados en la sección 6.6.

Condición de venta:
Venta con fórmula médica
Uso Institucional

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2019002206 emitido mediante Acta No. 19 de 2018 SEMNNIMB, numeral 3.2.2.3, 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, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora aplaza la emisión de éste concepto por cuanto el interesado presentó alcance mediante radicado 20191110825 del 12/06/2019.

3.4. MODIFICACIÓN DE INDICACIONES

3.4.1. MEDICAMENTOS DE SÍNTESIS

3.4.1.1 OPSUMIT®

Expediente : 20073590
Radicado : 20181166491 / 20191058315
Fecha : 29/03/2019
Interesado : Janssen Cilag S.A.

Composición:
Cada tableta recubierta contiene 10mg de Macitentan

Forma farmacéutica: Tabletas recubiertas

Indicaciones:
Nuevas indicaciones:

Acta No. 09 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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

Contraindicaciones:

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

Acta No. 09 de 2019 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2018016603 emitido mediante Acta No. 16 de 2018 SEMNNIMB, numeral 3.1.2.1, con el fin de continuar con el proceso de aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- Modificación de indicaciones
- Modificación de contraindicaciones
- Inserto Versión 26 Junio 2018
- Información para prescribir Versión 26 Junio 2018

Nuevas indicaciones:

Para el tratamiento a largo plazo de hipertensión arterial pulmonar (HAP), como monoterapia o en combinación para reducir la progresión de la enfermedad en pacientes diagnosticados con HAP sintomática clase funcional II a III de la OMS,

Acta No. 09 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



idiopática o hereditaria, y HAP asociada con enfermedad del tejido conectivo o enfermedad congénita cardíaca.

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

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

Nuevas contraindicaciones:

Contraindicaciones: Macitentan está contraindicado en mujeres embarazadas o en quienes pueden quedar embarazadas

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada y dado que el interesado no presentó respuesta satisfactoria al concepto del Acta No. 16 de 2018 SEMNNIMB, numeral 3.1.2.1., la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda negar la nueva indicación puesto que el interesado no allegó estudios clínicos con comparador activo existiendo alternativas disponibles.

Los argumentos presentados por el interesado relacionados con la no utilización de comparador activo no son suficientes en el marco de limitado número de pacientes y corto tiempo de seguimiento del estudio en que soporta la indicación solicitada.

La Sala considera que serían necesarios estudios clínicos con mayor tiempo de seguimiento y casuística que despejen las dudas sobre el balance de seguridad y eficacia en la indicación propuesta.

La Sala reitera que es autónoma en las decisiones, independiente de otras agencias de referencia.

Acta No. 09 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La salud
es de todos

Minsalud

3.4.1.2 MYRBETRIC® 25 MG TABLETAS DE LIBERACION PROLONGADA MYRBETRIC® 50 MG TABLETAS DE LIBERACIÓN PROLONGADA

Expediente : 20096706 / 20104297
Radicado : 20191059176 / 20191059181
Fecha : 01/04/2019
Interesado : Astellas Farma Colombia S.A.S.

Composición:

Cada tableta de liberación prolongada contiene 25mg de Mirabegron

Cada tableta de liberación prolongada contiene 50mg de Mirabegron

Forma farmacéutica: Tableta de Liberación Prolongada

Indicaciones:

Tratamiento sintomático de la urgencia, aumento de la frecuencia miccional y/o incontinencia de urgencia que se puede presentar en pacientes adultos con síndrome de vejiga hiperactiva (oab).

Contraindicaciones:

Para el expediente 20096706

Mirabegrón está contraindicado en pacientes con:

- hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.
- hipertensión grave no controlada, definida como presión arterial sistólica mayor o igual a 180mmhg y/o presión arterial diastólica mayor o igual a 110 mm hg.

Para el expediente 20104297

Contraindicaciones: hipersensibilidad al principio activo o a cualquiera de los excipientes. Precauciones y advertencias: insuficiencia renal: Myrbetric® no ha sido estudiado en pacientes con enfermedad renal en etapa terminal ($\text{gfr} < 15 \text{ ml/min/1.73 m}^2$ ni en pacientes que requieren hemodiálisis), por lo tanto, no se recomienda su uso en esta población de pacientes. Los datos son limitados en pacientes con insuficiencia renal severa (gfr de 15 a 29 ml/min/1.73 m^2 con base en un estudio farmacocinético, se recomienda una reducción de la dosis a 25 mg en esta población. No se recomienda usar Myrbetric® en pacientes con insuficiencia renal severa (gfr de 15 a 29 ml/min/1.73 m^2) que reciben de forma concomitante inhibidores potentes del cyp3a.

Acta No. 09 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Insuficiencia hepática: Myrbetric® no ha sido estudiado en pacientes con insuficiencia hepática severa (child-pugh clase c), por lo tanto, no se recomienda su uso en estos pacientes. No se recomienda usar Myrbetric® en pacientes con insuficiencia hepática moderada (child-pugh clase b) que reciben de forma concomitante inhibidores potentes del cyp3a.

Hipertensión: mirabegron puede incrementar la presión arterial. La presión arterial debe medirse al iniciar el tratamiento y periódicamente durante el tratamiento con myrbetric®, especialmente en pacientes hipertensos. Myrbetric® no ha sido evaluado en pacientes con hipertensión severa no controlada (presión arterial sistólica = 180 mmhg y/o presión arterial diastólica = 110 mmhg); por lo tanto, no se recomienda usarlo en esta población de pacientes. Los datos son limitados en pacientes con hipertensión en etapa 2 (presión arterial sistólica = 160 mmhg o presión arterial diastólica = 100 mmhg). Pacientes con prolongación del intervalo qt congénita o adquirida: en estudios clínicos, las dosis terapéuticas de Myrbetric® no han demostrado producir una prolongación del intervalo qt clínicamente relevante. Sin embargo, dado que en estos estudios no se incluyó a pacientes con antecedentes conocidos de prolongación del intervalo qt o a pacientes que estuvieran tomando medicamentos que se saben prolongan el intervalo qt, se desconocen los efectos de mirabegron en estos pacientes. Se debe tener precaución al administrar mirabegron a estos pacientes. Pacientes con obstrucción del tracto de salida vesical y pacientes que toman medicamentos antimuscarínicos para svh. En la experiencia post-comercialización se ha reportado retención urinaria en pacientes con obstrucción del tracto de salida vesical (boo, por sus siglas en inglés) y en pacientes que toman medicamentos antimuscarínicos para el tratamiento del svh, en pacientes que toman mirabegron. Un estudio clínico controlado de seguridad en pacientes con boo no demostró un aumento de la retención urinaria en pacientes tratados con myrbetric®; sin embargo, Myrbetric® se debe administrar con precaución a pacientes con boo clínicamente significativa. Myrbetric® también se debe administrar con precaución a pacientes que toman medicamentos antimuscarínicos para el tratamiento del svh.

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

- Modificación de indicaciones
- Modificación de precauciones o advertencias
- Modificación de reacciones adversas
- Modificación de interacciones

Acta No. 09 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- Inserto Versión 234689-MYR-COL
- Información para prescribir Versión 234689-MYR-COL

Nuevas indicaciones:

Monoterapia:

Myrbetric® está indicado para el tratamiento sintomático de la urgencia, aumento de la frecuencia miccional y/o incontinencia de urgencia que se puede presentar en pacientes adultos con síndrome de vejiga hiperactiva (VHA).

Terapia combinada con antimuscarínico:

Myrbetric® en combinación con el antimuscarínico solifenacina succinato también está indicado para el tratamiento sintomático de la urgencia, aumento de la frecuencia miccional y/o incontinencia de urgencia que se puede presentar en pacientes adultos con síndrome de vejiga hiperactiva (VHA).

Nuevas precauciones y advertencias

Insuficiencia renal

Myrbetric® no se ha estudiado en pacientes con nefropatía terminal (TFG <15 ml/min/1,73 m²) ni en pacientes que requieran hemodiálisis. Por este motivo, no se recomienda su uso en esta población de pacientes. Hay escasos datos sobre pacientes con insuficiencia renal grave (TFG de 15 a 29 ml/min/1,73 m²); a partir de un estudio de farmacocinética, se recomienda reducir la dosis a 25 mg en esta población. Myrbetric® no se recomienda en pacientes con insuficiencia renal grave (TFG de 15 a 29 ml/min/1,73 m²) que reciban también inhibidores potentes del CYP3A.

Insuficiencia hepática

Myrbetric® no se ha estudiado en pacientes con insuficiencia hepática grave (clase C según Child-Pugh); por este motivo, no se recomienda para estos pacientes. Myrbetric® no se recomienda en pacientes con insuficiencia hepática moderada (clase B según Child-Pugh) que reciban también inhibidores potentes del CYP3A.

Hipertensión

Myrbetric® puede aumentar la presión arterial. Deberá medirse la presión arterial al comienzo del tratamiento con Myrbetric® y periódicamente en su transcurso, especialmente en pacientes hipertensos. Myrbetric® no se ha evaluado en pacientes con hipertensión no controlada grave (presión arterial sistólica ≥ 180 mm Hg y/o presión arterial diastólica ≥ 110 mm Hg); por lo tanto, no se recomienda para esta población de pacientes. Hay escasos datos sobre pacientes con hipertensión en

Acta No. 09 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



estadio 2 (presión arterial sistólica ≥ 160 mm Hg y/o presión arterial diastólica ≥ 100 mm Hg).

En estudios clínicos de fase 3 con Myrbetric® administrado en monoterapia o en terapia combinada con solifenacina succinato 5 mg, en la dosis máxima recomendada de Myrbetric® de 50 mg condujo a un aumento de la presión arterial sistólica y diastólica entre 0,4 y 0,6 mm Hg, o a hipertensión sin relevancia clínica frente al placebo.

Pacientes con prolongación del QT congénita o adquirida

En los estudios clínicos no se ha demostrado que Myrbetric® en dosis terapéuticas produzca una prolongación de interés clínico del intervalo QT. Sin embargo, ya que estos estudios no incluyeron a pacientes con antecedentes demostrados de intervalo QT prolongado o que recibieran fármacos que han demostrado prolongar el intervalo QT, se desconocen los efectos de Myrbetric® en estos pacientes. Se debe proceder con cautela al administrar Myrbetric® a estos pacientes.

Pacientes con obstrucción de la salida de la vejiga y pacientes tratados con antimuscarínicos para el VHA

En la experiencia posterior a la comercialización se han comunicado casos de retención urinaria en pacientes tratados con Myrbetric® que tienen obstrucción de la salida de la vejiga (OSV) y en pacientes que toman antimuscarínicos como tratamiento del VHA. Un estudio clínico controlado de seguridad en pacientes con OSV no mostró ningún aumento de la retención urinaria en pacientes tratados con MYRBETRIC®; sin embargo, Myrbetric® aún se debe administrar con cautela en los pacientes con OSV clínicamente significativa. Por ejemplo, debe monitorearse a estos pacientes para detectar signos y síntomas de retención urinaria. Myrbetric® también se debe administrar con cautela en pacientes que tomen antimuscarínicos como tratamiento del VHA, incluido la solifenacina succinato.

Nuevas reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

Monoterapia

Se evaluó la seguridad de Myrbetric® en 8433 pacientes con VHA, de los cuales 5 648 recibieron al menos una dosis de Myrbetric® en el programa de desarrollo clínico de fase 2/3 y 622 recibieron Myrbetric® durante al menos un año (365 días). En los tres estudios de fase 3 con doble enmascaramiento, controlados con placebo de 12

Acta No. 09 de 2019 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



semanas, el 88% de los pacientes completaron el tratamiento con Myrbetric® y el 4% suspendió a causa de eventos adversos. La mayoría de las reacciones adversas fueron de leves a moderadas.

Las reacciones adversas notificadas con más frecuencia en pacientes tratados con Myrbetric® 50 mg durante los tres estudios de fase 3 con doble enmascaramiento, controlados con placebo de 12 semanas fueron taquicardia e infección de las vías urinarias. La frecuencia de la taquicardia fue del 1,2% en pacientes que recibían Myrbetric® 50 mg. La taquicardia ocasionó la interrupción del tratamiento en el 0,1% de los pacientes que recibían Myrbetric® 50 mg. La frecuencia de infecciones de las vías urinarias fue del 2,9% en pacientes que recibían Myrbetric® 50 mg. Ninguno de los pacientes que recibían Myrbetric® 50 mg tuvo que suspender el tratamiento con el medicamento a causa de infecciones de las vías urinarias. Una de las reacciones adversas graves fue la fibrilación auricular (0,2%).

Las reacciones adversas observadas durante el estudio controlado de 1 año (a largo plazo) con el fármaco activo (antimuscarínico) fueron similares en cuanto a tipo e intensidad a las reacciones adversas observadas en los tres estudios de fase 3 con doble enmascaramiento, controlados con placebo de 12 semanas.

Lista tabulada de las reacciones adversas

En la tabla siguiente se indican las reacciones adversas observadas con Myrbetric® en los tres estudios de fase 3 con doble enmascaramiento, controlados con placebo de 12 semanas.

La frecuencia de las reacciones adversas se define de la manera siguiente: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); no frecuentes ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$); raras ($\geq 1/10\ 000$ a $< 1/1000$); muy raras ($< 1/10\ 000$). Las reacciones adversas se presentan en orden de gravedad decreciente dentro de cada grupo de frecuencia.

Acta No. 09 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Categoría de órgano, aparato o sistema de MedDRA	Frecuentes	No frecuentes	Raras	Muy raras	De frecuencia desconocida (no es posible calcularla a partir de los datos disponibles)
Infecciones e infestaciones	Infección de las vías urinarias	Infección vaginal Cistitis			
Trastornos psiquiátricos					Insomnio*
Trastornos oculares			Edema palpebral		
Trastornos cardíacos	Taquicardia	Palpitaciones Fibrilación auricular			
Trastornos vasculares				Crisis hipertensiva*	
Trastornos gastrointestinales	Náuseas* Estreñimiento* Diarrea*	Dispepsia Gastritis	Edema labial		
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		Urticaria Exantema Erupción macular Erupción papulosa Prurito	Vasculitis leucocitoclástica Púrpura Angioedema*		
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo		Hinchazón de las articulaciones			
Trastornos del aparato reproductor y de la mama		Prurito vulvovaginal			
Otras pruebas		Elevación de la presión arterial Elevación de GGT Elevación de AST Elevación de ALT			
Trastornos renales y urinarios			Retención urinaria*		
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea* Mareos*				

*observada durante la experiencia posterior a la comercialización

Terapia combinada de Myrbetric® con solifenacina succinato

En tres estudios de seguridad y eficacia aleatorizados, doblemente enmascarados y con control activo de 12 semanas en pacientes con vejiga hiperactiva (estudios 5, 6 y 7), se evaluó la seguridad de la terapia combinada de Myrbetric® con solifenacina

Acta No. 09 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



succinato en 6818 pacientes. Los estudios 5 y 6 también incluyeron un control con placebo. En los estudios combinados 5, 6 y 7, 997 pacientes recibieron terapia combinada de Myrbetric® 25 mg con solifenacina succinato 5 mg, y 1706 pacientes recibieron terapia combinada de Myrbetric® 50 mg con solifenacina succinato 5 mg. Los pacientes de estos estudios eran mayoritariamente de raza blanca (88%) y de sexo femenino (77%), y tenían una media de edad de 57 años (intervalo: 18 a 89 años).

También se evaluó la seguridad de la coadministración de Myrbetric® 50 mg y solifenacina succinato 5 mg en 1814 pacientes en un estudio aleatorizado de 52 semanas, con control activo y con doble enmascaramiento en pacientes con vejiga hiperactiva (estudio 8).

En los estudios 5, 6 y 7, las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia (mayor al 2% de los pacientes tratados con Myrbetric® y solifenacina succinato 5 mg en combinación, y mayor que el placebo y/o MYRBETRIC®, o el comparador solifenacina succinato a la misma dosis que en el tratamiento combinado) fueron sequedad de la boca, infección de las vías urinarias, estreñimiento y taquicardia. Las reacciones adversas más frecuentes ($\geq 0,2\%$) que dieron lugar a la suspensión en los estudios de coadministración fueron sequedad de la boca y retención urinaria. No se comunicaron reacciones adversas graves que afectaran a más de 2 pacientes.

En la tabla 6 se indican las reacciones adversas, derivadas de todos los eventos adversos notificados en los estudios 5, 6 y 7 en el 1% o más de los pacientes tratados con Myrbetric® 25 mg o 50 mg coadministrado con solifenacina succinato 5 mg y con una incidencia superior a la del placebo y el comparador de Myrbetric® o solifenacina succinato a la misma dosis que en la terapia combinada administrados una vez al día hasta por 12 semanas.

Tabla 6: Porcentajes de pacientes con reacciones adversas (derivadas de todos los eventos adversos) que superaron las tasas del placebo y del comparador (al mismo nivel de dosis) notificadas por el 1% o más de los pacientes tratados con la terapia combinada en los estudios 5, 6 y 7*

	Placebo (%)	MYRBETRIC® 25 mg (%)	MYRBETRIC® 50 mg (%)	Solifenacina succinato 5 mg (%)	MYRBETRIC® 25 mg + Solifenacina succinato 5 mg (%)	MYRBETRIC® 50 mg + Solifenacina succinato 5 mg† (%)
Cantidad de pacientes	510	500	500	1288	997	1706
Sequedad bucal	2,2	3,8	3,6	6,5	9,3	7,2
Infecciones de las vías urinarias†	5,3	4,0	4,2	3,6	7,0	4,0
Estreñimiento	1,2	1,2	2,8	2,4	4,2	3,9
Taquicardia	0,8	1,6	1,6	0,7	2,2	0,9
Dispepsia	0,6	0,4	0,2	0,7	1,1	1,3
Mareos	0,4	0,8	1,2	1,2	1,3	0,4



* Las reacciones adversas que surgieron en pacientes tratados con la coadministración de Myrbetric® y solifenacina succinato en el estudio 7, que incluyó un período de tratamiento inicial de 4 semanas con Myrbetric® 25 mg + solifenacina succinato 5 mg, están incluidas en las del grupo de Myrbetric® 50 mg + solifenacina succinato 5 mg.

† Incluye las IVU registradas durante el tratamiento.

En el estudio 8, las reacciones adversas más frecuentes (que afectaron a más del 2% de los pacientes tratados con la coadministración de Myrbetric® y solifenacina succinato y que superaron la tasa del comparador) fueron IVU, sequedad de la boca, estreñimiento y dolor de cabeza. Las reacciones adversas más frecuentes que dieron lugar a la suspensión del estudio fueron estreñimiento (0,2%), retención urinaria (0,2%), vacilación urinaria (0,2%) y visión borrosa (0,2%).

En el estudio 8 se notificaron eventos adversos graves de neoplasia en el 0,7%, 0,3% y 0% de los pacientes que recibieron una coadministración de Myrbetric® 50 mg y solifenacina succinato 5 mg, Myrbetric® 50 mg en monoterapia y solifenacina succinato 5 mg en monoterapia, respectivamente. Las neoplasias notificadas por más de 1 paciente tratado con la coadministración de Myrbetric® 50 mg y solifenacina succinato 5 mg fueron, entre otras: carcinoma basocelular (n = 3), cáncer de mama (n = 2), melanoma (n = 2) y carcinoma de células escamosas (n = 2). No se ha establecido una relación causal entre la coadministración de Myrbetric® y solifenacina succinato y estas neoplasias notificadas.

Acta No. 09 de 2019 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La tabla 7 contiene las reacciones adversas, derivadas de todos los eventos adversos notificados con una incidencia mayor que con el comparador y en el 2% o más de los pacientes tratados con Myrbetric® 50 mg coadministrado con solifenacina succinato 5 mg una vez al día hasta por 52 semanas en el estudio 8.

Tabla 7: Porcentajes de pacientes con reacciones adversas (derivadas de todos los eventos adversos) que superaron la tasa del comparador notificadas por el 2% o más de los pacientes tratados con la terapia combinada en el estudio 8

	MYRBETRIC® 50 mg (%)	Solifenacina succinato 5 mg (%)	MYRBETRIC® 50 mg + solifenacina succinato 5 mg (%)
Cantidad de pacientes	305	303	1206
Infecciones de las vías urinarias*	6,2	5,9	8,4
Sequedad bucal	3,9	5,9	6,1
Estreñimiento	1,0	2,3	3,3
Cefalea	1,6	1,7	29

* Incluye las IVU registradas durante el tratamiento.

Nuevas interacciones

Efecto de Myrbetric® en los sustratos del CYP2D6

En voluntarios sanos, la capacidad de Myrbetric® para inhibir el CYP2D6 es moderada, y la actividad CYP2D6 se recupera en un plazo de 15 días después de la suspensión de MYRBETRIC®. La administración de múltiples dosis de Myrbetric® de LI una vez al día dio lugar a un aumento del 90% de la C_{máx} y a un aumento del 229% del ABC de una dosis única de metoprolol. La administración de múltiples dosis de Myrbetric® una vez al día dio lugar a un aumento del 79% de la C_{máx} y a un aumento del 241% del ABC de una dosis única de desipramina.

Se debe proceder con cautela al administrar Myrbetric® junto con medicamentos que tengan un margen terapéutico estrecho y que sufran un metabolismo considerable por el CYP2D6, como la tioridazina, antiarrítmicos de tipo 1C (p. ej., flecainida, propafenona) y antidepresivos tricíclicos (p. ej., imipramina, desipramina). También se



recomienda proceder con cautela al administrar Myrbetric® junto con CYP2D6 en personas cuyas dosis se ajusten individualmente.

Se estudió el efecto sobre la farmacocinética de la digoxina y la tamsulosina coadministradas después de múltiples dosis de Myrbetric® y solifenacina succinato en combinación. La administración concomitante de 0,25 mg de digoxina con solifenacina succinato 5 mg y Myrbetric® 50 mg aumentó el ABCtau y la C_{máx} de la digoxina en alrededor del 10% y el 14%, respectivamente. La administración concomitante de 0,4 mg de tamsulosina con solifenacina succinato 5 mg y Myrbetric® 50 mg aumentó el ABCtau y la C_{máx} de la tamsulosina en un 47,5% y 54,3%, respectivamente. Las variaciones observadas en la farmacocinética de la tamsulosina concuerdan con la inhibición del citocromo P450 como se demostró por la coadministración de MYRBETRIC®.

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 el uso de la asociación teniendo en cuenta que de acuerdo con los estudios presentados las ventajas de la asociación son pequeñas en comparación con cada uno de los principios activos por separado a costa del incremento de eventos adversos tales como retención urinaria e infección urinaria y manifestaciones cardíacas que incluso puede llevar a la suspensión del tratamiento tal como lo resalta el mismo interesado en su información sobre precauciones, advertencias y reacciones adversas.

**3.4.1.3 HYZAAR® 100/12.5 MG TABLETAS RECUBIERTAS
HYZAAR® 50/12,5 MG
HYZAAR® FORTE 100/25 mg**

Expediente : 19964725 / 217467 / 19908404
Radicado : 20191063796 / 20191063802 / 20191063805
Fecha : 05/04/2019
Interesado : Merck Sharp & Dohme Colombia S.A.S.

Composición:

Cada tableta recubierta contiene 100mg de Losartán Potásico y 12.5 mg de Hidroclorotiazida

Acta No. 09 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La salud
es de todos

Minsalud

Cada tableta recubierta contiene 50mg de Losartán Potásico y 12.5 mg de Hidroclorotiazida

Cada tableta recubierta contiene 100mg de Losartán Potásico y 25 mg de Hidroclorotiazida

Forma farmacéutica: Tableta recubierta

Indicaciones:

Para el expediente 19964725

Tratamiento de la hipertension cuando el tratamiento inicial con losartan o hidroclorotiazida sola no resulta en un adecuado control de la presion arterial y como consecuencia de su uso para reducir el riesgo de morbilidad y mortalidad cardiovascular al reducir la incidencia combinada de muerte cardiovascular , apoplejía e infarto del miocardio en pacientes hipertensos con hipertrofia ventricular izquierda.

Para el expediente 217467

Tratamiento de la hipertension arterial en pacientes en los que sea apropiado el tratamiento combinado y como consecuencia de su uso, para reducir el riesgo de morbilidad y mortalidad cardiovascular al reducir la incidencia combinada de muerte cardiovascular, apoplejia e infarto del miocardio en pacientes hipertensos con hipertrofia ventricular izquierda.

Para el expediente 19908404

Alternativo en el tratamiento de la hipertensión arterial en pacientes que no responden adecuadamente a las concentraciones de 50mg de losartan empleadas inicialmente y como consecuencia de su uso, para reducir el riesgo de morbilidad y mortalidad cardiovascular al reducir la incidencia combinada de muerte cardiovascular, apoplejía e infarto del miocardio en pacientes hipertensos con hipertrofia ventricular izquierda.

Contraindicaciones:

Para el expediente

Contraindicaciones y advertencias:

Hipersensibilidad a los componentes, anuria, pacientes hipersensibles a otros medicamentos sulfonamídicos, embarazo, lactancia, menores de 18 años. Pacientes con daño hepático o renal. No administrar con aliskiren en pacientes con diabetes

Acta No. 09 de 2019 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



mellitus o insuficiencia renal ($\text{tfg} < 60 \text{ ml/min}$). Se recomienda no utilizar terapia combinada con medicamentos que actúan sobre el sistema renina-angiotensina (ieca, ara ii o aliskireno), excepto en aquellos casos que se considere imprescindible. En estos casos, el tratamiento debe llevarse a cabo bajo la supervisión de un médico con experiencia en el tratamiento de este tipo de pacientes, vigilando estrechamente la función renal, el balance hidroelectrolítico y la tensión arterial."

Precauciones:

Losartán - hidroclorotiazida

Toxicidad fetal

El uso de medicamentos que actúan sobre el sistema renina-angiotensina durante el segundo y tercer trimestre de embarazo, reduce la función renal fetal e incrementa la morbilidad y muerte fetal y neonatal. Oligohidramnios resultantes pueden ser asociados con hipoplasia pulmonar fetal y deformaciones esqueléticas. Los eventos adversos neonatales potenciales incluyen hipoplasia craneal, anuria, hipotensión, falla renal y muerte. Si la paciente queda en estado de embarazo, se debe suspender la administración de Hyzaar® lo más pronto posible.

Hipersensibilidad: angioedema.

Insuficiencia hepática o renal

No se recomienda administrar Hyzaar® en pacientes con insuficiencia hepática o con insuficiencia renal severa (depuración de creatinina $< 30 \text{ ml/min}$)

Losartán

Deterioro de la función renal

Como consecuencia de la inhibición del sistema renina-angiotensina en sujetos susceptibles, se han reportado cambios en la función renal incluyendo insuficiencia renal; estos cambios en la función renal se pueden revertir al suspender la terapia.

Otros medicamentos que afectan el sistema renina-angiotensina pueden aumentar la urea sanguínea y la creatinina sérica en pacientes con estenosis bilateral de las arterias renales o de la arteria de un riñón único. Efectos similares se han reportado con losartán; estos cambios en la función renal se pueden revertir al discontinuar la terapia.

No se recomienda el uso de la terapia combinada de ieca con ara ii, en particular en pacientes con nefropatía diabética.

Acta No. 09 de 2019 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Hidroclorotiazida

Hipotensión y desequilibrio de electrolito/fluido

Como ocurre con todos los tratamientos antihipertensivos, algunos pacientes pueden presentar hipotensión sintomática. Se debe vigilar la aparición de signos clínicos de desequilibrio hídrico o electrolítico, como por ejemplo disminución de volumen, hiponatremia, alcalosis hipoclorémica, hipomagnesemia o hipopotasemia, que pueden ocurrir si hay diarrea o vómito recurrentes. En esos pacientes se deben efectuar determinaciones periódicas de los electrólitos séricos en intervalos adecuados.

Efectos metabólicos y endocrinológicos

Las tiazidas pueden disminuir la tolerancia a la glucosa. Puede ser necesario ajustar la dosis de los agentes antidiabéticos, incluyendo la insulina.

Las tiazidas pueden disminuir la excreción urinaria de calcio y causar aumentos intermitentes y leves del calcio sérico. La hipercalcemia marcada puede ser indicio de un hiperparatiroidismo oculto. Se debe suspender las tiazidas antes de realizar pruebas de función paratiroidea.

Los aumentos en los niveles de colesterol y triglicéridos pueden estar asociados con la terapia diurética con tiazida.

La terapia con tiazidas puede precipitar hiperuricemia y/o gota en ciertos pacientes. Como losartán disminuye el ácido úrico, su combinación con hidroclorotiazida atenúa la hiperuricemia inducida por el diurético.

Otras

En pacientes que están recibiendo tiazidas pueden ocurrir reacciones de hipersensibilidad, con o sin antecedentes de alergia o de asma bronquial. Se ha reportado exacerbación o activación del lupus eritematoso sistémico durante el uso de tiazidas

Embarazo

Los medicamentos que actúan directamente sobre el sistema renina-angiotensina pueden causar daño o incluso la muerte al feto en desarrollo. Cuando se detecta el embarazo, se debe suspender lo más pronto posible la administración de Hyzaar®.

Acta No. 09 de 2019 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Aunque no hay experiencia del uso de Hyzaar® en mujeres embarazadas, los estudios con losartán en animales han demostrado lesiones y muertes fetales y neonatales, cuyo mecanismo se cree que está mediado farmacológicamente por los efectos sobre el sistema renina-angiotensina. En los humanos la perfusión renal fetal, que depende del desarrollo del sistema renina-angiotensina, se inicia en el segundo trimestre, por lo que el riesgo para el feto es mayor si Hyzaar® se administra durante el segundo o tercer trimestres del embarazo.

El uso de medicamentos que actúan sobre el sistema renina-angiotensina durante el segundo y tercer trimestre de embarazo, reduce la función renal fetal e incrementa la morbilidad y muerte fetal y neonatal. Oligohidramnios resultantes pueden ser asociados con hipoplasia pulmonar fetal y deformaciones esqueléticas. Los eventos adversos neonatales potenciales incluyen hipoplasia craneal, anuria, hipotensión, falla renal y muerte. Si la paciente queda en estado de embarazo, se debe suspender la administración de Hyzaar® lo más pronto posible.

Estos resultados adversos están asociados usualmente con el uso de estos medicamentos en el segundo y tercer trimestre de embarazo. La mayoría de estudios epidemiológicos que examinan anomalías fetales después de la exposición al uso antihipertensivo en el primer trimestre del embarazo no han diferenciado medicamentos que afecten el sistema renina-angiotensina de otros agentes antihipertensivos. El manejo adecuado de la hipertensión materna durante el embarazo es importante para optimizar los resultados tanto para la madre como para el feto.

En el caso inusual de que no exista una alternativa adecuada a la terapia con medicamentos que afectan el sistema renina-angiotensina para un paciente en particular, informar a la madre del riesgo potencial para el feto. Realizar exámenes de ultrasonido seriales para evaluar el entorno intra-amniótico. Si se observa oligohidramnios, descontinúe hyzaar, salvo que se considere vital para la madre. Pruebas fetales pueden ser apropiadas, según la semana de embarazo. Sin embargo, tanto pacientes como médicos deben ser conscientes, de que los oligohidramnios pueden no aparecer hasta después de que el feto ha sufrido daños irreversibles. Observar de cerca los niños con antecedentes de exposición intrauterina a Hyzaar® para hipotensión, oliguria e hipercalcemia.

Las tiazidas atraviesan la barrera placentaria y aparecen en la sangre del cordón umbilical. No se recomienda el uso rutinario de diuréticos en embarazadas sanas,

Acta No. 09 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



pues expone a la madre y al feto a un riesgo innecesario, que incluye ictericia fetal o neonatal, trombocitopenia y, posiblemente, otras reacciones adversas que han ocurrido en adultos. Los diuréticos no previenen el desarrollo de la toxemia del embarazo, y no hay pruebas satisfactorias de que sean útiles en el tratamiento de la misma.

Uso pediátrico

No se han determinado la seguridad y la eficacia en niños.

Neonatos con historial de exposición intrauterina a Hyzaar®:

Si oliguria o hipotensión se producen, dirigir la atención hacia el soporte de presión arterial y perfusión renal. Transfusiones de intercambio o diálisis pueden ser necesarias como un medio de revertir la hipotensión y / o como sustitución de los trastornos de la función renal.

