



## COMISIÓN REVISORA

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

ACTA No. 11 DE 2018

SESIÓN EXTRAORDINARIA

22 DE AGOSTO DE 2018

#### 1. TEMAS A TRATAR

##### 3.2 MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS

3.2.1 MOLÉCULAS NUEVAS

3.2.2. MOLÉCULAS COMPETIDORAS

3.2.3 RENOVACIONES

3.2.6. NUEVA FORMA FARMACÉUTICA

3.3 CONSULTAS, DERECHOS DE PETICIÓN, AUDIENCIAS Y VARIOS

3.4 ACLARACIONES

#### DESARROLLO DEL ORDEN DEL DÍA

#### 1. VERIFICACIÓN DE QUÓRUM

Siendo las 7:30 horas se da inicio a la sesión extraordinaria 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 fuentes  
Mario Francisco Guerrero Pabón  
Fabio Ancizar Aristizábal Gutiérrez  
Jose Gilberto Orozco Díaz  
Kervis Asid Rodriguez Villanueva  
Kenny Cristian Díaz Bayona  
Claudia Yaneth Niño Cordero





Angélica Ginneth Fula Arguello  
Johanna Andrea Garcia Cortes  
Laura Angélica Pineda Velandia  
Rosana Ramirez Pedreros  
Mayra Alejandra Gómez Leal  
Francisco Javier Sierra Esteban

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

Gicel Karina López González

## 2. REVISIÓN DEL ACTA DE LA SESIÓN ANTERIOR

### 3.2.1. MOLÉCULAS NUEVAS

#### 3.2.1.1. OCREVUS ®

Expediente : 20115374  
Radicado : 20181117203  
Fecha : 13/06/2018  
Interesado : Productos Roche S.A  
Fabricante : Roche Diagnostics GmbH

Composición: Cada mL contiene 30 mg de Ocrelizumab

Forma farmacéutica: Concentrado para solución para infusión

Indicaciones:

Ocrevus está indicado para el tratamiento de pacientes con formas recidivantes de esclerosis múltiple (EMR) para suprimir las recaídas y la progresión de la enfermedad (actividad de la enfermedad clínica y subclínica).

Ocrevus está indicado para el tratamiento de pacientes con esclerosis múltiple progresiva primaria (EMPP) para retrasar la progresión de la enfermedad y reducir el deterioro de la velocidad de marcha.

Contraindicaciones:

Ocrevus está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida al ocrelizumab o a cualquiera de los excipientes.

Precauciones y advertencias:

Reacciones relacionadas con la infusión (RRI)





Ocrevus se asocia a RRI, que pueden estar relacionadas con la liberación de citocinas y de otros mediadores químicos.

Los síntomas de una RRI pueden presentarse en cualquier infusión, pero se han registrado más frecuentemente durante la primera. Las RRI pueden producirse en un plazo de 24 horas desde la infusión. Estas reacciones pueden manifestarse por prurito, exantema, urticaria, eritema, irritación de garganta, dolor bucofaringeo, disnea, edema faríngeo o laríngeo, sofocos, hipotensión, pirexia, fatiga, cefalea, mareos, náuseas y taquicardia (v. 2.6 Reacciones adversas). Se debe observar a los pacientes tratados con OCREVUS durante al menos 1 hora después de finalizar la infusión para detectar cualquier signo o síntoma de una RRI [3, 4, 5]. Los médicos deben advertir a los pacientes de que las RRI pueden producirse en un plazo de 24 horas desde la infusión.

También pueden producirse reacciones de hipersensibilidad (reacciones alérgicas agudas al fármaco). Las RRI pueden ser clínicamente indistinguibles de las reacciones de hipersensibilidad agudas (mediadas por IgE) de tipo 1.

Para obtener información sobre la premedicación para reducir la frecuencia y la gravedad de las RRI.

#### Manejo de las reacciones relacionadas con la infusión

En lo que respecta a los pacientes que sufran síntomas de RRI potencialmente mortales, graves o de leves a moderadas.

Si el paciente sufre síntomas pulmonares graves (por ejemplo: broncoespasmo, crisis asmática), se interrumpirá la infusión inmediata y permanentemente. Después de administrar tratamiento sintomático, se debe vigilar al paciente hasta que se hayan resuelto los síntomas pulmonares, ya que se puede producir un empeoramiento después de la mejoría inicial de los síntomas clínicos.

Durante las infusiones de Ocrevus puede producirse hipotensión arterial como síntoma de una reacción relacionada con la infusión. En consecuencia, se planteará la suspensión de la medicación antihipertensora en las 12 horas anteriores a la infusión y durante cada infusión de Ocrevus. No se ha estudiado a pacientes con antecedentes de insuficiencia cardíaca congestiva (clases III y IV de la escala de la New York Heart Association).

#### Reacciones de hipersensibilidad

No se han notificado reacciones de hipersensibilidad con Ocrevus en los ensayos clínicos comparativos [6].





Desde el punto de vista de los síntomas, puede ser difícil distinguir las reacciones de hipersensibilidad de las RRI. Durante cualquier infusión puede producirse una reacción de hipersensibilidad, aunque generalmente no se presentan en la primera. En infusiones posteriores, si aparecen síntomas más graves que los anteriores o surgen nuevos síntomas graves, se debe considerar cuanto antes una posible reacción de hipersensibilidad. Si se sospecha una reacción de hipersensibilidad durante una infusión, se detendrá la infusión inmediata y permanentemente. Los pacientes con hipersensibilidad conocida al ocrelizumab mediada por IgE no deben ser tratados.

### Infecciones

En pacientes con una infección activa se debe retrasar la administración de Ocrevus hasta que se haya resuelto la infección.

### Leucoencefalopatía multifocal progresiva (LEMP)

No se han identificado casos de leucoencefalopatía multifocal progresiva (LEMP) en ensayos clínicos con Ocrevus. Se han observado casos de infección por el virus de John Cunningham (virus JC), que dio lugar a una LEMP en pacientes tratados con anticuerpos anti-CD20 y otras terapias de la esclerosis múltiple y se asoció a factores de riesgo (por ejemplo: población de pacientes, politerapia con inmunosupresores). Sin embargo, no puede descartarse el riesgo de LEMP. Se debe vigilar a los pacientes para detectar signos y síntomas iniciales de LEMP —que pueden incluir cualquier signo o síntoma neurológico de nueva aparición, o el empeoramiento de los ya existentes—, dado que pueden ser similares a los de una recaída de la esclerosis múltiple.

Se considerará la evaluación de la LEMP, que incluye la resonancia magnética nuclear (RMN), preferiblemente con contraste (en comparación con la RMN previa al tratamiento), la realización de análisis del líquido cefalorraquídeo (LCR) para confirmar la presencia de ADN del virus JC y evaluaciones neurológicas repetidas.

Se suspenderá la administración de Ocrevus si se sospecha una LEMP; de confirmarse, se retirará definitivamente el tratamiento.

### Reactivación de la hepatitis B

No se notificaron casos de reactivación del virus de la hepatitis B (VHB) en pacientes con esclerosis múltiple tratados con Ocrevus. En pacientes tratados con anticuerpos anti-CD20 se han notificado casos de reactivación del VHB, que en ocasiones provocó una hepatitis fulminante, insuficiencia hepática y la muerte.

Antes de iniciar el tratamiento con Ocrevus se deben realizar pruebas de detección del VHB a todos los pacientes, según las pautas locales. No se debe tratar con





Ocrevus a los pacientes con infección activa por el VHB (es decir, una infección activa confirmada por los resultados positivos en las pruebas de detección del antígeno de superficie del virus de la hepatitis B [HBsAg] y de los anticuerpos anti-HB. Los pacientes con resultados positivos en las pruebas serológicas (es decir, negativos para el HBsAg [HBsAg-] y positivos para el anticuerpo contra el antígeno nuclear del VHB [HBcAb+]); los portadores del VHB [HBsAg+] deben consultar a expertos en hepatopatías antes de iniciar el tratamiento, y se los debe controlar y tratar conforme a las pautas médicas locales para prevenir la reactivación de la hepatitis B.

Tratamiento con inmunodepresores antes, durante y después del tratamiento con Ocrevus.

Cuando se instaure el tratamiento con Ocrevus después de una terapia inmunosupresora o se instaure dicha terapia después de administrar Ocrevus, hay que considerar la posibilidad de que los efectos farmacodinámicos se superpongan. Se debe actuar con cautela al prescribir Ocrevus, teniendo en cuenta la farmacodinámica de otros fármacos modificadores de la esclerosis múltiple. No se ha estudiado el uso de Ocrevus en combinación con otros fármacos modificadores de la esclerosis múltiple.

#### Vacunaciones

No se ha estudiado la seguridad de la inmunización con vacunas con virus vivos o atenuados después del tratamiento con Ocrevus; no se recomienda administrar vacunas de microorganismos vivos o atenuados durante el tratamiento ni hasta constatar la repleción de los linfocitos B.

Después del tratamiento con Ocrevus durante 2 años, las proporciones de pacientes con títulos positivos de anticuerpos contra *S. pneumoniae*, el virus de la parotiditis, de la rubéola y la varicela fueron generalmente similares a las proporciones iniciales.

No se dispone de datos sobre el efecto de la vacunación en pacientes que reciben OCREVUS. Los médicos deben revisar el estado de vacunación de los pacientes antes de considerarlos para el tratamiento con Ocrevus. En el caso de los pacientes que necesiten alguna vacunación, es preciso que hayan acabado las vacunaciones al menos 6 semanas antes de comenzar el tratamiento con abuso y dependencia del fármaco

#### Reacciones adversas:

##### Ensayos clínicos

La seguridad de Ocrevus se ha evaluado en 1311 pacientes en estudios clínicos de la esclerosis múltiple: 825 pacientes en ensayos clínicos comparativos con tratamiento activo (esclerosis múltiple recidivante [EMR]) y 486 pacientes en un estudio





comparativo con placebo (esclerosis múltiple progresiva primaria [EMPP]). La tabla 2 resume las reacciones adversas que se han notificado en asociación con el uso de Ocrevus en ensayos clínicos. Las reacciones adversas notificadas con más frecuencia fueron las RRI y las infecciones respiratorias.

#### Formas recidivantes de la esclerosis múltiple

Las reacciones adversas descritas en este apartado se identificaron basándose en datos de dos estudios comparativos con tratamiento activo idénticos (WA21092 y WA21093) que se realizaron para evaluar la eficacia y la seguridad de Ocrevus en adultos con EMR. En ambos estudios, los pacientes recibieron Ocrevus en dosis de 600 mg (n = 825), cada 6 meses (la primera dosis se administró en 2 infusiones i.v. de 300 mg, con 2 semanas de diferencia, y todas las dosis posteriores en una infusión única de 600 mg), o interferón (IFN) β-1a en dosis de 44 µg (n = 826) por vía subcutánea (s.c.) 3 veces por semana. El periodo comparativo del estudio duró 96 semanas (4 dosis de Ocrevus).

#### Esclerosis múltiple progresiva primaria

Las reacciones adversas descritas en este apartado se identificaron basándose en datos de un estudio comparativo con placebo (WA25046) que se realizó para evaluar la eficacia y la seguridad de Ocrevus en adultos con EMPP. Se administró a los pacientes Ocrevus en dosis de 600 mg (n = 486) o placebo (n = 239) cada 6 meses (la dosis se administró en 2 infusiones de 300 mg, con 2 semanas de diferencia, durante todo el estudio).

Se utilizaron las siguientes categorías de frecuencia: muy frecuente ( $\geq 1/10$ ), frecuente ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ), poco frecuente ( $\geq 1/1000$  a  $< 1/100$ ), rara ( $\geq 1/10\ 000$  a  $< 1/1000$ ), muy rara ( $< 1/10\ 000$ ). Las reacciones adversas se presentan por orden decreciente de frecuencia.

Tabla 2 Resumen de las reacciones adversas asociadas a OCREVUS (en pacientes con EMR o EMPP) con una incidencia  $\geq 2\%$  y superior que la registrada con el fármaco de comparación 1.



Reacción adversa (MedDRA)	EMR WA21092 y WA21093 agrupados		EMPP WA25046 <sup>2</sup>		Categoría de frecuencia (OCREVUS)
	OCREVUS n = 825	Interferón β-1a n = 826	OCREVUS n = 486	Placebo n = 239	
<b>Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos</b>					
Reacciones relacionadas con la infusión <sup>4</sup>	283 (34,3 %)	82 (9,9 %)	195 (40,1 %)	61 (25,5 %)	Muy frecuente
<b>Infecciones e infestaciones</b>					
Infección respiratoria de vías altas	125 (15,2 %)	88 (10,7 %)	59 (12,1 %)	14 (5,9 %)	Muy frecuente
Rinofaringitis	123 (14,9 %)	84 (10,2 %)	117 (24,1 %)	67 (28,0 %)	Muy frecuente
Sinusitis	46 (5,6 %)	45 (5,4 %)	19 (3,9 %)	7 (2,9 %)	Frecuente
Bronquitis	42 (5,1 %)	29 (3,5 %)	31 (6,4 %)	15 (6,3 %)	Frecuente
Gripe	38 (4,6 %)	39 (4,7 %)	57 (11,7 %)	20 (8,4 %)	Muy frecuente
Herpes bucal	25 (3,0 %)	18 (2,2 %)	13 (2,7 %)	2 (0,8 %)	Frecuente
Infección respiratoria	19 (2,3 %)	17 (2,1 %)	11 (2,3 %)	2 (0,8 %)	Frecuente
Infección vírica	18 (2,2 %)	23 (2,8 %)	15 (3,1 %)	4 (1,7 %)	Frecuente
Herpes zóster	17 (2,1 %)	8 (1,0 %)	8 (1,6 %)	4 (1,7 %)	Frecuente
Conjuntivitis	9 (1,1 %)	5 (0,6 %)	10 (2,1 %)	1 (0,4 %)	Frecuente
Celulitis	7 (0,8 %)	5 (0,6 %)	11 (2,3 %)	1 (0,4 %)	Frecuente
<b>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</b>					
Tos	25 (3,0 %)	12 (1,5 %)	34 (7,0 %)	8 (3,3 %)	Frecuente
Catarro	0	0	10 (2,1 %)	2 (0,8 %)	Frecuente

1 Interferón β-1a, 44 µg s.c. o placebo.

2 Los pacientes con EMPP fueron aleatorizados en una proporción 2:1 (OCREVUS:placebo).

3 Los síntomas notificados como RRI en un plazo de 24 horas desde la infusión se describen a continuación como «reacciones relacionadas con la infusión».

#### Reacciones relacionadas con la infusión

En los ensayos en pacientes con EMR y EMPP, los síntomas asociados a las RRI fueron, entre otros, los siguientes: prurito, exantema, urticaria, eritema, sofocos, hipotensión, pirexia, fatiga, cefalea, mareos, irritación de garganta, dolor bucofaríngeo, disnea, edema faríngeo o laríngeo, náuseas y taquicardia. En los ensayos clínicos comparativos no se produjeron RRI mortales.

En los ensayos clínicos comparativos con tratamiento activo (EMR), las RRI fueron el evento adverso más frecuente en los pacientes tratados con OCREVUS en dosis de 600 mg, con una incidencia global del 34,3 %, en comparación con una incidencia del



9,9 % en el grupo de tratamiento con el interferón  $\beta$ -1a (infusión de placebo). La incidencia más elevada de RRI se registró en la infusión 1 de la dosis 1 (27,5 %) y disminuyó con el transcurso del tiempo, hasta <10 % con la dosis 4 [6, 31]. La mayoría de las RRI en ambos grupos de tratamiento fueron de leves a moderadas.

En el ensayo clínico comparativo con placebo (EMPP), la mayor incidencia de RRI se registró en la infusión 1 de la dosis 1 (27,4 %) y disminuyó en las dosis posteriores, hasta <10 % con la dosis 4. En cada grupo, la proporción de pacientes que presentaron RRI con la primera infusión de cada dosis fue mayor que con la segunda infusión de dicha dosis [6]. La mayoría de las RRI fueron de leves a moderadas.

### Infección

No se observó un aumento de las infecciones graves asociado al tratamiento con Ocrevus (en los pacientes con EMR, la tasa de infecciones graves fue inferior que con el interferón  $\beta$ -1a, y en los pacientes con EMPP la tasa fue similar a la del placebo).

En los ensayos clínicos comparativos con tratamiento activo (EMR) y comparativos con placebo (EMPP), las infecciones respiratorias y las infecciones herpéticas (ambas predominantemente de leves a moderadas) se notificaron con mayor frecuencia en el grupo de tratamiento con Ocrevus.

### Infecciones respiratorias

La proporción de infecciones respiratorias fue mayor en los pacientes tratados con Ocrevus que en los que recibieron interferón y placebo. Las infecciones fueron predominantemente de leves o moderadas y consistieron en la mayoría de los casos en infecciones respiratorias de vías altas (incluida la rinofaringitis) y bronquitis.

Herpes: En ensayos clínicos comparativos con tratamiento activo (EMR), las infecciones herpéticas se notificaron más frecuentemente en los pacientes tratados con Ocrevus que en los tratados con interferón  $\beta$ -1a: herpes zóster (2,1 % frente al 1,0 %), herpes simple (0,7 % frente al 0,1 %) y herpes bucal (3,0 % frente al 2,2 %), herpes genital (0,1 % frente al 0 %), infección por el virus del herpes (0,1 % frente al 0 %). Las infecciones fueron predominantemente de leves a moderadas en cuanto a la intensidad, y los pacientes se recuperaron con el tratamiento habitual. No se notificó ningún caso de herpes diseminado.

En el ensayo clínico comparativo con placebo (EMPP), se observó una mayor proporción de pacientes con herpes bucal (2,7 % frente al 0,8 %) en el grupo de tratamiento con Ocrevus.

Infecciones graves registradas en ensayos clínicos en pacientes con afecciones autoinmunitarias distintas de la esclerosis múltiple.





El uso de Ocrevus en combinación con medicamentos inmunosupresores administrados concomitantemente (por ejemplo: tratamiento prolongado con esteroides, fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad [FAME] tanto biológicos como no biológicos, micofenolato mofetilo, ciclofosfamida, azatioprina) se ha estudiado en otras afecciones autoinmunitarias.

La mayoría de los datos disponibles proceden de estudios realizados en pacientes con artritis reumatoide (AR), donde se observó un desequilibrio en cuanto a las infecciones graves (neumonía atípica y neumonía por *Pneumocystis jirovecii*, neumonía por el virus de la varicela, tuberculosis e histoplasmosis, entre otras) en el grupo tratado con OCREVUS más un inmunosupresor. En raras ocasiones, algunas de estas infecciones fueron mortales. Se notificaron infecciones graves con mayor frecuencia en el grupo que recibió el inmunosupresor y ocrelizumab en dosis de 1000 mg que en el grupo tratado con el inmunosupresor y ocrelizumab en dosis de 400 mg o que en el grupo que recibió el inmunosupresor y placebo.

Los factores de riesgo de padecer infecciones graves en estos estudios fueron otras afecciones concomitantes, el uso prolongado de inmunosupresores o esteroides y el hecho de ser un paciente procedente de Asia.

#### Alteraciones analíticas

**Inmunoglobulinas:** El tratamiento con Ocrevus redujo las inmunoglobulinas totales durante el periodo comparativo de los estudios; dicha disminución se debió principalmente a la reducción de las IgM, sin que hubiera una asociación aparente con las infecciones graves.

En los estudios comparativos con tratamiento activo (EMR), la proporción de pacientes que al inicio del estudio tenían cifras de IgG, IgA e IgM por debajo del límite inferior de la normalidad (LIN) en el grupo de tratamiento con Ocrevus fue del 0,5 %, 1,5 % y 0,1 % respectivamente. Después del tratamiento, la proporción de pacientes tratados con OCREVUS con valores de IgG, IgA e IgM por debajo del LIN en la semana 96 fue del 1,5 %, 2,4 % y 16,5 % respectivamente.

En el estudio comparativo con placebo (EMPP), la proporción de pacientes que, al inicio del estudio, tenían cifras de IgG, IgA e IgM por debajo del LIN en el grupo de tratamiento con Ocrevus fue del 0,0 %, 0,2 % y 0,2 % respectivamente. Después del tratamiento, la proporción de pacientes tratados con Ocrevus con valores de IgG, IgA e IgM por debajo del LIN en la semana 120 fue del 1,1 %, 0,5 % y 15,5 % respectivamente.





Neutrófilos: En el periodo de tratamiento comparativo con tratamiento activo (EMR), se observó una cifra baja de neutrófilos en el 14,7 % de los pacientes tratados con Ocrevus, en comparación con el 40,9 % de los pacientes tratados con interferón  $\beta$ -1a. En el ensayo clínico comparativo con placebo (EMPP), la proporción de pacientes que presentaban una cifra de neutrófilos baja fue ligeramente mayor con Ocrevus (12,9 %) que con el placebo (10,0 %) [13, 31].

La mayoría de los casos de disminución de los neutrófilos fueron pasajeros (sólo se observó en una ocasión en un paciente dado tratado con Ocrevus) y, en cuanto a la intensidad, fueron de grado 1 o 2.

En general, cerca del 1 % de los pacientes del grupo de Ocrevus tenían una neutropenia de grado 3 o 4, que no se asoció temporalmente con ninguna infección.

#### Interacciones:

Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción

No se han realizado estudios formales de interacciones farmacológicas, pues no se espera que se produzcan interacciones farmacológicas relacionadas con el CYP o con otras enzimas metabolizadoras o transportadores.

Vía de administración: Infusión intravenosa

#### Dosificación y Grupo etario:

Posología y forma de administración

Información general

Premedicación para las reacciones relacionadas con la infusión. Se debe premedicar a los pacientes con 100 mg de metilprednisolona i.v. (o su equivalente) aproximadamente 30 minutos antes de cada infusión de Ocrevus, con el propósito de reducir la frecuencia y la gravedad de las reacciones relacionadas con la infusión (RRI)

Se recomienda administrar premedicación adicional con un antihistamínico (por ejemplo: difenhidramina) aproximadamente 30-60 minutos antes de cada infusión de Ocrevus para reducir más la frecuencia y la gravedad de las RRI. También puede considerarse la adición de un antipirético (por ejemplo: paracetamol).

Administración de Ocrevus: Ocrevus se administra en infusión i.v. a través de una vía exclusiva, bajo la estrecha vigilancia de un profesional sanitario experimentado con acceso al soporte médico apropiado para tratar reacciones graves, como las RRI graves. Las infusiones de Ocrevus no deben administrarse en inyección i.v. lenta o rápida [3, 4, 5]. Se utilizará solución de cloruro de sodio al 0,9 % como vehículo de la infusión. Cuando una infusión i.v. no pueda completarse el mismo día, el líquido restante en la bolsa de infusión debe desecharse.





Se debe observar al paciente durante al menos 1 hora después de finalizar la dosis inicial: Ocrevus se administra mediante infusión i.v. en dosis de 600 mg cada 6 meses.

La dosis inicial de 600 mg se administra en 2 infusiones i.v. separadas: primero una infusión de 300 mg, seguida, 2 semanas después, por la segunda infusión de 300 mg. Dosis posteriores: Las dosis posteriores de Ocrevus se administran en una infusión i.v. única de 600 mg cada 6 meses (v. tabla 1).

Entre cada dosis de Ocrevus y la siguiente se debe mantener un intervalo mínimo de 5 meses [3, 4, 5].

Tabla 1 Dosis y pauta posológica de Ocrevus

		Cantidad de OCREVUS que debe administrarse*	Instrucciones para la infusión
<b>Dosis inicial (600 mg)</b> dividida en 2 infusiones	Infusión 1	300 mg en 250 ml	<ul style="list-style-type: none"> <li>Se inicia la infusión a una velocidad de 30 ml/h.</li> <li>Luego puede aumentarse la velocidad a razón de 30 ml/h cada 30 minutos, hasta un máximo de 180 ml/h.</li> <li>Cada infusión debe tener una duración de aproximadamente 2,5 h.</li> </ul>
	Infusión 2 (2 semanas después)	300 mg en 250 ml	
<b>Dosis posteriores** (600 mg)</b> una vez cada 6 meses	Infusión única	600 mg en 500 ml	<ul style="list-style-type: none"> <li>Se inicia la infusión a una velocidad de 40 ml/h.</li> <li>Luego puede aumentarse la velocidad a razón de 40 ml/h cada 30 minutos, hasta un máximo de 200 ml/h.</li> <li>Cada infusión debe tener una duración de aproximadamente 3,5 h.</li> </ul>

\* Las soluciones de Ocrevus para infusión i.v. se preparan mediante dilución del producto farmacéutico en una bolsa de infusión que contenga cloruro de sodio al 0,9 %, hasta alcanzar una concentración final del fármaco de aproximadamente 1,2 mg/ml.

\*\* La primera infusión única debe administrarse 6 meses después de la infusión 1 de la dosis inicial.

#### Dosis diferidas u omitidas

Si se omite una infusión prevista de Ocrevus, se administrará cuanto antes, sin esperar hasta la siguiente dosis prevista. El intervalo de tratamiento de Ocrevus debe mantenerse entre las dosis.

#### Ajustes de la infusión durante el tratamiento

No se recomienda reducir la dosis de Ocrevus.





En caso de RRI durante cualquier infusión, véanse los ajustes siguientes. En el apartado 2.4.1 Advertencias y precauciones generales - Reacciones relacionadas con la infusión, se presenta más información sobre las RRI.

#### Reacciones relacionadas con la infusión potencialmente mortales

Se suspenderá de inmediato la administración de Ocrevus si durante una infusión aparecen signos de una RRI potencialmente mortal o incapacitante, como una reacción de hipersensibilidad aguda o un síndrome de dificultad respiratoria aguda. El paciente debe recibir el tratamiento de soporte pertinente. En estos pacientes se retirará permanentemente Ocrevus.

#### Reacciones graves relacionadas con la infusión

Si el paciente sufre una reacción grave relacionada con la infusión o un complejo de sofocos, fiebre y dolor de garganta, se interrumpirá de inmediato la infusión y se administrará tratamiento sintomático. La infusión se reanudará únicamente cuando se hayan resuelto todos los síntomas. Al reanudar la infusión, la velocidad inicial debe ser la mitad de la velocidad de infusión que se estaba utilizando cuando comenzó la reacción.

#### Reacciones relacionadas con la infusión de leves a moderadas

Si el paciente sufre una reacción relacionada con la infusión de leve a moderada (por ejemplo, cefalea), la velocidad de infusión debe reducirse a la mitad de la velocidad que se estaba utilizando al comenzar el evento. Esta velocidad reducida debe mantenerse durante 30 minutos como mínimo. Si se tolera, la velocidad de infusión puede aumentarse después conforme a la pauta de infusión inicial del paciente.

En el apartado 2.4.1 Advertencias y precauciones generales - Reacciones relacionadas con la infusión, se presenta una descripción completa de los síntomas asociados a las RRI.

#### Pautas posológicas especiales

##### Pacientes pediátricos

No se han estudiado la seguridad ni la eficacia de Ocrevus en niños y adolescentes (<18 años).

##### Pacientes geriátricos

No se han estudiado la seguridad ni la eficacia de Ocrevus en pacientes ≥65 años.

#### Insuficiencia renal

No se han estudiado formalmente la seguridad ni la eficacia de Ocrevus en pacientes con insuficiencia renal. No se espera que sea necesario modificar la dosis en los pacientes con insuficiencia renal.





Insuficiencia hepática

No se han estudiado formalmente la seguridad ni la eficacia de OCREVUS en pacientes con insuficiencia hepática. No se espera que sea necesario modificar la dosis en los 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 para el producto de la referencia.

- Evaluación farmacológica
- Declaración de nueva entidad química, con protección de datos bajo el decreto 2085 de 2002.
- Inseto Versión Julio DE 2016- CDS 2.0
- Información para prescribir Versión Julio DE 2016- CDS 2.0

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

**Composición:** Cada mL contiene 30 mg de Ocrelizumab

**Forma farmacéutica:** Concentrado para solución para infusión

**Indicaciones:**

Ocrevus está indicado para el tratamiento de pacientes con formas recidivantes de esclerosis múltiple (EMR) para suprimir las recaídas y la progresión de la enfermedad (actividad de la enfermedad clínica y subclínica).

Ocrevus está indicado para el tratamiento de pacientes con esclerosis múltiple progresiva primaria (EMPP) para retrasar la progresión de la enfermedad y reducir el deterioro de la velocidad de marcha.

**Contraindicaciones:**

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

**Pacientes en un estado inmunocomprometido grave**

**Precauciones y advertencias:**

**Incremento de la malignidad en neoplasias activas conocidas**





## Reacciones relacionadas con la infusión (RRI)

Ocrevus se asocia a RRI, que pueden estar relacionadas con la liberación de citocinas y de otros mediadores químicos.

Los síntomas de una RRI pueden presentarse en cualquier infusión, pero se han registrado más frecuentemente durante la primera. Las RRI pueden producirse en un plazo de 24 horas desde la infusión. Estas reacciones pueden manifestarse por prurito, exantema, urticaria, eritema, irritación de garganta, dolor bucofaríngeo, disnea, edema faríngeo o laríngeo, sofocos, hipotensión, pirexia, fatiga, cefalea, mareos, náuseas y taquicardia (v. 2.6 Reacciones adversas). Se debe observar a los pacientes tratados con OCREVUS durante al menos 1 hora después de finalizar la infusión para detectar cualquier signo o síntoma de una RRI [3, 4, 5]. Los médicos deben advertir a los pacientes de que las RRI pueden producirse en un plazo de 24 horas desde la infusión.

También pueden producirse reacciones de hipersensibilidad (reacciones alérgicas agudas al fármaco). Las RRI pueden ser clínicamente indistinguibles de las reacciones de hipersensibilidad agudas (mediadas por IgE) de tipo 1.

Para obtener información sobre la premedicación para reducir la frecuencia y la gravedad de las RRI.

## Manejo de las reacciones relacionadas con la infusión

En lo que respecta a los pacientes que sufran síntomas de RRI potencialmente mortales, graves o de leves a moderadas.

Si el paciente sufre síntomas pulmonares graves (por ejemplo: broncoespasmo, crisis asmática), se interrumpirá la infusión inmediata y permanentemente. Después de administrar tratamiento sintomático, se debe vigilar al paciente hasta que se hayan resuelto los síntomas pulmonares, ya que se puede producir un empeoramiento después de la mejoría inicial de los síntomas clínicos.

Durante las infusiones de Ocrevus puede producirse hipotensión arterial como síntoma de una reacción relacionada con la infusión. En consecuencia, se planteará la suspensión de la medicación antihipertensora en las 12 horas anteriores a la infusión y durante cada infusión de Ocrevus. No se ha estudiado a pacientes con antecedentes de insuficiencia cardíaca congestiva (clases III y IV de la escala de la New York Heart Association).

## Reacciones de hipersensibilidad





No se han notificado reacciones de hipersensibilidad con Ocrevus en los ensayos clínicos comparativos [6].

Desde el punto de vista de los síntomas, puede ser difícil distinguir las reacciones de hipersensibilidad de las RRI. Durante cualquier infusión puede producirse una reacción de hipersensibilidad, aunque generalmente no se presentan en la primera. En infusiones posteriores, si aparecen síntomas más graves que los anteriores o surgen nuevos síntomas graves, se debe considerar cuanto antes una posible reacción de hipersensibilidad. Si se sospecha una reacción de hipersensibilidad durante una infusión, se detendrá la infusión inmediata y permanentemente. Los pacientes con hipersensibilidad conocida al ocrelizumab mediada por IgE no deben ser tratados.

### Infecciones

En pacientes con una infección activa se debe retrasar la administración de Ocrevus hasta que se haya resuelto la infección.

### Leucoencefalopatía multifocal progresiva (LEMP)

No se han identificado casos de leucoencefalopatía multifocal progresiva (LEMP) en ensayos clínicos con Ocrevus. Se han observado casos de infección por el virus de John Cunningham (virus JC), que dio lugar a una LEMP en pacientes tratados con anticuerpos anti-CD20 y otras terapias de la esclerosis múltiple y se asoció a factores de riesgo (por ejemplo: población de pacientes, politerapia con inmunosupresores). Sin embargo, no puede descartarse el riesgo de LEMP. Se debe vigilar a los pacientes para detectar signos y síntomas iniciales de LEMP —que pueden incluir cualquier signo o síntoma neurológico de nueva aparición, o el empeoramiento de los ya existentes—, dado que pueden ser similares a los de una recaída de la esclerosis múltiple.

Se considerará la evaluación de la LEMP, que incluye la resonancia magnética nuclear (RMN), preferiblemente con contraste (en comparación con la RMN previa al tratamiento), la realización de análisis del líquido cefalorraquídeo (LCR) para confirmar la presencia de ADN del virus JC y evaluaciones neurológicas repetidas.

Se suspenderá la administración de Ocrevus si se sospecha una LEMP; de confirmarse, se retirará definitivamente el tratamiento.

### Reactivación de la hepatitis B

No se notificaron casos de reactivación del virus de la hepatitis B (VHB) en pacientes con esclerosis múltiple tratados con Ocrevus. En pacientes tratados con anticuerpos anti-CD20 se han notificado casos de reactivación del VHB, que





en ocasiones provocó una hepatitis fulminante, insuficiencia hepática y la muerte.

Antes de iniciar el tratamiento con Ocrevus se deben realizar pruebas de detección del VHB a todos los pacientes, según las pautas locales. No se debe tratar con Ocrevus a los pacientes con infección activa por el VHB (es decir, una infección activa confirmada por los resultados positivos en las pruebas de detección del antígeno de superficie del virus de la hepatitis B [HBsAg] y de los anticuerpos anti-HB. Los pacientes con resultados positivos en las pruebas serológicas (es decir, negativos para el HBsAg [HBsAg-] y positivos para el anticuerpo contra el antígeno nuclear del VHB [HBcAb+]); los portadores del VHB [HBsAg+] deben consultar a expertos en hepatopatías antes de iniciar el tratamiento, y se los debe controlar y tratar conforme a las pautas médicas locales para prevenir la reactivación de la hepatitis B.

Tratamiento con inmunodepresores antes, durante y después del tratamiento con Ocrevus.

Cuando se instaure el tratamiento con Ocrevus después de una terapia inmunosupresora o se instaure dicha terapia después de administrar Ocrevus, hay que considerar la posibilidad de que los efectos farmacodinámicos se superpongan. Se debe actuar con cautela al prescribir Ocrevus, teniendo en cuenta la farmacodinámica de otros fármacos modificadores de la esclerosis múltiple. No se ha estudiado el uso de Ocrevus en combinación con otros fármacos modificadores de la esclerosis múltiple.

### Vacunaciones

No se ha estudiado la seguridad de la inmunización con vacunas con virus vivos o atenuados después del tratamiento con Ocrevus; no se recomienda administrar vacunas de microorganismos vivos o atenuados durante el tratamiento ni hasta constatar la repleción de los linfocitos B.