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

- Modificación de indicaciones
- Modificación en contraindicaciones, precauciones y advertencias
- Modificación de reacciones adversas
- Información para prescribir Versión 02-2019

Nuevas indicaciones:

Hipertensión

Hyzaar® está indicado para el tratamiento de la hipertensión en los pacientes en que sea apropiado el tratamiento combinado.

Reducción en el riesgo de morbilidad y mortalidad cardiovascular en pacientes hipertensos con hipertrofia ventricular izquierda

Hyzaar® es una combinación de losartán (COZAAR®) con hidroclorotiazida. En pacientes con hipertensión e hipertrofia ventricular izquierda, losartán, usualmente en combinación con hidroclorotiazida, reduce el riesgo de morbilidad y mortalidad cardiovascular medida por la incidencia combinada de muerte cardiovascular, apoplejía e infarto de miocardio en pacientes hipertensos con hipertrofia ventricular izquierda (ver RAZA).

Acta No. 09 de 2019 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Nuevas contraindicaciones

Hyzaar® está contraindicado en:

- pacientes con hipersensibilidad a cualquier componente de este producto.
- pacientes con anuria.
- pacientes con hipersensibilidad a otros medicamentos sulfonamídicos.

Hyzaar® no debe ser administrado con aliskiren en pacientes con diabetes.

Nuevas precauciones y advertencias

Losartán – hidroclorotiazida

Toxicidad fetal

El uso de medicamentos que actúan sobre el sistema renina-angiotensina durante el segundo y tercer trimestre de embarazo, reduce la función renal fetal e incrementa la morbilidad y muerte fetal y neonatal. Oligohidramnios resultantes pueden ser asociados con hipoplasia pulmonar fetal y deformaciones esqueléticas. Los eventos adversos neonatales potenciales incluyen hipoplasia craneal, anuria, hipotensión, falla renal y muerte. Si la paciente queda en estado de embarazo, se debe suspender la administración de Hyzaar® lo más pronto posible.

Hipersensibilidad: Angioedema.

Insuficiencia Hepática o Renal

No se recomienda administrar Hyzaar® en pacientes con insuficiencia hepática o con insuficiencia renal severa (depuración de creatinina ≤ 30 mL/min).

Losartán

Deterioro de la función renal

Como consecuencia de la inhibición del sistema renina-angiotensina en sujetos susceptibles, se han reportado cambios en la función renal incluyendo insuficiencia renal; estos cambios en la función renal se pueden revertir al suspender la terapia.

Otros medicamentos que afectan el sistema renina-angiotensina pueden aumentar la urea sanguínea y la creatinina sérica en pacientes con estenosis bilateral de las arterias renales o de la arteria de un riñón único. Efectos similares se han reportado

Acta No. 09 de 2019 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



con losartán; estos cambios en la función renal se pueden revertir al discontinuar la terapia.

Incremento en el potasio sérico

El uso concomitante de otros medicamentos que pueden aumentar el potasio sérico puede provocar hipercalemia.

Hidroclorotiazida

Hipotensión y desequilibrio de electrolito/fluido

Como ocurre con todos los tratamientos antihipertensivos, algunos pacientes pueden presentar hipotensión sintomática. Se debe vigilar la aparición de signos clínicos de desequilibrio hídrico o electrolítico, como por ejemplo disminución de volumen, hiponatremia, alcalosis hipoclorémica, hipomagnesemia o hipopotasemia, que pueden ocurrir si hay diarrea o vómito recurrentes. En esos pacientes se deben efectuar determinaciones periódicas de los electrolitos séricos en intervalos adecuados.

Efectos metabólicos y endocrinológicos

Las tiazidas pueden disminuir la tolerancia a la glucosa. Puede ser necesario ajustar la dosis de los agentes antidiabéticos, incluyendo la insulina.

Las tiazidas pueden disminuir la excreción urinaria de calcio y causar aumentos intermitentes y leves del calcio sérico. La hipercalcemia marcada puede ser indicio de un hiperparatiroidismo oculto. Se debe suspender las tiazidas antes de realizar pruebas de función paratiroidea.

Los aumentos en los niveles de colesterol y triglicéridos pueden estar asociados con la terapia diurética con tiazida.

La terapia con tiazidas puede precipitar hiperuricemia y/o gota en ciertos pacientes. Como losartán disminuye el ácido úrico, su combinación con hidroclorotiazida atenúa la hiperuricemia inducida por el diurético.

Cáncer de piel no melanoma

En estudios epidemiológicos se ha observado un mayor riesgo de cáncer de piel no melanoma (carcinoma de células basales [BCC, por sus siglas en inglés] y carcinoma de células escamosas [SCC, por sus siglas en inglés]) con un incremento de la dosis acumulativa de hidroclorotiazida. Las acciones foto-sensibilizantes de la

Acta No. 09 de 2019 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



hidroclorotiazida podrían actuar como un posible mecanismo para el cáncer de piel no melanoma.

Los pacientes que toman hidroclorotiazida deben ser informados sobre el riesgo de cáncer de piel no melanoma y se les debe recomendar que tomen medidas preventivas para reducir la exposición al sol y a los rayos UVA artificiales. Los pacientes deben revisar regularmente su piel en busca de nuevas lesiones e informar rápidamente a sus médicos de lesiones cutáneas sospechosas para su evaluación. El uso de hidroclorotiazida también puede ser reconsiderado en pacientes que hayan experimentado cáncer de piel no melanoma previo.

Otras

En pacientes que están recibiendo tiazidas pueden ocurrir reacciones de hipersensibilidad, con o sin antecedentes de alergia o de asma bronquial. Se ha reportado exacerbación o activación del lupus eritematoso sistémico durante el uso de tiazidas.

Nuevas reacciones adversas Efectos Colaterales

En los estudios clínicos con losartán potásico-hidroclorotiazida no se ha observado ninguna reacción adversa particular de esta combinación. Las reacciones adversas se han limitado a las reportadas previamente con losartán potásico y/o hidroclorotiazida. La incidencia global de reacciones adversas reportada con la combinación fue similar a placebo. El porcentaje de casos en que se suspendió el tratamiento también fue comparable a placebo.

En general, el tratamiento con losartán potásico-hidroclorotiazida fue bien tolerado. La mayor parte de las reacciones adversas han sido de naturaleza leve y pasajera y no han requerido suspender el tratamiento.

En los estudios clínicos controlados de hipertensión esencial, el mareo fue la única reacción adversa considerada como relacionada con el medicamento, y que ha ocurrido con una incidencia mayor a placebo en 1% o más, de los pacientes tratados con losartán potásico/hidroclorotiazida.

En un estudio clínico controlado en pacientes hipertensos con hipertrofia ventricular izquierda, losartán a menudo en combinación con hidroclorotiazida fue generalmente bien tolerado. Los efectos colaterales más comunes fueron mareos, astenia/fatiga y vértigo.

Acta No. 09 de 2019 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Las siguientes reacciones adversas adicionales se han reportado en la experiencia post-mercadeo con Hyzaar® y/o en los estudios clínicos o tras su uso post-mercadeo con los componentes individuales:

Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incluidos quistes y pólipos): cáncer de piel no melanoma (carcinoma de células basales, carcinoma de células escamosas).

Trastornos del sistema sanguíneo y del sistema linfático: Trombocitopenia, anemia, anemia aplásica, anemia hemolítica, leucopenia, agranulocitosis.

Trastorno del sistema inmune: Reacciones anafilácticas, angioedema incluyendo edema de la laringe y glotis que causa obstrucción de las vías aéreas y/o edema facial, de labios, de faringe y/o de lengua han sido reportadas rara vez en pacientes tratados con losartán; algunos de estos pacientes experimentaron angioedema con otros medicamentos, incluyendo inhibidores de la ECA.

Trastornos nutricionales y del metabolismo: Anorexia, hiperglicemia, hiperuricemia, desbalance de electrolitos incluyendo hiponatremia e hipopotasemia.

Trastornos psiquiátricos: Insomnio, intranquilidad.

Trastornos del sistema nervioso: Disgeusia, cefalea, migraña, parestesias.

Trastornos del ojo: Xantopsia, visión borrosa transitoria.

Trastornos cardiacos: Palpitaciones, taquicardia.

Trastornos vasculares: Efectos ortostáticos relacionados con la dosis, angiitis necrotizante (vasculitis) (vasculitis cutánea).

Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino: Tos, congestión nasal, faringitis, trastorno del seno, infecciones de vías respiratorias altas, dificultad respiratoria (incluyendo neumonitis y edema pulmonar).

Trastornos gastrointestinales: Dispepsia, dolor abdominal, irritación gástrica, cólicos, diarrea, estreñimiento, náuseas, vómito, pancreatitis, sialoadenitis.

Trastornos hepato– biliares: Hepatitis, ictericia (ictericia intrahepática colestática).

Trastornos de la piel y de tejidos subcutáneos: Rash, prurito, purpura (incluyendo purpura Henoch– Schoenlein), necrólisis epidérmica tóxica, urticaria, eritrodermia, fotosensibilidad, lupus eritematoso cutáneo.

Acta No. 09 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Trastornos musculo- esqueléticos y del tejido conectivo: Dolor de espalda, calambres musculares, espasmos musculares, mialgia, artralgia.

Trastornos renales y urinarios: Glicosuria, disfunción renal, nefritis intersticial, falla renal.

Trastornos del sistema reproductivo y de la mama: Disfunción eréctil / impotencia.

Trastornos generales y condiciones del sitio de administración: Dolor de pecho, edema/ hinchazón, malestar, fiebre, debilidad.

Investigaciones: Anormalidades en el funcionamiento del hígado.

Descripción de efectos colaterales seleccionados

Cáncer de piel no melanoma (carcinoma de células basales, carcinoma de células escamosas).

Según los datos disponibles de los estudios epidemiológicos, se ha observado una asociación entre el cáncer de piel no melanoma (BCC y SCC) e hidroclorotiazida, dependiente de la dosis acumulada.

El estudio más grande incluyó una población compuesta por 71,533 casos de BCC y 8,629 casos de SCC ligados con 1,430,833 y 172,462 controles de población, respectivamente. El alto uso acumulativo de hidroclorotiazida ($\geq 50,000$ mg) se asoció con una razón de probabilidades ajustada (odds ratio, OR) de 1.29 (IC 95%: 1.23-1.35) para BCC y 3.98 (IC 95%: 3.68-4.31) para SCC. Se observó una relación de dosis-respuesta acumulativa tanto para BCC como para SCC. Otro estudio evaluó la asociación entre el cáncer de labio (SCC) y la exposición a la hidroclorotiazida: 633 casos de cáncer de labio fueron ligados con 63,067 controles de población. Se demostró una relación dosis- respuesta acumulada con un OR ajustado de 2.1 (IC 95%: 1.7-2.6) para uso permanente, aumentando a un OR de 3.9 (IC 95%: 3.0-4.9) para uso alto ($\geq 25,000$ mg) y un OR de 7.7 (IC 95%: 5.7-10.5) para la dosis acumulada más alta ($\geq 100,000$ mg).

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora aplaza la emisión de éste concepto por cuanto el ointeresado allego alcances mediante radicados números 20191116761, 20191116751, 20191116757 respectivamente para cada concentración, del 19/06/2019.

Acta No. 09 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



3.4.1.4 MOZOBIL

Expediente : 20056150
Radicado : 20191064260
Fecha : 05/04/2019
Interesado : Sanofi-aventis de Colombia S.A.

Composición: Cada mL contiene 20mg de Plerixafor

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones:

Mozobil, en combinación con el factor estimulante de colonias de granulocitos (g-csf), está indicado para movilizar células madre hematopoyéticas a sangre periférica, para su recolección y para su trasplante autólogo posterior en pacientes movilizados pobres de células madre hematopoyéticas con linfoma no hodgkin y mieloma múltiple.

Contraindicaciones:

Contraindicaciones: hipersensibilidad al principio activo o a alguno de sus excipientes.

Precauciones y advertencias: movilización de células tumorales en pacientes con leucemia

Con el propósito de movilizar células madre hematopoyéticas, mozobil podría causar también la movilización de las células leucémicas y resultar en la contaminación subsiguiente del producto de la aféresis. Por lo tanto, mozobil no ha sido concebido para la movilización y recolección de células madre hematopoyéticas en pacientes con leucemia.

Efectos hemáticos

Leucocitosis

La administración de mozobil conjuntamente con g-csf aumenta los leucocitos circulantes así como también las poblaciones de células madre hematopoyéticas. Se debe vigilar el recuento de glóbulos blancos en sangre durante el uso de mozobil. Se debe realizar una evaluación clínica al administrar mozobil a pacientes cuyo recuento de neutrófilos en sangre periférica sea superior a 50.000 células/mcl.

Acta No. 09 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Trombocitopenia

Se ha observado trombocitopenia en pacientes que reciben mozobil. Se debe supervisar el recuento de plaquetas de todos los pacientes que reciben mozobil y que luego se someten a aféresis.

Posible movilización de células tumorales

Cuando mozobil se administra conjuntamente con g-csf para la movilización de células madre hematopoyéticas, se puede producir la liberación de células tumorales desde la médula ósea que serían luego recolectadas en el producto de la aféresis leucocitaria. Todavía no se ha estudiado en detalle el efecto de la reinfusión potencial de células tumorales.

Esplenomegalia y posible ruptura esplénica

Se observó aumento del peso absoluto y relativo del bazo asociado a hematopoyesis extramedular después de la administración diaria prolongada (2 ó 4 semanas) de plerixafor por vía subcutánea en ratas que recibieron dosis aproximadamente 4 veces superiores a la dosis recomendada en humanos, ajustada según el área de superficie corporal. En los estudios clínicos no fue evaluado específicamente el efecto de mozobil sobre el tamaño del bazo de los pacientes. Se debe evaluar la integridad del bazo de aquellos pacientes que reciben mozobil conjuntamente con g-csf y que informan dolor en el cuadrante abdominal superior izquierdo y/o dolor escapular o en los hombros.

Embarazo

Embarazo categoría D

Mozobil puede causar daño fetal cuando es administrado en mujeres embarazadas. Plerixafor demostró ser teratogénico en animales. No existen estudios adecuados y controlados en mujeres embarazadas utilizando mozobil. A mujeres en edad reproductiva se les debe recomendar evitar el embarazo durante el tratamiento con mozobil. Si esta droga es utilizada durante el embarazo, o si la paciente queda embarazada durante el tratamiento, la paciente deberá ser informada acerca del riesgo potencial al feto.

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

- Modificación de indicaciones
- Modificación de dosificación / grupo etario

Acta No. 09 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- Modificación de reacciones adversas
- Inserto Versión IP-Inserto Mozobil solución inyectable 20 mg/mL CCDS V.7.0 LRC 24-Feb-2017 + CCDS V.8.0 LRC 09-Mar-2017 + CCDS V.9.0 LRC 17-Oct-2017. Fecha de revisión: Febrero 2019
- Información para prescribir Versión IP-Inserto Mozobil solución inyectable 20 mg/mL CCDS V.7.0 LRC 24-Feb-2017 + CCDS V.8.0 LRC 09-Mar-2017 + CCDS V.9.0 LRC 17-Oct-2017. Fecha de revisión: Febrero 2019

Nuevas indicaciones:

Adultos

Mozobil, en combinación con el factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF), está indicado para movilizar células madre hematopoyéticas a sangre periférica, para su recolección y para su trasplante autólogo posterior en pacientes adultos movilizados pobres de células madre hematopoyéticas con linfoma no Hodgkin o mieloma múltiple.

Uso Pediátrico (niños entre 1 y menos de 18 años)

Mozobil está indicado en combinación con G-CSF para potenciar la movilización de células madre hematopoyéticas a la sangre periférica para su recolección y posterior trasplante autólogo en niños con linfoma o tumores malignos sólidos y ya sea:

- bajo recuento de células madre circulantes en el día previsto de la recolección después de la movilización con G-CSF (con o sin quimioterapia), o
- aquellos pacientes que previamente no hayan logrado recolectar suficientes células madre hematopoyéticas.

Nueva dosificación / grupo etario

Posología y Modo De Administración

Dosis y administración recomendada

Previo a su administración, los frascos ampolla debe ser inspeccionados visualmente para determinar la presencia de material particulado y decoloración. No deben ser utilizados si se observan partículas o si la solución se encuentra decolorada. Cada frasco ampolla de Mozobil está destinado exclusivamente para un uso único. Se debe desechar todo el resto del fármaco que no se haya usado en la inyección.

La dosis diaria recomendada de Mozobil por inyección subcutánea es:

Adultos

Acta No. 09 de 2019 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- 20 mg como dosis fija o 0,24 mg/kg de peso corporal para pacientes que pesan ≤ 83 kg
 - 0,24 mg/kg de peso corporal para pacientes que pesan > 83 kg
- Pacientes pediátricos (niños entre 1 y menos de 18 años)
- 0.24 mg/kg de peso corporal

Iniciar el tratamiento con Mozobil una vez que el paciente haya recibido una dosis diaria de G-CSF por 4 días. Administrar Mozobil aproximadamente 11 horas antes de iniciar la aféresis por un período de hasta 4 días consecutivos.

Utilice el peso corporal actual del paciente para calcular el volumen de Mozobil que va ser administrado. Cada frasco ampolla suministra 1,2 mL de una solución de 20 mg/mL y el volumen a administrar a los pacientes debe ser calculado mediante la siguiente ecuación:

$$0,012 \times \text{peso corporal actual del paciente (en kg)} = \text{volumen a administrar (en mL)}$$

En estudios clínicos, la dosis de Mozobil se ha calculado en base al peso corporal actual en pacientes cuyo peso era de hasta 175 % del peso corporal ideal. No se ha investigado la dosis ni el tratamiento con Mozobil en pacientes cuyo peso fuera de más del 175 % del peso corporal ideal.

Debido a que la exposición a plerixafor incrementa con el aumento de peso corporal, la dosis de plerixafor no debe exceder los 40 mg/día.

Medicamentos concomitantes recomendados

Administrar dosis diarias matutinas de 10 microgramos/kg de factor estimulante de colonias de granulocitos (por sus siglas en inglés, G-CSF) durante los 4 días previos a la primera administración vespertina de Mozobil y cada día antes de la aféresis.

Posología en insuficiencia renal

En los pacientes con insuficiencia renal moderada y severa (clearance de creatinina estimado (CLCR) ≤ 50 mL/min), reducir la dosis de Mozobil en un tercio a 0,16 mg/kg

Acta No. 09 de 2019 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



como se indica en la Tabla 7. Si CLCR es ≤ 50 mL/min la dosis no debe exceder 27mg/día, ya que la posología ajustada en mg/kg resulta en una exposición incrementada de plerixafor con el incremento del peso corporal. En pacientes con insuficiencia renal moderada y severa se puede predecir una exposición sistémica similar a la de los sujetos con función renal normal si la dosis es reducida en un tercio.

Tabla 7: Posología recomendada de plerixafor en pacientes con insuficiencia renal.

Clearance de creatinina estimado (mL/min)	Dosis
>50	0,24 mg/kg/ día (no exceder 40 mg/día diarios)
≤ 50	0,16 mg/kg/ día (no exceder 27 mg/día diarios)

La siguiente fórmula (Cockcroft-Gault) se puede usar para calcular el clearance de creatinina:

Hombres:

$$\text{Clearance de creatinina (mL/min)} = \frac{\text{peso (kg)} \times (140 - \text{edad en años})}{72 \times \text{creatinina en suero (mg/dL)}}$$

Mujeres:

$$\text{Clearance de creatinina (mL/min)} = 0,85 \times \text{valor calculado para hombres}$$

No se cuenta con información suficiente para recomendar dosis para pacientes en hemodiálisis.

Nuevas reacciones adversas

Las siguientes reacciones adversas graves son discutidas en la sección de Advertencias y Precauciones:

- Posible movilización de células tumorales en pacientes con leucemia
- Aumento de leucocitos circulantes y disminución del recuento de plaquetas.
- Posible esplenomegalia

Las reacciones adversas más comunes (≥ 10 %) informadas por pacientes que recibieron Mozobil conjuntamente con G-CSF sin tener en cuenta la causalidad y que fueron más frecuentes con Mozobil que en el grupo placebo durante la movilización de células madre hematopoyéticas y la aféresis fueron: diarrea, náusea, fatiga, reacciones en el sitio de inyección, cefaleas, artralgia, mareos y vómitos.

Los datos de seguridad correspondientes a Mozobil administrado conjuntamente con G-CSF se obtuvieron de dos estudios controlados con placebo y de 10 estudios no controlados en 543 pacientes. Los pacientes fueron tratados principalmente con dosis diarias de 0,24 mg/kg por vía subcutánea. La mediana de la exposición a Mozobil en estos estudios fue de 2 días (entre 1 a 7 días)

En dos estudios aleatorios en pacientes con linfoma no Hodgkin y mieloma múltiple, se trataron un total de 301 pacientes en el grupo de Mozobil y G-CSF y 292 pacientes en el grupo placebo y G-CSF. Los pacientes recibieron dosis matutinas diarias de G-



CSF de 10 microgramos/kg durante los 4 días previos a la primera dosis de Mozobil, o placebo cada mañana antes de la aféresis. En la Tabla 8 se muestran las reacciones adversas que ocurrieron en $\geq 5\%$ de los pacientes que recibieron Mozobil, sin tomar en cuenta la causalidad, y que fueron más frecuentes con Mozobil que con placebo durante la movilización de células madre hematopoyéticas y la aféresis.

Dado que los estudios clínicos se llevan a cabo bajo condiciones variadas, los índices de reacciones adversas que se observan en los estudios clínicos de un fármaco no pueden compararse directamente con los índices observados en los estudios clínicos de otro fármaco, y pueden ser diferentes de los observados en la práctica.

Tabla 8: reacciones adversas en $\geq 5\%$ de los pacientes con linfomas no Hodgkin y mieloma múltiple que recibieron Mozobil™ y que fueron más frecuentes que en el grupo placebo durante la movilización de células madre hematopoyéticas y aféresis.

	Porcentaje de pacientes (%)					
	Mozobil™ y G-CSF (n = 301)			Placebo y G-CSF (n = 292)		
	Todos los grados ^a	Grado 3	Grado 4	Todos los grados	Grado 3	Grado 4
Trastornos gastrointestinales						
Diarrea	37	< 1	0	17	0	0
Náuseas	34	1	0	22	0	0
Vómitos	10	< 1	0	6	0	0
Flatulencia	7	0	0	3	0	0
Trastornos generales y estado del área de administración						
Reacciones en el sitio de inyección	34	0	0	10	0	0
Fatiga	27	0	0	25	0	0
Trastornos osteomusculares y del tejido conjuntivo						
Artralgia	13	0	0	12	0	0
Trastornos del sistema nervioso						
Cefalea	22	<1	0	21	1	0
Mareos	11	0	0	6	0	0
Trastornos psiquiátricos						
Insomnio	7	0	0	5	0	0

^aLos grados se basan en los criterios de la Organización Mundial de la Salud (OMS)

En los estudios aleatorios, el 34% de los pacientes con linfoma no Hodgkin o mieloma múltiple tuvieron reacciones leves a moderadas en el sitio de inyección al administrar Mozobil en forma subcutánea. Estas incluyeron: eritema, hematoma, hemorragia, induración, inflamación, irritación, dolor, parestesia, prurito, sarpullido, hinchazón y urticaria.

Aproximadamente 30 minutos después de la administración de Mozobil se observaron reacciones sistémicas leves a moderadas en menos del 1% de los pacientes. Los eventos incluyeron 1 ó más de las siguientes reacciones: urticaria (n = 2), hinchazón periorbital (n = 2), disnea (n = 1) o hipoxia (n = 1). Los síntomas generalmente



respondieron al tratamiento (por ejemplo: antihistamínicos, corticosteroides, hidratación o suplemento de oxígeno) o se resolvieron espontáneamente.

Después de la dosis subcutánea pueden ocurrir reacciones vasovagales, hipotensión ortostática y/o síncope. En estudios clínicos de Mozobil con sujetos normales y oncológicos, menos del 1% de los pacientes experimentaron reacciones vasovagales después de la administración subcutánea de Mozobil en dosis de $\square 0,24$ mg/kg. La mayoría de estos eventos ocurrieron durante 1 hora después de la administración de Mozobil. Debido al potencial de estas reacciones se deben tomar medidas apropiadas.

Otras reacciones adversas observadas en $< 5\%$ de los pacientes pero que se informaron como relacionadas a Mozobil durante la movilización de células madre hematopoyéticas y la aféresis incluyeron: dolor abdominal, hiperhidrosis, distensión abdominal, sequedad en la boca, eritema, molestias estomacales, malestar, hipoestesia oral, estreñimiento, dispepsia y dolor osteomuscular.

Infarto de miocardio

En los estudios clínicos, 7 de los 679 pacientes oncológicos sufrieron infartos de miocardio después de la movilización de células madre hematopoyéticas con plerixafor y G-CSF. Todos los acontecimientos se produjeron al menos 14 días después de la última administración de Mozobil. Además, en el programa de uso compasivo, dos pacientes oncológicos del sexo femenino sufrieron infarto de miocardio tras la movilización de células madres hematopoyéticas con plerixafor y G-CSF. Una de estas reacciones se produjo 4 días después de la última administración de Mozobil. La falta de relación temporal en 8 de los 9 pacientes junto con el perfil de riesgo de los pacientes con infarto de miocardio, no sugiere que Mozobil produzca un riesgo independiente de infarto de miocardio en pacientes que también recibieron G-CSF.

Población pediátrica

Treinta pacientes fueron tratados con 0.24 mg/kg de Mozobil en un estudio abierto, multicéntrico, controlado.

En este estudio, 23 de 30 (76,7%) pacientes en el grupo de Mozobil y 10 de 15 (66,7%) pacientes en el grupo de control experimentaron eventos adversos.

Los eventos adversos más comunes ($> 10\%$ de los pacientes) en el grupo de Mozobil fueron anemia, disminución del recuento de plaquetas, rinitis, neutropenia febril, hipoalbuminemia, diarrea, vómitos y pirexia. Los eventos adversos más comunes ($>$

Acta No. 09 de 2019 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



10% de los pacientes) en el grupo control fueron hipocalcemia, aumento de la alanina aminotransferasa, neutropenia febril, vómitos, disminución del recuento de plaquetas, fatiga, náuseas y anemia. Ningún paciente suspendió el tratamiento del estudio debido a eventos adversos. No se identificaron nuevas preocupaciones de seguridad en este estudio.

Experiencia post-comercialización

Además de las reacciones adversas informadas a partir de ensayos clínicos, se han notificado las siguientes reacciones adversas a partir de la experiencia mundial posterior a la comercialización con Mozobil. Debido a que estas reacciones se informan voluntariamente en una población de tamaño incierto, no siempre es posible estimar de forma confiable su frecuencia o establecer una relación causal con la exposición al fármaco.

Trastornos de la sangre y del sistema linfático: esplenomegalia y ruptura esplénica

Trastornos del sistema inmunológico: reacciones anafilácticas, incluido el shock anafiláctico

Trastornos psiquiátricos: sueños anormales y pesadillas (de la experiencia posterior a la comercialización y estudios de fase III).

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 explicar cómo una mayor movilización de células madre de sangre periférica en el grupo que recibió plerixafor no se correlacionó con una mayor tasa de prendimiento de trasplante autólogo con respecto al tratamiento estándar.

Adicionalmente, la Sala considera que el interesado debe allegar estudios clínicos con mayor casuística.

3.4.1.5 GAVISCON ® DOBLE ACCION LIQUIDO, SUSPENSION ORAL CON SABOR A MENTA GAVISCON DOBLE ACCIÓN LIQUIDO SACHET SUSPENSIÓN ORAL CON SABOR A MENTA

Acta No. 09 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La salud
es de todos

Minsalud

Expediente : 20027038 / 20044923
Radicado : 20191059882 / 20191059884
Fecha : 01/04/2019
Interesado : Reckitt Benckiser Colombia S.A

Composición:

Cada 100mL contiene 5g de Alginato de sodio, 3,25g de Carbonato de calcio, 2,13g de Bicarbonato de sodio

Cada sachet de 10mL contiene 500mg de Alginato de sodio, 325mg de Carbonato de calcio y 213mg de Bicarbonato de sodio

Forma farmacéutica: Suspensión Oral (misma forma farmacéutica para ambos productos)

Indicaciones:

Tratamiento coadyuvante del reflujo gastroesofágico, hiperacidez gástrica, flatulencia, indigestión, dolor epigástrico o retroesternal siempre y cuando la causa subyacente sea el reflujo gastroesofágico. Acidez gástrica durante el embarazo.

Contraindicaciones:

Para el expediente 20027038

Hipersensibilidad a los componentes de la fórmula, insuficiencia renal, desequilibrio electrolítico.

Para el expediente 20044923

Nuevas contraindicaciones, precauciones y advertencias:

El producto contiene sodio y calcio y por lo tanto se debe tener en cuenta algunas condiciones del consumidor.

Se pide recomendar un intervalo de 2 horas para la administración de otros medicamentos, teniendo en cuenta que la forma de actuar del producto es netamente mecánica, mediante la formación de una balsa de alginato, y esta recomendación pretende evitar que el efecto de gaviscon se pueda ver afectado por el impacto que puedan tener otros medicamentos en la formación y sostenibilidad de dicha balsa de

Acta No. 09 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



alginato, cuya función es bloquear que el ácido del estómago se regrese al esófago, además de neutralizar el ácido del estómago.

- Se recomienda advertir que los preservativos que contiene el producto también pueden causar reacciones alérgicas.

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

- Modificación de indicaciones
- Modificación de dosificación / grupo etario
- Modificación de contraindicaciones, precauciones y advertencias
- Modificación de reacciones adversas
- Información para prescribir allegada mediante radicado 20191059882 / 20191059884

Nuevas indicaciones:

Tratamiento de los síntomas del reflujo gastroesofágico, hiperacidez gástrica, flatulencia, indigestión, dolor epigástrico o retroesternal siempre y cuando la causa suyacente sea el reflujo gastroesofágico. Acidez gástrica durante el embarazo.

Nueva dosificación / grupo etario:

Adultos, niños mayores de 12 años: 10-20 mL después de comer y al acostarse.

Niños menores de 12 años: Administración solo bajo indicación médica.

Ancianos: No se requiere ajuste de dosis en este grupo de edad.

Insuficiencia Hepática: No requiere modificaciones.

Insuficiencia Renal: Precaución si es necesaria una dieta altamente restringida en sal.

Nuevas contraindicaciones:

Hipersensibilidad al alginato de sodio, al bicarbonato de sodio, al carbonato de calcio o cualquiera de los excipientes del producto.

Nuevas precauciones y advertencias:

Acta No. 09 de 2019 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Este medicamento contiene 285.2 mg de sodio por 20 ml / 2 sobres / 2 comprimidos / 4 comprimidos, equivalente a 14.26% de la ingesta diaria máxima de sodio recomendada por la OMS.

La dosis máxima diaria de este producto es equivalente a 57% de la ingesta diaria máxima de sodio recomendada por la OMS.

Debe tenerse especialmente en cuenta para aquellos con una dieta baja en sal (por ejemplo, en algunos casos de insuficiencia cardíaca congestiva e insuficiencia renal).

Calcio: Cada dosis máxima recomendada contiene 320 mg de carbonato de calcio. Se debe tener cuidado en el tratamiento de pacientes con hipercalcemia, nefrocalcinosis y cálculos renales recurrentes que contienen calcio.

Mantenganse fuera del alcance de los niños. Si los síntomas no mejoran después de 7 días, consulte a su médico.

Contiene metilparahidroxibenzoato y propilparahidroxibenzoato que pueden causar reacciones alérgicas.

Nuevas reacciones adversas:

Desconocido (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Clase Sistema Organo	Frecuencia	Eventos Adversos
Trastorno del sistema inmune.	Desconocido	Hipersensibilidad ¹
Respiratoria, torácica y trastornos mediastínicos	Desconocido	Efectos respiratorios como el broncoespasmo

¹ Las reacciones de hipersensibilidad incluyen reacciones anafilácticas y anafilactoides y urticaria.

Sobredosis: Es probable que los síntomas sean menores; algunas molestias abdominales, se pueden experimentar. En caso de sobredosis se debe administrar tratamiento sintomático.

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 que permita evaluar la seguridad y eficacia en niños menores de 12 años.