Después del tratamiento con Ocrevus durante 2 años, las proporciones de pacientes con títulos positivos de anticuerpos contra *S. pneumoniae*, el virus de la parotiditis, de la rubéola y la varicela fueron generalmente similares a las proporciones iniciales.

No se dispone de datos sobre el efecto de la vacunación en pacientes que reciben OCREVUS. Los médicos deben revisar el estado de vacunación de los pacientes antes de considerarlos para el tratamiento con Ocrevus. En el caso de los pacientes que necesiten alguna vacunación, es preciso que hayan acabado





las vacunaciones al menos 6 semanas antes de comenzar el tratamiento con abuso y dependencia del fármaco

**Reacciones adversas:**

**Ensayos clínicos**

La seguridad de Ocrevus se ha evaluado en 1311 pacientes en estudios clínicos de la esclerosis múltiple: 825 pacientes en ensayos clínicos comparativos con tratamiento activo (esclerosis múltiple recidivante [EMR]) y 486 pacientes en un estudio comparativo con placebo (esclerosis múltiple progresiva primaria [EMPP]). La tabla 2 resume las reacciones adversas que se han notificado en asociación con el uso de Ocrevus en ensayos clínicos. Las reacciones adversas notificadas con más frecuencia fueron las RRI y las infecciones respiratorias.

**Formas recidivantes de la esclerosis múltiple**

Las reacciones adversas descritas en este apartado se identificaron basándose en datos de dos estudios comparativos con tratamiento activo idénticos (WA21092 y WA21093) que se realizaron para evaluar la eficacia y la seguridad de Ocrevus en adultos con EMR. En ambos estudios, los pacientes recibieron Ocrevus en dosis de 600 mg (n = 825), cada 6 meses (la primera dosis se administró en 2 infusiones i.v. de 300 mg, con 2 semanas de diferencia, y todas las dosis posteriores en una infusión única de 600 mg), o interferón (IFN) β-1a en dosis de 44 µg (n = 826) por vía subcutánea (s.c.) 3 veces por semana. El periodo comparativo del estudio duró 96 semanas (4 dosis de Ocrevus).

**Esclerosis múltiple progresiva primaria**

Las reacciones adversas descritas en este apartado se identificaron basándose en datos de un estudio comparativo con placebo (WA25046) que se realizó para evaluar la eficacia y la seguridad de Ocrevus en adultos con EMPP. Se administró a los pacientes Ocrevus en dosis de 600 mg (n = 486) o placebo (n = 239) cada 6 meses (la dosis se administró en 2 infusiones de 300 mg, con 2 semanas de diferencia, durante todo el estudio).

Se utilizaron las siguientes categorías de frecuencia: muy frecuente (≥1/10), frecuente (≥1/100 a <1/10), poco frecuente (≥1/1000 a <1/100), rara (≥1/10 000 a <1/1000), muy rara (<1/10 000). Las reacciones adversas se presentan por orden decreciente de frecuencia.

**Tabla 2 Resumen de las reacciones adversas asociadas a OCREVUS (en pacientes con EMR o EMPP) con una incidencia ≥2 % y superior que la registrada con el fármaco de comparación 1.**





Reacción adversa (MedDRA)	EMR WA21092 y WA21093 agrupados		EMPP WA25046 <sup>2</sup>		Categoría de frecuencia (OCREVUS)
	OCREVUS n = 825	Interferón β-1a n = 826	OCREVUS n = 486	Placebo n = 239	
<b>Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos</b>					
Reacciones relacionadas con la infusión <sup>4</sup>	283 (34,3 %)	82 (9,9 %)	195 (40,1 %)	61 (25,5 %)	Muy frecuente
<b>Infecciones e infestaciones</b>					
Infección respiratoria de vías altas	125 (15,2 %)	88 (10,7 %)	59 (12,1 %)	14 (5,9 %)	Muy frecuente
Rinofaringitis	123 (14,9 %)	84 (10,2 %)	117 (24,1 %)	67 (28,0 %)	Muy frecuente
Sinusitis	46 (5,6 %)	45 (5,4 %)	19 (3,9 %)	7 (2,9 %)	Frecuente
Bronquitis	42 (5,1 %)	29 (3,5 %)	31 (6,4 %)	15 (6,3 %)	Frecuente
Gripe	38 (4,6 %)	39 (4,7 %)	57 (11,7 %)	20 (8,4 %)	Muy frecuente
Herpes bucal	25 (3,0 %)	18 (2,2 %)	13 (2,7 %)	2 (0,8 %)	Frecuente
Infección respiratoria	19 (2,3 %)	17 (2,1 %)	11 (2,3 %)	2 (0,8 %)	Frecuente
Infección vírica	18 (2,2 %)	23 (2,8 %)	15 (3,1 %)	4 (1,7 %)	Frecuente
Herpes zóster	17 (2,1 %)	8 (1,0 %)	8 (1,6 %)	4 (1,7 %)	Frecuente
Conjuntivitis	9 (1,1 %)	5 (0,6 %)	10 (2,1 %)	1 (0,4 %)	Frecuente
Celulitis	7 (0,8 %)	5 (0,6 %)	11 (2,3 %)	1 (0,4 %)	Frecuente
<b>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</b>					
Tos	25 (3,0 %)	12 (1,5 %)	34 (7,0 %)	8 (3,3 %)	Frecuente
Catarro	0	0	10 (2,1 %)	2 (0,8 %)	Frecuente

1 Interferón β-1a, 44 µg s.c. o placebo.

2 Los pacientes con EMPP fueron aleatorizados en una proporción 2:1 (OCREVUS:placebo).

3 Los síntomas notificados como RRI en un plazo de 24 horas desde la infusión se describen a continuación como «reacciones relacionadas con la infusión».

### Reacciones relacionadas con la infusión

En los ensayos en pacientes con EMR y EMPP, los síntomas asociados a las RRI fueron, entre otros, los siguientes: prurito, exantema, urticaria, eritema, sofocos, hipotensión, pirexia, fatiga, cefalea, mareos, irritación de garganta, dolor bucofaríngeo, disnea, edema faríngeo o laríngeo, náuseas y taquicardia. En los ensayos clínicos comparativos no se produjeron RRI mortales.

En los ensayos clínicos comparativos con tratamiento activo (EMR), las RRI fueron el evento adverso más frecuente en los pacientes tratados con OCREVUS en dosis de 600 mg, con una incidencia global del 34,3 %, en





comparación con una incidencia del 9,9 % en el grupo de tratamiento con el interferón  $\beta$ -1a (infusión de placebo). La incidencia más elevada de RRI se registró en la infusión 1 de la dosis 1 (27,5 %) y disminuyó con el transcurso del tiempo, hasta <10 % con la dosis 4 [6, 31]. La mayoría de las RRI en ambos grupos de tratamiento fueron de leves a moderadas.

En el ensayo clínico comparativo con placebo (EMPP), la mayor incidencia de RRI se registró en la infusión 1 de la dosis 1 (27,4 %) y disminuyó en las dosis posteriores, hasta <10 % con la dosis 4. En cada grupo, la proporción de pacientes que presentaron RRI con la primera infusión de cada dosis fue mayor que con la segunda infusión de dicha dosis [6]. La mayoría de las RRI fueron de leves a moderadas.

### Infección

No se observó un aumento de las infecciones graves asociado al tratamiento con Ocrevus (en los pacientes con EMR, la tasa de infecciones graves fue inferior que con el interferón  $\beta$ -1a, y en los pacientes con EMPP la tasa fue similar a la del placebo).

En los ensayos clínicos comparativos con tratamiento activo (EMR) y comparativos con placebo (EMPP), las infecciones respiratorias y las infecciones herpéticas (ambas predominantemente de leves a moderadas) se notificaron con mayor frecuencia en el grupo de tratamiento con Ocrevus.

### Infecciones respiratorias

La proporción de infecciones respiratorias fue mayor en los pacientes tratados con Ocrevus que en los que recibieron interferón y placebo. Las infecciones fueron predominantemente de leves o moderadas y consistieron en la mayoría de los casos en infecciones respiratorias de vías altas (incluida la rinofaringitis) y bronquitis.

**Herpes:** En ensayos clínicos comparativos con tratamiento activo (EMR), las infecciones herpéticas se notificaron más frecuentemente en los pacientes tratados con Ocrevus que en los tratados con interferón  $\beta$ -1a: herpes zóster (2,1 % frente al 1,0 %), herpes simple (0,7 % frente al 0,1 %) y herpes bucal (3,0 % frente al 2,2 %), herpes genital (0,1 % frente al 0 %), infección por el virus del herpes (0,1 % frente al 0 %). Las infecciones fueron predominantemente de leves a moderadas en cuanto a la intensidad, y los pacientes se recuperaron con el tratamiento habitual. No se notificó ningún caso de herpes diseminado.





En el ensayo clínico comparativo con placebo (EMPP), se observó una mayor proporción de pacientes con herpes bucal (2,7 % frente al 0,8 %) en el grupo de tratamiento con Ocrevus.

**Infecciones graves registradas en ensayos clínicos en pacientes con afecciones autoinmunitarias distintas de la esclerosis múltiple.**

El uso de Ocrevus en combinación con medicamentos inmunosupresores administrados concomitantemente (por ejemplo: tratamiento prolongado con esteroides, fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad [FAME] tanto biológicos como no biológicos, micofenolato mofetilo, ciclofosfamida, azatioprina) se ha estudiado en otras afecciones autoinmunitarias.

La mayoría de los datos disponibles proceden de estudios realizados en pacientes con artritis reumatoide (AR), donde se observó un desequilibrio en cuanto a las infecciones graves (neumonía atípica y neumonía por *Pneumocystis jirovecii*, neumonía por el virus de la varicela, tuberculosis e histoplasmosis, entre otras) en el grupo tratado con OCREVUS más un inmunosupresor. En raras ocasiones, algunas de estas infecciones fueron mortales. Se notificaron infecciones graves con mayor frecuencia en el grupo que recibió el inmunosupresor y ocrelizumab en dosis de 1000 mg que en el grupo tratado con el inmunosupresor y ocrelizumab en dosis de 400 mg o que en el grupo que recibió el inmunosupresor y placebo.

Los factores de riesgo de padecer infecciones graves en estos estudios fueron otras afecciones concomitantes, el uso prolongado de inmunosupresores o esteroides y el hecho de ser un paciente procedente de Asia.

#### Alteraciones analíticas

**Inmunoglobulinas:** El tratamiento con Ocrevus redujo las inmunoglobulinas totales durante el periodo comparativo de los estudios; dicha disminución se debió principalmente a la reducción de las IgM, sin que hubiera una asociación aparente con las infecciones graves.

En los estudios comparativos con tratamiento activo (EMR), la proporción de pacientes que al inicio del estudio tenían cifras de IgG, IgA e IgM por debajo del límite inferior de la normalidad (LIN) en el grupo de tratamiento con Ocrevus fue del 0,5 %, 1,5 % y 0,1 % respectivamente. Después del tratamiento, la proporción de pacientes tratados con OCREVUS con valores de IgG, IgA e IgM por debajo del LIN en la semana 96 fue del 1,5 %, 2,4 % y 16,5 % respectivamente.





En el estudio comparativo con placebo (EMPP), la proporción de pacientes que, al inicio del estudio, tenían cifras de IgG, IgA e IgM por debajo del LIN en el grupo de tratamiento con Ocrevus fue del 0,0 %, 0,2 % y 0,2 % respectivamente. Después del tratamiento, la proporción de pacientes tratados con Ocrevus con valores de IgG, IgA e IgM por debajo del LIN en la semana 120 fue del 1,1 %, 0,5 % y 15,5 % respectivamente.

**Neutrófilos:** En el periodo de tratamiento comparativo con tratamiento activo (EMR), se observó una cifra baja de neutrófilos en el 14,7 % de los pacientes tratados con Ocrevus, en comparación con el 40,9 % de los pacientes tratados con interferón  $\beta$ -1a. En el ensayo clínico comparativo con placebo (EMPP), la proporción de pacientes que presentaban una cifra de neutrófilos baja fue ligeramente mayor con Ocrevus (12,9 %) que con el placebo (10,0 %) [13, 31]. La mayoría de los casos de disminución de los neutrófilos fueron pasajeros (sólo se observó en una ocasión en un paciente dado tratado con Ocrevus) y, en cuanto a la intensidad, fueron de grado 1 o 2.

En general, cerca del 1 % de los pacientes del grupo de Ocrevus tenían una neutropenia de grado 3 o 4, que no se asoció temporalmente con ninguna infección.

#### **Interacciones:**

##### **Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción**

No se han realizado estudios formales de interacciones farmacológicas, pues no se espera que se produzcan interacciones farmacológicas relacionadas con el CYP o con otras enzimas metabolizadoras o transportadores.

**Vía de administración:** Infusión intravenosa

#### **Dosificación y Grupo etario:**

##### **Posología y forma de administración**

##### **Información general**

**Premedicación para las reacciones relacionadas con la infusión.** Se debe premedicar a los pacientes con 100 mg de metilprednisolona i.v. (o su equivalente) aproximadamente 30 minutos antes de cada infusión de Ocrevus, con el propósito de reducir la frecuencia y la gravedad de las reacciones relacionadas con la infusión (RRI)

**Se recomienda administrar premedicación adicional con un antihistamínico (por ejemplo: difenhidramina) aproximadamente 30-60 minutos antes de cada infusión de Ocrevus para reducir más la frecuencia y la gravedad de las RRI.**





También puede considerarse la adición de un antipirético (por ejemplo: paracetamol).

**Administración de Ocrevus:** Ocrevus se administra en infusión i.v. a través de una vía exclusiva, bajo la estrecha vigilancia de un profesional sanitario experimentado con acceso al soporte médico apropiado para tratar reacciones graves, como las RRI graves. Las infusiones de Ocrevus no deben administrarse en inyección i.v. lenta o rápida [3, 4, 5]. Se utilizará solución de cloruro de sodio al 0,9 % como vehículo de la infusión. Cuando una infusión i.v. no pueda completarse el mismo día, el líquido restante en la bolsa de infusión debe desecharse.

Se debe observar al paciente durante al menos 1 hora después de finalizar la dosis inicial: Ocrevus se administra mediante infusión i.v. en dosis de 600 mg cada 6 meses.

La dosis inicial de 600 mg se administra en 2 infusiones i.v. separadas: primero una infusión de 300 mg, seguida, 2 semanas después, por la segunda infusión de 300 mg.

**Dosis posteriores:** Las dosis posteriores de Ocrevus se administran en una infusión i.v. única de 600 mg cada 6 meses (v. tabla 1).

Entre cada dosis de Ocrevus y la siguiente se debe mantener un intervalo mínimo de 5 meses [3, 4, 5].

**Tabla 1 Dosis y pauta posológica de Ocrevus**

		Cantidad de OCREVUS que debe administrarse*	Instrucciones para la infusión
<b>Dosis inicial (600 mg)</b> dividida en 2 infusiones	Infusión 1	300 mg en 250 ml	<ul style="list-style-type: none"> <li>Se inicia la infusión a una velocidad de 30 ml/h.</li> <li>Luego puede aumentarse la velocidad a razón de 30 ml/h cada 30 minutos, hasta un máximo de 180 ml/h.</li> <li>Cada infusión debe tener una duración de aproximadamente 2,5 h.</li> </ul>
	Infusión 2 (2 semanas después)	300 mg en 250 ml	
<b>Dosis posteriores** (600 mg)</b> una vez cada 6 meses	Infusión única	600 mg en 500 ml	<ul style="list-style-type: none"> <li>Se inicia la infusión a una velocidad de 40 ml/h.</li> <li>Luego puede aumentarse la velocidad a razón de 40 ml/h cada 30 minutos, hasta un máximo de 200 ml/h.</li> <li>Cada infusión debe tener una duración de aproximadamente 3,5 h.</li> </ul>

\* Las soluciones de Ocrevus para infusión i.v. se preparan mediante dilución del producto farmacéutico en una bolsa de infusión que contenga cloruro de





sodio al 0,9 %, hasta alcanzar una concentración final del fármaco de aproximadamente 1,2 mg/ml.

**\*\* La primera infusión única debe administrarse 6 meses después de la infusión 1 de la dosis inicial.**

#### **Dosis diferidas u omitidas**

Si se omite una infusión prevista de Ocrevus, se administrará cuanto antes, sin esperar hasta la siguiente dosis prevista. El intervalo de tratamiento de Ocrevus debe mantenerse entre las dosis.

#### **Ajustes de la infusión durante el tratamiento**

No se recomienda reducir la dosis de Ocrevus.

En caso de RRI durante cualquier infusión, véanse los ajustes siguientes. En el apartado 2.4.1 Advertencias y precauciones generales - Reacciones relacionadas con la infusión, se presenta más información sobre las RRI.

#### **Reacciones relacionadas con la infusión potencialmente mortales**

Se suspenderá de inmediato la administración de Ocrevus si durante una infusión aparecen signos de una RRI potencialmente mortal o incapacitante, como una reacción de hipersensibilidad aguda o un síndrome de dificultad respiratoria aguda. El paciente debe recibir el tratamiento de soporte pertinente. En estos pacientes se retirará permanentemente Ocrevus.

#### **Reacciones graves relacionadas con la infusión**

Si el paciente sufre una reacción grave relacionada con la infusión o un complejo de sofocos, fiebre y dolor de garganta, se interrumpirá de inmediato la infusión y se administrará tratamiento sintomático. La infusión se reanudará únicamente cuando se hayan resuelto todos los síntomas. Al reanudar la infusión, la velocidad inicial debe ser la mitad de la velocidad de infusión que se estaba utilizando cuando comenzó la reacción.