3.4.1.6 GAVISCON® LIQUIDO SUSPENSION ORAL GAVISCON® LIQUIDO SACHET SUSPENSIÓN ORAL

Expediente : 20010354 / 20010745
Radicado : 20191059888 / 20191059891

Acta No. 09 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La salud
es de todos

Minsalud

Fecha : 01/04/2019
Interesado : Reckitt Benckiser Colombia S.A

Composición:

Cada 100mL contiene 5g de Alginato de sodio, 2,67g de Bicarbonato de sodio y 1,6g de Carbonato de calcio

Cada sachet de 10mL contiene 500mg de Alginato de sodio, 267mg de Bicarbonato de sodio y 160mg de Carbonato de calcio

Forma farmacéutica: Suspensión Oral (misma forma farmacéutica para ambos productos)

Indicaciones:

Indicado en el tratamiento coadyuvante del reflujo gastroesofágico, hiperacidez gástrica, flatulencia, dolor epigástrico o retroesternal siempre y cuando la causa subyacente sea el reflujo gastroesofágico. Acidez gástrica durante el embarazo.

Contraindicaciones:

Antecedentes de reacción alérgica a alguno de los componentes de la fórmula. Hipersensibilidad a los componentes.

Advertencias y precauciones:

El sodio contenido en una dosis de 10 ml es de 141 mg (6.2 mmol). Cuidado especial deben tener pacientes con afecciones renales o cardiovasculares, insuficiencia renal, sometidos a dietas bajas o restringidas de sal.

Si se administra a pacientes con alteración de la función renal, los niveles plasmáticos de calcio, fosfato y magnesio se deberían monitorizar regularmente.

Cada dosis máxima recomendada del medicamento contiene 320 mg de carbonato de calcio, por lo tanto, se debe tener cuidado en el tratamiento de pacientes con hipercalcemia, nefrocalcinosis y cálculos renales de calcio recurrentes.

Contiene metilparahidroxibenzoato y propilparahidroxibenzoato que pueden causar reacciones alérgicas.

Se debe considerar un intervalo de 2 horas entre el uso de gaviscon y la administración de otros medicamentos.

Acta No. 09 de 2019 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La salud
es de todos

Minsalud

Manténgase fuera del alcance de los niños.

Si los síntomas no mejoran después de 7 días, consulte a su médico.

Sobredosis. Si usted llega a tomar demasiado producto puede sentirse hinchado. Consulte al médico.

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

- Modificación de indicaciones
- Modificación de dosificación / grupo etario
- Modificación de contraindicaciones, precauciones y advertencias
- Modificación de reacciones adversas
- Información para prescribir allegada mediante radicado 20191059888 / 20191059891
-

Nuevas indicaciones:

Tratamiento de los síntomas del reflujo gastroesofágico, hiperacidez gástrica, flatulencia, dolor epigástrico o retroesternal siempre y cuando la causa subyacente sea el reflujo gastroesofágico. Acidez gástrica durante el embarazo.

Nueva dosificación / grupo etario

Adultos, niños mayores de 12 años: 10-20 mL después de comer y al acostarse.

Niños menores de 12 años: Administración solo bajo indicación médica.

Ancianos: No se requiere ajuste de dosis en este grupo de edad.

Insuficiencia Hepática: No requiere modificaciones.

Insuficiencia Renal: Precaución si es necesaria una dieta altamente restringida en sal

Nuevas contraindicaciones

Hipersensibilidad al alginato de sodio, al bicarbonato de sodio, al carbonato de calcio o cualquiera de los excipientes del producto

Nuevas precauciones y advertencias

Este medicamento contiene 285.2 mg de sodio por 20 ml / 2 sobres / 2 comprimidos / 4 comprimidos, equivalente a 14.26% de la ingesta diaria máxima de sodio recomendada por la OMS.

Acta No. 09 de 2019 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La dosis máxima diaria de este producto es equivalente a 57% de la ingesta diaria máxima de sodio recomendada por la OMS.

Debe tenerse especialmente en cuenta para aquellos con una dieta baja en sal (por ejemplo, en algunos casos de insuficiencia cardíaca congestiva e insuficiencia renal).

Calcio: Cada dosis máxima recomendada contiene 320 mg de carbonato de calcio. Se debe tener cuidado en el tratamiento de pacientes con hipercalcemia, nefrocalcinosis y cálculos renales recurrentes que contienen calcio.

Mantenganse Fuera Del Alcance De Los Niños. Si los síntomas no mejoran después de 7 días, consulte a su médico.

Contiene metilparahidroxibenzoato y propilparahidroxibenzoato que pueden causar reacciones alérgicas.

Nuevas reacciones adversas:

Desconocido (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Clase Sistema Organo	Frecuencia	Eventos Adversos
Transtorno del sistema inmune.	Desconocido	Hipersensibilidad ¹
Respiratoria, torácica y transtornos mediastínicos	Desconocido	Efectos respiratorios como el broncoespasmo

¹ Las reacciones de hipersensibilidad incluyen reacciones anafilácticas y anafilactoides y urticaria.

Sobredosis: Es probable que los síntomas sean menores; algunas molestias abdominales, se pueden experimentar. En caso de sobredosis se debe administrar tratamiento sintomático.

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 que permitan evaluar la seguridad y eficacia en niños menores de 12 años.

3.4.1.7 LYNPARZA® 150 mg

Expediente : 20124752

Radicado : 20181230665 / 20191072787

Fecha : 17/04/2019

Interesado : AstraZeneca Colombia S.A.S.

Composición:

Cada tableta recubierta contiene 150 mg de Olaparib

Cada tableta recubierta contiene 100 mg de Olaparib

Acta No. 09 de 2019 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La salud
es de todos

Minsalud

Forma farmacéutica:
Tableta recubierta

Indicaciones:

Indicado como monoterapia de mantenimiento para el tratamiento de pacientes adultas con cáncer ovárico de alto grado en recaída platino-sensible con mutación brca (incluyendo trompa de falopio o primario peritoneal) quienes están respondiendo (respuesta completa o parcial) a quimioterapia basada en platino.

Indicado como monoterapia para el tratamiento de pacientes adultas con cáncer metastásico de seno con mutación de la línea germinal brca 1/2 her2-negativo con ecog 0-1 que hayan sido tratadas previamente con antraciclina y taxano.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al olaparib o a cualquiera de los componentes del producto.

Precauciones y advertencias: toxicidad hematológica: se ha reportado toxicidad hematológica en pacientes tratadas con lynparza, incluyendo diagnósticos clínicos y/o hallazgos de laboratorio de anemia, neutropenia, trombocitopenia y linfopenia generalmente leve o moderada (grado 1 o 2 ctcae). Las pacientes no deben iniciar tratamiento con lynparza hasta que se hayan recuperado de la toxicidad hematológica causada por tratamiento anticanceroso previo (los niveles de hemoglobina, plaquetas y neutrófilo deben ser ? Grado 1 ctcae). Se recomienda un examen inicial, seguido por monitoreo mensual de cuadro hemático completo por los primeros 12 meses de tratamiento y periódicamente después de este tiempo, monitorear para detectar cambios clínicamente significativos en cualquier parámetro durante el tratamiento. Si una paciente desarrolla toxicidad hematológica severa o dependencia de transfusión sanguínea, se debe interrumpir el tratamiento con lynparza e iniciar pruebas hematológicas apropiadas. Si los parámetros sanguíneos permanecen clínicamente anormales después de 4 semanas de interrupción de la dosis de lynparza, se recomienda análisis de la médula ósea y/o análisis citogenético sanguíneo. Síndrome mielodisplásico /leucemia mieloide aguda: la incidencia de smd/lma en pacientes tratadas en estudios clínicos con monoterapia con lynparza, incluyendo seguimiento a largo plazo, fue <1.5% y la mayoría de eventos tuvieron un desenlace mortal. Todas las pacientes tenían factores contribuyentes potenciales para el desarrollo de smd/lma, habiendo recibido quimioterapia previa con agentes a base de platino. Muchas también habían recibido otros tratamientos lesivos del dna. La mayoría de

Acta No. 09 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



reportes fueron de portadoras de mutación de la línea germinal brca (gbrcam) y algunas de las pacientes tenían una historia de más de una enfermedad maligna primaria o de displasia de médula ósea. Si se confirma smd y/o lma durante el tratamiento con lynparza, se recomienda discontinuar lynparza y ofrecer tratamiento apropiado a la paciente.

Neumonitis: se ha reportado neumonitis en <1.0% de pacientes tratadas con monoterapia con lynparza en estudios clínicos. Los informes de neumonitis no tenían un patrón clínico consistente y eran desorientadores debido a varios factores predisponentes (cáncer y/o metástasis en los pulmones, enfermedad pulmonar subyacente, historia de tabaquismo, y/o quimioterapia y radioterapia previa). Cuando se ha usado lynparza en estudios clínicos, en combinación con otros tratamientos, se han producido eventos con un desenlace mortal. Si las pacientes presentan síntomas nuevos o empeoramiento de síntomas respiratorios tales como disnea, tos y fiebre, o se observa un hallazgo radiológico anormal, se debe interrumpir el tratamiento con lynparza e iniciar pronto una investigación. Si se confirma neumonitis, se debe discontinuar el tratamiento con lynparza y ofrecer tratamiento apropiado a la paciente. **Toxicidad embriofetal:** con base en su mecanismo de acción (inhibición de parp), lynparza podría causar daño fetal al administrarlo a una mujer embarazada. Estudios no clínicos en ratas han mostrado que olaparib causa efectos adversos sobre la supervivencia embriofetal e induce malformaciones fetales importantes a exposiciones inferiores a las esperadas a la dosis humana recomendada de 300 mg dos veces al día. Lynparza no debe ser tomado durante el embarazo. Si la paciente queda embarazada mientras esté tomando este fármaco, debe recibir información sobre el riesgo potencial para el feto. Se debe recomendar a las mujeres en edad reproductiva que deben usar anticoncepción efectiva durante el tratamiento con lynparza y por un mes después de recibir la última dosis de lynparza. Se debe recomendar a los pacientes de sexo masculino y sus compañeras mujeres en edad reproductiva que deben usar anticoncepción efectiva durante el tratamiento con lynparza y por 3 meses después de recibir la última dosis de lynparza. **Lactancia materna:** no se ha estudiado la excreción de olaparib en la leche de animales o madres lactantes. Se debe recomendar a las madres lactantes no alimentar al seno a sus bebés durante el tratamiento con lynparza y por un mes después de recibir la última dosis de lynparza.

Interacciones con otros productos medicinales: no se recomienda la coadministración de lynparza con inhibidores potentes o moderados de cyp3a. Si se debe coadministrar un inhibidor potente o moderado de cyp3a, se debe reducir la dosis de lynparza. No

Acta No. 09 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



se recomienda la coadministración de lynparza con inductores potentes o moderados de cyp3a. En caso de que una paciente que ya esté recibiendo lynparza requiera tratamiento con un inductor potente o moderado de cyp3a, el médico formulador debe estar consciente de que la eficacia de lynparza se puede reducir sustancialmente.

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2019003969 emitido mediante Acta No. 01 de 2019, numeral 3.4.1.3, con el fin de continuar con el proceso de aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- Modificación de indicaciones
- Modificación de dosificación / grupo etario
- Modificación de contraindicaciones
- Modificación de reacciones adversas
- Inserto para pacientes Fuente Doc ID-003944969 V1.0
- Información para prescribir Versión1-2019

Nuevas indicaciones:

Lynparza está indicado como monoterapia para:

- el tratamiento de mantenimiento de pacientes adultas con cáncer avanzado de ovario epitelial de alto grado, de trompa de Falopio, o peritoneal primario, con mutación BRCA, recientemente diagnosticado, que están en respuesta (respuesta completa o respuesta parcial) a quimioterapia de primera línea basada en platino.
- el tratamiento de mantenimiento de pacientes adultas con cáncer ovárico de alto grado en recaída platino-sensible con mutación BRCA (incluyendo trompa de Falopio o primario peritoneal) quienes están respondiendo (respuesta completa o parcial) a quimioterapia basada en platino.
- el tratamiento de pacientes adultas con cáncer metastásico de seno con mutación de la línea germinal BRCA 1/2 HER2-negativo con ECOG 0-1 que hayan sido tratadas previamente con antraciclina y taxano.”

Nota: la indicación de cáncer metastásico de seno fue solicitada mediante una nueva Evaluación Farmacológica y aprobada en Acta 12 de 2018, numeral 3.1.1.5

Se hace la solicitud en el presente radicado con el fin de que la indicación ya aprobada aparezca en un concepto bajo el expediente del producto que cuenta con registro sanitario.

Nueva dosificación / grupo etario

Acta No. 09 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



El tratamiento con Lynparza debe ser iniciado y supervisado por un médico experimentado en el uso de productos medicinales anticancerosos.

Tratamiento de mantenimiento de cáncer de ovario avanzado recientemente diagnosticado: Las pacientes deben tener confirmación de una mutación de gen de susceptibilidad a cáncer de seno (BRCA) (identificado a través de prueba de línea germinal o tumoral) antes iniciar tratamiento con Lynparza. El estado de mutación de BRCA debe ser determinado por un laboratorio experimentado, usando un método de prueba acreditado.

Cáncer metastásico de seno HER2-negativo: Las pacientes deben tener confirmación de mutación de un gen de susceptibilidad al cáncer de seno (BRCA) (identificada por una prueba de línea germinal) antes de iniciar tratamiento con Lynparza. El estado de mutación de la línea germinal BRCA (gBRCAm) debe ser determinado por un laboratorio experimentado usando un método de prueba confirmado.

Dosis en adultos

Lynparza está disponible como tabletas de 100 mg y 150 mg.

La dosis recomendada de Lynparza es de 300 mg (dos tabletas de 150 mg) dos veces al día, equivalente a una dosis total diaria de 600 mg. La tableta de 100 mg está disponible para reducción de la dosis.

Duración del tratamiento

Terapia de mantenimiento de cáncer de ovario avanzado recientemente diagnosticado: las pacientes con cáncer avanzado de ovario epitelial de alto grado, trompa de Falopio, o peritoneal primario, con mutación BRCA, pueden continuar el tratamiento por 2 años o hasta que ocurra progresión de la enfermedad. Las pacientes con una respuesta completa (sin evidencia radiológica de enfermedad) a los 2 años deben suspender el tratamiento. Las pacientes con evidencia de enfermedad a los 2 años, quienes en opinión del médico tratante puedan obtener beneficio adicional del tratamiento continuo, puede ser tratadas por más de 2 años.

Cáncer de ovario en recaída sensible a platino y cáncer de seno metastásico HER2-negativo: Para pacientes con cáncer de ovario epitelial de alto grado en recaída sensible a platino, cáncer de trompas de Falopio o cáncer peritoneal primario, o cáncer de seno metastásico con mutación de línea germinal BRCA HER2-negativo, se

Acta No. 09 de 2019 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



recomienda continuar el tratamiento hasta que ocurra progreso de la enfermedad subyacente.

Omisión de una dosis

Si un paciente omite una dosis de Lynparza, debe tomar su siguiente dosis normal a la hora programada.

Ajustes de la dosis

Por eventos adversos

El tratamiento puede ser interrumpido para manejar eventos adversos y se puede considerar la posibilidad de reducir la dosis.

La reducción recomendada de la dosis de Lynparza es a 250 mg (una tableta de 150 mg y una tableta de 100 mg) dos veces al día (equivalente a una dosis total diaria de 500 mg).

Si se requiere una reducción adicional de la dosis, entonces se recomienda una reducción a 200 mg (dos tabletas de 100 mg) dos veces al día (equivalente a una dosis total diaria de 400 mg).

Coadministración con inhibidores de CYP3A

No se recomienda el uso concomitante de inhibidores potentes o moderados de CYP3A y se debe considerar la posibilidad de administrar agentes alternativos. Si se debe coadministrar un inhibidor potente de CYP3A, la reducción recomendada de la dosis de Lynparza es a 100 mg (una tableta de 100 mg) tomada dos veces al día (equivalente a una dosis total diaria de 200 mg). Si se debe coadministrar un inhibidor moderado de CYP3A, la reducción recomendada de la dosis de Lynparza es a 150 mg (una tableta de 150 mg) tomada dos veces al día (equivalente a una dosis total diaria de 300 mg).

Poblaciones especiales de pacientes

Niñas y adolescentes: Lynparza no está indicado para uso en pacientes pediátricas puesto que no se ha establecido la seguridad y eficacia de Lynparza en niñas y adolescentes.

Ancianas (>65 años): No se requiere ajuste de la dosis para pacientes ancianas. Los datos clínicos en pacientes de 75 años de edad y mayores son limitados.

Acta No. 09 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Daño renal: Para pacientes con daño renal moderado (depuración de creatinina 31 – 50 ml/min), la dosis de Lynparza es 200 mg (dos 100 mg tabletas) dos veces al día equivalente a una dosis total diaria de 400 mg). Lynparza no se recomienda para pacientes con daño renal severo o enfermedad renal terminal (depuración de creatinina ≤ 30 ml/min) considerando que no se ha estudiado la seguridad y eficacia en estas pacientes. Lynparza puede ser administrado a pacientes con daño renal leve (depuración de creatinina 51 – 80 ml/min) sin ajuste de la dosis sin ajuste de la dosis.

Daño hepático: Lynparza puede ser administrado a pacientes con daño hepático leve (clasificación A de Child-Pugh) sin ajuste de la dosis. Lynparza no se recomienda para uso en pacientes con daño hepático moderado o severo considerando que no se ha estudiado la seguridad y eficacia en estas pacientes.

Método de administración

Para uso oral. Las tabletas de Lynparza se deben deglutir enteras y no se deben masticar, triturar, disolver ni dividir. Las tabletas de Lynparza se pueden tomar con o sin alimento.

Nuevas contraindicaciones

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes. Lactancia durante el tratamiento y 1 mes después de la última dosis.

Nuevas reacciones adversas

Resumen general de las reacciones adversas

La monoterapia con Lynparza se ha asociado a hallazgos de laboratorio y/o diagnósticos clínicos, generalmente de severidad leve o moderada (CTCAE grado 1 o 2) y que usualmente no requieren suspensión del tratamiento.

Lista tabulada de reacciones adversas en estudios clínicos

El perfil de seguridad se basa en datos combinados de 1826 pacientes con tumores sólidos tratadas con monoterapia con Lynparza en estudios clínicos a la dosis recomendada.

Se han identificado las siguientes reacciones adversas en estudios clínicos completados con pacientes que estaban recibiendo monoterapia con Lynparza, en los cuales se conoce la exposición de la paciente. En la Tabla 1 se encuentran las Reacciones Medicamentosas Adversas organizadas según la MedDRA System Organ Class (SOC) y luego según el término preferido de MedDRA. Dentro de cada SOC,

Acta No. 09 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



los términos preferidos están organizados según frecuencia descendente y luego según la gravedad decreciente. Las frecuencias de ocurrencia de reacciones adversas se definen de la siguiente manera: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); infrecuentes ($\geq 1/1,000$ a $< 1/100$); raras ($\geq 1/10,000$ to $< 1/1000$); y muy raras ($< 1/10,000$) incluyendo los informes aislados.

Tabla 1 Reacciones adversas reportadas en estudios clínicos

MedDRA SOC	Término MedDRA	de	Descriptor CIOMS/ Frecuencia general (Todos los grados de CTCAE)	Frecuencia de CTCAE grado 3 y más alto
Trastornos de la sangre y sistema linfático	Anemia ^a		Muy frecuentes	Muy frecuentes
	Neutropenia ^a		Muy frecuentes	Frecuentes
	Trombocitopenia ^a		Muy frecuentes	Frecuentes
	Leucopenia ^a		Muy frecuentes	Frecuentes
	Linfopenia		Frecuentes	Infrecuentes
Trastornos del sistema inmune	Rash ^a		Frecuentes	-
	Hipersensibilidad ^a		Infrecuentes	-
	Dermatitis ^a		Infrecuentes	-
Trastornos del metabolismo y nutrición	Disminución del apetito	del	Muy frecuentes	Infrecuentes
Trastornos del sistema nervioso	Mareo		Muy frecuentes	Infrecuentes

Acta No. 09 de 2019 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



MedDRA SOC	Término MedDRA	de	Descriptor CIOMS/ Frecuencia general (Todos los grados de CTCAE)	Frecuencia de CTCAE grado 3 y más alto
	Dolor de cabeza		Muy frecuentes	Infrecuentes
	Disgeusia		Muy frecuentes	-
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastinales	Tos ^a		Muy frecuentes	Infrecuentes
	Disnea ^a		Muy frecuente	frecuente
Trastornos gastrointestinales	Vómito		Muy frecuentes	Frecuentes
	Diarrea		Muy frecuentes	Frecuentes
	Náuseas		Muy frecuentes	Frecuentes
	Dispepsia		Muy frecuentes	-
	Estomatitis ^a		Frecuentes	Infrecuentes
	Dolor abdominal alto		Muy frecuentes	Infrecuentes
Trastornos generales	Fatiga (incluyendo astenia)		Muy frecuentes	Frecuentes
Investigaciones	Aumento de la creatinina en sangre		Frecuentes	Infrecuentes

Acta No. 09 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



MedDRA SOC	Término MedDRA	de	Descriptor CIOMS/ Frecuencia general (Todos los grados de CTCAE)	Frecuencia de CTCAE grado 3 y más alto
	Elevación volumen corpuscular medio	del	Infrecuentes	-

^aAnemia incluye términos preferidos (PTs) de anemia, anemia macrocítica, eritropenia, hematocrito disminuido hemoglobina reducida, anemia normocrómica, anemia normocítica normocrómica, anemia normocítica y recuento eritrocitario sanguíneo disminuido; Neutropenia incluye PTs de agranulocitosis, neutropenia febril, recuento de granulocitos disminuido, granulocitopenia, neutropenia idiopática, neutropenia, infección neutropénica, sepsis neutropénica y recuento neutrofílico reducido; Trombocitopenia incluye PTs de recuento plaquetario disminuido, producción de plaquetas disminuida, plaquetocrito disminuido y trombocitopenia; Leucopenia incluye PTs de leucopenia y recuento leucocitario sanguíneo disminuido; Linfopenia incluye PTs de recuento de linfocitos B disminuido, recuento de linfocitos disminuido, linfopenia y recuento de linfocitos T disminuido; Tos incluye PTs de tos y tos productiva; Rash incluye PTs de rash exfoliativo, eritema generalizado, rash eritematoso, rash generalizado, rash macular, rash máculo-papular, rash papular, rash pruriginoso; Hipersensibilidad incluye PTs de hipersensibilidad e hipersensibilidad medicamentosa; Dermatitis incluye PTs de dermatitis, dermatitis alérgica y dermatitis exfoliativa. Disnea incluye PTs de disnea y disnea asociada al ejercicio; Estomatitis incluye PTs de úlcera aftosa, ulceración bucal y estomatitis.

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Toxicidad hematológica

La anemia y otras toxicidades hematológicas son generalmente de grado bajo (grado 1 o 2 CTCAE), aunque existen informes de eventos grado 3 CTCAE y mayores. La anemia fue la reacción adversa grado ≥ 3 CTCAE más frecuente informada en estudios clínicos, reportándose la primera aparición usualmente en los primeros 3 meses de tratamiento. Se ha demostrado una relación exposición-respuesta entre olaparib y reducciones en la hemoglobina. En estudios clínicos con Lynparza, la incidencia de cambios grado ≥ 2 CTCAE (disminuciones) desde el nivel inicial en la hemoglobina fue de 20%, de 15% en el recuento absoluto de neutrófilos, de 5% en las plaquetas, de 30% en los linfocitos y de 20% en los leucocitos (todos los % aproximados).

Acta No. 09 de 2019 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La incidencia de elevaciones del volumen corpuscular medio desde bajo o normal inicialmente hasta niveles por encima del límite superior normal fue de aproximadamente 55%. Los niveles parecieron regresar a lo normal después de discontinuar el tratamiento y no parecieron tener ninguna consecuencia clínica.

Se recomienda un examen inicial, seguido por monitoreo mensual de cuadro hemático completo por los primeros 12 meses de tratamiento, y periódicamente después de este tiempo, para monitorear cambios clínicamente significativos en cualquier parámetro durante el tratamiento que pueda requerir interrupción o reducción de la dosis y/o tratamiento adicional.

Otros hallazgos de laboratorio

En estudios clínicos con Lynparza, la incidencia de cambios grado ≥ 2 CTCAE (elevaciones) desde el nivel inicial en la creatinina sanguínea fue de aproximadamente 10%. Datos de un estudio doble-ciego placebo-controlado mostraron un aumento promedio hasta de 23% desde el nivel inicial que permaneció constante con el transcurso del tiempo y regresó al nivel inicial después de discontinuar el tratamiento, sin secuelas clínicas evidentes. El 90% de las pacientes tenía valores de creatinina grado 0 CTCAE en el nivel inicial y el 10% mostraba grado 1 CTCAE inicialmente.

Náuseas y vómito

Generalmente las náuseas fueron reportadas muy precozmente, con la primera aparición dentro del primer mes de tratamiento con Lynparza en la mayoría de las pacientes. Se reportó vómito tempranamente, con la primera aparición dentro de los primeros dos meses de tratamiento con Lynparza en la mayoría de las pacientes. Se reportó que tanto las náuseas como el vómito fueron intermitentes en la mayoría de las pacientes.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda negar la nueva indicación puesto que el interesado no presentó respuesta satisfactoria al concepto del Acta No. 01 de 2019 SEMNNIMB, numeral 3.4.1.3, debido a la inmadurez de los datos de sobrevida global (21%) que no muestra una tendencia en favor del producto

Acta No. 09 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La salud
es de todos

Minsalud

versus placebo y la inexistencia de diferencias en las evaluaciones de calidad de vida.

La Sala recomienda esperar la presentación de datos de sobrevida global de mayor madurez.

3.4.1.8 ADVANTAN® CREMA

Expediente : 202762
Radicado : 20191069978
Fecha : 12/04/2019
Interesado : Bayer S.A.

Composición:
Cada 100g de crema contiene 0,1g de Metilprednisolona Aceponato

Forma farmacéutica: Crema Tópica

Indicaciones:

Dermatitis atópica (eczema endógeno, neurodermatitis) y eczema de contacto, eczema degenerativo, eczema dishidrótico, eczema vulgar, eczema en niños.

Contraindicaciones:

Tuberculosis o procesos sifilíticos en el área a tratar, afecciones virales (varicela, herpes zoster)", rosácea, dermatitis perioral y reacciones cutáneas postvacunales en el área a tratar, hipersensibilidad al medicamento.

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

- Modificación de indicaciones
- Modificación de contraindicaciones
- Inserto Versión 10 allegado mediante radicado No. 20191069978
- Información para prescribir Versión 10 allegada mediante radicado No. 20191069978

Acta No. 09 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Nuevas indicaciones:

Eczema endógeno (dermatitis atópica, neurodermatitis), eczema por contacto, eczema degenerativo, eczema dishidrótico, eczema numular, eczema no clasificado, eczema en niños.

Nuevas contraindicaciones

Procesos sifilíticos o tuberculosos en el área a tratar; enfermedades virales (por ejemplo, varicela, herpes zóster), rosácea, dermatitis perioral, úlcera, acné vulgar, enfermedades atróficas de la piel y reacciones cutáneas posteriores a la vacunación en el área a tratar.

Hipersensibilidad al principio activo o a cualquiera de los excipientes.

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**
- **Inserto Versión 10 allegado mediante radicado No. 20191069978**
- **Información para prescribir Versión 10 allegada mediante radicado No. 20191069978**

Nuevas indicaciones:

Eczema endógeno (dermatitis atópica, neurodermatitis), eczema por contacto, eczema degenerativo, eczema dishidrótico, eczema numular, eczema no clasificado, eczema en niños.

Nuevas contraindicaciones

Procesos sifilíticos o tuberculosos en el área a tratar; enfermedades virales (por ejemplo, varicela, herpes zóster), rosácea, dermatitis perioral, úlcera, acné vulgar, enfermedades atróficas de la piel y reacciones cutáneas posteriores a la vacunación en el área a tratar.

Hipersensibilidad al principio activo o a cualquiera de los excipientes.

Acta No. 09 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



3.5. MODIFICACIÓN DE DOSIFICACIÓN DE MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS

3.5.1 PRAXBIND®

Expediente : 20102557
Radicado : 20191051651
Fecha : 20/03/2019
Interesado : Boehringer Ingelheim S.A.

Composición:
Cada mL contiene 50 mg de Idarucizumab

Forma farmacéutica: Solución concentrada para infusión

Indicaciones:

Praxbind® es un agente reversor específico de dabigatrán, cuyo uso está indicado en pacientes tratados con pradaxa® (dabigatrán etexilato) cuando se requiere una reversión rápida de los efectos anticoagulantes de dabigatrán:

- para cirugías de emergencia y/o procedimientos de urgencia.
- en cuadros de sangrado no controlado o potencialmente fatal.

Contraindicaciones:

Contraindicaciones: ninguna precauciones y advertencias: idarucizumab se une específicamente al dabigatrán, y revierte su efecto anticoagulante. Carece de todo efecto de reversión sobre los demás anticoagulantes. El tratamiento con praxbind® puede usarse en conjunción con medidas de soporte estándar, las cuales deben considerarse en función de lo que sea médicamente apropiado.

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

- Modificación de dosificación / grupo etario
- Modificación de precauciones y advertencias
- Modificación de reacciones adversas
- Inserto 2018MAY29_V03
- Información para prescribir V_03

Acta No. 09 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Nueva dosificación / grupo etario: Posología y Administración

La dosis recomendada de Praxbind® es 5 g (2 x 2,5 g/50 ml).

Praxbind® (2 x 2,5 g/50 ml) se administra por vía intravenosa, como dos infusiones consecutivas de 5 a 10 minutos de duración cada una, o como una inyección en bolo.

En un número limitado de pacientes, se observó un rebote en las concentraciones plasmáticas de dabigatrán libre y una prolongación concomitante de las pruebas de coagulación hasta 24 horas después de administrar idarucizumab.

En este sentido, la administración de una segunda dosis de 5 g de Praxbind se podría considerar en las siguientes situaciones:

- recurrencia de una hemorragia clínicamente relevante asociada a tiempos de coagulación prolongados, o
- necesidad de una segunda cirugía o procedimiento urgente en pacientes que, además, tengan tiempos de coagulación prolongados.

Los parámetros de coagulación relevantes son el tiempo parcial de tromboplastina activada (aPTT), el tiempo de trombina diluida (TTd) y el tiempo de coagulación con ecarina (TCE).

Reanudación del tratamiento antitrombótico

El tratamiento con Pradaxa® (Dabigatrán etexilato) puede reiniciarse 24 horas después de la administración de Praxbind®, en tanto el paciente esté clínicamente estable y se haya logrado una hemostasia adecuada. Tras la administración de Praxbind®, puede iniciarse otro tratamiento antitrombótico (p. ej., heparina de bajo peso molecular) en cualquier momento, en tanto el paciente esté clínicamente estable y se haya logrado una hemostasia adecuada.

La ausencia de un tratamiento antitrombótico expone al paciente al riesgo de trombosis de su afección o enfermedad de base.

Nuevas precauciones y advertencias Advertencias y precauciones especiales

Acta No. 09 de 2019 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Idarucizumab se une específicamente al dabigatrán y revierte su efecto anticoagulante. Carece de todo efecto de reversión sobre los demás anticoagulantes.

El tratamiento con Praxbind® puede usarse junto a las medidas de soporte estándar, las cuales deben considerarse en función de lo que sea médicamente apropiado.

Hipersensibilidad

El riesgo del uso de Praxbind® en pacientes con hipersensibilidad (p. ej., reacción anafilactoide) conocida al idarucizumab o a cualquiera de sus excipientes debe sopesarse con precaución frente al potencial beneficio de un tratamiento de emergencia con este producto. En el caso de producirse una reacción anafiláctica u otra reacción alérgica grave, debe suspenderse de inmediato la administración de Praxbind® e iniciarse el tratamiento apropiado.