#### **Reacciones relacionadas con la infusión de leves a moderadas**

Si el paciente sufre una reacción relacionada con la infusión de leve a moderada (por ejemplo, cefalea), la velocidad de infusión debe reducirse a la mitad de la velocidad que se estaba utilizando al comenzar el evento. Esta velocidad reducida debe mantenerse durante 30 minutos como mínimo. Si se tolera, la velocidad de infusión puede aumentarse después conforme a la pauta de infusión inicial del paciente.

En el apartado 2.4.1 Advertencias y precauciones generales - Reacciones relacionadas con la infusión, se presenta una descripción completa de los síntomas asociados a las RRI.





### **Pautas posológicas especiales**

#### **Pacientes pediátricos**

No se han estudiado la seguridad ni la eficacia de Ocrevus en niños y adolescentes (<18 años).

#### **Pacientes geriátricos**

No se han estudiado la seguridad ni la eficacia de Ocrevus en pacientes  $\geq 65$  años.

#### **Insuficiencia renal**

No se han estudiado formalmente la seguridad ni la eficacia de Ocrevus en pacientes con insuficiencia renal. No se espera que sea necesario modificar la dosis en los pacientes con insuficiencia renal.

#### **Insuficiencia hepática**

No se han estudiado formalmente la seguridad ni la eficacia de OCREVUS en pacientes con insuficiencia hepática. No se espera que sea necesario modificar la dosis en los pacientes con insuficiencia hepática

#### **Condición de venta: Venta con fórmula médica**

La Sala hace extensivo el concepto emitido respecto a la protección de datos del Acta No. 05 de 2017 SEMPB, numeral 3.1.1.11.

El plan de gestión de riesgos debe presentarse junto con la solicitud de Registro Sanitario para el análisis por parte del grupo Programas Especiales – Farmacovigilancia de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos, el cual debe incluir las estrategias de farmacovigilancia activa y los riesgos potenciales

Por último, la Sala considera que el inserto y la información para prescribir deben ajustarse a la información conceptuada y presentarse junto con la solicitud de registro sanitario.

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





### 3.2.1.2. HEMLIBRA®

Expediente : 20135003  
Radicado : 2017147527 / 20181108241  
Fecha : 31/05/2018  
Interesado : Productos Roche S.A  
Fabricante : Chugai Pharma Manufacturing Co

Composición:  
Cada mL contiene 150mg de Emicizumab  
Cada mL contiene 30mg de Emicizumab

Forma farmacéutica: Solución Inyectable

Indicaciones: Hemlibra® está indicado como profilaxis sistemática para prevenir las hemorragias o reducir la frecuencia de las mismas en pacientes con hemofilia A (deficiencia congénita del factor VIII) con inhibidores del factor VIII. Hemlibra® puede usarse en todos los grupos de edad.

Contraindicaciones: Hemlibra® está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida al emicizumab o a cualquiera de sus excipientes

Precauciones y advertencias:

- Para mejorar la trazabilidad de los biomedicamentos, debe registrarse (o declararse) claramente el nombre comercial y el número de lote del producto administrado en la historia clínica del paciente.
- Se debe indicar a los pacientes o a los cuidadores que registren el número de lote del producto cuando Hemlibra se administre fuera de un centro de atención sanitaria.
- Microangiopatía trombótica asociada a Hemlibra y al CCPa
- En un ensayo clínico en pacientes que recibían profilaxis con Hemlibra, se notificaron casos de microangiopatía trombótica cuando se administraron múltiples dosis de concentrado de complejo protrombínico activado (CCPa). El tratamiento de los eventos de microangiopatía trombótica incluyó el tratamiento sintomático, con o sin plasmaféresis y hemodiálisis. Se observaron signos de resolución de la microangiopatía trombótica en un plazo de una semana tras suspender el CCPa. Esta rápida resolución clínica difiere del curso clínico habitual observado en las microangiopatías trombóticas clásicas, como la púrpura trombocitopénica trombótica y el síndrome hemolítico urémico atípico.
- Se debe vigilar a los pacientes que reciben profilaxis con Hemlibra para detectar el desarrollo de microangiopatía trombótica cuando se administra CCPa. El médico debe suspender de inmediato la administración del CCPa e interrumpir el tratamiento con Hemlibra si aparecen síntomas clínicos o signos analíticos compatibles con una





microangiopatía trombótica e instaurar el tratamiento que esté indicado desde el punto de vista clínico. Los médicos y los pacientes o los cuidadores deben sopesar, caso por caso, los beneficios y los riesgos de reanudar la profilaxis con Hemlibra después de que se haya resuelto la microangiopatía trombótica. En el caso de que esté indicado un coagulante antiinhibidor en un paciente que recibe profilaxis con Hemlibra, véanse más adelante las recomendaciones posológicas para el uso de coagulantes antiinhibidores.

- Tromboembolia asociada a Hemlibra y al CCPa
- En un ensayo clínico en pacientes que recibían profilaxis con Hemlibra, se notificaron casos de eventos trombóticos cuando se administraron múltiples dosis de CCPa. Ningún caso precisó tratamiento anticoagulante, el cual habitualmente requieren los eventos trombóticos. Se observaron signos de mejoría o de resolución poco después de suspender la administración del CCPa.
- Se debe vigilar a los pacientes que reciben profilaxis con Hemlibra para detectar el desarrollo de tromboembolia cuando se administra CCPa. El médico debe suspender de inmediato la administración del CCPa e interrumpir el tratamiento con Hemlibra si aparecen síntomas clínicos, signos en las pruebas de diagnóstico por imágenes o signos analíticos compatibles con eventos trombóticos e instaurar el tratamiento que esté indicado desde el punto de vista clínico. Los médicos y los pacientes o los cuidadores deben sopesar, caso por caso, los beneficios y los riesgos de reanudar la profilaxis con Hemlibra después de que se hayan resuelto los eventos trombóticos. En el caso de que esté indicado un coagulante antiinhibidor en un paciente que recibe profilaxis con Hemlibra, véanse a continuación las recomendaciones posológicas para el uso de coagulantes antiinhibidores.
- Orientación sobre el uso de coagulantes antiinhibidores en pacientes que reciben profilaxis con Hemlibra
- El tratamiento con coagulantes antiinhibidores debe suspenderse el día anterior al inicio del tratamiento con Hemlibra.
- Los médicos deben comunicar a todos los pacientes o cuidadores la dosis exacta y la pauta de administración de los coagulantes antiinhibidores, si fuera preciso administrarlos mientras el paciente recibe profilaxis con Hemlibra.
- Hemlibra aumenta la capacidad de coagulación de los pacientes. Así pues, es posible que la dosis del coagulante antiinhibidor necesaria sea menor que la utilizada cuando no se administra concomitantemente profilaxis con Hemlibra. La dosis y la duración del tratamiento con coagulantes antiinhibidores dependerán de la ubicación y la extensión de la hemorragia, así como del estado clínico del paciente. Se evitará utilizar el CCPa a no ser que no se cuente con otras opciones o alternativas terapéuticas. Si el CCPa está indicado en un paciente que recibe profilaxis con Hemlibra, la dosis inicial no debe exceder las 50 U/kg. Si la hemorragia no se controla con una dosis inicial de CCPa de hasta 50 U/kg, deben administrarse dosis adicionales de CCPa bajo orientación o supervisión médica, y la dosis total de CCPa no debe exceder las 100 U/kg en las primeras 24 horas de tratamiento. El médico que





trate al paciente debe sopesar cuidadosamente el riesgo de microangiopatía trombótica y de eventos trombóticos en comparación con el riesgo de hemorragia cuando considere la posibilidad de administrar tratamiento con CCPa más allá de las 100 U/kg iniciales en las primeras 24 horas.

- En ensayos clínicos, no se ha observado ningún caso de microangiopatía trombótica o de eventos trombóticos en pacientes que recibían profilaxis con Hemlibra al usar solamente el factor VII activado humano recombinante (rFVIIa).
- Se debe seguir la orientación posológica del coagulante antiinhibidor durante al menos 6 meses después de suspender la profilaxis con Hemlibra.
- Interferencia en las pruebas de coagulación
- Hemlibra afecta al análisis del tiempo de tromboplastina parcial activado (TTPa) y a todos los análisis basados en el TTPa, como el ensayo de una etapa de la actividad del factor VIII (v. tabla 1, a continuación). Así pues, los resultados de las pruebas de coagulación basadas en el TTPa en pacientes que hayan recibido profilaxis con Hemlibra no deben usarse para vigilar la actividad de Hemlibra, para determinar la dosis en caso de reposición de factores o de anticoagulación, ni para determinar los títulos de inhibidores del factor VIII. En la tabla 1 se presentan las pruebas analíticas no afectadas por Hemlibra.

Tabla 1 Resultados de las pruebas de coagulación afectados y no afectados por Hemlibra

Resultados afectados por Hemlibra	Resultados no afectados por Hemlibra
Tiempo de tromboplastina parcial activado (TTPa)	Tiempo de trombina
Tiempo de coagulación activado	Pruebas de un solo factor y una etapa basadas en el tiempo de protrombina
Pruebas de un solo factor y una etapa basadas en el TTPa	Pruebas cromogénicas de un solo factor aparte del factor VIII*
Resistencia a la proteína C activada basada en el TTPa	Inmunoanálisis (p. ej.: enzimoanálisis de adsorción, métodos turbidométricos)
Pruebas de Bethesda (coagulativas) de los títulos de inhibidores del FVIII	Pruebas de Bethesda (cromogénicas con proteínas bovinas) de los títulos de inhibidores del FVIII
	Pruebas genéticas de





	factores de la coagulación
--	----------------------------

\* Pueden consultarse cuestiones importantes sobre las pruebas cromogénicas de la actividad del FVIII en el apartado de Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción.

### Abuso y dependencia del fármaco

– Hemlibra no se asocia a la posibilidad de abuso y dependencia.

### Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No hay evidencia de que el tratamiento con Hemlibra provoque un aumento de reacciones adversas que puedan afectar a la capacidad de conducir y utilizar máquinas.

### Reacciones adversas:

– Las siguientes reacciones adversas (RA) se basan en datos agrupados de dos ensayos clínicos de fase III (estudios BH29884 y BH29992) y de un ensayo clínico de fase I-II (estudio ACE002JP), en los que un total de 141 varones con hemofilia A recibieron al menos una dosis de Hemlibra como profilaxis sistemática. Ochenta y seis pacientes (61 %) eran adultos, 36 (26 %) eran adolescentes (de  $\geq 12$  a  $< 18$  años) y 19 (13 %) eran niños (de  $\geq 2$  a  $< 12$  años). Siete de los 141 pacientes (5 %) incluidos en la población de análisis de la seguridad eran pacientes sin inhibidores del FVIII del ensayo clínico de fase I-II. La mediana de la duración de la exposición del conjunto de los estudios fue de 20,9 semanas (intervalo: 3-177,2 semanas).

– En total, 3 pacientes (2,1 %) de los ensayos clínicos que recibieron profilaxis con Hemlibra abandonaron el tratamiento debido a RA, que fueron las siguientes: microangiopatía trombótica, necrosis cutánea y tromboflebitis superficial, y reacción en el lugar de la inyección.

– Las reacciones adversas registradas en los ensayos clínicos en pacientes que recibieron Hemlibra se enumeran según la clase de órgano, aparato o sistema del MedDRA (tabla 2). Las correspondientes categorías de frecuencia de cada reacción adversa se basan en la siguiente clasificación: muy frecuente ( $\geq 1/10$ ), frecuente ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ) y poco frecuente ( $\geq 1/1000$  a  $< 1/100$ ).

– Tabla 2: Resumen de las reacciones adversas de los ensayos clínicos con Hemlibra agrupados

– Clase de órgano, aparato	– Número de	– Porcentaje de pacientes	– Categoría de frecuencia
----------------------------	-------------	---------------------------	---------------------------



o sistema	pacientes (n = 141)		
– RA (término preferido, MedDRA)			
– Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración			
Reacciones en el lugar de la inyección	– 26	– 18 %	– Muy frecuente
Pirexia	8	6 %	– Frecuente
– Trastornos del sistema nervioso			
Cefalea	– 17	– 12 %	– Muy frecuente
– Trastornos gastrointestinales			
Diarrea	– 9	– 6 %	– Frecuente
– Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo			
Artralgia	– 8	– 6 %	– Frecuente
Mialgia	– 7	– 5 %	– Frecuente
– Trastornos de la sangre y del sistema linfático			
Microangiopatía trombótica	– 2	– 1 %	– Frecuente
– Infecciones e infestaciones			
Trombosis del seno cavernoso	– 1	– <1 %	– Poco frecuente
– Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo			
Necrosis cutánea	– 1	– <1 %	– Poco frecuente
Trastornos vasculares			
Tromboflebitis superficial	– 1	– <1 %	– Poco frecuente

- Descripción de determinadas reacciones adversas
- Las reacciones adversas más graves notificadas en los ensayos clínicos con Hemlibra fueron la microangiopatía trombótica y los eventos trombóticos, incluidas la trombosis del seno cavernoso y la trombosis venosa superficial concomitante con necrosis cutánea.
- Microangiopatía trombótica
- Se notificaron eventos de microangiopatía trombótica en el 1,4 % de los pacientes (2/141) de los ensayos clínicos. Se indicó que ambos pacientes habían recibido múltiples dosis de CCPa mientras recibían profilaxis con Hemlibra y antes de



presentar los eventos de microangiopatía trombótica (trombocitopenia, anemia hemolítica microangiopática y lesión renal aguda, sin deficiencias graves de la actividad de ADAMTS13 [una desintegrina y metaloproteasa con motivo trombospondina tipo1, 13]).

– A uno de los pacientes se le diagnosticó una microangiopatía trombótica después de haber recibido 2 dosis de CCPa (94 U/kg cada una), seguidas por 2 dosis de rFVIIa (85 µg/kg cada una), así como 2 dosis adicionales de CCPa (94 U/kg cada una), en un lapso de 52 horas. Se suspendió la administración de Hemlibra y no se administró más CCPa. El paciente se sometió a plasmaféresis y hemodiálisis, para la que se administraron varias dosis periprocedimentales de rFVIIa.

– Al segundo paciente se le diagnosticó una microangiopatía trombótica tras haber recibido 5 dosis de CCPa (74 U/kg cada una) en un lapso de 49 horas. Se suspendió la administración de Hemlibra, no se administró más CCPa y se administró al paciente tratamiento sintomático.

– En los dos casos, la microangiopatía trombótica se resolvió tras suspender la administración del CCPa. Ambos pacientes se recuperaron totalmente de la microangiopatía trombótica en un plazo de 3 semanas, y uno de ellos reanudó el tratamiento con Hemlibra tras la resolución de la microangiopatía trombótica, sin recidiva.

– Eventos trombóticos

– Se notificaron eventos trombóticos en el 1,4 % de los pacientes (2/141) de los ensayos clínicos. Se indicó que ambos pacientes habían recibido múltiples dosis de CCPa mientras recibían profilaxis con Hemlibra y antes de presentar los eventos trombóticos.

– Un paciente presentó una trombosis del seno cavernoso tras haber recibido 8 dosis de CCPa, de 83 U/kg a 104 U/kg cada una, en un lapso de 70,5 horas, incluidos 2 días en los que recibió un total de 258 y 276 U/kg cada 24 horas. Se suspendió la administración de Hemlibra y no se administró más CCPa. El evento se resolvió en 18 días sin anticoagulación, y se reanudó la administración de Hemlibra.

– Al otro paciente se le diagnosticó una necrosis cutánea y una tromboflebitis superficial concomitante después de haber recibido 2 dosis de CCPa (101 U/kg cada una) con 24 horas de diferencia. Se suspendió la administración de Hemlibra y no se administró más CCPa. Los eventos de necrosis cutánea y tromboflebitis superficial se resolvieron con tratamiento sintomático y sin anticoagulación.

– Reacciones en el lugar de la inyección

Las reacciones en el lugar de la inyección se notificaron muy frecuentemente en los ensayos clínicos. Todas las reacciones en el lugar de la inyección observadas en los ensayos clínicos de Hemlibra se registraron como no graves y generalmente de intensidad leve a moderada. La mayoría de las reacciones en el lugar de la inyección se resolvieron sin tratamiento. Los síntomas de reacciones en el lugar de la inyección notificados más frecuentemente fueron el eritema en el lugar de la inyección (7,8 %), el prurito en el lugar de la inyección (6,4 %) y el dolor en el lugar de la inyección (5 %).





#### Interacciones:

No se han realizado estudios de interacciones farmacológicas adecuados o bien controlados con Hemlibra.

La experiencia clínica sugiere que existe una interacción farmacológica entre Hemlibra y el CCPa (v. Advertencias y precauciones, Reacciones adversas - Ensayos clínicos).

Tomando como base experimentos preclínicos, existe la posibilidad de hipercoagulabilidad al administrar el rFVIIa o el FVIII con Hemlibra, aunque no se conoce la trascendencia clínica de estos datos.

#### Efecto de Hemlibra en las pruebas de coagulación

Hemlibra reemplaza la actividad de cofactor del FVIII activado (FVIIIa) en el complejo tenasa. Las pruebas de coagulación basadas en la vía intrínseca de la coagulación (por ejemplo: TTPa) miden el tiempo de coagulación total, incluido el tiempo necesario para la activación del FVIII por la trombina para dar lugar al FVIIIa. Con estas pruebas basadas en la vía intrínseca, los tiempos de coagulación resultantes serán demasiado reducidos al administrar Hemlibra, que no requiere la activación por la trombina. El tiempo de la vía intrínseca de la coagulación excesivamente reducido alterará entonces todos los análisis de un solo factor basados en el TTPa, como el análisis de la actividad del FVIII de una etapa. Sin embargo, los análisis de un solo factor que utilizan métodos cromogénicos o inmunológicos no se ven afectados por Hemlibra y pueden usarse para controlar los parámetros de la coagulación durante el tratamiento, con consideraciones específicas para los ensayos cromogénicos de la actividad del FVIII, tal como se describen a continuación.