Intolerancia hereditaria a la fructosa

La dosis recomendada de Praxbind® contiene 4 g de sorbitol entre sus excipientes. En los pacientes con intolerancia hereditaria a la fructosa, la administración parenteral de sorbitol se ha asociado con cuadros reportados de hipoglucemia, hipofosfatemia, acidosis metabólica, elevación del ácido úrico, insuficiencia hepática aguda con colapso de la función de excreción y de síntesis, y muerte. Por lo tanto, en los pacientes con intolerancia hereditaria a la fructosa, el riesgo del tratamiento con Praxbind® debe sopesarse frente al potencial beneficio de un tratamiento de emergencia con este producto.

Eventos tromboembólicos

Los pacientes tratados con dabigatrán padecen enfermedades subyacentes que los predisponen a padecer eventos tromboembólicos. Al revertir los efectos del dabigatrán, los pacientes vuelven a quedar expuestos al riesgo de trombosis propio de la enfermedad subyacente. Para reducir este riesgo, hay que considerar la posibilidad de reanudar el tratamiento anticoagulante lo más pronto posible, siempre que sea aconsejable desde un punto de vista médico.

Uso en poblaciones específicas

Fertilidad, embarazo y lactancia

Acta No. 09 de 2019 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Embarazo

No existen datos sobre el uso de Praxbind® en mujeres embarazadas. No se han llevado a cabo estudios de toxicidad para la reproducción y el desarrollo, dada la naturaleza del producto medicinal y el uso clínico previsto. Praxbind® puede usarse durante el embarazo en tanto el beneficio clínico previsto supere los riesgos potenciales.

Lactancia

Se desconoce si idarucizumab se excreta en la leche humana.

Fertilidad

No existen datos sobre el efecto de Praxbind® en la fertilidad.

Insuficiencia renal

No se requieren ajustes de la dosis en los pacientes con insuficiencia renal. La insuficiencia renal no repercutió sobre el efecto de reversión de idarucizumab.

En los estudios de Fase I, Praxbind® se ha investigado en sujetos con una depuración de creatinina de entre 44 y 213 ml/min. No se han estudiado sujetos con una depuración de creatinina inferior a 44 ml/min en la Fase I.

Dependiendo del grado de insuficiencia renal, se observó una reducción de la depuración total, en comparación con los sujetos sanos, que condujo a una mayor exposición al idarucizumab.

Según datos farmacocinéticos de 347 pacientes con diferentes grados de funcionamiento renal (mediana de la depuración de creatinina 21-99 ml/min), se estima que la exposición media al idarucizumab (ABC_{0-24h}) aumenta 38% en pacientes con alteración leve de la función renal (depuración de creatinina: 50-<80 ml/min), 90% en pacientes con alteración moderada (depuración de la creatinina: 30-<50 ml/min) y 146% en pacientes con alteración grave (depuración de la creatinina: 0-<30 ml/min). Dado que dabigatrán también se excreta principalmente por vía renal, con el empeoramiento de la función renal también se observa un aumento en la exposición a dabigatrán.

En base a esta información y al grado de reversión del efecto anticoagulante de dabigatrán observado en los pacientes, la alteración renal no influye en el efecto reversor del idarucizumab.

Acta No. 09 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Insuficiencia hepática

No se ha observado que la insuficiencia hepática, evaluada en función del daño hepático determinado por resultados elevados en las pruebas de función hepática, repercuta sobre la farmacocinética de idarucizumab. No se requieren ajustes de la dosis en los pacientes con daño hepático.

Idarucizumab se ha estudiado en 58 pacientes con diferentes grados de insuficiencia hepática. En comparación con 272 pacientes sin insuficiencia hepática, la mediana del AUC de idarucizumab se alteró en un -6%, un 37% y un 10% en pacientes con elevaciones de AST/ALT de 1 a <2x ULN (N=34), 2 a <3x ULN (N=3) y >3x ULN (N=21), respectivamente. Según datos farmacocinéticos de 12 pacientes con enfermedad hepática, el AUC de idarucizumab se incrementó en un 10% en comparación con pacientes sin enfermedad hepática.

Pacientes geriátricos/sexo/raza

Sobre la base de lo determinado a partir de los análisis de farmacocinética poblacional, el sexo, la edad y la raza no tienen ninguna influencia clínicamente significativa sobre la farmacocinética de idarucizumab.

Pacientes pediátricos

No se ha establecido la seguridad y eficacia de Praxbind® en la población pediátrica.

Nuevas reacciones adversas

Efectos Secundarios

En un estudio de Fase III, se ha evaluado la seguridad de Praxbind® en 503 pacientes que se presentaron con un sangrado no controlado o que requerían un procedimiento o cirugía de emergencia y estaban recibiendo tratamiento con Pradaxa® (Dabigatrán etexilato), así como en 224 voluntarios en estudios de Fase I. No se han identificado reacciones adversas.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe allegar estudios clínicos con mayor casuística que sustenten la necesidad de una segunda dosis en hemorragia recurrente y/o en procedimientos quirúrgicos.

Acta No. 09 de 2019 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



3.6. RENOVACIONES DE MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS

3.6.1 ACTILYSE 50 MG AMPOLLAS

Expediente : 33103
Radicado : 2017097087 / 20181184000 / 20191055167
Fecha : 26/03/2019
Interesado : Boehringer Ingelheim S.A

Composición:

Cada vial de 50mL contiene 50 mg de Alteplase. La solución reconstituida contiene 1mg de Alteplase por mL.

Forma farmacéutica:

Polvo liofilizado para reconstituir a solución inyectable

Indicaciones:

1. Tratamiento trombolítico en el infarto agudo de miocardio

Régimen posológico de 90 minutos (acelerado): para aquellos pacientes en los cuales el tratamiento puede iniciarse dentro de las 6 horas subsiguientes a la aparición de los síntomas.

Régimen posológico de 3 horas: para aquellos pacientes en los cuales el tratamiento puede iniciarse dentro de las 6 a 12 horas subsiguientes a la aparición de los síntomas.

Actilyse ha demostrado reducir la mortalidad a los 30 días en pacientes con infarto agudo de miocardio.

2. Tratamiento trombolítico en la embolia pulmonar masiva aguda con inestabilidad hemodinámica

El diagnóstico debe ser confirmado siempre que sea posible por un medio objetivo, como la angiografía pulmonar o procedimientos no invasivos como la gammagrafía pulmonar.

No se han realizado estudios clínicos sobre la mortalidad y la morbilidad tardía relacionadas con la embolia pulmonar.

Acta No. 09 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



3. Tratamiento trombolítico del accidente cerebrovascular isquémico agudo

El tratamiento debe iniciarse a la mayor brevedad posible dentro de las 4,5 horas subsiguientes al inicio de los síntomas de accidente cerebrovascular y luego de haberse descartado una hemorragia intracraneal mediante técnicas de diagnóstico por imágenes adecuadas (p. ej., tomografía computarizada craneal u otro método de diagnóstico por imágenes que tenga sensibilidad para detectar la presencia de hemorragia). El efecto del tratamiento depende del tiempo; por lo tanto, cuanto antes se inicie el tratamiento, mayores son las probabilidades de un resultado favorable.

Contraindicaciones:

En general, para todas las indicaciones, Actilyse® no debe ser administrado a pacientes con hipersensibilidad conocida al principio activo alteplase, a la gentamicina (una traza residual del proceso de fabricación) ni a cualquiera de los excipientes.

Tal como sucede con todos los trombolíticos, y en general para todas las indicaciones, Actilyse® no debe ser utilizado en los casos en que existe un alto riesgo de hemorragia, como por ejemplo:

- trastorno hemorrágico significativo actual o durante los últimos 6 meses, diátesis hemorrágica conocida.
- pacientes en tratamiento con anticoagulantes por vía oral, p. ej., warfarina sódica (RIN >1,3).
- antecedentes de daño al sistema nervioso central (p. ej., neoplasia, aneurisma, cirugía intracraneal o de la médula espinal).
- antecedentes, evidencia o sospecha de hemorragia intracraneal, incluida la hemorragia subaracnoidea.
- hipertensión arterial severa no controlada.
- cirugía mayor o traumatismo importante en los últimos 10 días (incluido cualquier traumatismo asociado con el infarto agudo de miocardio actual), traumatismo reciente de cabeza o de cráneo.
- Resucitación cardiopulmonar prolongada o traumática (>2 minutos), parto obstétrico en el transcurso de los últimos 10 días, punción reciente de un vaso sanguíneo no comprimible (p. ej., punción de la vena yugular o subclavia).
- enfermedad hepática severa, incluidas insuficiencia hepática, cirrosis, hipertensión portal (várices esofágicas) y hepatitis activa.

Acta No. 09 de 2019 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- endocarditis bacteriana, pericarditis
- pancreatitis aguda
- enfermedad gastrointestinal ulcerosa documentada durante los últimos 3 meses
- aneurismas arteriales, malformaciones venosas/arteriales.
- neoplasia con mayor riesgo de sangrado

En las indicaciones de infarto agudo de miocardio y embolia pulmonar aguda también aplican las siguientes contraindicaciones:

- antecedentes de accidente cerebrovascular hemorrágico o accidente cerebrovascular de origen desconocido.
- accidente cerebrovascular isquémico o ataques isquémicos transitorios (AIT) dentro de los 6 meses previos, excepto accidente cerebrovascular isquémico agudo actual producido dentro de las últimas 4,5 horas.

En la indicación de accidente cerebrovascular isquémico agudo también aplican las siguientes contraindicaciones:

- síntomas de ataque isquémico que comenzaron más de 4,5 horas antes del inicio de la infusión o desconocimiento del momento de inicio de los síntomas.
- síntomas de accidente cerebrovascular isquémico agudo que fueron leves o mejoraron rápidamente antes del inicio de la infusión.
- accidente cerebrovascular severo según la evaluación clínica (p. ej., NIHSS >25) y/o por estudios de diagnóstico por imágenes adecuados.
- convulsiones al inicio del accidente cerebrovascular.
- antecedentes de accidente cerebrovascular o traumatismo de cabeza serio en los últimos 3 meses.
- combinación de accidente cerebrovascular y diabetes mellitus.
- administración de heparina dentro de las 48 horas previas al inicio del accidente cerebrovascular con tiempo de tromboplastina parcial activada (TTPa) elevado en la presentación.
- recuento de plaquetas inferior a 100.000/mm³.
- presión arterial sistólica >185 o presión arterial diastólica >110 mmHg, o necesidad de manejo agresivo (medicación i.v.) para reducir la presión arterial a estos límites.
- glucemia <50 o >400 mg/dl.

Acta No. 09 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Actilyse® no está indicado para el tratamiento de accidente cerebrovascular agudo en niños y adolescentes menores de 18 años. Para su uso en pacientes de más de 80 años de edad

Precauciones y advertencias:

Las siguientes advertencias y precauciones especiales aplican para el tratamiento del infarto agudo de miocardio, la embolia pulmonar aguda y el accidente cerebrovascular isquémico agudo:

Actilyse® debe ser utilizado por médicos con experiencia en la administración de tratamiento trombolítico y con los medios para monitorear esa administración. Al igual que con otros trombolíticos, se recomienda que durante la administración de Actilyse® haya disponible medicación y equipo de resucitación estándar en todas las circunstancias.

Hipersensibilidad

Tras el tratamiento no se ha observado formación sostenida de anticuerpos contra la molécula del activador recombinante del plasminógeno tisular humano. No hay experiencia sistemática con la readministración de Actilyse®. Las reacciones anafilactoides asociadas a la administración de Actilyse® son poco frecuentes y pueden deberse a la hipersensibilidad al principio activo alteplase, a la gentamicina (una traza residual del proceso de fabricación) o a cualquiera de los excipientes. El tapón del vial de vidrio con Actilyse® en polvo contiene caucho natural (un derivado del látex), el cual puede provocar reacciones alérgicas.

En el caso de producirse una reacción anafilactoide, debe suspenderse la infusión e iniciarse el tratamiento adecuado.

Se recomienda el monitoreo principalmente de pacientes que reciben inhibidores de la ECA en forma concomitante.

Sangrado

La complicación más común observada durante el tratamiento con Actilyse® es el sangrado. El uso concomitante de anticoagulación con heparina puede contribuir al sangrado. Como la fibrina es lisada durante el tratamiento con Actilyse®, puede presentarse sangrado en lugares de punción reciente. Por lo tanto, el tratamiento trombolítico requiere prestar cuidadosa atención a todos los posibles lugares de sangrado (incluyendo los de inserción de catéteres, punción arterial y venosa y punción con agujas). El uso de catéteres rígidos, inyecciones intramusculares y todo

Acta No. 09 de 2019 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



manejo innecesario del paciente debe ser evitado durante el tratamiento con Actilyse®.

En caso de presentarse sangrado severo, en particular hemorragia cerebral, debe interrumpirse el tratamiento fibrinolítico y la administración concomitante de heparina debe suspenderse inmediatamente. Debe considerarse la administración de protamina si se ha administrado heparina dentro de las 4 horas previas al inicio del sangrado. Puede indicarse el uso racional de productos de transfusión en los pocos pacientes que no respondan a estas medidas conservadoras.

Después de cada administración debe realizarse una reevaluación clínica y de laboratorio, para considerar la necesidad de transfundir crioprecipitado, plasma fresco congelado y plaquetas. Es deseable alcanzar un nivel de fibrinógeno de 1 g/l con la infusión de crioprecipitado. Como última alternativa se dispone de agentes antifibrinolíticos. También debe considerarse el uso de antifibrinolíticos.

No debe administrarse una dosis superior a 100 mg de Actilyse® en el infarto agudo de miocardio, así como en la embolia pulmonar, y a 90 mg en el accidente cerebrovascular isquémico agudo porque ha sido asociado con un aumento del sangrado intracraneal.

Al igual que con todos los trombolíticos, el uso del tratamiento con Actilyse® tiene que ser evaluado cuidadosamente para balancear los posibles riesgos de sangrado con los beneficios esperados en las siguientes condiciones:

- inyecciones intramusculares recientes o traumatismos menores recientes, como biopsias, punción de vasos mayores, masaje cardíaco para reanimación.
- afecciones en las que existe un riesgo incrementado de hemorragia que no estén mencionadas en las contraindicaciones.
- pacientes que reciben tratamiento anticoagulante oral:

Puede considerarse el uso de Actilyse® cuando las pruebas de actividad anticoagulante apropiadas para los productos correspondientes no muestren actividad clínicamente relevante.

Para el tratamiento del infarto agudo de miocardio y de la embolia pulmonar aguda aplican además las siguientes advertencias y precauciones especiales:

- presión arterial sistólica >160 mmHg

Acta No. 09 de 2019 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- edad avanzada, lo cual puede aumentar el riesgo de hemorragia intracerebral. Como el beneficio terapéutico también aumenta en pacientes de edad avanzada, debe evaluarse cuidadosamente la relación riesgo-beneficio.

Para el tratamiento del infarto agudo de miocardio aplican además las siguientes advertencias y precauciones especiales:

Arritmias

La trombólisis coronaria puede conducir a arritmia asociada con la reperfusión.

Las arritmias por reperfusión pueden producir un paro cardíaco, pueden ser potencialmente mortales y pueden requerir el uso de tratamientos antiarrítmicos convencionales.

Antagonistas de la glicoproteína IIb/IIIa

El uso concomitante de antagonistas de la GPIIb/IIIa aumenta el riesgo de sangrado.

Tromboembolismo

El uso de trombolíticos puede incrementar el riesgo de eventos tromboembólicos en los pacientes con trombos en el lado izquierdo del corazón, p. ej., estenosis mitral o fibrilación auricular.

Para el tratamiento del accidente cerebrovascular isquémico agudo aplican además las siguientes advertencias y precauciones especiales:

El tratamiento debe ser realizado bajo la responsabilidad de un médico entrenado y con experiencia en cuidados neurológicos. Para verificar la indicación a tratar, las medidas de diagnóstico remoto pueden considerarse adecuadas.

En comparación con otras indicaciones, los pacientes con accidente cerebrovascular isquémico agudo tratados con Actilyse® tienen un mayor riesgo de hemorragia intracraneal ya que el sangrado se produce principalmente en la región infartada. Esto aplica especialmente en los siguientes casos:

- todas las situaciones citadas en la sección Contraindicaciones y, en general, todas las situaciones que involucren un alto riesgo de hemorragia.
- pequeños aneurismas asintomáticos de los vasos cerebrales.
- demora en el inicio del tratamiento
- los pacientes pretratados con ácido acetilsalicílico (AAS) pueden tener un mayor riesgo de hemorragia intracerebral, particularmente si se demora el tratamiento

Acta No. 09 de 2019 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



con Actilyse®. No debe administrarse más de 0,9 mg de alteplase/kg de peso corporal (máximo de 90 mg) en vista del mayor riesgo de hemorragia cerebral.

- los pacientes de más de 80 años de edad pueden tener un riesgo incrementado de hemorragia intracerebral y un menor beneficio neto del tratamiento en comparación con los pacientes más jóvenes. Por lo tanto, el uso de Actilyse® debe sopesarse cuidadosamente frente a los riesgos anticipados para cada paciente en particular.

El tratamiento no debe iniciarse más de 4,5 horas después de la aparición de los síntomas puesto que la relación riesgo-beneficio es desfavorable, principalmente debido a lo siguiente:

- los efectos positivos del tratamiento disminuyen con el tiempo.
- particularmente en los pacientes con tratamiento previo con ASA, la tasa de mortalidad se incrementa.
- existe un mayor riesgo de hemorragia sintomática.

Es necesario controlar la presión arterial durante la administración del tratamiento y durante las 24 horas posteriores. Se recomienda tratamiento antihipertensivo intravenoso si la presión arterial sistólica es superior a 180 mmHg o la presión arterial diastólica es superior a 105 mmHg.

El beneficio terapéutico se reduce en los pacientes con accidente cerebrovascular previo o con diabetes no controlada. La relación riesgo-beneficio en estos pacientes se considera menos favorable pero todavía positiva.

En los pacientes con un accidente cerebrovascular muy leve, los riesgos superan el beneficio esperado y no deben ser tratados con Actilyse®.

Los pacientes con un accidente cerebrovascular muy severo presentan un mayor riesgo de hemorragia intracerebral y muerte y no deben ser tratados con Actilyse®.

Los pacientes con infartos extensos presentan un mayor riesgo de un resultado desfavorable, incluidas hemorragia severa y muerte. En estos pacientes, debe considerarse cuidadosamente la relación riesgo-beneficio.

Acta No. 09 de 2019 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



En los pacientes con accidente cerebrovascular, la probabilidad de un resultado favorable disminuye con el aumento de la edad, el aumento de la severidad del accidente cerebrovascular y el aumento de los niveles de glucemia al momento del ingreso, mientras que la probabilidad de discapacidad severa y muerte o sangrado intracraneal importante aumenta, independientemente del tratamiento. Los pacientes con accidente cerebrovascular severo (evaluado clínicamente y/o mediante técnicas de imagen apropiadas) y los pacientes con glucemia basal <50 mg/dl o >400 mg/dl no deben ser tratados con Actilyse®.

La reperusión del área afectada por la isquemia puede inducir edema cerebral en la zona infartada. Debido al mayor riesgo de hemorragia, no debe iniciarse el tratamiento con inhibidores de la agregación plaquetaria dentro de las primeras 24 horas posteriores a la trombólisis con alteplase.

Por el momento, sólo existe experiencia limitada con el uso de Actilyse® en los niños.

Reacciones adversas:

En las indicaciones de infarto de miocardio, embolia pulmonar aguda y accidente cerebrovascular isquémico agudo:

La reacción adversa más frecuente asociada con Actilyse® es el sangrado ($> 1:100$, $\leq 1:10$: sangrados mayores; $> 1:10$: cualquier hemorragia) que provoca una disminución en los valores de hematocrito y/o hemoglobina. Puede producirse hemorragia en cualquier lugar o cavidad corporal y puede resultar en situaciones de riesgo para la vida, discapacidad permanente o muerte.

El tipo de sangrado asociado con el tratamiento trombolítico puede dividirse en dos grandes categorías:

- sangrado superficial, normalmente proveniente de los lugares de punción o de vasos sanguíneos dañados.
- sangrados internos en cualquier lugar o cavidad corporal.

Con la hemorragia intracraneal pueden presentarse síntomas neurológicos asociados tales como somnolencia, afasia, hemiparesia y convulsiones.

La clasificación de embolia grasa, evento que no fue observado en la población del estudio clínico, se basó en reportes espontáneos.

Acta No. 09 de 2019 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La cantidad de pacientes tratados en los estudios clínicos en las indicaciones de embolia pulmonar y accidente cerebrovascular (dentro de la ventana de tiempo de 0 - 4,5 horas) es muy reducida en comparación con la cantidad de pacientes del estudio de infarto de miocardio antes descrito. Por lo tanto, las pequeñas diferencias numéricas observadas en comparación con el número de infartos de miocardio fueron presumiblemente atribuibles a lo reducido del tamaño de la muestra. Excepto por la hemorragia intracraneal como efecto secundario en la indicación de accidente cerebrovascular y de las arritmias por reperfusión en la indicación de infarto de miocardio, no existe ninguna razón médica para suponer que el perfil cuali-cuantitativo de efectos secundarios de Actilyse® en las indicaciones de embolia pulmonar y accidente cerebrovascular isquémico agudo difiere del perfil de este producto en la indicación de infarto de miocardio.

Trastornos del sistema inmunológico:

- reacciones anafilactoideas, generalmente leves, pero que en casos aislados pueden ser potencialmente mortales.

Pueden presentarse como:

- o exantema
- o urticaria
- o broncoespasmo
- o angioedema
- o hipotensión
- o shock o cualquier otro síntoma asociado con hipersensibilidad

Si estas ocurrieran, debe iniciarse un tratamiento antialérgico convencional. En dichos casos, una proporción relativamente grande de pacientes estaba recibiendo simultáneamente inhibidores de la Enzima Convertidora de Angiotensina. No se conoce ninguna reacción anafiláctica (mediada por IgE) comprobada frente a la administración de Actilyse®. Se ha observado la formación transitoria de anticuerpos contra Actilyse® en casos raros y con títulos bajos, pero no ha podido establecerse la relevancia clínica de este hallazgo.

Trastornos oculares:

- hemorragia ocular

Trastornos cardíacos:

- hemorragia pericárdica

Acta No. 09 de 2019 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Trastornos vasculares:

- hemorragia, como hematoma
- embolia

que puede llevar a las consecuencias correspondientes en los órganos afectados

- sangrado de órganos parenquimatosos, como
 - o hemorragia hepática
 - o hemorragia pulmonar

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos:

- hemorragia del aparato respiratorio, como
 - o hemorragia faríngea
 - o hemoptisis
 - o epistaxis

Trastornos gastrointestinales:

- hemorragias gastrointestinales, como
 - o gástrica
 - o hemorragia de úlcera gástrica
 - o hemorragia rectal
 - o hematemesis
 - o melena
 - o hemorragia bucal
 - o sangrado gingival
- hemorragia retroperitoneal, como hematoma retroperitoneal
- náuseas
- vómitos

Las náuseas y los vómitos pueden producirse como síntomas de un infarto de miocardio.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:

- equimosis

Trastornos renales y urinarios:

- hemorragia urogenital, como
 - o hematuria
 - o hemorragia del aparato urinario

Acta No. 09 de 2019 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Trastornos generales y afecciones del lugar de la administración:

- hemorragia en el lugar de la inyección, hemorragia en el lugar de la punción, como
 - o hematoma en el sitio de inserción del catéter
 - o hemorragia en el sitio de inserción del catéter

Exploraciones complementarias:

- disminución de la presión arterial
- aumento en la temperatura corporal

Lesiones, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos:

- embolia grasa, que puede llevar a las consecuencias correspondientes en los órganos afectados

Procedimientos médicos y quirúrgicos:

- transfusión

Indicación de infarto de miocardio:

Trastornos cardíacos:

- arritmias por perfusión, como
 - o arritmia
 - o extrasístoles
 - o fibrilación auricular
 - o bloqueo auriculoventricular de grado I hasta bloqueo auriculoventricular completo
 - o bradicardia
 - o taquicardia
 - o arritmia ventricular
 - o fibrilación ventricular
 - o la taquicardia ventricular se relaciona estrechamente con el tiempo de tratamiento con Actilyse®.

Las arritmias por perfusión pueden producir un paro cardíaco, pueden ser potencialmente mortales y pueden requerir del uso de tratamientos antiarrítmicos convencionales.

Indicación de infarto de miocardio y embolia pulmonar:

Acta No. 09 de 2019 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Trastornos del sistema nervioso:

- hemorragias intracraneales, como
 - o hemorragia cerebral
 - o hematoma cerebral
 - o ACV hemorrágico
 - o transformación hemorrágica de ACV
 - o Hematoma intracraneal
 - o Hemorragia subaracnoidea

Indicación de accidente cerebrovascular isquémico agudo:

Trastornos del sistema nervioso:

- hemorragias intracraneales, como
 - o hemorragia cerebral
 - o hematoma cerebral
 - o ACV hemorrágico
 - o transformación hemorrágica de ACV
 - o Hematoma intracraneal
 - o Hemorragia subaracnoidea

Las hemorragias intracerebrales sintomáticas representan el principal evento adverso (hasta 10 % de los pacientes). Sin embargo, esto no ha evidenciado un aumento en la morbilidad y mortalidad general.

Interacciones:

No se han realizado estudios formales de interacciones entre Actilyse® y los medicamentos administrados comúnmente a pacientes con infarto agudo de miocardio.

Los medicamentos que afectan la coagulación o aquellos que alteran la función plaquetaria pueden aumentar el riesgo de sangrado antes, durante o después del tratamiento con Actilyse®.

El tratamiento concomitante con inhibidores de la ECA puede aumentar el riesgo de sufrir una reacción anafilactoide, dado que en los casos en los que se han descrito estas reacciones una proporción relativamente grande de los pacientes estaba recibiendo inhibidores de la ECA en forma concomitante.

Acta No. 09 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Vía de administración:
Intravenosa

Dosificación y Grupo etario:
Actilyse® debe ser administrado lo antes posible tras el inicio de los síntomas.

Infarto de miocardio

a) Régimen posológico de 90 minutos (acelerado) para los pacientes con infarto de miocardio en los cuales el tratamiento puede iniciarse dentro de 6 horas subsiguientes al inicio de los síntomas:

- 15 mg como bolo intravenoso
- 50 mg como infusión durante los primeros 30 minutos, seguida de una infusión de 35 mg durante 60 minutos, hasta la dosis máxima de 100 mg.
- En pacientes con un peso corporal inferior a 65 kg, la dosis total debe ajustarse en función del peso a 15 mg como bolo intravenoso, y 0,75 mg/kg de peso corporal durante 30 minutos (máximo 50 mg), seguido de una infusión de 0,5 mg/kg durante 60 minutos (máximo 35 mg).

b) Régimen posológico de 3 horas para los pacientes en los cuales el tratamiento puede iniciarse dentro de las 6 a 12 horas subsiguientes al inicio de los síntomas:

- 10 mg como bolo intravenoso
- 50 mg como infusión intravenosa durante la primera hora, seguida de infusiones de 10 mg durante 30 minutos, hasta alcanzar la dosis máxima de 100 mg durante 3 horas.
- En pacientes con un peso corporal inferior a 65 kg, la dosis total no ser superior a 1,5 mg/kg

La dosis máxima aceptada en infarto de miocardio agudo es de 100 mg de alteplase.

Tratamiento complementario:

Se recomienda tratamiento antitrombótico complementario de acuerdo a las guías internacionales actuales para el tratamiento de pacientes con infarto de miocardio con elevación del segmento ST.

Acta No. 09 de 2019 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Embolia pulmonar

Debe administrarse una dosis total de 100 mg en 2 horas. La mayor experiencia disponible corresponde al siguiente régimen posológico:

- 10 mg como bolo intravenoso durante 1-2 minutos
- 90 mg como infusión intravenosa durante 2 horas

La dosis total no debe ser superior a 1,5 mg/kg en pacientes con un peso corporal inferior a 65 kg.

Tratamiento complementario:

Después del tratamiento con Actilyse® debe iniciarse (o reanudarse) el tratamiento con heparina en los casos en que los valores de TPTa sean inferiores al doble del límite normal superior. La infusión debe ajustarse de manera tal de mantener los valores de TPTa entre 50-70 segundos (1,5 a 2,5 veces el valor de referencia).

Accidente cerebrovascular isquémico agudo

La dosis recomendada es de 0,9 mg/kg (máximo de 90 mg), administrada por infusión durante 60 minutos. El 10 % de la dosis total debe administrarse en forma de bolo intravenoso inicial.

El tratamiento debe iniciarse a la mayor brevedad posible dentro de las 4,5 horas subsiguientes al inicio de los síntomas. El efecto del tratamiento depende del tiempo; por lo tanto, cuanto antes se inicie el tratamiento, mayores son las probabilidades de un resultado favorable.

Tratamiento complementario

La seguridad y la eficacia de este régimen con la administración concomitante de heparina y ácido acetilsalicílico durante las primeras 24 horas después de la presentación de los síntomas no han sido suficientemente evaluadas. Por lo tanto, debe evitarse la administración de ácido acetilsalicílico o de heparina intravenosa en las primeras 24 horas luego del tratamiento con Actilyse®. Si se requiere heparina para otras indicaciones (p. ej., para la prevención de la trombosis venosa profunda), la dosis no debe superar las 10.000 UI por día, administrada por vía subcutánea

Acta No. 09 de 2019 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Condición de venta: Venta con fórmula médica

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2019003160 emitido mediante Acta No. 17 de 2018 SEMNNIMB, numeral 3.2.3.4, con el fin de dar respuesta a los requerimientos y continuar con el proceso de 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 y dado que el interesado presentó respuesta satisfactoria al concepto del Acta No. 17 de 2018 SEMNNIMB, numeral 3.2.3.4., la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda continuar con el proceso de renovación del Registro Sanitario para el producto de la referencia, teniendo en cuenta que la información permite concluir que no se han presentado cambios que modifiquen el balance riesgo/beneficio del producto de la referencia, con la siguiente información:

Composición:

Cada vial de 50 mL contiene 50 mg de Alteplase. La solución reconstituida contiene 1mg de Alteplase por mL.

Forma farmacéutica:

Polvo liofilizado para reconstituir a solución inyectable

Indicaciones:

1. Tratamiento trombolítico en el infarto agudo de miocardio

Régimen posológico de 90 minutos (acelerado): para aquellos pacientes en los cuales el tratamiento puede iniciarse dentro de las 6 horas subsiguientes a la aparición de los síntomas.

Régimen posológico de 3 horas: para aquellos pacientes en los cuales el tratamiento puede iniciarse dentro de las 6 a 12 horas subsiguientes a la aparición de los síntomas.

Actilyse ha demostrado reducir la mortalidad a los 30 días en pacientes con infarto agudo de miocardio.

Acta No. 09 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



2. Tratamiento trombolítico en la embolia pulmonar masiva aguda con inestabilidad hemodinámica

El diagnóstico debe ser confirmado siempre que sea posible por un medio objetivo, como la angiografía pulmonar o procedimientos no invasivos como la gammagrafía pulmonar.

No se han realizado estudios clínicos sobre la mortalidad y la morbilidad tardía relacionadas con la embolia pulmonar.

3. Tratamiento trombolítico del accidente cerebrovascular isquémico agudo

El tratamiento debe iniciarse a la mayor brevedad posible dentro de las 4,5 horas subsiguientes al inicio de los síntomas de accidente cerebrovascular y luego de haberse descartado una hemorragia intracraneal mediante técnicas de diagnóstico por imágenes adecuadas (p. ej., tomografía computarizada craneal u otro método de diagnóstico por imágenes que tenga sensibilidad para detectar la presencia de hemorragia). El efecto del tratamiento depende del tiempo; por lo tanto, cuanto antes se inicie el tratamiento, mayores son las probabilidades de un resultado favorable.

Contraindicaciones:

En general, para todas las indicaciones, Actilyse® no debe ser administrado a pacientes con hipersensibilidad conocida al principio activo alteplase, a la gentamicina (una traza residual del proceso de fabricación) ni a cualquiera de los excipientes.

Tal como sucede con todos los trombolíticos, y en general para todas las indicaciones, Actilyse® no debe ser utilizado en los casos en que existe un alto riesgo de hemorragia, como por ejemplo:

- trastorno hemorrágico significativo actual o durante los últimos 6 meses, diátesis hemorrágica conocida.
- pacientes en tratamiento con anticoagulantes por vía oral, p. ej., warfarina sódica (RIN >1,3).
- antecedentes de daño al sistema nervioso central (p. ej., neoplasia, aneurisma, cirugía intracraneal o de la médula espinal).