Las pruebas cromogénicas de la actividad del factor VIII pueden incluir proteínas de coagulación humanas o bovinas. Los ensayos que contienen factores de coagulación humanos son sensibles a Hemlibra, pero puede sobreestimar el potencial hemostático clínico de Hemlibra. Por el contrario, los ensayos que contienen factores de coagulación bovinos no son sensibles a Hemlibra (no miden su actividad) y pueden usarse para controlar la actividad del factor VIII endógeno o infundido o para medir los inhibidores del FVIII.

Hemlibra sigue siendo activo en presencia de inhibidores del factor VIII y por tanto producirá un resultado falso negativo en los ensayos coagulativos de Bethesda de la inhibición funcional del factor VIII. En su lugar puede usarse un ensayo cromogénico de Bethesda utilizando una prueba cromogénica del factor VIII con proteína bovina que no sea sensible a Hemlibra.





Debido a la prolongada vida media de Hemlibra, estos efectos en los ensayos de la coagulación pueden persistir durante un periodo de hasta 6 meses después de administrar la última dosis.

Vía de administración: Inyección subcutánea (S.C.)

Dosificación y Grupo etario:

- Instrucciones generales
- La sustitución por cualquier otro biomedicamento requiere el consentimiento del médico prescriptor.
- El tratamiento debe iniciarse bajo la supervisión de un médico con experiencia en el tratamiento de la hemofilia o de los trastornos hemorrágicos.
- El tratamiento con coagulantes antiinhibidores debe suspenderse el día anterior al inicio del tratamiento con Hemlibra.
- Dosis recomendada (todos los pacientes)
- La dosis recomendada es de 3 mg/kg una vez por semana durante las 4 primeras semanas, seguida por una dosis de 1,5 mg/kg una vez por semana, administradas mediante inyección s.c.
- Método de administración
- Hemlibra está indicada para uso s.c. exclusivamente. Hemlibra debe administrarse usando una técnica aséptica adecuada.
- La inyección solo debe aplicarse en los lugares recomendados: el abdomen, la parte superior externa de los brazos y los muslos. No se dispone de datos sobre la inyección en otros lugares del cuerpo.
- La administración de la inyección s.c. de Hemlibra en la parte superior externa del brazo debe realizarla un cuidador o un profesional sanitario.
- Alternar el lugar donde se aplican las inyecciones puede ayudar a prevenir o reducir las reacciones en dichos lugares. La inyección s.c. de Hemlibra no debe aplicarse en zonas donde la piel esté enrojecida, presente hematomas, sea dolorosa a la palpación, esté dura o donde haya lunares o cicatrices.
- Durante el tratamiento con Hemlibra, la administración s.c. de otros medicamentos se hará, preferentemente, en otras localizaciones anatómicas.
- Administración por el paciente o el cuidador
- Hemlibra se ha concebido para usarse bajo la orientación de un profesional sanitario. Tras recibir la capacitación apropiada sobre la técnica de la inyección s.c., el paciente o el cuidador puede administrar Hemlibra, si el médico considera que es apropiado.
- El médico y el cuidador deben determinar si es adecuado que un niño se inyecte Hemlibra. No obstante, no se recomienda la autoadministración en los niños menores de 7 años.





- Duración del tratamiento
- Hemlibra se ha concebido para el tratamiento profiláctico prolongado.
- Ajustes de la dosis durante el tratamiento
- No se recomienda ajustar la dosis de Hemlibra.
- Dosis diferidas u omitidas
- Si el paciente omite alguna inyección s.c. semanal programada de Hemlibra, se le debe indicar que reciba la dosis omitida en cuanto sea posible, antes del día de la siguiente dosis programada. Posteriormente, el paciente debe recibir la siguiente dosis el día habitual de administración programado. El paciente no debe recibir una dosis doble para compensar una dosis omitida.

Pautas posológicas especiales

- Uso en pediatría
- No se recomienda ajustar la dosis en los pacientes pediátricos. Los datos disponibles se presentan en los apartados ensayos clínicos/eficacia y farmacocinética en poblaciones especiales.
- Uso en geriatría
- No se recomienda ajustar la dosis en los pacientes ≥65 años.
- Insuficiencia renal
- No se recomienda ajustar la dosis en los pacientes con insuficiencia renal
- Insuficiencia hepática

No se recomienda ajustar la dosis en los pacientes con insuficiencia hepática

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicações y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2018003970 emitido mediante Acta No. 05 de 2017, numeral 3.2.1.1 con el fin de continuar con el proceso de aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- Evaluación farmacológica por Decreto 1782
- Protección de datos de la información no divulgada bajo el decreto 2085 de 2002
- Inserto versión CDS 1.0 de Mayo de 2017
- Información para prescribir versión CDS 1.0 de Mayo de 2017

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada, y dado que el interesado presenta respuesta satisfactoria al concepto del Acta No. 05 de 2017 Primera Parte SEMNNIMB, numeral 3.2.1.1., la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicações y Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda





aprobar la evaluación farmacológica del producto de la referencia con la siguiente información:

**Composición:**

Cada mL contiene 150mg de Emicizumab

Cada mL contiene 30mg de Emicizumab

**Forma farmacéutica: Solución Inyectable**

**Indicaciones:** Hemlibra<sup>®</sup> está indicado como profilaxis sistemática para prevenir las hemorragias o reducir la frecuencia de las mismas en pacientes con hemofilia A (deficiencia congénita del factor VIII) con inhibidores del factor VIII. Hemlibra<sup>®</sup> puede usarse en todos los grupos de edad.

**Contraindicaciones:** Hemlibra<sup>®</sup> está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida al emicizumab o a cualquiera de sus excipientes

**Precauciones y advertencias:**

- Para mejorar la trazabilidad de los biomedicamentos, debe registrarse (o declararse) claramente el nombre comercial y el número de lote del producto administrado en la historia clínica del paciente.
- Se debe indicar a los pacientes o a los cuidadores que registren el número de lote del producto cuando Hemlibra se administre fuera de un centro de atención sanitaria.
- Microangiopatía trombótica asociada a Hemlibra y al CCPa
- En un ensayo clínico en pacientes que recibían profilaxis con Hemlibra, se notificaron casos de microangiopatía trombótica cuando se administraron múltiples dosis de concentrado de complejo protrombínico activado (CCPa). El tratamiento de los eventos de microangiopatía trombótica incluyó el tratamiento sintomático, con o sin plasmaféresis y hemodiálisis. Se observaron signos de resolución de la microangiopatía trombótica en un plazo de una semana tras suspender el CCPa. Esta rápida resolución clínica difiere del curso clínico habitual observado en las microangiopatías trombóticas clásicas, como la púrpura trombocitopénica trombótica y el síndrome hemolítico urémico atípico.
- Se debe vigilar a los pacientes que reciben profilaxis con Hemlibra para detectar el desarrollo de microangiopatía trombótica cuando se administra CCPa. El médico debe suspender de inmediato la administración del CCPa e interrumpir el tratamiento con Hemlibra si aparecen síntomas clínicos o signos analíticos compatibles con una microangiopatía trombótica e instaurar el tratamiento que esté indicado desde el punto de vista clínico. Los médicos y los pacientes o los cuidadores deben sopesar, caso por caso, los beneficios y los riesgos de reanudar la profilaxis con Hemlibra después de que se haya resuelto





la microangiopatía trombótica. En el caso de que esté indicado un coagulante antiinhibidor en un paciente que recibe profilaxis con Hemlibra, véanse más adelante las recomendaciones posológicas para el uso de coagulantes antiinhibidores.

- Tromboembolia asociada a Hemlibra y al CCPa
- En un ensayo clínico en pacientes que recibían profilaxis con Hemlibra, se notificaron casos de eventos trombóticos cuando se administraron múltiples dosis de CCPa. Ningún caso precisó tratamiento anticoagulante, el cual habitualmente requieren los eventos trombóticos. Se observaron signos de mejoría o de resolución poco después de suspender la administración del CCPa.
- Se debe vigilar a los pacientes que reciben profilaxis con Hemlibra para detectar el desarrollo de tromboembolia cuando se administra CCPa. El médico debe suspender de inmediato la administración del CCPa e interrumpir el tratamiento con Hemlibra si aparecen síntomas clínicos, signos en las pruebas de diagnóstico por imágenes o signos analíticos compatibles con eventos trombóticos e instaurar el tratamiento que esté indicado desde el punto de vista clínico. Los médicos y los pacientes o los cuidadores deben sopesar, caso por caso, los beneficios y los riesgos de reanudar la profilaxis con Hemlibra después de que se hayan resuelto los eventos trombóticos. En el caso de que esté indicado un coagulante antiinhibidor en un paciente que recibe profilaxis con Hemlibra, véanse a continuación las recomendaciones posológicas para el uso de coagulantes antiinhibidores.
- Orientación sobre el uso de coagulantes antiinhibidores en pacientes que reciben profilaxis con Hemlibra
- El tratamiento con coagulantes antiinhibidores debe suspenderse el día anterior al inicio del tratamiento con Hemlibra.
- Los médicos deben comunicar a todos los pacientes o cuidadores la dosis exacta y la pauta de administración de los coagulantes antiinhibidores, si fuera preciso administrarlos mientras el paciente recibe profilaxis con Hemlibra.
- Hemlibra aumenta la capacidad de coagulación de los pacientes. Así pues, es posible que la dosis del coagulante antiinhibidor necesaria sea menor que la utilizada cuando no se administra concomitantemente profilaxis con Hemlibra. La dosis y la duración del tratamiento con coagulantes antiinhibidores dependerán de la ubicación y la extensión de la hemorragia, así como del estado clínico del paciente. Se evitará utilizar el CCPa a no ser que no se cuente con otras opciones o alternativas terapéuticas. Si el CCPa está indicado en un paciente que recibe profilaxis con Hemlibra, la dosis inicial no debe exceder las 50 U/kg. Si la hemorragia no se controla con una dosis inicial de CCPa de hasta 50 U/kg, deben administrarse dosis adicionales de CCPa bajo orientación o supervisión médica, y la dosis total de CCPa no debe exceder las 100 U/kg en las primeras 24 horas de tratamiento. El médico que trate al paciente debe





sopesar cuidadosamente el riesgo de microangiopatía trombótica y de eventos trombóticos en comparación con el riesgo de hemorragia cuando considere la posibilidad de administrar tratamiento con CCPa más allá de las 100 U/kg iniciales en las primeras 24 horas.

- En ensayos clínicos, no se ha observado ningún caso de microangiopatía trombótica o de eventos trombóticos en pacientes que recibían profilaxis con Hemlibra al usar solamente el factor VII activado humano recombinante (rFVIIa).
- Se debe seguir la orientación posológica del coagulante antiinhibidor durante al menos 6 meses después de suspender la profilaxis con Hemlibra.
- Interferencia en las pruebas de coagulación
- Hemlibra afecta al análisis del tiempo de tromboplastina parcial activado (TTPa) y a todos los análisis basados en el TTPa, como el ensayo de una etapa de la actividad del factor VIII (v. tabla 1, a continuación). Así pues, los resultados de las pruebas de coagulación basadas en el TTPa en pacientes que hayan recibido profilaxis con Hemlibra no deben usarse para vigilar la actividad de Hemlibra, para determinar la dosis en caso de reposición de factores o de anticoagulación, ni para determinar los títulos de inhibidores del factor VIII. En la tabla 1 se presentan las pruebas analíticas no afectadas por Hemlibra.

Tabla 1 Resultados de las pruebas de coagulación afectados y no afectados por Hemlibra

Resultados afectados por Hemlibra	Resultados no afectados por Hemlibra
Tiempo de tromboplastina parcial activado (TTPa)	Tiempo de trombina
Tiempo de coagulación activado	Pruebas de un solo factor y una etapa basadas en el tiempo de protrombina
Pruebas de un solo factor y una etapa basadas en el TTPa	Pruebas cromogénicas de un solo factor aparte del factor VIII*
Resistencia a la proteína C activada basada en el TTPa	Inmunoanálisis (p. ej.: enzimoanálisis de adsorción, métodos turbidométricos)
Pruebas de Bethesda (coagulativas) de los títulos de inhibidores del FVIII	Pruebas de Bethesda (cromogénicas con proteínas bovinas) de los títulos de inhibidores del FVIII





	Pruebas genéticas de factores de la coagulación
* Pueden consultarse cuestiones importantes sobre las pruebas cromogénicas de la actividad del FVIII en el apartado de Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción.	

**Abuso y dependencia del fármaco**

– Hemlibra no se asocia a la posibilidad de abuso y dependencia.

**Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas**

No hay evidencia de que el tratamiento con Hemlibra provoque un aumento de reacciones adversas que puedan afectar a la capacidad de conducir y utilizar máquinas.

**Reacciones adversas:**

– Las siguientes reacciones adversas (RA) se basan en datos agrupados de dos ensayos clínicos de fase III (estudios BH29884 y BH29992) y de un ensayo clínico de fase I-II (estudio ACE002JP), en los que un total de 141 varones con hemofilia A recibieron al menos una dosis de Hemlibra como profilaxis sistemática. Ochenta y seis pacientes (61 %) eran adultos, 36 (26 %) eran adolescentes (de ≥12 a <18 años) y 19 (13 %) eran niños (de ≥2 a <12 años). Siete de los 141 pacientes (5 %) incluidos en la población de análisis de la seguridad eran pacientes sin inhibidores del FVIII del ensayo clínico de fase I-II. La mediana de la duración de la exposición del conjunto de los estudios fue de 20,9 semanas (intervalo: 3-177,2 semanas).

– En total, 3 pacientes (2,1 %) de los ensayos clínicos que recibieron profilaxis con Hemlibra abandonaron el tratamiento debido a RA, que fueron las siguientes: microangiopatía trombótica, necrosis cutánea y tromboflebitis superficial, y reacción en el lugar de la inyección.

– Las reacciones adversas registradas en los ensayos clínicos en pacientes que recibieron Hemlibra se enumeran según la clase de órgano, aparato o sistema del MedDRA (tabla 2). Las correspondientes categorías de frecuencia de cada reacción adversa se basan en la siguiente clasificación: muy frecuente (≥1/10), frecuente (≥1/100 a <1/10) y poco frecuente (≥1/1000 a <1/100).

– Tabla 2: Resumen de las reacciones adversas de los ensayos clínicos con Hemlibra agrupados





– Clase de órgano, aparato o sistema	– Número de pacientes (n = 141)	– Porcentaje de pacientes	– Categoría de frecuencia
– RA (término preferido, MedDRA)			
<b>– Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</b>			
Reacciones en el lugar de la inyección	– 26	– 18 %	– Muy frecuente
Pirexia	8	6 %	– Frecuente
<b>– Trastornos del sistema nervioso</b>			
Cefalea	– 17	– 12 %	– Muy frecuente
<b>– Trastornos gastrointestinales</b>			
Diarrea	– 9	– 6 %	– Frecuente
<b>– Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</b>			
Artralgia	– 8	– 6 %	– Frecuente
Mialgia	– 7	– 5 %	– Frecuente
<b>– Trastornos de la sangre y del sistema linfático</b>			
Microangiopatía trombótica	– 2	– 1 %	– Frecuente
<b>– Infecciones e infestaciones</b>			
Trombosis del seno cavernoso	– 1	– <1 %	– Poco frecuente
<b>– Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</b>			
Necrosis cutánea	– 1	– <1 %	– Poco frecuente
<b>Trastornos vasculares</b>			
Tromboflebitis superficial	– 1	– <1 %	– Poco frecuente

- Descripción de determinadas reacciones adversas
- Las reacciones adversas más graves notificadas en los ensayos clínicos con Hemlibra fueron la microangiopatía trombótica y los eventos trombóticos, incluidas la trombosis del seno cavernoso y la trombosis venosa superficial concomitante con necrosis cutánea.
- Microangiopatía trombótica





- Se notificaron eventos de microangiopatía trombótica en el 1,4 % de los pacientes (2/141) de los ensayos clínicos. Se indicó que ambos pacientes habían recibido múltiples dosis de CCPa mientras recibían profilaxis con Hemlibra y antes de presentar los eventos de microangiopatía trombótica (trombocitopenia, anemia hemolítica microangiopática y lesión renal aguda, sin deficiencias graves de la actividad de ADAMTS13 [una desintegrina y metaloproteasa con motivo trombospondina tipo1, 13]).
- A uno de los pacientes se le diagnosticó una microangiopatía trombótica después de haber recibido 2 dosis de CCPa (94 U/kg cada una), seguidas por 2 dosis de rFVIIa (85 µg/kg cada una), así como 2 dosis adicionales de CCPa (94 U/kg cada una), en un lapso de 52 horas. Se suspendió la administración de Hemlibra y no se administró más CCPa. El paciente se sometió a plasmaféresis y hemodiálisis, para la que se administraron varias dosis periprocedimentales de rFVIIa.
- Al segundo paciente se le diagnosticó una microangiopatía trombótica tras haber recibido 5 dosis de CCPa (74 U/kg cada una) en un lapso de 49 horas. Se suspendió la administración de Hemlibra, no se administró más CCPa y se administró al paciente tratamiento sintomático.
- En los dos casos, la microangiopatía trombótica se resolvió tras suspender la administración del CCPa. Ambos pacientes se recuperaron totalmente de la microangiopatía trombótica en un plazo de 3 semanas, y uno de ellos reanudó el tratamiento con Hemlibra tras la resolución de la microangiopatía trombótica, sin recidiva.
- **Eventos trombóticos**
- Se notificaron eventos trombóticos en el 1,4 % de los pacientes (2/141) de los ensayos clínicos. Se indicó que ambos pacientes habían recibido múltiples dosis de CCPa mientras recibían profilaxis con Hemlibra y antes de presentar los eventos trombóticos.
- Un paciente presentó una trombosis del seno cavernoso tras haber recibido 8 dosis de CCPa, de 83 U/kg a 104 U/kg cada una, en un lapso de 70,5 horas, incluidos 2 días en los que recibió un total de 258 y 276 U/kg cada 24 horas. Se suspendió la administración de Hemlibra y no se administró más CCPa. El evento se resolvió en 18 días sin anticoagulación, y se reanudó la administración de Hemlibra.
- Al otro paciente se le diagnosticó una necrosis cutánea y una tromboflebitis superficial concomitante después de haber recibido 2 dosis de CCPa (101 U/kg cada una) con 24 horas de diferencia. Se suspendió la administración de Hemlibra y no se administró más CCPa. Los eventos de necrosis cutánea y tromboflebitis superficial se resolvieron con tratamiento sintomático y sin anticoagulación.
- **Reacciones en el lugar de la inyección**





Las reacciones en el lugar de la inyección se notificaron muy frecuentemente en los ensayos clínicos. Todas las reacciones en el lugar de la inyección observadas en los ensayos clínicos de Hemlibra se registraron como no graves y generalmente de intensidad leve a moderada. La mayoría de las reacciones en el lugar de la inyección se resolvieron sin tratamiento. Los síntomas de reacciones en el lugar de la inyección notificados más frecuentemente fueron el eritema en el lugar de la inyección (7,8 %), el prurito en el lugar de la inyección (6,4 %) y el dolor en el lugar de la inyección (5 %).