Acta No. 09 de 2019 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- antecedentes, evidencia o sospecha de hemorragia intracraneal, incluida la hemorragia subaracnoidea.
- hipertensión arterial severa no controlada.
- cirugía mayor o traumatismo importante en los últimos 10 días (incluido cualquier traumatismo asociado con el infarto agudo de miocardio actual), traumatismo reciente de cabeza o de cráneo.
- Resucitación cardiopulmonar prolongada o traumática (>2 minutos), parto obstétrico en el transcurso de los últimos 10 días, punción reciente de un vaso sanguíneo no comprimible (p. ej., punción de la vena yugular o subclavia).
- enfermedad hepática severa, incluidas insuficiencia hepática, cirrosis, hipertensión portal (várices esofágicas) y hepatitis activa.
- endocarditis bacteriana, pericarditis
- pancreatitis aguda
- enfermedad gastrointestinal ulcerosa documentada durante los últimos 3 meses
- aneurismas arteriales, malformaciones venosas/arteriales.
- neoplasia con mayor riesgo de sangrado

En las indicaciones de infarto agudo de miocardio y embolia pulmonar aguda también aplican las siguientes contraindicaciones:

- antecedentes de accidente cerebrovascular hemorrágico o accidente cerebrovascular de origen desconocido.
- accidente cerebrovascular isquémico o ataques isquémicos transitorios (AIT) dentro de los 6 meses previos, excepto accidente cerebrovascular isquémico agudo actual producido dentro de las últimas 4,5 horas.

En la indicación de accidente cerebrovascular isquémico agudo también aplican las siguientes contraindicaciones:

- síntomas de ataque isquémico que comenzaron más de 4,5 horas antes del inicio de la infusión o desconocimiento del momento de inicio de los síntomas.
- síntomas de accidente cerebrovascular isquémico agudo que fueron leves o mejoraron rápidamente antes del inicio de la infusión.
- accidente cerebrovascular severo según la evaluación clínica (p. ej., NIHSS >25) y/o por estudios de diagnóstico por imágenes adecuados.

Acta No. 09 de 2019 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- convulsiones al inicio del accidente cerebrovascular.
- antecedentes de accidente cerebrovascular o traumatismo de cabeza serio en los últimos 3 meses.
- combinación de accidente cerebrovascular y diabetes mellitus.
- administración de heparina dentro de las 48 horas previas al inicio del accidente cerebrovascular con tiempo de tromboplastina parcial activada (TTPa) elevado en la presentación.
- recuento de plaquetas inferior a 100.000/mm³.
- presión arterial sistólica >185 o presión arterial diastólica >110 mmHg, o necesidad de manejo agresivo (medicación i.v.) para reducir la presión arterial a estos límites.
- glucemia <50 o >400 mg/dl.

Actilyse® no está indicado para el tratamiento de accidente cerebrovascular agudo en niños y adolescentes menores de 18 años. Para su uso en pacientes de más de 80 años de edad

Precauciones y advertencias:

Las siguientes advertencias y precauciones especiales aplican para el tratamiento del infarto agudo de miocardio, la embolia pulmonar aguda y el accidente cerebrovascular isquémico agudo:

Actilyse® debe ser utilizado por médicos con experiencia en la administración de tratamiento trombolítico y con los medios para monitorear esa administración. Al igual que con otros trombolíticos, se recomienda que durante la administración de Actilyse® haya disponible medicación y equipo de resucitación estándar en todas las circunstancias.

Hipersensibilidad

Tras el tratamiento no se ha observado formación sostenida de anticuerpos contra la molécula del activador recombinante del plasminógeno tisular humano. No hay experiencia sistemática con la readministración de Actilyse®. Las reacciones anafilactoides asociadas a la administración de Actilyse® son poco frecuentes y pueden deberse a la hipersensibilidad al principio activo alteplase, a la gentamicina (una traza residual del proceso de fabricación) o a cualquiera de los excipientes. El tapón del vial de vidrio con Actilyse® en polvo contiene caucho natural (un derivado del látex), el cual puede provocar reacciones alérgicas.

Acta No. 09 de 2019 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



En el caso de producirse una reacción anafilactoide, debe suspenderse la infusión e iniciarse el tratamiento adecuado.

Se recomienda el monitoreo principalmente de pacientes que reciben inhibidores de la ECA en forma concomitante.

Sangrado

La complicación más común observada durante el tratamiento con Actilyse® es el sangrado. El uso concomitante de anticoagulación con heparina puede contribuir al sangrado. Como la fibrina es lisada durante el tratamiento con Actilyse®, puede presentarse sangrado en lugares de punción reciente. Por lo tanto, el tratamiento trombolítico requiere prestar cuidadosa atención a todos los posibles lugares de sangrado (incluyendo los de inserción de catéteres, punción arterial y venosa y punción con agujas). El uso de catéteres rígidos, inyecciones intramusculares y todo manejo innecesario del paciente debe ser evitado durante el tratamiento con Actilyse®.

En caso de presentarse sangrado severo, en particular hemorragia cerebral, debe interrumpirse el tratamiento fibrinolítico y la administración concomitante de heparina debe suspenderse inmediatamente. Debe considerarse la administración de protamina si se ha administrado heparina dentro de las 4 horas previas al inicio del sangrado. Puede indicarse el uso racional de productos de transfusión en los pocos pacientes que no respondan a estas medidas conservadoras.

Después de cada administración debe realizarse una reevaluación clínica y de laboratorio, para considerar la necesidad de transfundir crioprecipitado, plasma fresco congelado y plaquetas. Es deseable alcanzar un nivel de fibrinógeno de 1 g/l con la infusión de crioprecipitado. Como última alternativa se dispone de agentes antifibrinolíticos. También debe considerarse el uso de antifibrinolíticos.

No debe administrarse una dosis superior a 100 mg de Actilyse® en el infarto agudo de miocardio, así como en la embolia pulmonar, y a 90 mg en el accidente cerebrovascular isquémico agudo porque ha sido asociado con un aumento del sangrado intracraneal.

Al igual que con todos los trombolíticos, el uso del tratamiento con Actilyse® tiene que ser evaluado cuidadosamente para balancear los posibles riesgos de sangrado con los beneficios esperados en las siguientes condiciones:

Acta No. 09 de 2019 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- inyecciones intramusculares recientes o traumatismos menores recientes, como biopsias, punción de vasos mayores, masaje cardíaco para reanimación.
- afecciones en las que existe un riesgo incrementado de hemorragia que no estén mencionadas en las contraindicaciones.
- pacientes que reciben tratamiento anticoagulante oral:
Puede considerarse el uso de Actilyse® cuando las pruebas de actividad anticoagulante apropiadas para los productos correspondientes no muestren actividad clínicamente relevante.

Para el tratamiento del infarto agudo de miocardio y de la embolia pulmonar aguda aplican además las siguientes advertencias y precauciones especiales:

- presión arterial sistólica >160 mmHg
- edad avanzada, lo cual quede aumentar el riesgo de hemorragia intracerebral. Como el beneficio terapéutico también aumenta en pacientes de edad avanzada, debe evaluarse cuidadosamente la relación riesgo-beneficio.

Para el tratamiento del infarto agudo de miocardio aplican además las siguientes advertencias y precauciones especiales:

Arritmias

La trombólisis coronaria puede conducir a arritmia asociada con la reperfusión. Las arritmias por reperfusión pueden producir un paro cardíaco, pueden ser potencialmente mortales y pueden requerir el uso de tratamientos antiarrítmicos convencionales.

Antagonistas de la glicoproteína IIb/IIIa

El uso concomitante de antagonistas de la GPIIb/IIIa aumenta el riesgo de sangrado.

Tromboembolismo

El uso de trombolíticos puede incrementar el riesgo de eventos tromboembólicos en los pacientes con trombos en el lado izquierdo del corazón, p. ej., estenosis mitral o fibrilación auricular.

Para el tratamiento del accidente cerebrovascular isquémico agudo aplican además las siguientes advertencias y precauciones especiales:

Acta No. 09 de 2019 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



El tratamiento debe ser realizado bajo la responsabilidad de un médico entrenado y con experiencia en cuidados neurológicos. Para verificar la indicación a tratar, las medidas de diagnóstico remoto pueden considerarse adecuadas.

En comparación con otras indicaciones, los pacientes con accidente cerebrovascular isquémico agudo tratados con Actilyse® tienen un mayor riesgo de hemorragia intracraneal ya que el sangrado se produce principalmente en la región infartada. Esto aplica especialmente en los siguientes casos:

- todas las situaciones citadas en la sección Contraindicaciones y, en general, todas las situaciones que involucren un alto riesgo de hemorragia.
- pequeños aneurismas asintomáticos de los vasos cerebrales.
- demora en el inicio del tratamiento
- los pacientes pretratados con ácido acetilsalicílico (AAS) pueden tener un mayor riesgo de hemorragia intracerebral, particularmente si se demora el tratamiento con Actilyse®. No debe administrarse más de 0,9 mg de alteplase/kg de peso corporal (máximo de 90 mg) en vista del mayor riesgo de hemorragia cerebral.
- los pacientes de más de 80 años de edad pueden tener un riesgo incrementado de hemorragia intracerebral y un menor beneficio neto del tratamiento en comparación con los pacientes más jóvenes. Por lo tanto, el uso de Actilyse® debe sopesarse cuidadosamente frente a los riesgos anticipados para cada paciente en particular.

El tratamiento no debe iniciarse más de 4,5 horas después de la aparición de los síntomas puesto que la relación riesgo-beneficio es desfavorable, principalmente debido a lo siguiente:

- los efectos positivos del tratamiento disminuyen con el tiempo.
- particularmente en los pacientes con tratamiento previo con ASA, la tasa de mortalidad se incrementa.
- existe un mayor riesgo de hemorragia sintomática.

Acta No. 09 de 2019 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Es necesario controlar la presión arterial durante la administración del tratamiento y durante las 24 horas posteriores. Se recomienda tratamiento antihipertensivo intravenoso si la presión arterial sistólica es superior a 180 mmHg o la presión arterial diastólica es superior a 105 mmHg.

El beneficio terapéutico se reduce en los pacientes con accidente cerebrovascular previo o con diabetes no controlada. La relación riesgo-beneficio en estos pacientes se considera menos favorable pero todavía positiva.

En los pacientes con un accidente cerebrovascular muy leve, los riesgos superan el beneficio esperado y no deben ser tratados con Actilyse®.

Los pacientes con un accidente cerebrovascular muy severo presentan un mayor riesgo de hemorragia intracerebral y muerte y no deben ser tratados con Actilyse®.

Los pacientes con infartos extensos presentan un mayor riesgo de un resultado desfavorable, incluidas hemorragia severa y muerte. En estos pacientes, debe considerarse cuidadosamente la relación riesgo-beneficio.

En los pacientes con accidente cerebrovascular, la probabilidad de un resultado favorable disminuye con el aumento de la edad, el aumento de la severidad del accidente cerebrovascular y el aumento de los niveles de glucemia al momento del ingreso, mientras que la probabilidad de discapacidad severa y muerte o sangrado intracraneal importante aumenta, independientemente del tratamiento. Los pacientes con accidente cerebrovascular severo (evaluado clínicamente y/o mediante técnicas de imagen apropiadas) y los pacientes con glucemia basal <50 mg/dl o >400 mg/dl no deben ser tratados con Actilyse®.

La reperfusión del área afectada por la isquemia puede inducir edema cerebral en la zona infartada. Debido al mayor riesgo de hemorragia, no debe iniciarse el tratamiento con inhibidores de la agregación plaquetaria dentro de las primeras 24 horas posteriores a la trombólisis con alteplase.

Por el momento, sólo existe experiencia limitada con el uso de Actilyse® en los niños.

Acta No. 09 de 2019 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Reacciones adversas:

En las indicaciones de infarto de miocardio, embolia pulmonar aguda y accidente cerebrovascular isquémico agudo:

La reacción adversa más frecuente asociada con Actilyse® es el sangrado (> 1:100,

≤ 1:10: sangrados mayores; > 1:10: cualquier hemorragia) que provoca una disminución en los valores de hematocrito y/o hemoglobina. Puede producirse hemorragia en cualquier lugar o cavidad corporal y puede resultar en situaciones de riesgo para la vida, discapacidad permanente o muerte.

El tipo de sangrado asociado con el tratamiento trombolítico puede dividirse en dos grandes categorías:

- **sangrado superficial, normalmente proveniente de los lugares de punción o de vasos sanguíneos dañados.**
- **sangrados internos en cualquier lugar o cavidad corporal.**

Con la hemorragia intracraneal pueden presentarse síntomas neurológicos asociados tales como somnolencia, afasia, hemiparesia y convulsiones.

La clasificación de embolia grasa, evento que no fue observado en la población del estudio clínico, se basó en reportes espontáneos.

La cantidad de pacientes tratados en los estudios clínicos en las indicaciones de embolia pulmonar y accidente cerebrovascular (dentro de la ventana de tiempo de 0 - 4,5 horas) es muy reducida en comparación con la cantidad de pacientes del estudio de infarto de miocardio antes descrito. Por lo tanto, las pequeñas diferencias numéricas observadas en comparación con el número de infartos de miocardio fueron presumiblemente atribuibles a lo reducido del tamaño de la muestra. Excepto por la hemorragia intracraneal como efecto secundario en la indicación de accidente cerebrovascular y de las arritmias por reperfusión en la indicación de infarto de miocardio, no existe ninguna razón médica para suponer que el perfil cuali-cuantitativo de efectos secundarios de Actilyse® en las indicaciones de embolia pulmonar y accidente cerebrovascular isquémico agudo difiere del perfil de este producto en la indicación de infarto de miocardio.

Trastornos del sistema inmunológico:

Acta No. 09 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- reacciones anafilactoideas, generalmentee leves, pero que en casos aislados pueden ser potencialmente mortales.

Pueden presentarse como:

- o exantema
- o urticaria
- o broncoespasmo
- o angioedema
- o hipotensión
- o shock o cualquier otro síntoma asociado con hipersensibilidad

Si estas ocurrieran, debe iniciarse un tratamiento antialérgico convencional. En dichos casos, una proporción relativamente grande de pacientes estaba recibiendo simultáneamente inhibidores de la Enzima Convertidora de Angiotensina. No se conoce ninguna reacción anafiláctica (mediada por IgE) comprobada frente a la administración de Actilyse®. Se ha observado la formación transitoria de anticuerpos contra Actilyse® en casos raros y con títulos bajos, pero no ha podido establecerse la relevancia clínica de este hallazgo.

Trastornos oculares:

- hemorragia ocular

Trastornos cardíacos:

- hemorragia pericárdica

Trastornos vasculares:

- hemorragia, como hematoma
- embolia

que puede llevar a las consecuencias correspondientes en los órganos afectados

- sangrado de órganos parenquimatosos, como

- o hemorragia hepática
- o hemorragia pulmonar

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos:

- hemorragia del aparato respiratorio, como
- o hemorragia faríngea

Acta No. 09 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- o hemoptisis
- o epistaxis

Trastornos gastrointestinales:

- hemorragias gastrointestinales, como

- o gástrica
 - o hemorragia de ulcera gástrica
 - o hemorragia rectal
 - o hematemesis
 - o melena
 - o hemorragia bucal
 - o sangrado gingival
- hemorragia retroperitoneal, como hematoma retroperitoneal**
- náuseas**
- vómitos**

Las náuseas y los vómitos pueden producirse como síntomas de un infarto de miocardio.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:

- equimosis**

Trastornos renales y urinarios:

- hemorragia urogenital, como**
 - o hematuria
 - o hemorragia del aparato urinario

Trastornos generales y afecciones del lugar de la administración:

- hemorragia en el lugar de la inyección, hemorragia en el lugar de la punción, como**
 - o hematoma en el sitio de inserción del catéter
 - o hemorragia en el sitio de inserción del catéter

Exploraciones complementarias:

- disminución de la presión arterial**
- aumento en la temperatura corporal**

Lesiones, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos:

Acta No. 09 de 2019 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- embolia grasa, que puede llevar a las consecuencias correspondientes en los órganos afectados

Procedimientos médicos y quirúrgicos:

- transfusión

Indicación de infarto de miocardio:

Trastornos cardíacos:

- arritmias por **reperusión**, como

- o arritmia
- o extrasístoles
- o fibrilación auricular
- o bloqueo auriculoventricular de grado I hasta bloqueo auriculoventricular completo
- o bradicardia
- o taquicardia
- o arritmia ventricular
- o fibrilación ventricular
- o la taquicardia ventricular se relaciona estrechamente con el tiempo de tratamiento con Actilyse®.

Las arritmias por reperusión pueden producir un paro cardíaco, pueden ser potencialmente mortales y pueden requerir del uso de tratamientos antiarrítmicos convencionales.

Indicación de infarto de miocardio y embolia pulmonar:

Trastornos del sistema nervioso:

- hemorragias intracraneales, como

- o hemorragia cerebral
- o hematoma cerebral
- o ACV hemorrágico
- o transformación hemorrágica de ACV
- o Hematoma intracraneal
- o Hemorragia subaracnoidea

Indicación de accidente cerebrovascular isquémico agudo:

Acta No. 09 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Trastornos del sistema nervioso:

- hemorragias intracraneales, como
 - o hemorragia cerebral
 - o hematoma cerebral
 - o ACV hemorrágico
 - o transformación hemorrágica de ACV
 - o Hematoma intracraneal
 - o Hemorragia subaracnoidea

Las hemorragias intracerebrales sintomáticas representan el principal evento adverso (hasta 10 % de los pacientes). Sin embargo, esto no ha evidenciado un aumento en la morbilidad y mortalidad general.

Interacciones:

No se han realizado estudios formales de interacciones entre Actilyse® y los medicamentos administrados comúnmente a pacientes con infarto agudo de miocardio.

Los medicamentos que afectan la coagulación o aquellos que alteran la función plaquetaria pueden aumentar el riesgo de sangrado antes, durante o después del tratamiento con Actilyse®.

El tratamiento concomitante con inhibidores de la ECA puede aumentar el riesgo de sufrir una reacción anafilactoide, dado que en los casos en los que se han descrito estas reacciones una proporción relativamente grande de los pacientes estaba recibiendo inhibidores de la ECA en forma concomitante.

Vía de administración:
Intravenosa

Dosificación y Grupo etario:
Actilyse® debe ser administrado lo antes posible tras el inicio de los síntomas.

Infarto de miocardio

Acta No. 09 de 2019 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



a) Régimen posológico de 90 minutos (acelerado) para los pacientes con infarto de miocardio en los cuales el tratamiento puede iniciarse dentro de 6 horas subsiguientes al inicio de los síntomas:

- 15 mg como bolo intravenoso
- 50 mg como infusión durante los primeros 30 minutos, seguida de una infusión de 35 mg durante 60 minutos, hasta la dosis máxima de 100 mg.
- En pacientes con un peso corporal inferior a 65 kg, la dosis total debe ajustarse en función del peso a 15 mg como bolo intravenoso, y 0,75 mg/kg de peso corporal durante 30 minutos (máximo 50 mg), seguido de una infusión de 0,5 mg/kg durante 60 minutos (máximo 35 mg).

b) Régimen posológico de 3 horas para los pacientes en los cuales el tratamiento puede iniciarse dentro de las 6 a 12 horas subsiguientes al inicio de los síntomas:

- 10 mg como bolo intravenoso
- 50 mg como infusión intravenosa durante la primera hora, seguida de infusiones de 10 mg durante 30 minutos, hasta alcanzar la dosis máxima de 100 mg durante 3 horas.
- En pacientes con un peso corporal inferior a 65 kg, la dosis total no ser superior a 1,5 mg/kg

La dosis máxima aceptada en infarto de miocardio agudo es de 100 mg de alteplase.

Tratamiento complementario:

Se recomienda tratamiento antitrombótico complementario de acuerdo a las guías internacionales actuales para el tratamiento de pacientes con infarto de miocardio con elevación del segmento ST.

Embolia pulmonar

Debe administrarse una dosis total de 100 mg en 2 horas. La mayor experiencia disponible corresponde al siguiente régimen posológico:

- 10 mg como bolo intravenoso durante 1-2 minutos

Acta No. 09 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- 90 mg como infusión intravenosa durante 2 horas

La dosis total no debe ser superior a 1,5 mg/kg en pacientes con un peso corporal inferior a 65 kg.

Tratamiento complementario:

Después del tratamiento con Actilyse® debe iniciarse (o reanudarse) el tratamiento con heparina en los casos en que los valores de TPTa sean inferiores al doble del límite normal superior. La infusión debe ajustarse de manera tal de mantener los valores de TPTa entre 50-70 segundos (1,5 a 2,5 veces el valor de referencia).

Accidente cerebrovascular isquémico agudo

La dosis recomendada es de 0,9 mg/kg (máximo de 90 mg), administrada por infusión durante 60 minutos. El 10 % de la dosis total debe administrarse en forma de bolo intravenoso inicial.

El tratamiento debe iniciarse a la mayor brevedad posible dentro de las 4,5 horas subsiguientes al inicio de los síntomas. El efecto del tratamiento depende del tiempo; por lo tanto, cuanto antes se inicie el tratamiento, mayores son las probabilidades de un resultado favorable.

Tratamiento complementario

La seguridad y la eficacia de este régimen con la administración concomitante de heparina y ácido acetilsalicílico durante las primeras 24 horas después de la presentación de los síntomas no han sido suficientemente evaluadas. Por lo tanto, debe evitarse la administración de ácido acetilsalicílico o de heparina intravenosa en las primeras 24 horas luego del tratamiento con Actilyse®. Si se requiere heparina para otras indicaciones (p. ej., para la prevención de la trombosis venosa profunda), la dosis no debe superar las 10.000 UI por día, administrada por vía subcutánea

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Norma farmacológica: 17.3.2.0.N10

Acta No. 09 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Adicionalmente, la Sala recomienda aprobar el inserto versión 20170126 y la información para prescribir versión 20170126.

3.6.2 HERCEPTIN®POLVO LIOFILIZADO PARA INFUSIÓN 150MG

Expediente : 20067211
Radicado : 20191053139
Fecha : 22/03/2019
Interesado : Productos Roche S.A.

Composición:

Cada vial contiene 150mg de Trastuzumab. El concentrado reconstituido de Herceptin contiene 21 mg/ml de Trastuzumab.

Forma farmacéutica: Polvo Liofilizado Para Solución Para Infusión

Indicaciones:

Cáncer de mama

Cáncer de mama metastásico (CMM)

Herceptin está indicado para el tratamiento de pacientes con CMM con sobreexpresión de HER2:

- en monoterapia en los que hayan recibido previamente uno o más regímenes de quimioterapia como tratamiento del cáncer metastásico;
- en combinación con paclitaxel o docetaxel en los que no hayan recibido previamente quimioterapia como tratamiento del cáncer metastásico;
- en combinación con un inhibidor de la aromatasa para el tratamiento de pacientes con CMM con receptores hormonales.

Cáncer de mama precoz (CMP)

Herceptin está indicado en el tratamiento de pacientes con cáncer de mama precoz (CMP) HER2- positivo:

- después de la cirugía, la quimioterapia (neoadyuvante o adyuvante) y la radioterapia (si procede);

Acta No. 09 de 2019 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- después de la quimioterapia adyuvante con doxorubicina y ciclofosfamida, en combinación con paclitaxel o docetaxel;
- en combinación con quimioterapia adyuvante con docetaxel y carboplatino.
- en combinación con quimioterapia neoadyuvante seguida de tratamiento adyuvante con Herceptin, en el cáncer de mama localmente avanzado, incluido el cáncer de mama inflamatorio, o en caso de tumores >2 cm de diámetro.

Cáncer gástrico avanzado

Herceptin en combinación con capecitabina o con 5-fluorouracilo y un compuesto de platino por vía intravenosa (i.v.) está indicado en pacientes con adenocarcinoma avanzado de estómago o de la unión gastroesofágica HER2-positivo que no han recibido previamente tratamiento antineoplásico de la enfermedad metastásica.

Contraindicaciones:

Herceptin está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida al trastuzumab o a cualquiera de los excipientes.

Precauciones y advertencias:

Con el fin de mejorar la trazabilidad de los medicamentos biológicos, el nombre comercial del producto administrado debe ser claramente registrado (o declarado) en el archivo del paciente.

El tratamiento con Herceptin debe iniciarse únicamente bajo la supervisión de un médico especializado en el tratamiento de pacientes con cáncer.

Reacciones relacionadas con la infusión o la administración

Tras la administración de Herceptin se han observado reacciones relacionadas con la infusión (RRI) y reacciones relacionadas con la administración (RRA)

Es posible que, desde el punto de vista clínico, resulte difícil distinguir las RRI y las RRA de las reacciones de hipersensibilidad.

La premedicación puede reducir el riesgo de las RRI y de RRA.

Entre las RRI y las RRA graves que se han notificado con la administración de Herceptin se encuentran las siguientes: disnea, hipotensión, sibilancias, broncospasmo, taquicardia, saturación de oxígeno reducida y dificultad respiratoria, taquiarritmia supraventricular y urticaria. Se debe vigilar a los pacientes para detectar

Acta No. 09 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



posibles RRI y RRA. La interrupción de la infusión I.V. puede ayudar a controlar dichos síntomas; la infusión se puede reanudar cuando remitan los síntomas. Estos pueden tratarse con un analgésico y antipirético, como la meperidina (petidina) o el paracetamol, o con un antihistamínico, como la difenhidramina. Las reacciones graves se han tratado satisfactoriamente con medidas de apoyo, como la administración de oxígeno, agonistas adrenérgicos β y corticosteroides. En raras ocasiones, estas reacciones han tenido un desenlace mortal. Los pacientes que padecen disnea en reposo debido al cáncer avanzado o a enfermedades concomitantes pueden tener mayor riesgo de sufrir una reacción a la infusión mortal. Por ello hay que tratar a estos pacientes con extrema precaución, sopesando en cada caso los riesgos y los posibles beneficios.

Reacciones pulmonares

Se han descrito eventos pulmonares graves con el uso de Herceptin por vía i.v. después de la comercialización. Estos eventos a veces tienen un desenlace mortal y pueden formar parte de una RRI o ser una reacción retardada. Asimismo se han referido casos de neumopatía intersticial, como infiltrados pulmonares [5, síndrome de dificultad respiratoria aguda, neumonía, neumonitis, derrame pleural, dificultad respiratoria, edema pulmonar agudo e insuficiencia respiratoria.

Entre los factores de riesgo asociados a la neumopatía intersticial se encuentran la administración previa o concomitante de otras terapias antineoplásicas asociadas a la neumopatía intersticial, como los taxanos, la gemcitabina, la vinorelbina y la radioterapia. Los pacientes con disnea en reposo debida a complicaciones del cáncer avanzado o a enfermedades concomitantes pueden tener mayor riesgo de eventos pulmonares. Por consiguiente, no se debe administrar Herceptin a estos pacientes

Disfunción cardíaca

Los pacientes tratados con Herceptin pueden tener mayor riesgo de sufrir una insuficiencia cardíaca congestiva (ICC) (clase II-IV de la clasificación de la New York Heart Association [NYHA]) o una disfunción cardíaca asintomática. Estos eventos se han observado en pacientes tratados con Herceptin en monoterapia o en combinación con taxanos después de una quimioterapia que contenía antraciclinas (doxorubicina o epirubicina). Su intensidad puede ser moderada o grave, y se ha asociado con el fallecimiento. Además, se debe tener especial precaución al tratar a pacientes con riesgo cardíaco elevado (por ejemplo: pacientes con hipertensión arterial, arteriopatía

Acta No. 09 de 2019 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



coronaria documentada, insuficiencia cardíaca congestiva (ICC), disfunción diastólica, edad avanzada).

Las simulaciones del modelo FC poblacional indican que trastuzumab puede persistir en la circulación hasta 7 meses después de suspender el tratamiento con Herceptin i.v. o Herceptin s.c. Los pacientes que reciben antraciclinas tras interrumpir el tratamiento con Herceptin posiblemente tienen también un mayor riesgo de disfunción cardíaca.

En la medida de lo posible, los médicos evitarán la terapia con antraciclinas hasta 7 meses después de concluida la administración de Herceptin. Si se utilizan antraciclinas, se controlará estrechamente la función cardíaca del paciente.

Los pacientes aptos para el tratamiento con Herceptin, sobre todo los que hayan recibido previamente alguna antraciclina, deben someterse a una evaluación cardíaca inicial que comprenda la anamnesis y la exploración física, electrocardiograma (ECG), ecocardiograma o ventriculografía isotópica (MUGA). El seguimiento clínico puede facilitar la identificación de los pacientes que desarrollen una disfunción cardíaca, incluidos los signos y síntomas de ICC. La evaluación del estado cardíaco, tal como se realiza antes de comenzar el tratamiento, se repetirá cada 3 meses durante el mismo y cada 6 meses tras su finalización, hasta que hayan transcurrido 24 meses desde la última administración de Herceptin.

Si el porcentaje de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) cae 10 puntos respecto al valor inicial o hasta un valor $<50\%$, se suspenderá la administración de Herceptin y se repetirá la evaluación de la FEVI en un plazo de 3 semanas aproximadamente. Si la FEVI no mejora o incluso empeora, o si el paciente ha presentado una ICC importante desde el punto de vista clínico, se planteará decididamente la suspensión de Herceptin, a no ser que se considere que los beneficios superan a los riesgos en el paciente afectado.

Se debe controlar con mayor frecuencia (por ejemplo, cada 6-8 semanas) a los pacientes que presenten una disfunción cardíaca asintomática. Si muestran una reducción mantenida de la función ventricular izquierda pero siguen estando asintomáticos, el médico debe plantearse la posibilidad de suspender el tratamiento si no se evidencia ningún beneficio clínico con Herceptin.

Acta No. 09 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



No se ha estudiado prospectivamente la seguridad de la reanudación o la continuación del tratamiento con Herceptin en pacientes que hayan sufrido una disfunción cardíaca. Si durante el tratamiento con Herceptin desarrolla el paciente una insuficiencia cardíaca sintomática, se debe administrar el tratamiento habitual para esta afección. En los ensayos clínicos fundamentales, la mayoría de los pacientes con insuficiencia cardíaca o disfunción cardíaca asintomática mejoraron con el tratamiento habitual de la insuficiencia cardíaca, consistente en un inhibidor de la enzima de conversión de la angiotensina (IECA) o un bloqueante de los receptores de la angiotensina y un bloqueante adrenérgico β . La mayoría de los pacientes con síntomas cardíacos que mostraban signos del beneficio clínico de Herceptin prosiguieron el tratamiento sin sufrir nuevos eventos cardíacos clínicos.

Cáncer de mama metastásico (CMM)

Herceptin y las antraciclinas no deben administrarse concomitantemente en el tratamiento del CMM.

Cáncer de mama precoz (CMP)

En las pacientes con CMP, la evaluación del estado cardíaco, tal como se realiza antes de comenzar el tratamiento, se repetirá cada 3 meses durante el mismo y cada 6 meses tras su conclusión, hasta que hayan transcurrido 24 meses desde la última administración de Herceptin. Se recomienda prolongar la vigilancia de las pacientes que reciban quimioterapia con antraciclinas, evaluando su estado una vez al año hasta que hayan transcurrido 5 años desde la última administración de Herceptin, o durante más tiempo si se observa un descenso continuo de la FEVI.

Se excluyó de los estudios clínicos con Herceptin como tratamiento adyuvante del cáncer de mama a las pacientes con antecedentes de infarto de miocardio, angina de pecho que requiriese medicación, insuficiencia cardíaca congestiva (clase II-IV según la clasificación de la NYHA) o antecedentes de esta afección, otras miocardiopatías, arritmia cardíaca que precisara medicación, valvulopatía cardíaca clínicamente significativa, hipertensión arterial mal controlada (podían participar las pacientes con hipertensión arterial controlada con la medicación habitual) o derrame pericárdico con efectos hemodinámicos.

Tratamiento adyuvante

Acta No. 09 de 2019 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Herceptin y las antraciclinas no deben administrarse concomitantemente en el tratamiento adyuvante.

En pacientes con CMP se observó un aumento de la incidencia de episodios cardíacos sintomáticos y asintomáticos cuando Herceptin i.v. se administró después de la quimioterapia con antraciclinas, en comparación con la administración con un régimen sin antraciclinas, como el docetaxel y el carboplatino. La incidencia fue más pronunciada cuando Herceptin i.v. se administró concomitantemente con taxanos que cuando se administró de forma secuencial con taxanos. Independientemente del régimen utilizado, la mayoría de los eventos cardíacos sintomáticos tuvieron lugar en los 18 primeros meses.

Los factores de riesgo de eventos cardíacos identificados en cuatro estudios a gran escala del uso en el tratamiento adyuvante fueron los siguientes: edad avanzada (>50 años), FEVI inicial bajo y en descenso (<55%), FEVI bajo antes o después de iniciar el tratamiento con paclitaxel, el tratamiento con Herceptin, y uso previo o concomitante de antihipertensores. En pacientes que recibieron Herceptin tras concluir la quimioterapia adyuvante, el riesgo de disfunción cardíaca se asoció a una elevada dosis acumulada de antraciclinas administrada antes de comenzar el tratamiento con Herceptin y a un índice de masa corporal (IMC) alto (IMC >25 kg/m²).

Tratamiento neoadyuvante-adyuvante

En pacientes con CMP aptas para recibir tratamiento neoadyuvante-adyuvante se usará Herceptin junto con antraciclinas con precaución, y siempre y cuando no hayan recibido quimioterapia previamente. La dosis acumulada máxima de los regímenes terapéuticos con antraciclinas en dosis bajas no debe sobrepasar los 180 mg/m² (doxorubicina) o 360 mg/m² (epirubicina).

Si la paciente ha recibido concomitantemente antraciclinas en dosis bajas y Herceptin como tratamiento neoadyuvante, no se debe administrar ninguna quimioterapia antineoplásica adicional después de la cirugía.

La experiencia clínica en el tratamiento neoadyuvante-adyuvante es limitada en pacientes mayores de 65 años.

Alcohol bencílico

El alcohol bencílico, utilizado como conservante en el agua bacteriostática para inyectables de los viales multidosis de 440 mg, se ha asociado con toxicidad en recién

Acta No. 09 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



nacidos y niños de hasta 3 años. Cuando se vaya a administrar Herceptin a un paciente con hipersensibilidad conocida al alcohol bencílico, se debe reconstituir con agua para inyectables y utilizar una sola dosis por vial de Herceptin. Se desechará el contenido que no se haya utilizado. El agua estéril para inyectables, utilizada para reconstituir los viales monodosis de 150 mg, no contiene alcohol bencílico.

Reacciones adversas:

Ensayos clínicos

En este apartado se han utilizado las siguientes categorías de frecuencia: muy frecuente ($\geq 1/10$), frecuente ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuente ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), rara ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$), muy rara ($< 1/10.000$), de frecuencia desconocida (no puede calcularse a partir de los datos disponibles). En cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad.

Lista de reacciones adversas

La tabla siguiente contiene reacciones adversas notificadas en asociación con el uso de Herceptin en monoterapia o en combinación con quimioterapia en los ensayos clínicos fundamentales. Todos los términos incluidos se basan en el porcentaje más alto registrado en ensayos clínicos fundamentales.

Dado que Herceptin se utiliza habitualmente con otros agentes quimioterápicos y radioterapia, a menudo es difícil constatar si existe una relación causal entre una reacción adversa y un fármaco en particular o la radioterapia.

Acta No. 09 de 2019 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Tabla 1 Reacciones medicamentosas adversas

Clase de órganos y sistemas	Reacción adversa*	Frecuencia
Infecciones e infestaciones	Rinofaringitis	Muy frecuente
	Infección	Muy frecuente
	Gripe	Frecuente
	Faringitis	Frecuente
	Sinusitis	Frecuente
	Rinitis	Frecuente
	Infección de las vías respiratorias altas	Frecuente
	Infección urinaria	Frecuente
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Anemia	Muy frecuente
	Trombocitopenia	Muy frecuente
	Neutropenia febril	Muy frecuente
	Disminución de la cifra de leucocitos/leucopenia	Muy frecuente
	Neutropenia	Frecuente
Trastornos del sistema Inmunitario	Hipersensibilidad	Frecuente
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Disminución de peso	Muy frecuente
	Aumento de peso	Muy frecuente
	Disminución del apetito	Muy frecuente
Trastornos psiquiátricos	Insomnio	Muy frecuente
	Depresión	Frecuente
	Ansiedad	Frecuente
Trastornos del sistema nervioso	Mareos	Muy frecuente
	Cefalea	Muy frecuente
	Parestesia	Muy frecuente
	Hipoestesia	Muy frecuente
	Disgeusia	Muy frecuente
	Hipertonía	Frecuente
	Neuropatía periférica	Frecuente
	Somnolencia	Frecuente
Trastornos oculares	Aumento de la lagrimación	Muy frecuente

Acta No. 09 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La salud
es de todos

Minsalud

	Conjuntivitis	Muy frecuente
Trastornos cardíacos	<i>Disminución de la fracción de eyección</i>	<i>Muy frecuente</i>
	Taquiarritmia supraventricular ⁽¹⁾	Frecuente
	Insuficiencia cardíaca (congestiva) ⁺	Frecuente
	Miocardopatía	Frecuente
	Palpitaciones ¹	Frecuente
Trastornos vasculares	Linfedema	Muy frecuente
	Sofocos	Muy frecuente
	Hipotensión arterial ⁺⁺	Frecuente
	Hipertensión arterial	Frecuente
	Vasodilatación	Frecuente
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Disnea ⁺	Muy frecuente
	Epistaxis	Muy frecuente
	Dolor bucofaringeo	Muy frecuente
	Tos	Muy frecuente
	Rinorrea	Muy frecuente
	Asma	Frecuente
	Trastorno pulmonar	Frecuente
	Derrame pleural ⁺	Frecuente
	<i>Neumonía</i>	<i>Frecuente</i>
	<i>Neumonitis</i>	<i>Poco frecuente</i>
	<i>Sibilancias</i>	<i>Poco frecuente</i>
Trastornos gastrointestinales	Diarrea	Muy frecuente
	Vómitos	Muy frecuente
	Náuseas	Muy frecuente
	Dolor abdominal	Muy frecuente
	Dispepsia	Muy frecuente
	Estreñimiento	Muy frecuente
	Estomatitis	Muy frecuente
	<i>Pancreatitis</i>	<i>Poco frecuente</i>
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Eritema	Muy frecuente
	Exantema	Muy frecuente
	Alopecia	Muy frecuente
	Síndrome de eritrodisestesia palmoplantar	Muy frecuente
	<i>Trastorno ungüeal</i>	<i>Muy frecuente</i>
	Acné	Frecuente
	<i>Dermatitis</i>	<i>Frecuente</i>
	Sequedad de la piel	Frecuente
	Hiperhidrosis	Frecuente
	Exantema maculopapuloso	Frecuente
	Prurito	Frecuente
	Omiclasia	Frecuente
	<i>Urticaria</i>	<i>Poco frecuente</i>
	Artralgias	Muy frecuente
Trastornos musculoesqueléticos y del	Mialgias	Muy frecuente

Acta No. 09 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



tejido conjuntivo	Artritis	Frecuente
	Dolor de espalda	Frecuente
	Dolor óseo	Frecuente
	Espasmos musculares	Frecuente
	Dolor de cuello	Frecuente
	Dolor en las extremidades	Frecuente
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de la administración	Astenia	Muy frecuente
	Dolor torácico	Muy frecuente
	Escalofríos	Muy frecuente
	Fatiga	Muy frecuente
	Síntomas pseudogripales	Muy frecuente
	Reacción relacionada con la infusión o la administración	Muy frecuente
	Dolor	Muy frecuente
	Pirexia	Muy frecuente
	Edema periférico	Muy frecuente
	Inflamación de mucosas	Muy frecuente
	Edema	Frecuente
	Dolor en el lugar de inyección**	Frecuente
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos	Toxicidad ungueal	Muy frecuente
Trastornos hepato biliares	Daño hepatocelular	Frecuente
	Ictericia	En raras ocasiones
Trastornos del oído y del laberinto	Sordera	Poco frecuente

* Reacciones adversas que se identificaron como eventos con una diferencia de incidencia $\geq 2\%$ en comparación con el grupo de referencia en al menos uno de los principales ensayos clínicos aleatorizados.
 ** El dolor en el lugar de la inyección se identificó como una reacción adversa en el grupo de administración s.c. en el estudio BO22227. Las reacciones adversas se incluyeron en la categoría de órganos y sistemas afectados (SOC) apropiada y se presentan en una sola tabla según la mayor incidencia observada en cualquiera de los ensayos clínicos principales.
 + Indica las reacciones adversas que se han notificado en asociación con un desenlace mortal.
 † Indica las reacciones adversas notificadas generalmente en asociación con reacciones relacionadas con la infusión. No constan los porcentajes específicos de estas reacciones adversas.

Interacciones:

No se ha realizado en el ser humano ningún estudio formal de interacciones farmacológicas con Herceptin. No se han observado interacciones clínicamente significativas entre Herceptin y la medicación concomitante utilizada en ensayos clínicos.

En estudios en los que se administró Herceptin en combinación con docetaxel, carboplatino o anastrozol, la farmacocinética de estos fármacos no se vio alterada, y tampoco la farmacocinética de trastuzumab.

Las concentraciones de paclitaxel y doxorubicina (así como la de sus metabolitos principales, 6- α hidroxil-paclitaxel [POH] y doxorubicinol [DOL]) no se alteraron en presencia de trastuzumab. Sin embargo, el trastuzumab puede elevar la exposición global de un metabolito de la doxorubicina, la 7-desoxi-13 dihidro-doxorubicinona (D7D). No están claras la bioactividad de D7D ni la repercusión clínica de la elevación

Acta No. 09 de 2019 SEMNNMB
 EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
 ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



de este metabolito. No se observaron cambios en las concentraciones de trastuzumab en presencia de paclitaxel y doxorubicina.

Los resultados de un subestudio de interacciones farmacológicas en el que se evaluó la farmacocinética (FC) de la capecitabina y el cisplatino usados con o sin trastuzumab indicaron que la exposición a los metabolitos bioactivos (por ejemplo: 5-FU) de la capecitabina no se vio afectada por la administración concomitante de cisplatino o de cisplatino más trastuzumab. No obstante, la propia capecitabina mostró una mayor concentración y una semivida más prolongada cuando se combinó con trastuzumab. Los datos también indican que en la farmacocinética del cisplatino no influyó el uso concomitante de capecitabina o de capecitabina más trastuzumab.

Vía de administración: Intravenosa

Dosificación y Grupo etario:

Antes de iniciar el tratamiento con Herceptin es imprescindible analizar el estado respecto a HER2.

La sustitución por cualquier otro medicamento biológico requiere el consentimiento del médico prescriptor.

Herceptin debe ser administrado por un profesional sanitario calificado.

Es importante comprobar las etiquetas del producto para asegurarse de que se administra al paciente la formulación correcta (Herceptin i.v. o Herceptin s.c.), tal como se ha prescrito.

En el estudio MO22982 se investigó el cambio del tratamiento con la formulación i.v. de Herceptin por la formulación s.c., y viceversa, usando una pauta de administración cada 3 semanas.

Para impedir errores de medicación, es importante comprobar las etiquetas de los viales para asegurarse de que el medicamento que se está preparando y administrando es Herceptin (trastuzumab) y no Kadcyra (trastuzumab emtansina).

La formulación I.V. de Herceptin no debe usarse para la administración s.c., sino que se administrará en infusión i.v.

Acta No. 09 de 2019 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La salud
es de todos

Minsalud

No se debe administrar en inyección i.v. lenta o rápida.

Pauta semanal:

Dosis de carga: La dosis de carga inicial recomendada de Herceptin i.v. es de 4 mg/kg, administrados en infusión I.V. durante 90 minutos.

Dosis posteriores: La dosis semanal recomendada de Herceptin i.v. es de 2 mg/kg. Si la dosis anterior se toleró bien, la siguiente puede administrarse en infusión de 30 minutos.

Pauta alternativa cada 3 semanas:

Dosis inicial de carga de Herceptin i.v. 8 mg/kg, seguida de 6 mg/kg al cabo de 3 semanas; a continuación, 6 mg/kg cada 3 semanas, en infusión de aproximadamente 90 minutos. Si la dosis anterior se toleró bien, la siguiente puede administrarse en infusión de 30 minutos.

Dosis omitidas

Si el paciente ha omitido una dosis de Herceptin i.v. durante una semana o menos, entonces se administrará cuanto antes la dosis de mantenimiento habitual (pauta semanal: 2 mg/kg; pauta cada 3 semanas: 6 mg/kg). No se debe esperar hasta el siguiente ciclo programado. Las dosis de mantenimiento de Herceptin i.v. posteriores se administrarán 7 días o 21 días después, dependiendo de si se está utilizando una pauta de administración 1 vez por semana o cada 3 semanas, respectivamente.

Si el paciente ha omitido una dosis de Herceptin i.v. durante más de una semana, se le administrará una nueva dosis de carga de Herceptin i.v. en infusión de aproximadamente 90 minutos (pauta semanal: 4 mg/kg; pauta cada 3 semanas: 8 mg/kg) cuanto antes. Las dosis de mantenimiento de Herceptin i.v. posteriores (pauta semanal: 2 mg/kg; pauta cada 3 semanas: 6 mg/kg) se administrarán 7 días o 21 días después, dependiendo de si se está utilizando una pauta de administración 1 vez por semana o cada 3 semanas, respectivamente.

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

Acta No. 09 de 2019 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá
Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(t) 2948700
www.invima.gov.co





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. 20191053139
- Información para prescribir allegada mediante radicado No. 20191053139

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

Adicionalmente, revisada la versión del plan de gestión de riesgos-PGR – CoreVersión: 4.0, PGR – EUVersión: 20.0 del PGR, se solicita, someter a Invima PGR que contenga la totalidad de riesgos identificados, potenciales e información faltante para el producto Herceptin.

3.6.3 XGEVA ® 120 MG / 1,7 ML

Expediente : 20052945
Radicado : 20191053820
Fecha : 22/03/2019
Interesado : Amgen Biotecnológica S.A.S

Composición:
Cada vial contiene 120 mg de Denosumab (70mg/mL)

Forma farmacéutica: Solución para inyección subcutánea

Indicaciones:
Eventos óseos relacionados

Xgeva está indicado en la prevención de complicaciones óseas (fractura patológica, radioterapia ósea, compresión de la médula espinal o cirugía ósea) en pacientes adultos con mieloma múltiple y en pacientes adultos con metástasis óseas de tumores sólidos.

Acta No. 09 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Tumor de células gigantes del hueso

Xgeva está indicado para el tratamiento del tumor de células gigantes del hueso en adultos, o adolescentes esqueléticamente maduros.

Hipercalcemia de la malignidad

Xgeva está indicado para el tratamiento de hipercalcemia de la malignidad refractaria a bisfosfonato intravenoso.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad clínicamente significativa a Denosumab o a alguno de los componentes de Xgeva. Hipocalcemia severa no tratada. Embarazo y lactancia.

Precauciones y advertencias:

Es importante que se instituya una ingesta adecuada de calcio y vitamina D en todos los pacientes que reciban Xgeva.

Hipocalcemia

En estudios clínicos realizados en pacientes con cáncer avanzado tratado con Xgeva o ácido zoledrónico, con mayor frecuencia se reportaron casos de hipocalcemia en el grupo tratado con Xgeva (9,6%), en comparación con el grupo que recibió ácido zoledrónico (5,0%). Además, con mayor frecuencia se observó disminución grado 3 y grado 4 de los niveles de calcio en suero en pacientes que recibieron Xgeva en comparación con el grupo que recibió ácido zoledrónico.

La hipocalcemia preexistente se debe corregir antes de iniciar el tratamiento con Xgeva. Se requiere una suplementación de calcio y vitamina D en todos los pacientes, a menos que se presente hipercalcemia. Puede ocurrir hipocalcemia durante la terapia con Xgeva. Se recomienda el monitoreo de los niveles de calcio en todos los pacientes al inicio y durante toda la duración del tratamiento especialmente en las primeras semanas.

El riesgo de desarrollar hipocalcemia aumenta con mayores grados de insuficiencia renal. El monitoreo regular de los niveles de calcio es especialmente importante en pacientes con insuficiencia renal severa (depuración de creatinina < 30 mL/min) o recibiendo diálisis.

Acta No. 09 de 2019 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



En la poscomercialización se ha reportado hipocalcemia sintomática severa. Si se presenta hipocalcemia, es posible que se requiera una suplementación adicional de calcio a corto plazo.

Infecciones de la piel

En estudios clínicos en pacientes de cáncer avanzado que involucra hueso, se reportaron infecciones cutáneas que requirieron hospitalización (predominantemente celulitis). Se debe recomendar a los pacientes que soliciten asistencia médica inmediata si presentan signos o síntomas de celulitis.

Osteonecrosis mandibular (ONJ)

Se confirmaron casos de osteonecrosis mandibular (ONJ, por sus siglas en inglés) en el 1,8% de los pacientes tratados con Xgeva y un 1,3% en los pacientes tratados con ácido zoledrónico. En estudios clínicos, la incidencia de ONJ fue más alta con exposiciones más prolongadas.

En los estudios clínicos, una pobre higiene oral, procedimientos dentales invasivos (p.ej. extracción dental), tratamiento con medicación antiangiogénica, enfermedad periodontal o infección oral; fueron factores de riesgos para ONJ en pacientes recibiendo Xgeva.

El prescriptor debe realizar una examinación oral antes de iniciar el tratamiento con Xgeva, se recomienda una exploración dental con cuidados dentales preventivos adecuados antes de iniciar el tratamiento con Xgeva, especialmente en pacientes que tengan factores de riesgo de desarrollar ONJ. Se deben mantener buenas prácticas de higiene bucal durante el tratamiento con Xgeva.

Mientras se encuentren bajo tratamiento, los pacientes deberán evitar procedimientos dentales invasivos. En aquellos pacientes que requieran procedimientos dentales invasivos que no puedan evitarse, el juicio clínico del médico tratante y/o el cirujano oral deberán guiar el plan de manejo de cada paciente basado en la evaluación individual riesgo/beneficio.

Los pacientes con sospecha o diagnóstico de ONJ mientras se encuentren bajo tratamiento con Xgeva deberán recibir cuidados de un dentista o cirujano oral. En pacientes que desarrollen ONJ durante el tratamiento con Xgeva, debe considerarse una interrupción temporal del tratamiento basada en la evaluación individual riesgo/beneficio hasta que la condición se resuelva.

Fractura femoral atípica

Acta No. 09 de 2019 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Se ha reportado fractura femoral atípica con Xgeva. Con traumatismo leve o sin él, pueden ocurrir fracturas femorales atípicas en la región subtrocantérica y diáfisis del fémur y pueden ser bilaterales. Los hallazgos radiográficos caracterizan estos eventos. También se han reportado fracturas femorales atípicas en pacientes con ciertas condiciones comórbidas (p.ej. deficiencia de vitamina D, artritis reumatoidea, hipofosfatemia) y con el uso de ciertos agentes farmacéuticos (p.ej. bisfosfonatos, glucocorticoides, inhibidores de la bomba de protones). También han ocurrido estos eventos sin terapia antiresortiva. Durante el tratamiento con Xgeva, debe aconsejarse a los pacientes que reporten cualquier dolor nuevo o inusual en muslos, cadera, o ingle. Los pacientes que presenten dichos síntomas deben ser evaluados para buscar alguna fractura femoral incompleta, y también debe examinarse el fémur contralateral.

Hipercalcemia después de la suspensión del tratamiento en pacientes con tumor de células gigantes del hueso y pacientes con esqueletos en crecimiento

En pacientes con tumor de células gigantes del hueso y pacientes con esqueletos en crecimiento tratados con Xgeva, después de semanas a meses de la interrupción del tratamiento se ha reportado hipercalcemia clínicamente significativa que requirió hospitalización y con complicaciones por lesión renal aguda. Tras la discontinuación del tratamiento, se deben vigilar signos y síntomas de hipercalcemia, considerar la evaluación periódica de los niveles de calcio sérico como está indicado clínicamente y reevaluar los requerimientos de suplementación de calcio y vitamina D en los pacientes. Tratar la hipercalcemia de manera clínicamente apropiada.

Fracturas vertebrales múltiples (FVM) después de la discontinuación del tratamiento

Las fracturas vertebrales múltiples (FVM), no debidas a metástasis óseas, pueden ocurrir después de la discontinuación del tratamiento con Xgeva, particularmente en pacientes con factores de riesgo tales como osteoporosis o fracturas previas.

Aconseje a los pacientes no interrumpir el tratamiento con Xgeva sin el concepto de su médico. Cuando el tratamiento con Xgeva es discontinuado, evaluar el riesgo individual de fracturas vertebrales.

Fármacos con el mismo ingrediente activo

Xgeva contiene el mismo ingrediente activo que se encuentra en PROLIA® (Denosumab). Los pacientes bajo tratamiento con Xgeva no deben recibir PROLIA.

Reacciones adversas:

Acta No. 09 de 2019 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



En la siguiente tabla se presentan las reacciones adversas identificadas en estudios clínicos y en el ámbito poscomercialización con *Xgeva*.

Muy frecuente	≥ 1 en 10
Frecuente	≥ 1 en 100 y < 1 en 10
No frecuente	≥ 1 en 1.000 y < 1 en 100
Raro	≥ 1 en 10.000 y < 1 en 1.000
Muy raro	$< 1/10.000$

Dentro de cada agrupación de frecuencia y clase de sistema de órganos, se presentan los efectos adversos en orden de gravedad decreciente.

Clase de sistema de órganos según MedDRA	Categoría de frecuencia	Efecto adverso
Trastornos del sistema inmune	Raro	Hipersensibilidad al medicamento ^a
Trastornos metabólicos y nutricionales	Muy frecuente	Hipocalcemia ^{a, b}
	Frecuente	Hipofosfatemia
	No frecuente	Hipercalcemia tras la discontinuación del tratamiento en pacientes con tumor de células gigantes del hueso ^b
	Raro	Hipercalcemia tras la discontinuación del tratamiento en pacientes con esqueletos en crecimiento ^b
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastinales	Muy frecuente	Disnea
Trastornos	Muy frecuente	Dolor musculoesquelético ^a

Acta No. 09 de 2019 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Clase de sistema de órganos según MedDRA	Categoría de frecuencia	Efecto adverso
musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Frecuente	Osteonecrosis mandibular (ONJ) ^{a,b}
	No frecuente	Fractura femoral atípica (FFA) ^b
	Raro	Fracturas vertebrales múltiples después de la discontinuación del tratamiento ^b
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Frecuente	Alopecia
	No frecuente	Erupción liquenoide medicamentosa ^a

^a Véase Características clínicas: Reacciones adversas: Descripción de reacciones adversas seleccionadas.

^b Véase Características clínicas: Advertencias y precauciones.

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Eventos de hipersensibilidad medicamentosa

En estudios clínicos en pacientes con neoplasias avanzadas involucrando hueso, los eventos de hipersensibilidad medicamentosa fueron raramente reportados en sujetos tratados con Xgeva. En el ámbito poscomercialización, se ha reportado hipersensibilidad, incluyendo reacciones anafilácticas.

Hipocalcemia

En el ámbito poscomercialización, se han reportado casos graves (incluyendo casos fatales), de hipocalcemia severa sintomática.

Dolor musculoesquelético

En el ámbito poscomercialización, se ha reportado dolor musculoesquelético, incluyendo casos severos.

Osteonecrosis mandibular (ONJ)

En tres estudios clínicos fase 3 con controles activos en pacientes con neoplasias avanzadas involucrando hueso, se confirmó ONJ en 1,8% de los pacientes en el grupo con Xgeva (exposición mediana de 12,0 meses; rango 0,1 a 40,5) y 1,3% de los

Acta No. 09 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



pacientes en el grupo con ácido zoledrónico. Los estudios en pacientes con cáncer mamario o prostático incluyeron una extensión en la fase de tratamiento con Xgeva (exposición mediana general de 14,9 meses; rango 0,1 a 67,2). La incidencia ajustada paciente-año (número de eventos por 100 pacientes año) de ONJ confirmado fue de 1,1% durante el primer año de tratamiento, 3,7% en el segundo año y de 4,6% por año en adelante. El tiempo mediano para la ONJ fue de 20,6 meses (rango: 4 a 53).

En un ensayo clínico fase 3 doble ciego, con control activo en pacientes con mieloma múltiple recién diagnosticado, la ONJ se confirmó en el 4,1% de los pacientes del grupo de Xgeva (mediana de exposición de 15,8 meses; rango 1 a 49,8) y 2,8% de los pacientes en el grupo de ácido zoledrónico. Al finalizar la fase de doble ciego de este ensayo, en el grupo de Xgeva (exposición mediana de 19,4 meses; rango 1 a 52), la incidencia ajustada por paciente-año (número de eventos por 100 pacientes año) de ONJ confirmada fue del 2,0% durante el primer año de tratamiento, del 5,0% en el segundo año y del 4,5% por año en adelante. La mediana del tiempo hasta ONJ fue de 18,7 meses (rango: 1 a 44).

En un estudio clínico fase 3 controlado con placebo con una fase de extensión del tratamiento evaluando Xgeva en la prevención de metástasis óseas en pacientes con cáncer de próstata no metastásico (una población de pacientes para la cual Xgeva no está indicado), con exposición al tratamiento más prolongada de hasta 7 años, la incidencia ajustada paciente-año (número de eventos por 100 pacientes año) de ONJ confirmada fue 1,1% durante el primer año de tratamiento, 3,0% en el segundo año y 7,1% por año en adelante.

Fractura femoral atípica

En el programa de desarrollo clínico, la fractura femoral atípica se ha notificado de manera no frecuente en pacientes tratados con Xgeva 120 mg y el riesgo aumentó con una mayor duración del tratamiento. Han ocurrido eventos durante el tratamiento y hasta 9 meses después de su interrupción.

Erupciones liquenoides medicamentosas

En la experiencia posterior a la comercialización, se han observado erupciones liquenoides medicamentosas (p. ej., reacciones similares al liquen plano).

Interacciones:

No se han realizado estudios sobre interacciones medicamentosas con Xgeva.

Acta No. 09 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



En estudios clínicos, Xgeva ha sido administrado en combinación con tratamiento antineoplásico estándar y en sujetos que recibieron previamente bisfosfonatos. Los perfiles farmacocinético y farmacodinámico de Denosumab no se vieron alterados por la quimioterapia y/o terapia hormonal concomitante, ni por la exposición previa a bisfosfonatos intravenosos.

Vía de administración: Subcutánea

Dosificación y Grupo etario:
Dosis y administración

Dosis

Inyección Subcutánea.

La administración debe realizarse por una persona entrenada en técnicas de inyección. Los pacientes deberán recibir suplementos de calcio y vitamina D mientras estén bajo el tratamiento. Para los pacientes con insuficiencia renal no son necesarios ajustes de la dosis.

Eventos óseos relacionados

Inyección subcutánea (SC) de 120 mg, cada 4 semanas.

Tumor de células gigantes del hueso

120 mg vía SC una vez cada 4 semanas con una dosis de carga de 120 mg en los días 8 y 15 del tratamiento.

O

120 mg vía SC cada 4 semanas con dosis adicionales de 120 mg en los días 8 y 15 del primer mes de la terapia.

Hipercalcemia de la malignidad

120 mg vía SC cada 4 semanas con dosis adicionales de 120 mg en los días 8 y 15 del primer mes de la terapia.

Acta No. 09 de 2019 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Poblaciones

Niños

La seguridad y eficacia de Xgeva no se ha establecido en pacientes pediátricos diferentes a pacientes pediátricos esqueléticamente maduros con tumor de células gigantes del hueso (TCGH).

No se recomienda utilizar Xgeva en pacientes pediátricos diferentes a pacientes pediátricos esqueléticamente maduros con TCGH. En el ámbito poscomercialización se ha reportado hipercalcemia clínicamente significativa tras la discontinuación del tratamiento en pacientes pediátricos con esqueletos en crecimiento que recibieron Denosumab para el tratamiento de TCGH o indicaciones no aprobadas.

Xgeva se estudió en un ensayo abierto de fase 2 que incluyó un subgrupo pediátrico de 10 pacientes (de 12 a 17 años) con TCGH, que habían alcanzado la madurez esquelética definida por al menos 1 hueso largo maduro (p.ej. una placa epifisaria cerrada del húmero) y un peso corporal mayor o igual a 45 kg.

Primates adolescentes expuestos a Denosumab con dosis entre 2,8 y 15 veces (dosis de 10 mg/kg y 50 mg/kg) la exposición clínica basada en términos de ABC, presentaron placas epifisarias anormales. En monos cynomolgus neonatos expuestos in útero a Denosumab en dosis de 50 mg/kg, se observó aumento de la mortalidad posnatal; placa epifisaria anormal que conllevó a reducción de la fuerza ósea, reducción de la hematopoyesis y desalineamiento dental; ausencia de nodos linfáticos periféricos y disminución del crecimiento neonatal. Después de un periodo de recuperación desde el nacimiento hasta los 6 meses de edad, los efectos sobre los huesos retornaron a la normalidad; no se observaron eventos adversos sobre la erupción de los dientes y en un animal en recuperación, se encontró mineralización mínima a moderada en múltiples tejidos. En ratas neonatas, la inhibición del ligando de RANK (diana de la terapia con Denosumab) se asoció con la inhibición del crecimiento óseo, alteración de las placas epifisarias e inhibición de la erupción de los dientes y estos cambios fueron parcialmente reversibles, una vez se interrumpía la inhibición del RANKL. Por tanto, el tratamiento con Denosumab puede deteriorar el crecimiento de los huesos en los niños con placas epifisarias abiertas y puede inhibir la erupción de los dientes.

Acta No. 09 de 2019 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Pacientes de edad avanzada

No se observaron diferencias en general en la seguridad o eficacia entre pacientes mayores y pacientes jóvenes. De acuerdo con los datos disponibles sobre seguridad y eficacia en pacientes de edad avanzada, no se requiere ajustar la dosificación.

Insuficiencia renal

De acuerdo con los datos disponibles sobre seguridad y eficacia, no se requiere ajustar la dosificación en pacientes con insuficiencia renal y no es necesario el monitoreo renal cuando reciben Xgeva.

En estudios clínicos de pacientes con diferentes grados de función renal (incluyendo insuficiencia renal severa [depuración de creatinina < 30 mL/min] o sometidos a diálisis) hubo un incremento en el riesgo de desarrollar hipocalcemia a mayor grado de insuficiencia renal y en ausencia de suplementación con calcio. Es importante el monitoreo de los niveles de calcio y una ingesta adecuada de calcio y vitamina D en pacientes con insuficiencia renal severa o que reciban diálisis.

Insuficiencia hepática

Aún no se han estudiado los perfiles de seguridad y eficacia de Xgeva en pacientes con insuficiencia hepática.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

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

- Evaluación farmacológica
- Inserto versión 6, de marzo de 2019 allegado mediante radicado No. 20191053820
- Información para prescribir versión 6, de marzo de 2019 allegada mediante radicado No. 20191053820

Acta No. 09 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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

Con base en el reporte periódico de evaluación beneficio riesgo-PBRER de septiembre 2017 a 2018, la Sala considera que el interesado debe presentar un informe completo sobre todos los eventos adversos reportados tales como nuevos tumores primarios malignos, fracturas femorales atípicas y otros problemas relacionados y las acciones tomadas.

Adicionalmente, la Sala considera que el interesado debe enviar un análisis retrospectivo de las fracturas metastásicas y no metastásicas de los ensayos clínicos 20050136, 20050244 y 20050103.

Así mismo, incluir en contraindicaciones lesiones no curadas debido a una cirugía dental o bucal

Revisada la versión 9 del PGR de XGEVA, se solicita incluir como riesgos potenciales: infecciones, eventos cardiovasculares, osteonecrosis del conducto auditivo, inmunogenicidad, cataratas en hombres con cáncer de próstata sometidos a terapia de privación de andrógenos, desordenes de la fusión tiroidea, retraso en el diagnóstico de malignidad primaria en tumor de células gigantes de hueso.

Incluir en información faltante: pacientes con alteraciones hepáticas, paciente con manejo con bisfosfonatos.