#### Interacciones:

No se han realizado estudios de interacciones farmacológicas adecuados o bien controlados con Hemlibra.

La experiencia clínica sugiere que existe una interacción farmacológica entre Hemlibra y el CCPa (v. Advertencias y precauciones, Reacciones adversas - Ensayos clínicos).

Tomando como base experimentos preclínicos, existe la posibilidad de hipercoagulabilidad al administrar el rFVIIa o el FVIII con Hemlibra, aunque no se conoce la trascendencia clínica de estos datos.

#### Efecto de Hemlibra en las pruebas de coagulación

Hemlibra reemplaza la actividad de cofactor del FVIII activado (FVIIIa) en el complejo tenasa. Las pruebas de coagulación basadas en la vía intrínseca de la coagulación (por ejemplo: TTPa) miden el tiempo de coagulación total, incluido el tiempo necesario para la activación del FVIII por la trombina para dar lugar al FVIIIa. Con estas pruebas basadas en la vía intrínseca, los tiempos de coagulación resultantes serán demasiado reducidos al administrar Hemlibra, que no requiere la activación por la trombina. El tiempo de la vía intrínseca de la coagulación excesivamente reducido alterará entonces todos los análisis de un solo factor basados en el TTPa, como el análisis de la actividad del FVIII de una etapa. Sin embargo, los análisis de un solo factor que utilizan métodos cromogénicos o inmunológicos no se ven afectados por Hemlibra y pueden usarse para controlar los parámetros de la coagulación durante el tratamiento, con consideraciones específicas para los ensayos cromogénicos de la actividad del FVIII, tal como se describen a continuación.

Las pruebas cromogénicas de la actividad del factor VIII pueden incluir proteínas de coagulación humanas o bovinas. Los ensayos que contienen factores de coagulación humanos son sensibles a Hemlibra, pero puede sobreestimar el potencial hemostático clínico de Hemlibra. Por el contrario, los





ensayos que contienen factores de coagulación bovinos no son sensibles a Hemlibra (no miden su actividad) y pueden usarse para controlar la actividad del factor VIII endógeno o infundido o para medir los inhibidores del FVIII.

Hemlibra sigue siendo activo en presencia de inhibidores del factor VIII y por tanto producirá un resultado falso negativo en los ensayos coagulativos de Bethesda de la inhibición funcional del factor VIII. En su lugar puede usarse un ensayo cromogénico de Bethesda utilizando una prueba cromogénica del factor VIII con proteína bovina que no sea sensible a Hemlibra.

Debido a la prolongada vida media de Hemlibra, estos efectos en los ensayos de la coagulación pueden persistir durante un periodo de hasta 6 meses después de administrar la última dosis.

**Vía de administración: Inyección subcutánea (S.C.)**

**Dosificación y Grupo etario:**

- Instrucciones generales
- La sustitución por cualquier otro biomedicamento requiere el consentimiento del médico prescriptor.
- El tratamiento debe iniciarse bajo la supervisión de un médico con experiencia en el tratamiento de la hemofilia o de los trastornos hemorrágicos.
- El tratamiento con coagulantes antiinhibidores debe suspenderse el día anterior al inicio del tratamiento con Hemlibra.
- Dosis recomendada (todos los pacientes)
- La dosis recomendada es de 3 mg/kg una vez por semana durante las 4 primeras semanas, seguida por una dosis de 1,5 mg/kg una vez por semana, administradas mediante inyección s.c.
- Método de administración
- Hemlibra está indicada para uso s.c. exclusivamente. Hemlibra debe administrarse usando una técnica aséptica adecuada.
- La inyección solo debe aplicarse en los lugares recomendados: el abdomen, la parte superior externa de los brazos y los muslos. No se dispone de datos sobre la inyección en otros lugares del cuerpo.
- La administración de la inyección s.c. de Hemlibra en la parte superior externa del brazo debe realizarla un cuidador o un profesional sanitario.
- Alternar el lugar donde se aplican las inyecciones puede ayudar a prevenir o reducir las reacciones en dichos lugares. La inyección s.c. de Hemlibra no debe aplicarse en zonas donde la piel esté enrojecida, presente hematomas, sea dolorosa a la palpación, esté dura o donde haya lunares o cicatrices.





- Durante el tratamiento con Hemlibra, la administración s.c. de otros medicamentos se hará, preferentemente, en otras localizaciones anatómicas.
- Administración por el paciente o el cuidador
- Hemlibra se ha concebido para usarse bajo la orientación de un profesional sanitario. Tras recibir la capacitación apropiada sobre la técnica de la inyección s.c., el paciente o el cuidador puede administrar Hemlibra, si el médico considera que es apropiado.
- El médico y el cuidador deben determinar si es adecuado que un niño se inyecte Hemlibra. No obstante, no se recomienda la autoadministración en los niños menores de 7 años.
- Duración del tratamiento
- Hemlibra se ha concebido para el tratamiento profiláctico prolongado.
- Ajustes de la dosis durante el tratamiento
- No se recomienda ajustar la dosis de Hemlibra.
- Dosis diferidas u omitidas
- Si el paciente omite alguna inyección s.c. semanal programada de Hemlibra, se le debe indicar que reciba la dosis omitida en cuanto sea posible, antes del día de la siguiente dosis programada. Posteriormente, el paciente debe recibir la siguiente dosis el día habitual de administración programado. El paciente no debe recibir una dosis doble para compensar una dosis omitida.

#### Pautas posológicas especiales

- Uso en pediatría
- No se recomienda ajustar la dosis en los pacientes pediátricos. Los datos disponibles se presentan en los apartados ensayos clínicos/eficacia y farmacocinética en poblaciones especiales.
- Uso en geriatría
- No se recomienda ajustar la dosis en los pacientes  $\geq 65$  años.
- Insuficiencia renal
- No se recomienda ajustar la dosis en los pacientes con insuficiencia renal
- Insuficiencia hepática

No se recomienda ajustar la dosis en los pacientes con insuficiencia hepática

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Norma farmacológica: 17.9.0.0.N40

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 Emicizumab es una nueva entidad química y el interesado demostró ante la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos haber incurrido en un esfuerzo considerable en el desarrollo del producto.





Adicionalmente, la Sala recomienda aprobar el Plan de gestión del riesgo presentado bajo radicado número 20181108241.

La Sala recomienda aprobar el inserto versión CDS 1.0 de Mayo de 2017 y la información para prescribir versión CDS 1.0 de Mayo de 2017.

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

**3.2.1.3. TECENTRIQ®**

Expediente : 20145962  
Radicado : 20181109764  
Fecha : 01/08/2018  
Interesado : Productos Roche S.A  
Fabricante : Roche Diagnostics GmbH

Composición: Cada mL contiene 60mg de Atezolizumab

Forma farmacéutica: Concentrado para solución para infusión

Indicaciones:

1. Tecentriq está indicado para el tratamiento de pacientes con carcinoma pulmonar no microcítico (CPNM) localmente avanzado o metastásico que hayan recibido previamente quimioterapia. Los pacientes con mutaciones tumorales genómicas de EFGR o ALK deben haber recibido terapia previa para este tipo de mutaciones antes de recibir Atezolizumab.

2. Tecentriq, en combinación con bevacizumab, paclitaxel y carboplatino, está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes adultos con CPNM no epidermoide metastásico. Los pacientes con mutaciones activadoras de EGFR o mutaciones tumorales ALK+ deben haber recibido tratamiento dirigido (tratamientos específicos neutralizadores de estas mutaciones comúnmente conocidos como anti-EGFR o anti ALK), si está clínicamente indicado, antes de recibir Tecentriq.

Contraindicaciones: Tecentriq está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida al atezolizumab o a cualquiera de los excipientes.





#### Precauciones y advertencias:

Para mejorar la trazabilidad de los biomedicamentos, debe registrarse (o declararse) claramente el nombre comercial y el número de lote del producto administrado en la historia clínica del paciente.

#### Neumonitis inmunomediada

En ensayos clínicos con Tecentriq se han observado casos de neumonitis, algunos mortales. Se debe hacer el seguimiento de los pacientes para detectar signos y síntomas de neumonitis. En caso de neumonitis de grado 2 se suspenderá la administración de Tecentriq y se instaurará tratamiento con 1-2 mg/kg al día de prednisona o su equivalente. Si los síntomas mejoran hasta alcanzar un grado  $\leq 1$ , se debe disminuir progresivamente la dosis de corticosteroides durante un periodo  $\geq 1$  mes. El tratamiento con Tecentriq puede reanudarse si el evento mejora hasta alcanzar un grado  $\leq 1$  en un plazo de 12 semanas y si la dosis de corticosteroides se ha reducido hasta  $\leq 10$  mg diarios de prednisona por vía oral o su equivalente. El tratamiento con Tecentriq se suspenderá permanentemente en caso de neumonitis de grado 3 o 4.

#### Hepatitis inmunomediada

En ensayos clínicos con Tecentriq se han observado casos de hepatitis, algunos con desenlace mortal. Se debe hacer el seguimiento de los pacientes para detectar signos y síntomas de hepatitis. Es preciso controlar la concentración de aspartato-aminotransferasa (AST), alanina-aminotransferasa (ALT) y bilirrubina antes de comenzar el tratamiento con Tecentriq y periódicamente durante el mismo. Se considerará el manejo apropiado de los pacientes que presenten resultados anormales en las pruebas de la función hepática antes de comenzar el tratamiento.

El tratamiento con Tecentriq se suspenderá si las alteraciones de grado 2 (concentración de ALT o AST más de 3 veces por encima del límite superior de la normalidad [LSN] o bilirrubinemia más de 1,5 veces por encima del LSN) persisten más de 5-7 días; en tal caso, se debe iniciar el tratamiento con 1-2 mg/kg de prednisona al día o su equivalente. Si los valores de las pruebas de la función hepática mejoran hasta alcanzar un grado  $\leq 1$ , se debe disminuir progresivamente la dosis de corticosteroides, durante un periodo  $\geq 1$  mes. El tratamiento con Tecentriq puede reanudarse si el evento mejora hasta alcanzar un grado  $\leq 1$  en un plazo de 12 semanas y si la dosis de corticosteroides se ha reducido hasta  $\leq 10$  mg diarios de prednisona por vía oral o su equivalente. El tratamiento con Tecentriq se retirará permanentemente en caso de eventos de grado 3 o 4 (concentración de ALT o AST más de 5 veces por encima del LSN o bilirrubinemia más de 3 veces por encima del LSN).

#### Colitis inmunomediada





En ensayos clínicos con Tecentriq se han observado casos de diarrea o colitis. Se debe hacer el seguimiento de los pacientes para detectar signos y síntomas de colitis.

El tratamiento con Tecentriq debe suspenderse en caso de diarrea (aumento de  $\geq 4$  deposiciones al día respecto al valor inicial) o colitis (sintomática) de grado 2 o 3. En caso de diarrea o colitis de grado 2, si los síntomas persisten más de 5 días o se repiten se instaurará tratamiento con 1-2 mg/kg al día de prednisona o su equivalente. Se debe tratar la diarrea o la colitis de grado 3 con corticosteroides i.v. (1-2 mg/kg al día de metilprednisolona o su equivalente) y pasar a los corticosteroides orales (1-2 mg/kg al día de prednisona o su equivalente) cuando el cuadro haya mejorado. Si los síntomas mejoran hasta alcanzar un grado  $\leq 1$ , se debe disminuir progresivamente la dosis de corticosteroides, durante un periodo  $\geq 1$  mes. El tratamiento con Tecentriq puede reanudarse si el evento mejora hasta alcanzar un grado  $\leq 1$  en un plazo de 12 semanas y si la dosis de corticosteroides se ha reducido hasta  $\leq 10$  mg diarios de prednisona por vía oral o su equivalente. El tratamiento con Tecentriq se retirará permanentemente en caso de diarrea o colitis de grado 4 (potencialmente mortal; indicación de una intervención urgente).

#### Endocrinopatías inmunomediadas

En ensayos clínicos con Tecentriq se han observado casos de hipotiroidismo, hipertiroidismo, insuficiencia suprarrenal y diabetes mellitus de tipo 1, incluida la cetoacidosis diabética. Se debe hacer el seguimiento de los pacientes para detectar signos y síntomas de endocrinopatías. La función tiroidea debe vigilarse antes de iniciar el tratamiento con Tecentriq y periódicamente durante el mismo. Se considerará el manejo apropiado de los pacientes que presenten resultados anormales en las pruebas de la función tiroidea antes de comenzar el tratamiento. Pueden recibir Tecentriq los pacientes con resultados anormales en las pruebas de la función tiroidea que estén asintomáticos. En caso de hipotiroidismo sintomático, se retirará Tecentriq y se instaurará tratamiento de sustitución con hormona tiroidea, según sea necesario. El hipotiroidismo aislado puede manejarse con el tratamiento de sustitución y sin necesidad de corticosteroides. En cuanto al hipertiroidismo sintomático, se suspenderá la administración de Tecentriq y se iniciará tratamiento con un fármaco antitiroideo, como el tiamazol o el carbimazol, según sea necesario. El tratamiento con Tecentriq puede reanudarse cuando se hayan controlado los síntomas y haya mejorado la función tiroidea. En caso de insuficiencia suprarrenal sintomática, se debe interrumpir la administración de Tecentriq e instaurar tratamiento con 1-2 mg/kg al día de metilprednisolona i.v. o su equivalente. Cuando hayan mejorado los síntomas, se debe proseguir con 1-2 mg/kg al día de prednisona por vía oral o su equivalente. Si los síntomas mejoran hasta alcanzar un grado  $\leq 1$ , se reducirá progresivamente la dosis de corticosteroides, durante un periodo  $\geq 1$  mes. El tratamiento con Tecentriq puede reanudarse si mejora el evento hasta alcanzar un grado  $\leq 1$  en un plazo de 12 semanas, si se ha reducido la dosis de corticosteroides





hasta  $\leq 10$  mg al día de prednisona oral o su equivalente y si el paciente se encuentra estable siguiendo el tratamiento de sustitución (si fuera preciso administrarlo).

Se debe instaurar tratamiento con insulina en caso de diabetes mellitus de tipo 1. Si el paciente presenta una hiperglucemia de grado  $\geq 3$  (glucemia en ayunas  $>250$ - $500$  mg/dl), se suspenderá la administración de Tecentriq. Se puede reanudar el tratamiento con Tecentriq si se consigue el control metabólico con el tratamiento de sustitución con insulina.

#### Meningoencefalitis inmunomediada.

En ensayos clínicos con Tecentriq se han observado casos de meningoencefalitis. Se debe hacer el seguimiento de los pacientes para detectar signos y síntomas de meningitis o encefalitis.

Se retirará permanentemente el tratamiento con Tecentriq en caso de meningitis o encefalitis de cualquier grado. Se debe instaurar tratamiento con 1-2 mg/kg al día de metilprednisolona por vía I.V. o su equivalente. Cuando el paciente haya mejorado, se pasará al tratamiento por vía oral con 1-2 mg/kg al día de prednisona o su equivalente. Si los síntomas mejoran hasta alcanzar un grado  $\leq 1$ , se debe disminuir progresivamente la dosis de corticosteroides, durante un periodo  $\geq 1$  mes.

**Neuropatías inmunomediadas:** Se han observado casos de síndrome miasténico, miastenia grave o síndrome de Guillain-Barré, que pueden ser potencialmente mortales, en pacientes tratados con Tecentriq. Se debe hacer el seguimiento de los pacientes para detectar síntomas de neuropatía motora y sensitiva. El tratamiento con Tecentriq debe suspenderse permanentemente en caso de síndrome miasténico, miastenia grave o síndrome de Guillain-Barré de cualquier grado. Se considerará la instauración de tratamiento con corticosteroides sistémicos en dosis de 1-2 mg/kg al día de prednisona por vía oral o su equivalente.