3.6.4 ENBREL 25MG

Expediente : 20160849
Radicado : 20191059478
Fecha : 01/04/2019
Interesado : Pfizer S.A.S.

Composición:
Cada mL contiene 25mg de Etanercept

Acta No. 09 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Forma farmacéutica: Polvo liofilizado

Indicaciones:

Artritis reumatoide

Enbrel® está indicado para reducir los signos y síntomas e inhibir la progresión del daño estructural en pacientes con artritis reumatoide (AR) activa moderada a severa. Enbrel® puede iniciarse en combinación con metotrexato o ser utilizado solo.

Enbrel® puede utilizarse solo o en combinación con metotrexato para el tratamiento de la AR activa en adultos cuando la respuesta a uno o más medicamentos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (DMARD) ha sido inadecuada, incluido el metotrexato (a menos que esté contraindicado).

Artritis juvenil idiopática

Etanercept está indicado para el tratamiento de la artritis idiopática juvenil (AIJ) de curso poliarticular en niños y adolescentes a partir de los 2 años de edad cuando la respuesta a uno o más DMARD ha sido inadecuada.

Tratamiento de poliartritis (factor reumatoide positivo o negativo) y oligoartritis prolongada en niños y adolescentes a partir de los 2 años que han presentado una respuesta inadecuada o intolerancia al metotrexato.

Tratamiento de la artritis psoriásica en adolescentes a partir de los 12 años que han presentado una respuesta inadecuada o intolerancia al metotrexato.

Tratamiento de artritis relacionada con entesitis en adolescentes a partir de los 12 años que han presentado una respuesta inadecuada o intolerancia a la terapia convencional.

Artritis psoriásica

Enbrel® está indicado para reducir los signos y síntomas e inhibir la progresión del daño estructural de la artritis activa en pacientes con artritis psoriásica. Enbrel® puede ser usado en combinación con metotrexato en pacientes que no responden adecuadamente al metotrexato solo.

Espondiloartritis axial

Acta No. 09 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Espondilitis anquilosante (EA)

Enbrel® está indicado para reducir los signos y síntomas en pacientes con espondilitis anquilosante.

Espondiloartritis axial no radiográfica

Enbrel® está indicado para el tratamiento de adultos con espondiloartritis axial no radiográfica severa con indicios objetivos de inflamación indicados por la PCR elevada y/o indicios en IRM, que hayan tenido una respuesta inadecuada a la terapia convencional o presenten intolerancia a ella.

Psoriasis en placas

Enbrel® está indicado para el tratamiento de pacientes adultos (mayores de 18 años) con psoriasis en placas crónica de moderada a severa, que sean candidatos para la terapia sistémica o fototerapia.

Psoriasis pediátrica en placas

Enbrel® está indicado para el tratamiento de la psoriasis en placas severa en niños y adolescentes de 6 años en adelante que se han controlado inadecuadamente utilizando otras terapias sistémicas o fototerapias o que no toleran esta clase de terapias.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al etanercept o a cualquier componente del producto. Sepsis o riesgo de sepsis.

El tratamiento con Enbrel® no debe ser iniciado en pacientes con infecciones activas serias, incluyendo infecciones crónicas o localizadas.

Precauciones y advertencias:

Infecciones:

Durante la utilización de Enbrel® se han reportado infecciones serias, que incluyen sepsis y tuberculosis (TB). Algunas de estas infecciones han sido mortales. Estas infecciones se produjeron por bacterias, micobacterias, hongos, virus y parásitos (incluidos protozoos). También se han reportado infecciones oportunistas (incluidas listeriosis y legionelosis). Los pacientes que desarrollen una infección nueva mientras reciben tratamiento con Enbrel® deben ser monitorizados cuidadosamente. La administración de Enbrel® debe discontinuarse si el paciente desarrolla una infección seria. Debe tenerse especial cautela cuando se considere el uso de Enbrel® en

Acta No. 09 de 2019 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



pacientes con historia de infecciones crónicas, recurrentes o con condiciones subyacentes que puedan predisponer el paciente a infecciones.

Tratamiento concurrente con anakinra: La administración concomitante de Enbrel® y anakinra ha sido asociada con aumento del riesgo de infecciones serias y neutropenia. No se ha demostrado aumento de los beneficios clínicos de esta combinación, por lo que su uso no es recomendado.

Tratamiento concurrente con abatacept: En estudios clínicos, la administración concomitante de abatacept y Enbrel® ha mostrado un incremento en la incidencia de eventos adversos serios. Esta combinación no ha demostrado un incremento en los beneficios clínicos, por lo tanto no se recomienda su uso.

Granulomatosis de Wegener:

En un estudio controlado con placebo con 180 pacientes que padecían de Granulomatosis de Wegener, la adición de etanercept al tratamiento estándar (incluidas la ciclofosfamida y altas dosis de esteroides) no fue más efectiva que el tratamiento estándar solo. El grupo de pacientes que recibieron Enbrel® experimentaron más neoplasias no cutáneas de varios tipos, que el grupo de pacientes que recibieron el tratamiento estándar solo. No está recomendado el uso de etanercept para el tratamiento de la Granulomatosis de Wegener.

Hepatitis alcohólica:

En un estudio con 48 pacientes hospitalizados tratados con Enbrel® o placebo por hepatitis alcohólica moderada a severa [puntaje medio de acuerdo con el Modelo de Enfermedad Hepática Terminal (MELD) = 25], Enbrel® no fue eficaz y después de 6 meses la tasa de mortalidad en los pacientes tratados con Enbrel® fue significativamente más alta. Las infecciones fueron también mayores en el grupo de Enbrel®. No se recomienda la utilización de Enbrel® para el tratamiento de la hepatitis alcohólica. Los médicos deben tener precaución cuando utilizan Enbrel® en pacientes que presentan también hepatitis alcohólica severa a moderada.

La cubierta de la aguja de la jeringa precargada y del autoinyector contiene látex (caucho natural seco). Los pacientes o las personas a cargo de su cuidado deben contactar a su médico antes de usar Enbrel® si la cubierta de la aguja va a ser manipulada por alguien con hipersensibilidad (alergia) conocida o posible al látex, o si se va a administrar Enbrel® a dichas personas.

Acta No. 09 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Los pacientes mayores de 65 años de edad y los que toman inmunosupresores concomitantes pueden estar en mayor riesgo de infección.

La terapia empírica antifúngica debe considerarse en pacientes con riesgo de infecciones fúngicas invasivas que desarrollan una enfermedad sistémica grave.

Existe un posible riesgo de aparición de linfoma hepatoesplénico de células T y cáncer de piel diferentes a melanomas con el uso de los inhibidores de los factores de necrosis tumoral.

Información adicional para los pacientes

- ☐ Los Bloqueadores TNF α pueden disminuir la capacidad del sistema inmunológico para combatir infecciones.
- ☐ Los pacientes deben informar a su médico si está siendo tratados por una infección o si tienen infecciones que reaparecen.
- ☐ Los pacientes deben leer la Guía del Medicamento que acompaña a su receta para un bloqueador de TNF α .
- ☐ Los pacientes deben comunicarse con su profesional de la salud si tienen preguntas o inquietudes acerca de los bloqueadores de TNF α .

Información adicional para los profesionales de la salud

****** Los pacientes tratados con bloqueadores de TNF α están en mayor riesgo de desarrollar infecciones serias que pueden afectar múltiples órganos produciendo así una hospitalización o incluso la muerte.

****** El riesgo de infección con los patógenos bacterianos Legionella y Listeria se debe añadir a las advertencias para toda la clase de los bloqueadores del TNF.

****** Los riesgos y los beneficios de los bloqueadores TNF α se deben considerar antes de iniciar el tratamiento en pacientes con infección crónica o recurrente y en pacientes con condiciones subyacentes que puedan predisponer a la infección.

****** Pacientes mayores de 65 años de edad y los pacientes que toman inmunosupresores concomitantes pueden estar en mayor riesgo de infección.

****** Antes de iniciar los bloqueadores de TNF α y periódicamente durante el tratamiento, los pacientes deben ser evaluados para la tuberculosis activa y prueba de la infección latente.

****** Los pacientes deben ser monitorizados para detectar signos y síntomas de las infecciones graves mientras está tomando bloqueadores TNF α .

****** La terapia empírica anti fúngica debe ser considerada en pacientes con riesgo de infecciones fúngicas invasivas que desarrollan una enfermedad sistémica grave.

Acta No. 09 de 2019 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



****Los profesionales sanitarios deben animar a los pacientes a leer la Guía del Medicamento que acompaña a su receta para un bloqueador de TNF.**

Precauciones

- **Reacciones alérgicas:**

Se han reportado reacciones alérgicas asociadas con la administración de Enbrel® . Si ocurre cualquier reacción alérgica o anafiláctica, la terapia con Enbrel® debe discontinuarse inmediatamente.

- **Inmunosupresión:**

Las terapias anti-TNF, como Enbrel® , pueden afectar las defensas huésped contra infecciones y los neoplasias malignas debido a que el TNF actúa como mediador en el proceso inflamatorio y en la modulación de la respuesta celular inmune.

Neoplasias malignas y trastornos linfoproliferativos

Tumores malignos sólidos y hematopoyéticos (excluidos cánceres de piel)

Se han recibido reportes durante el período post-comercialización sobre neoplasias malignas que afectan varios sitios. En las fases controladas de los estudios clínicos con antagonistas-TNF, se observaron más casos de linfoma en pacientes que recibieron un antagonista-TNF comparados con los pacientes de control. Sin embargo, la aparición de casos fue poco frecuente, y el período de investigación de los pacientes del grupo placebo fue menor que el de los pacientes que recibieron la terapia con el antagonista-TNF. Se informaron casos de leucemia en pacientes tratados con antagonistas TNF, existe un riesgo incrementado de eventos de linfoma y leucemia en pacientes con artritis reumatoide con enfermedad inflamatoria de alta actividad y de larga duración, la cual complica la estimación del riesgo. Análisis posteriores de los ensayos clínicos de artritis reumatoide con Enbrel® no han confirmado ni excluido aumento del riesgo de neoplasias malignas.

Las neoplasias malignas (en particular los linfomas de Hodgkin y no Hodgkin) algunas mortales, se han reportado en niños y adolescentes que recibieron tratamiento con antagonistas del TNF incluido Enbrel®. La mayoría de los pacientes estaban recibiendo simultáneamente inmunosupresores.

Con base en el conocimiento actual, no se puede descartar un posible riesgo para el desarrollo de linfomas u otro tipo de tumores malignos hematopoyéticos o sólidos en pacientes tratados con antagonistas del TNF.

Acta No. 09 de 2019 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Cánceres de piel

Se han reportado cánceres de piel melanocítico y no melanocítico (CPNM) en pacientes tratados con antagonistas del TNF que incluían a Enbrel®. Se han reportado muy infrecuentemente casos poscomercialización de carcinoma de células de Merkel en pacientes tratados con etanercept. Se recomiendan exámenes periódicos de la piel para todos los pacientes con mayor riesgo de cáncer de piel.

Al combinar los resultados de las partes controladas de los estudios clínicos con Enbrel®, comparados con el grupo de placebo, la mayoría de los casos de CPNM se observaron en pacientes que recibían Enbrel®, en particular los pacientes con psoriasis.

Reacciones hematológicas:

Han sido reportados raros casos de pancitopenia y muy raros casos de anemia aplásica, algunos casos con desenlace mortal en pacientes tratados con Enbrel®. Se debe ejercer especial precaución en pacientes tratados con Enbrel® con historia previa de discrasias sanguíneas. Todos los pacientes deben ser alertados que si desarrollan síntomas o signos que sugieran discrasia sanguínea o infecciones (ejemplo: fiebre persistente, dolor de garganta, hematomas, hemorragia, palidez) durante el tratamiento con Enbrel® deberán consultar al médico en forma inmediata. Se deberá investigar a estos pacientes en forma urgente incluyéndose un cuadro hemático completo entre las medidas diagnósticas. Si se confirmara la presencia de una discrasia sanguínea se deberá discontinuar la administración de Enbrel®.

Formación de autoanticuerpos:

El tratamiento con Enbrel® puede estar asociado con la formación de anticuerpos autoinmunes.

Vacunas:

En un estudio clínico aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo en pacientes con artritis psoriásica, 184 pacientes recibieron también una vacuna neumocócica polisacárida multivalente a la semana 4. En este estudio, la mayoría de los pacientes con artritis psoriásica recibiendo Enbrel® tuvieron respuesta inmune de células B luego de recibir la vacuna neumocócica polisacárida, pero los títulos en conjunto fueron moderadamente menores y menos pacientes aumentaron al doble los títulos en comparación con los que no recibían Enbrel®. Se desconoce la significancia clínica de este hallazgo. No se deben administrar vacunas con gérmenes vivos concomitantemente con Enbrel®. Si es posible, el paciente pediátrico debe actualizar

Acta No. 09 de 2019 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



sus inmunizaciones de acuerdo a las guías locales vigentes antes de comenzar la terapia con Enbrel®.

Trastornos neurológicos:

Aunque no se han realizado estudios clínicos doble ciego que evalúen la terapia de etanercept en pacientes con esclerosis múltiple, ensayos clínicos con otros antagonistas del TNF en pacientes con esta condición han mostrado aumentos en la actividad de la enfermedad. Se han presentado raros reportes de desórdenes desmielinizantes del sistema nervioso central (SNC) en pacientes tratados con Enbrel®

Adicionalmente, se han presentado reportes raros de polineuropatías periféricas desmielinizantes (incluido el síndrome de Guillain-Barré). Se recomienda una evaluación cuidadosa del riesgo/beneficio, incluyendo una evaluación neurológica, cuando se realiza una terapia con Enbrel® a pacientes con enfermedades desmielinizantes del SNC de reciente aparición o preexistente; o a aquellos que se considera se encuentran en un riesgo aumentado para desarrollar enfermedades desmielinizantes.

Insuficiencia cardíaca congestiva:

Durante el período post-comercialización, se han recibido reportes sobre el empeoramiento de la insuficiencia cardíaca congestiva (ICC), con y sin factores precipitantes identificables en pacientes que están recibiendo Enbrel®. También ha habido reportes raros (<0,1%) de nueva aparición de ICC, incluida ICC en pacientes sin preexistencia conocida de enfermedad cardiovascular. Algunos de estos pacientes tienen menos de 50 años de edad. Dos estudios clínicos a gran escala que evaluaban el uso de Enbrel® en el tratamiento de ICC, fueron terminados anticipadamente debido a una falta de eficacia. Aunque no son concluyentes, los datos de uno de estos estudios sugieren una posible tendencia hacia el empeoramiento de la ICC en aquellos pacientes asignados al tratamiento con Enbrel®. Además, un estudio clínico que evalúa el uso del infliximab (un anticuerpo monoclonal que se une al TNF alfa) en el tratamiento de ICC se terminó de manera temprana debido al incremento en la mortalidad de los pacientes tratados con infliximab. Los médicos deberían tener precaución cuando usen Enbrel® en pacientes que también presenten ICC.

Infecciones:

Los pacientes deben ser evaluados en cuanto a infecciones antes, durante y después del tratamiento con Enbrel®, teniendo en cuenta que el promedio de la vida media de



eliminación del Enbrel® es de 80 horas (desviación estándar de 28 horas; rango de 7 a 300 horas).

En pacientes que se encontraban recibiendo Enbrel® se han reportado infecciones oportunistas que incluyen infecciones fúngicas invasivas. En algunos casos las infecciones fúngicas y otras infecciones oportunistas no se han reconocido lo que ha conllevado a demoras en el tratamiento apropiado y, en algunas ocasiones, incluso a la muerte. En muchos de los reportes, los pacientes estaban recibiendo también medicamentos concomitantes que incluían inmunosupresores. Durante la evaluación de los pacientes para determinar si existe infección, los médicos deben considerar el riesgo del paciente para infecciones oportunistas relevantes (por ejemplo: la exposición a micosis endémica).

Reactivación de la hepatitis B:

Se ha reportado la reactivación de la hepatitis B en pacientes que fueron infectados con el virus de hepatitis B (VHB) con anterioridad y que recibieron agentes anti-TNF incluyendo Enbrel® de manera concomitante. La mayoría de estos reportes han ocurrido en pacientes quienes se encontraban recibiendo concomitantemente otros medicamentos supresores del sistema inmune, los cuales pueden también contribuir a la reactivación de la hepatitis B. Los pacientes con riesgo de infección del VHB deben ser evaluados para evidencia previa de infección del VHB antes del inicio de la terapia anti-TNF.

Debe tenerse precaución cuando Enbrel® sea administrado en pacientes que presentaron infección del VHB con anterioridad. Estos pacientes deben ser monitoreados para detectar signos y síntomas de infección activa del VHB.

Empeoramiento de la hepatitis C:

Se han presentado reportes de empeoramiento de la hepatitis C en pacientes que recibían Enbrel®, aunque una relación de causalidad con Enbrel® no ha sido establecida.

Tuberculosis

En pacientes que recibieron agentes bloqueadores del TNF incluyendo Enbrel®, se ha observado tuberculosis (incluyendo la presentación diseminada o extra pulmonar). La tuberculosis se puede deber a la reactivación de la infección latente o a una nueva infección. Antes del inicio de la terapia con Enbrel®, cualquier paciente con riesgo incrementado de tuberculosis debe ser evaluado para la infección activa o latente. La

Acta No. 09 de 2019 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



profilaxis de la tuberculosis latente debe ser iniciada antes de la terapia con Enbrel®. Algunos pacientes negativos para TB latente antes de recibir Enbrel® han desarrollado TB activa. Los médicos deben monitorear a los pacientes que reciben Enbrel® para establecer la presencia de signos y síntomas de TB activa, incluyendo los pacientes negativos para infección latente de TB. Las directrices locales que apliquen deben ser consultadas. Pacientes con artritis reumatoide parecen tener una tasa incrementada de tuberculosis.

Hipoglicemia en pacientes tratados por diabetes:

Se han presentado reportes de hipoglicemia después del inicio de Enbrel® en pacientes que están recibiendo medicamentos para la diabetes, en algunos de estos pacientes es necesaria la reducción del medicamento antidiabético.

Enfermedad intestinal inflamatoria (EII) en pacientes con artritis idiopática juvenil (AIJ):

Se han presentado reportes de EII en pacientes con AIJ tratados con Enbrel®, el cual no es efectivo para el tratamiento de la EII. Una relación causal con Enbrel® no es clara debido a que las manifestaciones clínicas de inflamación intestinal se han observado también en pacientes con AIJ no tratados.

Reacciones adversas:

Pacientes adultos:

La proporción de pacientes que discontinuaron el tratamiento debido a los eventos adversos en estudios clínicos controlados en pacientes con artritis reumatoide fue el mismo tanto en los grupos de Enbrel® como en los de placebo.

Reacciones en el sitio de inyección:

Los pacientes en estudios clínicos controlados tratados con Enbrel® tuvieron una incidencia significativamente mayor de reacciones en el sitio de inyección (eritema y/o prurito, dolor o tumefacción) comparado con el grupo de pacientes tratado con placebo. La frecuencia de las reacciones en el sitio de inyección fue mayor durante el primer mes de tratamiento y subsecuentemente disminuyó en frecuencia. En los ensayos clínicos, estas reacciones fueron generalmente transitorias con una duración media de 4 días.

Algunos pacientes que experimentaron reacciones en el sitio de inyección también experimentaron reacciones en sitios previos de inyección. Durante la experiencia post-comercialización, el sangrado en el sitio de inyección y los hematomas también han sido observados durante la terapia con Enbrel®.

Acta No. 09 de 2019 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Infecciones:

Se han reportado infecciones serias y mortales; los patógenos reportados incluyen bacterias, micobacterias (incluyendo tuberculosis), virus y hongos. Se han reportado también infecciones oportunistas, incluidas infecciones invasivas por hongos, parásitos (incluidos los protozoos), virus (incluido el herpes zoster), bacterianas (incluidas infecciones por *Listeria* y *Legionella*) e infecciones micobacterianas atípicas). Las infecciones fúngicas invasivas más comúnmente informadas incluían *Candida*, *Pneumocystis*, *Aspergillus* e *Histoplasma*.

En estudios clínicos controlados en pacientes con artritis reumatoide tratados con Enbrel®, las tasas de infecciones reportadas como serias (mortales, potencialmente mortales, que requieren hospitalización o antibióticos intravenosos) y no serias, fueron similares para Enbrel® y para el placebo cuando se ajustó para la duración de la exposición. De las infecciones del tracto respiratorio superior fueron las infecciones no serias las más frecuentemente reportadas.

Datos de un estudio clínico en pacientes con sepsis establecida sugirieron que el tratamiento con Enbrel® puede incrementar la mortalidad en estos pacientes.

Neoplasias malignas y trastornos linfoproliferativos:

En el período post-comercialización se han recibido reportes sobre neoplasias malignas que afectan varios sitios. Se han reportado neoplasias malignas en un estudio clínico de pacientes en tratamiento por Granulomatosis de Wegener.

Enfermedad pulmonar intersticial

En estudios clínicos controlados de etanercept a través de todas las indicaciones, la frecuencia (proporción de incidencia) de enfermedad pulmonar intersticial en pacientes que reciben etanercept sin metotrexato de manera concomitante fue 0,06% (frecuencia rara). En los ensayos clínicos controlados que permitían el tratamiento concomitante con etanercept y metotrexato, la frecuencia (proporción de incidencia) de la enfermedad pulmonar intersticial fue de 0,47% (frecuencia poco común). Ha habido reportes post comercialización de enfermedad pulmonar intersticial (incluyendo neumonitis y fibrosis pulmonar), algunos de los cuales han tenido resultados fatales.

Aumento de las enzimas hepáticas

En los periodos de doble ciego de los ensayos clínicos controlados de etanercept con todas las indicaciones, la frecuencia (proporción de incidencia) de eventos adversos

Acta No. 09 de 2019 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



de aumento de las enzimas hepáticas en pacientes que recibían etanercept de manera no concomitante con metotrexato fue del 0,54% (frecuencia poco común). En los periodos de doble ciego de los ensayos clínicos controlados que permitieron el tratamiento concomitante con etanercept y metotrexato, la frecuencia (proporción de incidencia) de eventos adversos de aumento de las enzimas hepáticas fue del 4,18% (frecuencia común).

Hepatitis autoinmune

En pruebas clínicas controladas de etanercept con todas las indicaciones, la frecuencia (proporción de incidencia) de hepatitis autoinmune en pacientes recibiendo etanercept sin metotrexato concomitante fue de 0.02% (frecuencia rara). En las pruebas clínicas controladas que permitieron el tratamiento concomitante con etanercept y metotrexato, la frecuencia (proporción de incidencia) de hepatitis autoinmune fue de 0.24% (frecuencia poco común).

Autoanticuerpos

En estudios controlados, el porcentaje de pacientes que desarrollaron nuevos anticuerpos antinucleares positivos ANA (>1:40), anticuerpos nuevos positivos contra la doble cadena del

ADN y anticuerpos nuevos anticardiolipina, fue mayor en pacientes tratados con Enbrel® que en los pacientes tratados con placebo. Es desconocido el impacto del tratamiento a largo plazo con Enbrel® en el desarrollo de enfermedades autoinmunes.

Han sido descritos en pacientes reportes de eventos raros, incluyendo aquellos con factor reumatoide (RA) positivo, que han desarrollado autoanticuerpos adicionales junto con un síndrome lúpico o erupción compatible con lupus cutáneo subagudo o lupus discoide por la presentación clínica y biopsia.

Interacciones:

Tratamiento concurrente con anakinra: Los pacientes tratados con Enbrel® y anakinra presentaron una tasa mayor de infecciones serias al compararlos con pacientes que fueron tratados únicamente con Enbrel® (datos históricos). Además, en un estudio doble ciego, controlado con placebo en pacientes que recibían de base metotrexato, se observó una tasa más alta de infecciones serias y neutropenia en los pacientes tratados con Enbrel® y anakinra versus los pacientes tratados con Enbrel® únicamente.

Acta No. 09 de 2019 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Tratamiento concurrente con abatacept: En estudios clínicos, la administración concomitante de abatacept y Enbrel® ha mostrado un incremento en la incidencia de eventos adversos serios. Esta combinación no ha demostrado un incremento en los beneficios clínicos, por lo tanto no se recomienda su uso.

Tratamiento concurrente con sulfasalazina: En un estudio clínico se adicionó Enbrel® a pacientes recibiendo dosis establecidas de sulfasalazina. Los pacientes del grupo de tratamiento combinado tuvieron una disminución estadísticamente significativa en el recuento de glóbulos blancos en comparación con el grupo tratado con Enbrel® solo o sulfasalazina sola. No se conoce la significancia clínica de este hallazgo.

Sin interacciones

En las pruebas clínicas de pacientes adultos con artritis reumatoide no se observó ninguna interacción cuando Enbrel® fue administrado con glucocorticoides, salicilatos (excepto sulfasalazina), medicamentos antiinflamatorios no esteroideos (AINE), analgésicos o metotrexato.

El metotrexato no tiene efecto en la farmacocinética de Enbrel®. No se observaron interacciones farmacocinéticas medicamentosas de importancia clínica en estudios con digoxina y warfarina.

Vía de administración: Intravenosa

Dosificación y Grupo etario:

- Uso en adultos:

Artritis Reumatoide, Artritis Psoriásica, Espondilitis Anquilosante y Espondiloartritis Axial no Radiográfica:

Pacientes de 18 años de edad o mayores: 50 mg de Enbrel® administrados una vez a la semana, en dosis única como inyección subcutánea o como dos inyecciones de 25 mg (administradas aproximadamente al mismo tiempo) o 25 mg de Enbrel® dos veces a la semana (72 a 96 horas de diferencia) como inyección subcutánea. En adultos, el tratamiento con metotrexato, glucocorticoides, salicilatos, medicamentos antiinflamatorios no esteroideos (AINES) o analgésicos puede continuar durante el tratamiento con Enbrel®.

Veinticinco mg administrados una vez por semana da una respuesta más lenta y pueden ser menos efectivos.

Acta No. 09 de 2019 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Psoriasis en Placas:

La dosis de Enbrel® es de 50 mg una vez a la semana. Se pueden alcanzar mayores respuestas si se inicia con una dosis de 50 mg suministrada dos veces a la semana por hasta 12 semanas, seguidas, por una dosis de 50 mg una vez a la semana o 25 mg dos veces a la semana.

Los pacientes adultos se pueden tratar intermitente o continuamente, con base en el criterio médico y las necesidades específicas del paciente. El tratamiento se debe discontinuar en pacientes que no presentan ninguna respuesta después de 12 semanas. Durante la utilización intermitente, los ciclos del tratamiento posteriores al ciclo inicial deben utilizar una dosis de 50 mg una vez a la semana o 25 mg dos veces a la semana.

- Población pediátrica:

La dosificación de Enbrel® en pacientes pediátricos se basa en el peso corporal. Los pacientes que pesan menos de 62,5 kg se deben dosificar de forma exacta por mg/kg (para información sobre dosificación en indicaciones específicas ver más adelante). Los pacientes que pesan 62,5 kg o más se pueden dosificar utilizando una jeringa precargada de dosis fija o un autoinyector.

Artritis idiopática juvenil (2 años de edad y mayores)

Niños (≥2 a <18 años): 0,4 mg/kg (hasta un máximo de 25 mg por dosis) dos veces por semana (con un intervalo de 72 a 96 horas entre las dosis), o 0,8 mg/kg (hasta un máximo de 50 mg por dosis) una vez por semana.

En niños, el tratamiento con glucocorticoides, medicamentos antiinflamatorios no esteroides (AINES) o analgésicos se puede continuar durante el tratamiento con Enbrel®.

Enbrel® no ha sido estudiado aún en niños <2 años de edad.

Psoriasis pediátrica en placas (6 años de edad y mayores)

Niños (>6 a <18 años): 0,8 mg/kg (hasta un máximo de 50 mg por dosis) una vez a la semana hasta por 24 semanas. El tratamiento se debe discontinuar en los pacientes que no presentan respuesta al tratamiento después de 12 semanas.

Acta No. 09 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Si está indicado el retratamiento con Enbrel® , se debe acatar la recomendación anterior relacionada con la duración del tratamiento. La dosis debe ser de 0,8 mg/kg (hasta un máximo de 50 mg por dosis) una vez a la semana.

- Ancianos (≥ 65 años de edad):
No se requiere ajuste de la dosis.

- Deterioro renal:
No se requiere ajuste de la dosis.

- Deterioro hepático:
No se requiere ajuste de la dosis.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora la aprobación de la evaluación farmacológica con el fin de continuar con el proceso de renovación de Registro Sanitarios para el producto de la referencia.

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

3.6.5 BASALOG®

Expediente : 20055054
Radicado : 20191072393
Fecha : 17/04/2019
Interesado : Sicmafarma S.A.S.

Composición:
Cada mL de solución inyectable contiene 100 IU de Insulina Glargina (rDNA)

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Acta No. 09 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Indicaciones:

Tratamiento de adultos, adolescentes y niños mayores de 2 años con diabetes mellitus cuando se requiere tratamiento con insulina.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad a la insulina glargina o a cualquiera de sus excipientes.

Precauciones y advertencias:

- General:

Inspeccionar el frasco antes de usar. Este debe ser usado solamente si la solución es clara, incolora, sin partículas sólidas visibles. Ya que Basalog® es una solución.

Debe advertirse a los pacientes que Basalog® no debe diluirse o mezclarse con ninguna otra insulina o solución.

Si la insulina glargina se diluye o se mezcla la solución puede volverse turbia y la farmacodinámica / farmacocinética se ven afectadas.

El perfil (por ejemplo, el inicio de la acción, el tiempo hasta el efecto máximo) de la insulina glargina y/o la insulina mixta pueden alterarse en una manera impredecible.

Cuando la insulina glargina y la insulina humana regular se mezclan inmediatamente antes de la inyección existe la posibilidad de un inicio de acción retardado y un tiempo de retraso hasta el efecto máximo para la insulina humana regular.

La biodisponibilidad de la mezcla también puede disminuir ligeramente en comparación con la inyección separada de insulina glargina o regular.

La insulina humana, la preparación de insulina, el curso temporal de la acción de la insulina glargina puede variar en diferentes pacientes o en diferentes momentos en el mismo paciente y la velocidad de absorción depende del suministro de sangre, la temperatura y el estado físico. La insulina puede causar retención de sodio y edema, especialmente si se mejora el control metabólico anterior por intensificar la terapia de insulina.

Acta No. 09 de 2019 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Los pacientes deben ser educados en cuanto a los procedimientos de auto-control, incluido el control de la glucosa y la inyección adecuada.

El tratamiento con insulina requiere constantemente estar alerta ante la posibilidad de hiper e hipoglucemia. Los pacientes y sus familiares deben conocer los pasos en general, la terapia con insulina requiere de habilidades adecuadas de auto manejo de la diabetes, incluyendo el monitoreo de la glucosa, una apropiada técnica de inyección y manejo de la hipo o hiperglucemia.

Adicionalmente, los pacientes deben ser instruidos acerca del manejo de situaciones especiales tales como las condiciones actuales (enfermedad, estrés o trastornos emocionales), aplicación de dosis inadecuadas u olvido de dosis, administración accidental o un incremento en la dosis de insulina, ingesta inadecuada de alimentos u omisión de las comidas. El alcance de la participación del paciente en el manejo de su diabetes es variable y en general es determinada por el médico.

Los pacientes que tienen diabetes, la capacidad de concentración y/o reacción pueden verse afectados como resultado de la hipoglucemia o hiperglucemia. Se debe recomendar a los pacientes con diabetes que informen a su profesional de la salud si están embarazadas o contemplando el embarazo.

La sincronización de la dosis de insulina es extremadamente importante. El mejor enfoque es medir la glucosa en sangre y agregar dosis de Insulina regular si los niveles de glucosa son demasiado altos. De lo contrario, espere la próxima dosis programada. No deje de tomar insulina.

La insulina glargina no está destinada para administración intravenosa. La duración prolongada de la actividad de la insulina glargina depende de la inyección en el tejido subcutáneo. La administración intravenosa de la dosis subcutánea habitual podría dar lugar a hipoglucemia grave.

El tratamiento con insulina requiere constantemente estar alerta ante la posibilidad de hiper e hipoglucemia. Los pacientes y sus familiares deben conocer los pasos a seguir

Acta No. 09 de 2019 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



en caso de que ocurran eventos de hiper o hipoglucemia o en caso de sospecha de los mismos, así como conocer cuándo informar al médico.

En caso de control insuficiente de la glucosa o una tendencia a episodios de hiper o hipoglucemia, el cumplimiento del paciente con el régimen de insulina prescrito, el sitio de inyección y la técnica apropiada de inyección, el manejo del dispositivo para la inyección y todos los factores relevantes deben ser revisados antes de considerar un ajuste en la dosis.

La administración de insulina puede causar la formación de anticuerpos de insulina. En casos raros la presencia de tales anticuerpos de insulina puede requerir un ajuste de la dosis de insulina para corregir una tendencia de hiper o hipoglucemia.

- Hipoglucemia

El momento en que se presenta la hipoglucemia depende del perfil de acción de las insulinas usadas y puede, por tanto, cambiar cuando se cambia el régimen de tratamiento.

Como con todas las insulinas, debe ejercerse particular precaución, y se recomienda monitoreo intensivo de la glucosa sanguínea, en los pacientes en quienes los episodios de hipoglucemia pueden ser de particular relevancia clínica, tales como los pacientes con estenosis significativa de las arterias coronarias o de los vasos sanguíneos que irrigan el cerebro (riesgo de complicaciones cardíacas o cerebrales de la hipoglucemia) así como en los pacientes con retinopatía proliferativa, particularmente si no han sido tratados con fotocoagulación (riesgo de amaurosis transitoria posterior a la hipoglucemia).

En un estudio clínico, los síntomas de hipoglucemia o la respuesta contra reguladora hormonal fueron similares después de insulina glargina intravenosa y de insulina humana, tanto en voluntarios sanos y pacientes con diabetes mellitus tipo 1.

Sin embargo, bajo ciertas condiciones, como sucede con todas las insulinas, los síntomas de alarma de hipoglucemia pueden cambiar, ser menos pronunciados o estar ausentes, por ejemplo:

- En quienes el control glucémico se mejora notablemente
- En quienes la hipoglucemia se desarrolla gradualmente

Acta No. 09 de 2019 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- En pacientes ancianos
- En quienes presentan neuropatía autonómica
- En pacientes con larga historia de diabetes
- En pacientes con enfermedad psiquiátrica
- En pacientes que reciben tratamiento concomitante con algunos otros medicamentos.

Tales situaciones pueden tener como resultado una hipoglucemia severa (y posiblemente una pérdida de conciencia) antes de que el paciente esté consciente de la hipoglucemia.

El efecto prolongado de la insulina glargina subcutánea puede retardar la recuperación de la hipoglucemia.

Si se presentan valores normales o disminuidos de hemoglobina glucosilada, debe considerarse la posibilidad de episodios recurrentes y no reconocidos de hipoglucemia, especialmente nocturnos.

El cumplimiento del paciente con la dosificación y el régimen dietético, la administración correcta de insulina y la conciencia de los síntomas de hipoglucemia son esenciales para reducir el riesgo de hipoglucemia.

Los factores que aumentan la susceptibilidad a la hipoglucemia requieren monitoreo particularmente riguroso y pueden indicar la necesidad de un ajuste de la dosis. Estos incluyen:

- Cambio en el área de la inyección
 - Incremento en sensibilidad a la insulina (mediante, por ejemplo, la remoción de factores de estrés)
 - Ejercicio físico inusual, incrementado o prolongado
 - Enfermedad intercurrente (como, por ejemplo, vómito o diarrea)
 - Inadecuada ingesta de alimentos
 - Consumo de alcohol
 - Ciertos desórdenes endocrinos descompensados
 - Tratamiento concomitante con ciertos medicamentos.
- Daño Renal:

Acta No. 09 de 2019 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



En pacientes con compromiso renal, los requerimientos de insulina pueden estar disminuidos debido a la reducción del metabolismo de la insulina. En el anciano, el deterioro progresivo de la función renal puede conducir a una reducción constante de los requerimientos de insulina.

- Daño Hepático:

En los pacientes con compromiso hepático severo, los requerimientos de insulina pueden estar disminuidos debido a la capacidad reducida para la gluconeogénesis y la reducción del metabolismo de la insulina.

La hipoglucemia en general puede corregirse mediante la ingesta de carbohidratos. Dado que la acción correctiva inicial debe tomarse de inmediato, los pacientes deberían tener consigo un mínimo de 20 gramos de carbohidratos en todo momento.

- Enfermedades intercurrentes

Las enfermedades intercurrentes requieren un intenso monitoreo metabólico. En muchos casos están indicadas pruebas de orina para cetonas, y a menudo es necesario ajustar la dosis de insulina. Frecuentemente se aumenta el requerimiento de insulina. Los pacientes con diabetes tipo 1 deben continuar consumiendo con regularidad al menos una pequeña cantidad de carbohidratos, aún si sólo son capaces de comer poca comida o no son capaces de comer, o están vomitando, etc., y nunca deben omitir la insulina del todo.

- Hipersensibilidad y reacciones alérgicas:

Alergia generalizada, grave y potencialmente mortal, incluyendo anafilaxis pueden ocurrir con las insulinas.

EMBARAZO Y LACTANCIA

- El embarazo:

No hay estudios clínicos bien controlados sobre el uso de insulina glargina en mujeres embarazadas. Es esencial para los pacientes con diabetes o antecedentes de

Acta No. 09 de 2019 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



diabetes gestacional mantener un buen control metabólico antes de la concepción y durante todo el embarazo. Los requerimientos de insulina pueden disminuir durante el primer trimestre y generalmente aumentan durante el segundo y tercer trimestre. Inmediatamente después de la aplicación, los requerimientos de insulina disminuyen rápidamente (incrementan el riesgo de hipoglucemia). El monitoreo cuidadoso del control de la glucosa es esencial en tales pacientes.

- **Madres lactantes:**

Se desconoce si la insulina glargina se excreta en la leche humana. Debido a que muchos medicamentos, incluida la insulina humana, se excretan en la leche humana, se debe tener precaución cuando se administra insulina glargina a una mujer en período de lactancia. El uso de insulina glargina es compatible con la lactancia materna, pero las mujeres con diabetes que están amamantando pueden requerir ajustes de sus dosis de insulina.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas:

La capacidad del paciente para concentrarse y reaccionar rápidamente puede verse afectada como resultado, por ejemplo, de hipoglucemia o hiperglucemia o como resultado de una discapacidad visual. Esto puede constituir un riesgo en situaciones en las que estas habilidades son de especial importancia (por ejemplo, conducir un automóvil o manejar maquinaria).

Se debe recomendar a los pacientes que tomen precauciones para evitar la hipoglucemia mientras conducen. Esto es particularmente importante en aquellos que tienen poca o nula conciencia de los signos de advertencia de la hipoglucemia. La viabilidad de conducir debe considerarse en estas circunstancias.

Reacciones adversas:

Resumen del perfil de seguridad

La hipoglucemia (muy frecuente) que es por lo general, la reacción adversa más frecuente de la terapia con insulina, puede producirse si la dosis de insulina es muy elevada en relación con las necesidades de la misma.

Acta No. 09 de 2019 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Tabla de reacciones adversas

A continuación se enumeran según el sistema órgano-clase y en orden decreciente de incidencia, las siguientes reacciones adversas relacionadas, procedentes de ensayos clínicos (muy frecuentes: $\geq 1/10$; frecuentes: $\geq 1/100$ a $<1/10$; poco frecuentes: $\geq 1/1.000$ a $<1/100$; raras: $\geq 1/10.000$ a $<1/1.000$; muy raras: $<1/10.000$).

Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

Trastornos del sistema inmunológico: Reacciones alérgicas- Raras

Trastornos del metabolismo y de la nutrición: Hipoglucemia – Muy frecuente

Trastornos del sistema nervioso: Disgeusia – Muy rara

Trastornos oculares: Trastorno visual, Retinopatía – Raras

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: Lipohipertrofia – Frecuente, Lipoatrofia – Poco frecuente.

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo: Mialgia – Muy rara.

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración: Reacciones en el punto de inyección – Frecuentes. Edema – Rara.

Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

- Trastornos del metabolismo y de la nutrición

Las crisis hipoglucémicas graves, especialmente si muestran un patrón recurrente, pueden producir lesiones neurológicas. Los episodios hipoglucémicos prolongados o graves pueden ser potencialmente mortales.

En muchos pacientes, los signos y síntomas de neuroglucopenia están precedidos por signos de contrarregulación adrenérgica. En general, cuanto mayor y más rápido es el descenso de la glucemia, más marcado es el fenómeno de contrarregulación y sus síntomas.

- Trastornos del sistema inmunológico

Las reacciones alérgicas de tipo inmediato a la insulina son raras. Estas reacciones a la insulina (incluyendo la insulina glargina) o a los excipientes, pueden presentarse,

Acta No. 09 de 2019 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



por ejemplo, de reacciones cutáneas generalizadas, angioedema, broncoespasmo, hipotensión y shock, pudiendo ser potencialmente mortales.

La administración de insulina puede causar la formación de anticuerpos de insulina. En estudios clínicos, los anticuerpos que reaccionan de forma cruzada con la insulina humana y la insulina glargina fueron observados con la misma frecuencia en ambos grupos de tratamiento de insulina NPH e insulina glargina. En casos raros la presencia de tales anticuerpos de insulina puede requerir un ajuste de la dosis de insulina para corregir una tendencia de hiper o hipoglucemia.

Se observaron anticuerpos contra la insulina glargina de Biocon con La misma frecuencia en comparación con el producto de referencia.

- Trastornos oculares

Un cambio importante en el control de la glucemia puede provocar un trastorno visual temporal, debido a la alteración temporal de la turgencia y del índice de refracción del cristalino.

La mejora a largo plazo del control de la glucemia reduce el riesgo de progresión de la retinopatía diabética. Sin embargo, la intensificación de la terapia con insulina, con una mejora brusca del control de la glucemia, puede estar asociado a un deterioro temporal de la retinopatía diabética. En pacientes con retinopatía proliferativa, especialmente si no se ha tratado con fotocoagulación, los episodios hipoglucémicos graves pueden ocasionar una amaurosis transitoria.

- Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Se puede producir una lipodistrofia en el punto de inyección que retrase la absorción local de la insulina. La rotación continua del punto de inyección dentro de una misma área de inyección puede ser útil para reducir o evitar estas reacciones.

- Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración

Al igual que con cualquier terapia con insulina, la lipodistrofia puede ocurrir en el lugar de la inyección y retrasar la absorción de insulina.

Las reacciones en el punto de inyección incluyen enrojecimiento, dolor, prurito, urticaria, hinchazón o inflamación.

Acta No. 09 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La rotación continua del sitio de inyección dentro de un área determinada puede ayudar a reducir o prevenir estas reacciones. La mayoría de las reacciones menores a las insulinas generalmente se resuelven en unos pocos días a unas pocas semanas.

Raras veces, la insulina puede ocasionar retención de sodio y edema, especialmente si se mejora un control metabólico previo deficiente, con un tratamiento insulínico intensificado.

- Población pediátrica

En general, el perfil de seguridad en niños y adolescentes (≤ 18 años) es similar al perfil de seguridad en adultos.

Las notificaciones de reacciones adversas recibidas en la postcomercialización incluyeron relativamente más frecuentemente reacciones en el lugar de inyección (dolor en el lugar de inyección, reacción en el lugar de inyección) y reacciones en la piel (rash, urticaria) en niños y adolescentes (≤ 18 años) que en adultos.

No se dispone de datos de seguridad en estudios clínicos en niños menores de 2 años.

Interacciones:

Un número de sustancias afectan el metabolismo de la glucosa y podría requerir un ajuste en la dosis de insulina y particularmente un monitoreo riguroso.

Las sustancias que pueden mejorar los efectos de la disminución de la glucosa en sangre y aumentar la susceptibilidad a la hipoglucemia se incluyen los agentes antidiabéticos orales, enzimas convertidoras de angiotensina (inhibidores de la ECA), fibratos de disopiramida, fluorxetina, inhibidores de la monoaminooxidasa (MAO), pentoxifilina, propoxifeno, salicilatos y Antibióticos de sulfonamida.

Las sustancias que pueden reducir los efectos de la disminución de la glucosa en sangre incluyen corticosteroides, danazol, diazóxido, diuréticos, glucagón, isoniazida, estrógenos y progestágenos, derivados de fenotiazina, somatropina, agentes simpaticomiméticos (por ejemplo, epinefrina (adrenalina), salbutamol, terbutalina), hormona tiroidea, medicamentos antipsicóticos atípicos (por ejemplo, clozapina y olanzapina) e inhibidores de la proteasa.

Acta No. 09 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Los beta bloqueadores, la clonidina, las sales de litio o el alcohol pueden potenciar o debilitar el efecto reductor de la glucosa en la sangre de la insulina. La pentamidina puede causar hipoglucemia, que a veces puede ir seguida de hiperglucemia.

Además, bajo la influencia de los medicamentos simpaticolíticos, como los beta bloqueadores de clonidina, guanidina y reserpina, los signos de contrarregulación adrenérgica pueden estar reducidos o ausentes.

Vía de administración: Subcutánea.

Dosificación y Grupo etario:

La insulina glargina es un análogo de la insulina humana que muestra un perfil de disminución de la glucosa relativamente constante durante horas que permiten la administración una vez al día. La potencia de la insulina glargina es aproximadamente la misma que la insulina humana.

Se recomienda para la administración subcutánea una vez al día y se puede administrar en cualquier momento durante el día. Sin embargo, una vez iniciado debe administrarse a la misma hora todos los días. Para pacientes que requieren cambio en la dosificación y el tiempo con Basalog®.

Basalog® no es recomendado para administración intravenosa. Si se administra la dosis subcutánea habitual por vía intravenosa puede provocar una hipoglucemia severa.

Los niveles de glucosa en sangre deseados, así como las dosis y el tiempo de otros medicamentos antidiabéticos deben determinarse individualmente. La monitorización de la glucosa en sangre se recomienda para todos los pacientes con diabetes.

La duración prolongada de la acción de Basalog® depende de la inyección en el espacio subcutáneo. En todas las insulinas, los sitios de inyección (abdomen, muslo o deltoides) deben rotarse de una inyección a otra.

En estudios clínicos publicados, no hubo diferencias relevantes en la absorción de insulina glargina después de la administración subcutánea abdominal, deltoidea o del muslo. Al igual que para todas las insulinas, la velocidad de absorción y por

Acta No. 09 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La salud
es de todos

Minsalud

consiguiente, el inicio y la duración de la acción, pueden verse afectadas por el ejercicio y otras variables.

Basalog® no es la insulina de elección para el tratamiento de la cetoacidosis diabética. El tratamiento de elección para este caso es una insulina de acción corta intravenosa.

Iniciación de la terapia Basalog®:

Dependiendo de la necesidad de insulina basal, debe utilizarse una cantidad adecuada de Basalog® como componente basal de insulina y los requisitos de insulina posprandial deben ser atendidos mediante el uso de insulina premeal de acción corta / acción rápida. Según la información publicada, la dosis inicial recomendada para pacientes diabéticos tipo 2 que no reciben insulina es de 10 UI una vez al día en promedio y posteriormente se ajusta según la necesidad del paciente a una dosis total diaria de 2 a 100 UI. Sin embargo, las dosis deben ser individualizadas por el prescriptor para un paciente en particular.

Uso pediátrico:

La insulina glargina se puede administrar a niños > 2 años de edad. La administración a niños menores de 2 años no ha sido estudiada.

Uso geriátrico:

En pacientes ancianos con diabetes, la dosis inicial, los incrementos de dosis y la dosis de mantenimiento se deben conservar para evitar reacciones de hipoglucemia. La hipoglucemia puede ser difícil de reconocer en los ancianos.

Cambio a Basalog®:

Si se cambia de un régimen de tratamiento con una insulina de acción intermedia o prolongada a un régimen con Basalog®, la cantidad y el tiempo de la insulina de acción corta o el análogo de insulina de acción rápida o la dosis de cualquier medicamento antidiabético oral puede necesitar ser ajustado.

Basado en los estudios clínicos publicados, se recomienda que:

Acta No. 09 de 2019 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- Si se está transfiriendo pacientes de la insulina NPH una vez al día a Basalog® una vez al día, se recomienda que la dosis inicial de insulina glargina debe ser la misma que la dosis de NPH que se suspende.
- Si se transfiere a los pacientes de insulina NPH dos veces al día a Basalog® una vez al día, la dosis inicial recomendada de Basalog® debe ser del 80% de la dosis total de NPH que va a ser descontinuada. Esta reducción de la dosis reducirá la probabilidad de hipoglucemia.

Se recomienda un programa de monitoreo metabólico cercano bajo supervisión médica durante la transferencia y las semanas iniciales posteriores. Es posible que sea necesario ajustar la cantidad y el tiempo de la insulina de acción corta o el análogo de la insulina de acción rápida. Esto es particularmente cierto para los pacientes con anticuerpos adquiridos contra la insulina humana que necesitan dosis altas de insulina y ocurre con todos los análogos de insulina. Ajuste de la dosis de insulina glargina y otras insulinas o antidiabéticos orales pueden requerirse drogas; por ejemplo, si los pacientes cronometran la dosis, el peso o los cambios en el estilo de vida, o si surgen otras circunstancias que aumentan la susceptibilidad a la hipoglucemia o hiperglucemia. Es posible que la dosis también deba ajustarse durante la enfermedad intercurrente.

Preparación y manejo:

Basalog debe inspeccionarse visualmente antes de la administración. Sólo debe ser usado si la solución es clara e incolora, sin partículas visibles.

Mezcla y dilución:

Basalog no debe diluirse ni mezclarse con ninguna otra insulina o solución.

Condición de venta:

Venta con fórmula médica

Uso Institucional

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

Acta No. 09 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La salud
es de todos

Minsalud

- Evaluación farmacológica
- Inserto del vial 10 mL/Cartucho 3 mL allegado mediante radicado No. 20191072393
- Inserto del pen prellenado x 3 mL allegado mediante radicado No. 20191072393

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

3.6.6 NIMENRIX®

Expediente : 20051113
Radicado : 20191071260
Fecha : 15/04/2019
Interesado : Pfizer S.A.S.

Composición:

Cada dosis (0,5 mL) contiene:

5 µg de Polisacárido de Neisseria meningitidis del serogrupo A*
5 µg de Polisacárido de Neisseria meningitidis del serogrupo C*
5 µg de Polisacárido de Neisseria meningitidis del serogrupo W-135*
5 µg de Polisacárido de Neisseria meningitidis del serogrupo Y*
*conjugado con toxoide tetánico como proteína portadora 44 µg

Forma farmacéutica: Polvo liofilizado

Indicaciones:

Inmunización activa para individuos desde las 6 semanas de edad contra las enfermedades meningocócicas invasivas causadas por los serogrupos A, C, W-135 e Y de Neisseria meningitidis.

Contraindicaciones:

No se debe administrar Nimenrix a sujetos con hipersensibilidad conocida a los principios activos o a cualquiera de los excipientes contenidos en la vacuna.

Acta No. 09 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Precauciones y advertencias:

Bajo ninguna circunstancia se debe administrar Nimenrix por vía intravascular, intradérmica o subcutánea.

Se considera una buena práctica clínica realizar, antes de la vacunación, una revisión de los antecedentes médicos (especialmente con respecto a las vacunas anteriores y la posible aparición de reacciones adversas) y un examen clínico.

Como con todas las vacunas inyectables, el tratamiento médico y las supervisiones adecuadas siempre deben estar disponibles en caso de que ocurra un evento anafiláctico poco común tras la administración de la vacuna.

Enfermedad Intercurrente

Al igual que con otras vacunas, la vacunación con Nimenrix se debe posponer en sujetos que sufran de enfermedad febril severa aguda. La presencia de una infección leve, tal como un resfriado, no debería provocar el aplazamiento de la vacunación.

Síncope

Se puede producir síncope (desmayo) después de cualquier vacunación, o incluso antes, como respuesta psicogénica a la inyección de la aguja. Es importante que los procedimientos estén establecidos para evitar lesiones producidas por los desmayos.

Trombocitopenia y Trastornos de la Coagulación

Al igual que con otras vacunas administradas por vía intramuscular, Nimenrix se debe administrar con precaución en los individuos con trombocitopenia o cualquier trastorno de coagulación, ya que se puede producir sangrado después de la administración intramuscular en estos sujetos.

Inmunodeficiencia

Es posible que no se produzca una respuesta inmune adecuada en pacientes que reciben tratamiento inmunosupresor o en pacientes con inmunodeficiencia.

No se ha evaluado la seguridad ni la inmunogenicidad en pacientes con mayor susceptibilidad de padecer una infección meningocócica debido a afecciones tales como deficiencias de complementos terminales y asplenia funcional o anatómica. Es posible que en estos individuos no se produzca una respuesta inmune adecuada.

Acta No. 09 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Protección contra la Enfermedad Meningocócica

Nimenrix solamente conferirá protección contra los serogrupos A, C, W-135 e Y de *Neisseria meningitidis*. La vacuna no protegerá contra otros grupos de *Neisseria meningitidis*.

Al igual que con cualquier vacuna, es posible que no se produzca una respuesta inmune protectora en todas las vacunas.

Respuesta Inmune en Niños Pequeños de 12 a 14 Meses

Un mes posterior a la dosis, los niños pequeños de 12 a 14 meses tuvieron respuestas de rSBA a los grupos A, C, W-135 e Y similares después de una dosis de Nimenrix o después de dos dosis de Nimenrix administradas con intervalos de dos meses.

Se asoció una dosis única a valores de ensayo bactericida en suero con complemento humano (hSBA) más bajos frente a los grupos W-135 e Y, en comparación con dos dosis administradas con intervalos de dos meses. Se observaron respuestas similares frente a los grupos A y C después de una o dos dosis (consulte “Efectos Farmacodinámicos”). Se desconoce la relevancia clínica de los hallazgos. Se puede considerar la administración de una segunda dosis después de un intervalo de 2 meses si se anticipa que un niño pequeño pueda estar en un riesgo particular de padecer la enfermedad meningocócica invasiva debido a la exposición a los grupos W-135 e Y. Respecto a la disminución de anticuerpos contra

MenA o MenC después de una primera dosis de Nimenrix en niños de 12 a 23 meses, consulte el apartado Persistencia de valores de anticuerpos bactericidas en suero.

Persistencia de Valores de Anticuerpos Bactericidas en Suero

Se ha evaluado la persistencia de los anticuerpos hasta por 5 años después de la vacunación. Los estudios de persistencia con Nimenrix han demostrado una disminución de los valores de anticuerpos bactericidas en suero contra MenA cuando se utiliza complemento humano en el ensayo (hSBA) (consulte “Efectos Farmacodinámicos”). Se desconoce la relevancia clínica de la disminución de los valores de anticuerpos de hSBA-MenA. Actualmente, existe información limitada disponible sobre la seguridad de una dosis de refuerzo. Sin embargo, se puede considerar la administración de una dosis de refuerzo si se anticipa que un individuo

Acta No. 09 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



pueda estar en un riesgo particular de exponerse a MenA y que haya recibido una dosis de Nimenrix hace aproximadamente más de un año.

Similar al comparador de MenC monovalente, se ha observado una disminución en los valores de anticuerpos con el paso del tiempo. Se desconoce la relevancia clínica de la disminución de los valores de anticuerpos. Se puede considerar una dosis de refuerzo en individuos vacunados cuando niños que permanezcan en un alto riesgo de exposición a la enfermedad meningocócica producida por los grupos A, C, W-135 e Y (consulte “Efectos Farmacodinámicos”).

Si bien Nimenrix contiene toxoide tetánico, esta vacuna no sustituye la inmunización contra el tétanos.

Reacciones adversas:

Datos de Ensayos Clínicos

El perfil de seguridad presentado a continuación se basa en dos conjuntos de datos:

- Un análisis combinado en más de 9000 sujetos a partir de 1 año de edad, que han recibido una vacuna con 1 dosis de Nimenrix en estudios clínicos,
- Datos de aproximadamente 1000 lactantes (de 6 semanas a 12 meses de edad) que se han primovacunado y recibido una vacuna de refuerzo con Nimenrix

En el grupo etario de 12 a 14 meses de edad que recibió 2 dosis de Nimenrix, con un intervalo de 2 meses, la primera y la segunda dosis se asociaron a una reactogenicidad local y sistémica similar.

Reacciones Adversas Localizadas

En todos los grupos etarios, se informaron reacciones adversas localizadas de dolor, enrojecimiento e inflamación en el lugar de la inyección con una frecuencia muy común después de la vacunación.

Reacciones Adversas Generalizadas

En los grupos de lactantes y niños pequeños, se informaron reacciones adversas generalizadas de somnolencia, fiebre, irritabilidad/molestias y pérdida del apetito con una frecuencia muy común después de la vacunación.

Acta No. 09 de 2019 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



El grupo etario de 2 a 5 años informó reacciones adversas generalizadas con una frecuencia que iba de común (irritabilidad, pérdida del apetito y fiebre) a muy común (somnolencia).

En los grupos etarios de 6 a 10, 11 a 17 y ≥ 18 años de edad, se informaron reacciones adversas generalizadas con una frecuencia que iba de común (síntomas gastrointestinales y fiebre) a muy común (dolor de cabeza y fatiga).

Las reacciones adversas informadas se enumeran de acuerdo con la siguiente frecuencia:

Muy común $\geq 1/10$

Común $\geq 1/100$ a $< 1/10$

Poco común $\geq 1/1000$ a $< 1/100$

Rara $\geq 1/10.000$ a $< 1/1000$

Muy rara $< 1/10.000$

Desconocida (no se pueden calcular a partir de los datos disponibles)

Trastornos del Metabolismo y de la Nutrición

Muy común: pérdida del apetito

Trastornos Psiquiátricos

Muy común: irritabilidad

Poco común: insomnio, llanto

Trastornos del Sistema Nervioso

Muy común: somnolencia, dolor de cabeza

Poco común: hipoestesia, mareos

Trastornos Gastrointestinales

Común: síntomas gastrointestinales (incluidos diarrea, vómitos y náuseas*)

Acta No. 09 de 2019 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La salud
es de todos

Minsalud

Trastornos de la Piel y del Tejido Subcutáneo

Poco común: prurito, erupción**

Trastornos Musculoesqueléticos y del Tejido Conectivo

Poco común: mialgia, dolor en las extremidades

Trastornos Generales y Alteraciones en el Lugar de la Administración

Muy común: fiebre, inflamación, dolor y enrojecimiento en el lugar de la inyección, fatiga

Común: hematoma en el lugar de la inyección*

Poco común: malestar general, reacción en el lugar de la inyección (incluidos induración, prurito, calor, anestesia)

Datos Posteriores a la Comercialización

Trastornos Generales y Alteraciones en el Lugar de la Administración

Desconocida: inflamación extensa de la extremidad en el lugar de la inyección, asociada frecuentemente a un eritema, que algunas veces involucra la articulación adyacente o la inflamación de toda la extremidad en la que se administró la vacuna.

Interacciones:

En lactantes, Nimenrix se puede administrar de forma concomitante con vacunas combinadas contra la difteria, el tétanos, la tos ferina acelular, la hepatitis B, antipoliomielíticas inactivadas y *Haemophilus influenzae* de tipo b, así como la vacuna antineumocócica conjugada 10-valente.

Desde 1 año de edad en adelante, Nimenrix se puede administrar de forma concomitante con cualquiera de las siguientes vacunas: vacunas contra la hepatitis A (HAV) y hepatitis B (HBV); vacuna contra sarampión, paperas y rubéola (MMR); vacuna contra sarampión, paperas, rubéola y varicela (MMRV); vacuna antineumocócica conjugada 10-valente o vacuna antigripal estacional no adyuvada.

Además, Nimenrix se puede administrar de forma concomitante con vacunas combinadas contra la difteria, el tétanos y la tos ferina acelular, incluida la

Acta No. 09 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



combinación de vacunas DTaP con hepatitis B, antipoliomielíticas inactivadas o Haemophilus influenzae de tipo b, tales como la vacuna DTaP-HBV-IPV/Hib y la vacuna antineumocócica conjugada 13-valente en el segundo año de vida.

Se evaluó la seguridad y la inmunogenicidad de Nimenrix cuando se administró de forma secuencial o se administró de forma simultánea con una vacuna DTaP-HBV-IPV/Hib en el segundo año de vida. La administración de Nimenrix un mes después de la vacuna DTaP-HBV-IPV/Hib tuvo como resultado Valores de la Media Geométrica (GMT) de MenA, MenC y MenW-135 más bajos, según se midió con el ensayo bactericida en suero con complemento de conejo (rSBA). Se desconoce la relevancia clínica de esta observación, ya que al menos un 99,4% de los sujetos (N=178) presentó valores de rSBA ≥ 8 por cada grupo (A, C, W-135 e Y). Cuando sea posible, se debe administrar de forma simultánea Nimenrix y una vacuna que contenga toxoide tetánico (TT), tal como la vacuna DTaP-HBV-IPV/Hib, o se debe administrar Nimenrix al menos un mes antes de la vacuna que contenga TT.

Un mes después de la administración de forma simultánea con una vacuna antineumocócica conjugada 10-valente en niños pequeños de 12 a 23 meses, se observaron Concentraciones más bajas de la Media Geométrica (GMC) de anticuerpos y GMT de anticuerpos del ensayo opsonofagocítico (OPA) en un serotipo neumocócico (18C conjugado con toxoide tetánico como proteína portadora). Se desconoce la relevancia clínica de esta observación. La administración de forma simultánea no tuvo efecto sobre los otros nueve serotipos neumocócicos.

Si Nimenrix se va a administrar al mismo tiempo que otra vacuna inyectable, las vacunas siempre se deben administrar en diferentes lugares de inyección.

Al igual que con otras vacunas, es posible que no se produzca una respuesta adecuada en pacientes que reciben tratamiento inmunosupresor.

Vía de administración: Intramuscular

Dosificación y Grupo etario:

Lactantes desde 6 a 12 Semanas de Edad

Serie Primaria de Dos Dosis

Acta No. 09 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La salud
es de todos

Minsalud

La serie de inmunización recomendada consta de 2 dosis (0,5 mL cada una) administradas con 2 meses de separación. Se deben administrar las dosis a los 2 y 4 meses de edad, seguidas por una dosis de refuerzo a los 12 meses de edad. La primera dosis se puede administrar a partir de las 6 semanas de edad.

Individuos desde los 12 Meses de Edad

Se debe administrar una dosis única de 0,5 mL.

Nimenrix se puede administrar como una dosis de refuerzo a individuos que hayan recibido anteriormente una vacuna primaria con Nimenrix u otra vacuna antimeningocócica de polisacáridos conjugada o simple.

En algunos individuos se puede considerar apropiada una segunda dosis de Nimenrix.

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 la evaluación farmacológica con el fin de continuar con el proceso de renovación de Registro Sanitarios para el producto de la referencia.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora aplaza la emisión de éste concepto por cuanto el interesado allego alcance mediante radicado 20191112101 del 13/06/2019.

Siendo las 16:00 del día 28 de Junio de 2019, 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

Acta No. 09 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La salud
es de todos

Minsalud

MANUEL JOSÉ MARTÍNEZ OROZCO
Miembro SEMNNIMB

MARIO FRANCISCO GUERRERO
Miembro SEMNNIMB

FABIO ANCIZAR ARISTIZABAL
Miembro SEMNNIMB

JOSE GILBERTO OROZCO DÍAZ
Miembro SEMNNIMB

KERVIS ASID RODRIGUEZ VILLANUEVA
Miembro SEMNNIMB

KENNY CRISTIAN DÍAZ BAYONA
Miembro SEMNNIMB

JOHANNA ANDREA GARCIA CORTES
Miembro SEMNNIMB

LINA MARIA CABANZO CASTRO
Miembro SEMNNIMB

MAYRA ALEJANDRA GÓMEZ LEAL
Miembro SEMNNIMB

MARISOL GARCIA HERNANDEZ
Miembro SEMNNIMB

GICEL KARINA LÓPEZ GONZÁLEZ
Secretaria SEMNNIMB

JUDITH DEL CARMEN MESTRE ARELLANO
Directora Técnica de Medicamentos y Productos Biológicos
Presidente SEMNNIMB

Acta No. 09 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018