#### Pancreatitis inmunomediada

En ensayos clínicos con Tecentriq se han observado casos de pancreatitis, incluido un aumento de la concentración de amilasa y lipasa en el suero. Se debe vigilar estrechamente a los pacientes para detectar signos y síntomas indicativos de una pancreatitis aguda.

Se suspenderá el tratamiento con Tecentriq en caso de aumento de la concentración sérica de amilasa o lipasa de grado  $\geq 3$  ( $>2$  veces por encima del LSN) o de pancreatitis de grado 2 o 3; se debe instaurar tratamiento con 1-2 mg/kg al día de metilprednisolona por vía i.v. o su equivalente. Cuando hayan mejorado los síntomas, se proseguirá con 1-2 mg/kg al día de prednisona por vía oral o su equivalente. El tratamiento con Tecentriq puede reanudarse si las concentraciones séricas de





amilasa y lipasa mejoran hasta alcanzar un grado  $\leq 1$  en un plazo de 12 semanas, o si los síntomas de pancreatitis han desaparecido, y si la dosis de corticosteroides se ha reducido hasta  $\leq 10$  mg diarios de prednisona por vía oral o su equivalente. Se retirará permanentemente el tratamiento con Tecentriq en caso de pancreatitis de grado 4 o de pancreatitis recidivante de cualquier grado.

### Poblaciones especiales

Se excluyó de los ensayos con Tecentriq a los pacientes con enfermedades autoinmunitarias. Dada la ausencia de datos, Tecentriq debe usarse con cautela en pacientes con enfermedades autoinmunitarias, después de haber evaluado los posibles beneficios y los riesgos.

### Toxicidad embriofetal

Tecentriq puede causar daño fetal, dado su mecanismo de acción. En estudios en animales se ha demostrado que la vía del PD-L1 y el PD-1 puede asociarse a un riesgo elevado de rechazo de origen inmunitario del feto en desarrollo, que da lugar a la muerte fetal. Se debe informar a las embarazadas de los posibles riesgos para el feto. Se advertirá a las mujeres con posibilidad de quedar embarazadas que han de utilizar métodos anticonceptivos muy eficaces durante el tratamiento con Tecentriq y durante los 5 meses siguientes a la última dosis

### Reacciones adversas:

#### Ensayos clínicos

La caracterización de la seguridad de Tecentriq se basa en los datos combinados de 1547 pacientes con carcinoma urotelial y pacientes con CPNM, con datos de apoyo de la exposición acumulada de 3800 pacientes de todos los ensayos clínicos en múltiples

tipos de tumores. La tabla 2 resume las reacciones adversas que se han notificado en asociación con el uso de Tecentriq, tanto durante el tratamiento como en un plazo de 30 días desde la administración de la última dosis.

Se han utilizado las siguientes categorías de frecuencia: muy frecuente ( $\geq 1/10$ ), frecuente ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ), poco frecuente ( $\geq 1/1000$  a  $< 1/100$ ), rara ( $\geq 1/10\ 000$  a  $< 1/1000$ ), muy rara ( $< 1/10\ 000$ ).

Tabla 2 Resumen de las reacciones adversas en pacientes tratados con Tecentriq en ensayos clínicos.

Reacción adversa (MedDRA)	Tecentriq			
Clase de órganos y sistemas	Todos los grados (%)	Grado 3-4 (%)	Grado 5 (%)	Categoría de frecuencia





Reacción adversa (MedDRA)	Tecentriq			
Clase de órganos y sistemas	Todos los grados (%)	Grado 3-4 (%)	Grado 5 (%)	Categoría de frecuencia
<b>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</b>				
Trombocitopenia	37 (2,4 %)	8 (0,5 %)	0 (0 %)	Frecuente
<b>Trastornos endocrinos</b>				
Hipotiroidismo <sup>a</sup>	54 (3,5 %)	4 (0,3 %)	0 (0 %)	Frecuente
Hipertiroidismo <sup>b</sup>	12 (0,8 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	Poco frecuente
Insuficiencia suprarrenal	2 (0,1 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	Poco frecuente
Diabetes mellitus <sup>c</sup>	3 (0,2 %)	3 (0,2 %)	0 (0 %)	Poco frecuente
<b>Trastornos gastrointestinales</b>				
Diarrea	272 (17,6 %)	13 (0,8 %)	0 (0 %)	Muy frecuente
Disfagia	41 (2,7 %)	8 (0,5 %)	0 (0 %)	Frecuente
Colitis <sup>d</sup>	14 (0,9 %)	6 (0,4 %)	0 (0 %)	Frecuente
Náuseas	347 (22,4 %)	22 (1,4 %)	0 (0 %)	Muy frecuente
Vómitos	221 (14,3 %)	15 (1,0 %)	0 (0 %)	Muy frecuente
Dolor abdominal	124 (8,0 %)	16 (1,0 %)	0 (0 %)	Frecuente
Pancreatitis <sup>e</sup>	2 (0,1 %)	2 (0,1 %)	0 (0 %)	Poco frecuente
Concentración de amilasa elevada	2 (0,1 %)	1 (<0,1 %)	0 (0 %)	Poco frecuente
Concentración de lipasa elevada	3 (0,2 %)	2 (0,1 %)	0 (0 %)	Poco frecuente
<b>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de la administración</b>				
Escalofríos	94 (6,1 %)	2 (0,1 %)	0 (0 %)	Frecuente
Fatiga	555 (35,9 %)	48 (3,1 %)	0 (0 %)	Muy frecuente
Astenia	160 (10,3 %)	16 (1,0 %)	0 (0 %)	Muy frecuente
Enfermedad de tipo gripal	82 (5,3 %)	0 (0,0 %)	0 (0 %)	Frecuente
Pirexia	264 (17,1 %)	9 (0,6 %)	0 (0 %)	Muy frecuente
Reacción relacionada con la infusión	20 (1,3 %)	4 (0,3 %)	0 (0 %)	Frecuente
<b>Trastornos hepato biliares</b>				
Concentración de ALT elevada	61 (3,9 %)	16 (1,0 %)	0 (0 %)	Frecuente
Concentración de AST elevada	66 (4,3 %)	18 (1,2 %)	0 (0 %)	Frecuente
Hepatitis <sup>f</sup>	4 (0,3 %)	3 (0,2 %)	0 (0 %)	Poco frecuente
<b>Trastornos del sistema inmunitario</b>				
Hipersensibilidad	19 (1,2 %)	1 (<0,1 %)	0 (0 %)	Frecuente
<b>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</b>				





Reacción adversa (MedDRA)	Tecentriq			
Clase de órganos y sistemas	Todos los grados (%)	Grado 3-4 (%)	Grado 5 (%)	Categoría de frecuencia
Disminución del apetito	374 (24,2 %)	17 (1,1 %)	0 (0 %)	Muy frecuente
Hipopotasemia	71 (4,6 %)	17 (1,1 %)	0 (0 %)	Frecuente
Hiponatremia	71 (4,6 %)	42 (2,7 %)	0 (0 %)	Frecuente
<b>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</b>				
Artralgia	194 (12,5 %)	11 (0,7 %)	0 (0 %)	Muy frecuente
Dolor musculoesquelético	97 (6,3 %)	5 (0,3 %)	0 (0 %)	Frecuente
<b>Trastornos del sistema nervioso</b>				
Síndrome de Guillain-Barré	1 (<0,1 %)	1 (<0,1 %)	0 (0 %)	Rara
Encefalitis no infecciosa <sup>g</sup>	1 (<0,1 %)	1 (<0,1 %)	0 (0 %)	Rara
Meningitis no infecciosa <sup>h</sup>	-	-	-	Rara
Síndrome miasténico <sup>h</sup>	-	-	-	Rara
<b>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</b>				
Disnea	317 (20,5 %)	61 (3,9 %)	0 (0 %)	Muy frecuente
Hipoxia	38 (2,5 %)	17 (1,1 %)	0 (0 %)	Frecuente
Congestión nasal	38 (2,5 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	Frecuente
Neumonitis <sup>i</sup>	47 (3,0 %)	15 (1,0 %)	1 (<0,1 %)	Frecuente
<b>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</b>				
Exantema <sup>j</sup>	254 (16,4 %)	7 (0,5 %)	0 (0 %)	Muy frecuente
Prurito	168 (10,9 %)	1 (<0,1 %)	0 (0 %)	Muy frecuente
<b>Trastornos vasculares</b>				
Hipotensión	54 (3,5 %)	12 (0,8 %)	0 (0 %)	Frecuente

<sup>a</sup> Incluye notificaciones de hipotiroidismo, concentración sanguínea de hormona estimulante del tiroides

(tirotrópica) elevada, mixedema, tiroiditis aguda, concentración de tiroxina reducida.

<sup>b</sup> Incluye notificaciones de hipertiroidismo, concentración sanguínea de hormona estimulante del tiroides

(tirotrópica) elevada, tiroiditis aguda, concentración de tiroxina reducida.

<sup>c</sup> Incluye notificaciones de diabetes mellitus y diabetes mellitus de tipo 1.

<sup>d</sup> Incluye notificaciones de colitis y colitis microscópica.

<sup>e</sup> Incluye notificaciones de pancreatitis y pancreatitis aguda.

<sup>f</sup> Incluye notificaciones de hepatitis autoinmunitaria y hepatitis.

<sup>g</sup> Incluye notificaciones de encefalitis.

<sup>h</sup> Basada en la exposición acumulada de aproximadamente 3800 pacientes de todos los ensayos clínicos.





<sup>i</sup> Incluye notificaciones de neumonitis, infiltración pulmonar, bronquiolitis, enfermedad pulmonar intersticial, neumonitis por radiación.

<sup>j</sup> Incluye notificaciones de exantema maculo papuloso, eritema, exantema prurítico, dermatitis acneiforme, eccema, exantema papuloso, exantema maculoso, dermatitis, exantema eritematoso, acné, exfoliación cutánea, úlcera cutánea, dermatitis seborreica, eritema multiforme, dermatitis ampollosa, exantema generalizado, toxicidad cutánea, dermatitis alérgica, dermatitis exfoliativa, síndrome de eritrodisestesia palmo plantar, exantema papuloescamoso, erupción cutánea tóxica, eritema palpebral, exantema palpebral, foliculitis, forúnculo, exantema

## Información adicional sobre determinadas reacciones adversas

### Neumonitis inmunomediada

La neumonitis se registró en el 3,0 % (47/1547) de los pacientes que recibieron Tecentriq para el tratamiento del carcinoma urotelial y del CPNM metastásicos. De los 47 pacientes, un evento fue mortal. La mediana del tiempo transcurrido hasta el inicio del evento fue de 2,9 meses (intervalo: de 3 días a 18,7 meses). La mediana de la duración fue de 1,4 meses (intervalo: 0 días a 12,6+ meses; + indica un valor sometido a censura estadística). La neumonitis conllevó la suspensión del atezolizumab en 6 (0,4 %) pacientes. La neumonitis que precisó el uso de corticosteroides se registró en el 1,6 % (24/1547) de los pacientes tratados con Tecentriq.

### Hepatitis inmunomediada

La hepatitis se registró en el 0,3% (4/1547) de los pacientes que recibieron Tecentriq para el tratamiento del carcinoma urotelial y del CPNM metastásicos. La mediana del tiempo transcurrido hasta el inicio del evento fue de 1,1 meses (intervalo: de 9 días a 7,9 meses). La mediana de la duración fue de 1,2 meses (intervalo: de 21 días a 1,9+ meses; + indica un valor sometido a censura estadística). La hepatitis que precisó el uso de corticosteroides se registró en el 0,1% (2/1547) de los pacientes tratados con Tecentriq.

### Colitis inmunomediada

La colitis se registró en el 1,0% (15/1547) de los pacientes que recibieron Tecentriq para el tratamiento del carcinoma urotelial y del CPNM metastásicos. La mediana del tiempo transcurrido hasta el inicio del evento fue de 2,7 meses (intervalo: de 15 días a 7,3 meses). La mediana de la duración fue de 2,5 meses (intervalo: de 6 días a 8,3+ meses; + indica un valor sometido a censura estadística). La colitis conllevó la suspensión del atezolizumab en 3 (0,2%) pacientes. La colitis que precisó el uso de corticosteroides se registró en el 0,3% (4/1547) de los pacientes tratados con Tecentriq.





#### Endocrinopatías inmunomediadas.

El hipotiroidismo se registró en el 3,6% (56/1547) de los pacientes que recibieron Tecentriq para el tratamiento del carcinoma urotelial y del CPNM metastásicos. La mediana del tiempo transcurrido hasta el inicio del evento fue de 4,8 meses (intervalo: de 15 días a 11,3 meses). El hipertiroidismo se registró en el 0,8% (13/1547) de los pacientes que recibieron Tecentriq para el tratamiento del carcinoma urotelial y del CPNM metastásicos. La mediana del tiempo transcurrido hasta el inicio del evento fue de 3,5 meses (intervalo: de 21 días a 9,1 meses). La insuficiencia suprarrenal se registró en el 0,1% (2/1547) de los pacientes que recibieron Tecentriq para el tratamiento del carcinoma urotelial y del CPNM metastásicos. El tiempo transcurrido hasta el inicio del evento en 2 pacientes fue de 3 días y de 5,2 meses. Fue preciso administrar corticosteroides a ambos pacientes.

La diabetes mellitus se registró en el 0,3% (5/1547) de los pacientes que recibieron Tecentriq para el tratamiento del carcinoma urotelial y del CPNM metastásicos. El tiempo transcurrido hasta el inicio del evento fue de 1,6-6,5 meses. La diabetes mellitus implicó la retirada de Tecentriq en 1 (<0,1%) paciente.

#### Meningoencefalitis inmunomediada

La encefalitis se registró en <0,1% (1/1547) de los pacientes que recibieron Tecentriq para el tratamiento del carcinoma urotelial y del CPNM metastásicos. Fue preciso administrar corticosteroides para tratar este evento. El tiempo transcurrido hasta su aparición fue de 16 días y su duración fue de 13 días.

#### Neuropatías inmunomediadas

El síndrome de Guillain-Barré se registró en <0,1% (1/1547) de los pacientes que recibieron Tecentriq para el tratamiento del carcinoma urotelial y del CPNM metastásicos. El tiempo transcurrido hasta su aparición fue de 8,1 meses y su duración fue de 1,2 meses. En este paciente se suspendió el tratamiento con Tecentriq debido al síndrome de Guillain-Barré.

#### Pancreatitis inmunomediada

La pancreatitis, incluida la presencia de concentraciones elevadas de amilasa y de lipasa, se registró en el 0,5 % (7/1547) de los pacientes que recibieron Tecentriq para el tratamiento del carcinoma urotelial y del CPNM metastásicos. La mediana del tiempo transcurrido hasta el inicio del evento fue de 2,6 meses (intervalo: de 8 días a 10,9 meses). La mediana de la duración fue de 1,8 meses (intervalo: de 3 días a 5,9+ meses; + indica un valor sometido a censura estadística).

#### Interacciones:

No se han realizado con el atezolizumab estudios farmacocinéticos formales de interacciones farmacológicas.





Vía de administración: Infusión intravenosa (I.V.)

Dosificación y Grupo etario:

Información general

Tecentriq® se administrará en infusión I.V. bajo la supervisión de un profesional sanitario cualificado. No debe administrarse en inyección I.V. lenta o rápida.

La sustitución por cualquiera otra biomedicamento requiere el consentimiento del médico prescriptor.

La dosis recomendada es de 1200 mg, administrados mediante infusión i.v. cada 3 semanas. La dosis inicial de Tecentriq debe administrarse en 60 minutos. Si la primera infusión se tolera, todas las infusiones posteriores pueden administrarse en 30 minutos.

Duración del tratamiento

Se ha de tratar a los pacientes con Tecentriq hasta la pérdida del beneficio clínico o hasta la aparición de toxicidad incontrolable.

Dosis diferidas u omitidas

Si se omite una dosis prevista de Tecentriq, se debe administrar tan pronto como sea posible; no se esperará hasta la siguiente dosis prevista. Se ajustará la pauta de administración para mantener un intervalo de 3 semanas entre las dosis.

Modificaciones de la dosis

No se recomienda reducir la dosis de Tecentriq.

Consúltese en el apartado de Advertencias y precauciones generales el tratamiento de las siguientes afecciones:

- Neumonitis inmunomediada
- Hepatitis inmunomediada
- Colitis inmunomediada
- Endocrinopatías (hipotiroidismo, hipertiroidismo, insuficiencia suprarrenal, diabetes mellitus de tipo 1) inmunomediadas
- Meningoencefalitis inmunomediada
- Neuropatías (síndrome miasténico o miastenia grave, síndrome de Guillain-Barré) inmunomediadas
- Pancreatitis inmunomediada

Tabla 2. Recomendaciones sobre la modificación de la dosis debido a determinadas reacciones adversas

Reacción adversa	Gravedad	Modificación del tratamiento
<i>Reacciones relacionadas con la infusión</i> (v. 2.6.1)	Grado 1	Reduzca la velocidad de infusión a la mitad.  Cuando se haya resuelto el evento, espere 30 minutos mientras aplica la infusión a la velocidad





Reacción adversa	Gravedad	Modificación del tratamiento
<i>Reacciones adversas, Ensayos clínicos)</i>		reducida. Si el paciente la tolera, puede aumentarse la velocidad de infusión hasta alcanzar la velocidad original.
	Grado 2	Suspenda la administración de Tecentriq.  Reanude la infusión, con una velocidad que sea la mitad de la original, únicamente después de que se hayan resuelto los síntomas.
	Grado 3 o 4	Suspenda permanentemente el tratamiento con Tecentriq.
<i>Exantema (v. 2.6.1 Reacciones adversas, Ensayos clínicos)</i>	Grado 3	Suspenda la administración de Tecentriq.  El tratamiento puede reanudarse cuando se haya resuelto el exantema y se haya reducido la dosis de corticosteroides a $\leq 10$ mg de prednisona al día por vía oral (o la dosis equivalente de otro corticosteroide)
	Grado 4	Suspenda permanentemente el tratamiento con Tecentriq.

#### Pautas posológicas especiales

##### Niños

No se han determinado la seguridad ni la eficacia de Tecentriq en menores de 18 años.

##### Ancianos

Según un análisis farmacocinético poblacional, no es preciso ajustar la dosis de Tecentriq en pacientes de 65 y más años de edad.

##### Insuficiencia renal

Según un análisis farmacocinético poblacional, no es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal.

##### Insuficiencia hepática

Según un análisis farmacocinético poblacional, no es preciso ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve. No se dispone de datos sobre pacientes con insuficiencia hepática moderada o grave

Condición de venta: Venta con fórmula médica

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





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

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora considera que se deben allegar datos clínicos adicionales con mayor tiempo de seguimiento, teniendo en cuenta que los presentados no son suficientes para demostrar el balance riesgo beneficio favorable para la nueva indicación solicitada.

Adicionalmente, la Sala solicita se presente un análisis del impacto en el balance beneficio riesgo en las indicaciones solicitadas de los riesgos identificados, como disminución de la sobrevida, en otros estudios de esta molécula en otras indicaciones.

La Sala considera que en cuanto a la información de calidad, se deben aclarar los aspectos que se relacionaran y detallaran en el acto administrativo.

En cuanto al Plan de gestión del riesgo, la Sala solicita allegar las estrategias de farmacovigilancia activa que incluya monitorización de riesgos identificados y potenciales descritos para el producto como miocarditis, pancreatitis, hepatitis y lo correspondiente a otros riesgos identificados en estudios para otras indicaciones con la molécula. Así mismo, se deben allegar las estrategias educativas que aumenten la conciencia y proporcionen información sobre los signos y síntomas del atezolizumab, incluyendo neumonitis relacionada con el sistema inmune, hepatitis, colitis, hipotiroidismo, hipertiroidismo, insuficiencia suprarrenal, hipofisitis, diabetes mellitus tipo 1, neuropatías, meningoencefalitis, pancreatitis y reacciones relacionadas con la infusión, y cómo manejarlas e incluir en el material de profesionales educación en los riesgos potenciales descritos para el producto.

### 3.2.2. MOLÉCULAS COMPETIDORAS

#### 3.2.2.1. PENTAGLOBIN

Expediente : 20134878  
 Radicado : 2017146032/20181054976/2017151202/20181080340  
 Fecha : 25/04/2018  
 Interesado : Amarey Nova Medical S.A.  
 Fabricante : Biotest AG





Composición: Cada mL de solución contiene Proteínas de plasma Humano 50 mg. De las cuales Inmunoglobulinas son al menos 95 %

Inmunoglobulina M (IgM) 6 mg  
Inmunoglobulina A (IgA) 6 mg  
Inmunoglobulina G (IgG) 38 mg

La distribución de subclases IgG es aproximadamente 63% IgG1, 26% IgG2, 4% IgG3 y 7% IgG4.

Forma farmacéutica: SH- Soluciones

Indicaciones:

- Sustitución de inmunoglobulinas en pacientes inmunodeficientes.
- Terapia coadyuvante en infecciones bacterianas severas asociadas a antibioticoterapia, en adultos, niños y neonatos

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a los componentes. Debe evitarse su administración durante el embarazo y la lactancia a menos que sea esencial hacerlo. No aplicar vacunas de virus vivos hasta después de tres meses de administrada la inmunoglobulina.

Intolerancia a las Inmunoglobulinas humanas, especialmente en casos aislados de deficiencia de IgA, cuando el paciente tenga anticuerpos contra IgA.

Precauciones y advertencias:

Precauciones Especiales para el uso:

Las complicaciones potenciales pueden ser evitadas a menudo, asegurándose de que:

- los pacientes no son sensibles a la inmunoglobulina humana
- el producto es administrado lentamente (0.4 ml/kg peso corporal/hora)
- los pacientes son monitoreados cuidadosamente en búsqueda de síntomas de reacciones adversas durante el tiempo de infusión. Particularmente, pacientes sin tratamiento previo con inmunoglobulina humana, pacientes que han cambiado de un
- producto alternativo con inmunoglobulinas o cuando ha pasado un intervalo de tiempo prolongado desde la última infusión deben monitorearse durante la primera infusión y la primera hora posterior a la primera infusión, con el fin de



detectar reacciones adversas potenciales. Todos los demás pacientes deben ser controlados por lo menos 20 minutos después de la infusión.

- el contenido de glucosa es tomado en cuenta en pacientes con alteración conocida del metabolismo de la glucosa

Existe evidencia clínica de asociación entre la administración intravenosa de inmunoglobulina (IVIg) y eventos tromboembólicos tales como, infarto al miocardio, accidente cerebro vascular, embolia pulmonar, y trombosis venosa profunda, los cuales se asume se encuentran relacionados con el relativo incremento de la viscosidad de la sangre durante la alta afluencia de inmunoglobulinas en los pacientes en riesgo. La prescripción e infusión IVIg debe realizarse con caución en pacientes obesos con factores de riesgo preexistentes para eventos trombóticos (tales como edad avanzada, hipertensión, diabetes mellitus e historia de enfermedad vascular o episodios trombóticos, pacientes con desórdenes trombofílicos heredados o adquiridos, pacientes con períodos prolongados de inmovilización, pacientes con hipovolemia severa, pacientes con enfermedades que incrementen la viscosidad de la sangre).

Se han reportado casos de falla renal aguda en pacientes recibiendo administración intravenosa de inmunoglobulina (IVIg). En la mayoría de los casos, se han identificado factores de riesgo, tales como insuficiencia renal preexistente, diabetes mellitus, hipovolemia, sobrepeso, productos medicinales nefrotóxicos concomitantes o edad superior a 65 años.

En caso de insuficiencia renal la discontinuación de la administración de inmunoglobulina debería ser considerada.

Mientras estos reportes de disfunción renal e insuficiencia renal aguda se han asociado con el uso de muchos productos licenciados para IVIg, aquellos que contienen sacarosa como estabilizante representan una parte desproporcionada del número total. En pacientes en riesgo, el uso de productos para IVIg que no contengan sacarosa puede ser considerado. Pentaglobin no contiene sacarosa.

En pacientes en riesgo por insuficiencia renal aguda o reacciones adversas tromboembólicas, los productos para IVIg deberían ser administrados a la tasa mínima de infusión y en la dosis adecuada.

En todos los pacientes, la administración IVIg requiere

- adecuada hidratación previa a la iniciación de la infusión IVIg
- monitoreo de la producción de orina
- monitoreo del nivel sérico de creatinina





- evitar el uso concomitante de diuréticos del asa

Las medidas estándares para prevenir infecciones resultantes del uso de productos medicinales derivados de la sangre o plasma humano incluyen la selección de donantes, pruebas a las donaciones individuales y mezclas de plasma en búsqueda de marcadores de infección específicos y la inactivación/remoción de virus. A pesar de esto, cuando los productos medicinales derivados de la sangre o plasma humano son administrados, la posibilidad de transmisión de agentes infecciosos no puede ser totalmente excluida. Esto también aplica para virus desconocidos o emergentes y otros patógenos.

Las medidas tomadas son consideradas VIH, VHB y VHC.

Las medidas tomadas pueden ser de limitado valor contra virus sin envoltura, tales como VHA y el parvovirus B19.

Existe experiencia clínica tranquilizadora sobre la falta de transmisión de hepatitis A o parvovirus B19 con inmunoglobulinas y es asumido que el contenido de anticuerpos, realiza una importante contribución a la seguridad viral.

Se recomienda fuertemente que cada vez que Pentaglobin sea administrado a un paciente, el nombre y el lote de producto sean registrados, a fin de mantener un enlace entre el paciente y el lote de producto.

Efectos sobre la capacidad de conducir y usar máquinas

No hay indicios de que las Inmunoglobulinas puedan afectar la capacidad de conducir vehículos y usar máquinas

Reacciones Adversas: Ciertas reacciones severas pueden estar relacionadas con el ritmo de infusión. La tasa de infusión recomendada en la "Posología y modo de administración" debe seguirse estrictamente, dado que la incidencia de eventos adversos tiende a incrementar a medida que lo hace el ritmo de infusión. Los pacientes deberán ser monitoreados cuidadosamente y observados estrictamente, en búsqueda de síntomas de reacciones adversas durante el tiempo de infusión.

Algunas reacciones adversas pueden presentarse con mayor frecuencia

- en caso de altas tasas de infusión
- en pacientes con hipo o agammaglobulinemia con o sin deficiencia de IgA





- en pacientes que reciben inmunoglobulina humana por primera vez, o en casos raros, cuando la inmunoglobulina humana es intercambiada o ha pasado un intervalo de tiempo extenso desde la infusión previa.

Reacciones de hipersensibilidad verdaderas son raras. Estas pueden ocurrir en los casos realmente raros de falta de IgA con anticuerpos contra IgA.

Raras veces, la inmunoglobulina humana puede inducir la caída de la presión arterial con reacción anafiláctica, incluso en pacientes que habían tolerado tratamiento previo con inmunoglobulina humana.

#### Efectos indeseables y contramedidas

Las siguientes reacciones adversas pueden ocurrir ocasionalmente: escalofrío, cefalea, fiebre, náusea y vómito, reacciones alérgicas, presión arterial baja, artralgia y dolor lumbar moderado.

Raramente, las inmunoglobulinas humanas pueden producir caída repentina de la presión sanguínea y, en casos aislados, shock anafiláctico, aún cuando el paciente no hubiera demostrado sensibilidad en administraciones previas.

Se ha observado con la administración de inmunoglobulina humana casos de meningitis aséptica reversible, casos aislados de anemia hemolítica reversible/hemólisis y raros casos de reacciones cutáneas transitorias.

Se ha observado incremento en el nivel de creatinina sérica y/o insuficiencia renal aguda.

Muy raramente: Reacciones tromboembólicas tales como infartos al miocardio, accidente cerebro vascular, embolia pulmonar, trombosis venosa profunda.

Para información sobre el riesgo de infección, ver “Precauciones especiales para el uso”.

En caso de reacciones adversas, la tasa de administración debe ser reducida o la infusión suspendida. El tratamiento requerido depende de la naturaleza y severidad del efecto colateral.

En caso de insuficiencia renal, la discontinuación de la administración de inmunoglobulina debe ser considerada.





En caso de shock, deben observarse los estándares médicos actuales para el tratamiento de shock.

Se recomienda al paciente comunicar cualquier efecto indeseable no mencionado arriba a su médico o farmacéutico.

Interacciones:

Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción

Pentaglobin® no debe ser administrado a infantes de forma concomitante con gluconato de calcio, dado que existe sospecha de ocurrencia de reacciones adversas después de la administración simultánea.

Vacunas vivas atenuadas

La administración de inmunoglobulina puede afectar por un período de por lo menos 6 semanas y hasta de 3 meses la eficacia de vacunas de virus vivos atenuados, tales como sarampión, rubéola, paperas y varicela.

Después de la administración de este producto, debería transcurrir un período de 3 meses antes de la aplicación de vacunas de virus vivos atenuados. En el caso del sarampión este inconveniente puede extenderse hasta un año. Por lo tanto, pacientes que reciban vacunas contra el sarampión deben chequear su estado de anticuerpos.

Interferencia con pruebas serológicas (pruebas de laboratorio)

Después de la inyección de una inmunoglobulina, el incremento transitorio de varios anticuerpos transmitidos pasivamente a la sangre del paciente, pueden conducir a resultados falso positivo en las determinaciones serológicas.

La transmisión pasiva de anticuerpos a los antígenos eritrocitarios, por ejemplo, A, B, y D pueden interferir con algunas pruebas serológicas para la detección de células rojas aloanticuerpos (por ejemplo, prueba de Coombs), recuento de reticulocitos y haptoglobina.

Nota: Pentaglobin® es miscible con solución salina fisiológica. Sin embargo, ninguna otra preparación debe ser añadida a la solución de Pentaglobin®, dado que un cambio en la concentración electrolítica o del valor de pH puede dar lugar a la precipitación o desnaturalización de las proteínas

Vía de administración:

Dosificación y Grupo etario:



## Instrucciones de dosificación y modo de administración

La dosis depende del estado inmunológico del paciente y de la severidad de la enfermedad.

Las siguientes sugerencias de dosificación pueden ser tomadas como referencia:

### 1. Neonatos e infantes:

5 ml (0.25 g)/kg de peso corporal diariamente por tres días consecutivos.

Infusiones adicionales podrían ser requeridas de acuerdo con el curso clínico de la enfermedad.

### 2. Niños y adultos:

#### a) Sustitución de inmunoglobulinas en pacientes inmunodeficientes:

3 – 5 ml (0.15 – 0.25 g)/kg de peso corporal. Repetir a intervalos semanales si es necesario.

Condición de venta: Vía Intravenosa

Solicitud: El interesado presenta ante la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2018001982 emitido con base en el concepto del Acta No. 05 de 2017 Primera Parte SEMNNIMB, numeral 3.2.3.4., para la aprobación de los siguientes puntos con el fin de continuar con el proceso de renovación del Registro Sanitario para el producto de la referencia:

- Evaluación Farmacológica
- Inserto Fecha de Revisión Julio de 2010 allegado mediante radicado No. 2017146032 (Folio 25 a 31)

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada, y dado que el interesado presenta respuesta satisfactoria al concepto del Acta No. 05 de 2017 Primera Parte SEMNNIMB, numeral 3.2.3.4., la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar la evaluación farmacológica para el producto de la referencia, con la siguiente información:





**Composición:** Cada mL de solución contiene Proteínas de plasma Humano 50 mg. De las cuales Inmunoglobulinas son al menos 95 %

**Inmunoglobulina M (IgM) 6 mg**  
**Inmunoglobulina A (IgA) 6 mg**  
**Inmunoglobulina G (IgG) 38 mg**

**La distribución de subclases IgG es aproximadamente 63% IgG1, 26% IgG2, 4% IgG3 y 7% IgG4.**

**Forma farmacéutica: SH- Soluciones**

**Indicaciones:**

- **Sustitución de inmunoglobulinas en pacientes inmunodeficientes.**
- **Terapia coadyuvante en infecciones bacterianas severas asociadas a antibioticoterapia, en adultos, niños y neonatos**

**Contraindicaciones:** Hipersensibilidad a los componentes. Debe evitarse su administración durante el embarazo y la lactancia a menos que sea esencial hacerlo. No aplicar vacunas de virus vivos hasta después de tres meses de administrada la inmunoglobulina.

**Intolerancia a las Inmunoglobulinas humanas, especialmente en casos aislados de deficiencia de IgA, cuando el paciente tenga anticuerpos contra IgA.**

**Precauciones y advertencias:**

**Precauciones Especiales para el uso:**

**Las complicaciones potenciales pueden ser evitadas a menudo, asegurándose de que:**

- **los pacientes no son sensibles a la inmunoglobulina humana**
- **el producto es administrado lentamente (0.4 ml/kg peso corporal/hora)**
- **los pacientes son monitoreados cuidadosamente en búsqueda de síntomas de**
- **reacciones adversas durante el tiempo de infusión. Particularmente, pacientes sin tratamiento previo con inmunoglobulina humana, pacientes que han cambiado de un**
- **producto alternativo con inmunoglobulinas o cuando ha pasado un intervalo de tiempo prolongado desde la última infusión deben monitorearse durante la primera infusión y la primera hora posterior a la primera infusión, con el fin de detectar reacciones adversas potenciales.**





Todos los demás pacientes deben ser controlados por lo menos 20 minutos después de la infusión.

- el contenido de glucosa es tomado en cuenta en pacientes con alteración conocida del metabolismo de la glucosa

Existe evidencia clínica de asociación entre la administración intravenosa de inmunoglobulina (IVIg) y eventos tromboembólicos tales como, infarto al miocardio, accidente cerebro vascular, embolia pulmonar, y trombosis venosa profunda, los cuales se asume se encuentran relacionados con el relativo incremento de la viscosidad de la sangre durante la alta afluencia de inmunoglobulinas en los pacientes en riesgo. La prescripción e infusión IVIg debe realizarse con caución en pacientes obesos con factores de riesgo preexistentes para eventos trombóticos (tales como edad avanzada, hipertensión, diabetes mellitus e historia de enfermedad vascular o episodios trombóticos, pacientes con desórdenes trombofílicos heredados o adquiridos, pacientes con períodos prolongados de inmovilización, pacientes con hipovolemia severa, pacientes con enfermedades que incrementen la viscosidad de la sangre).

Se han reportado casos de falla renal aguda en pacientes recibiendo administración intravenosa de inmunoglobulina (IVIg). En la mayoría de los casos, se han identificado factores de riesgo, tales como insuficiencia renal preexistente, diabetes mellitus, hipovolemia, sobrepeso, productos medicinales nefrotóxicos concomitantes o edad superior a 65 años.

En caso de insuficiencia renal la discontinuación de la administración de inmunoglobulina debería ser considerada.

Mientras estos reportes de disfunción renal e insuficiencia renal aguda se han asociado con el uso de muchos productos licenciados para IVIg, aquellos que contienen sacarosa como estabilizante representan una parte desproporcionada del número total. En pacientes en riesgo, el uso de productos para IVIg que no contengan sacarosa puede ser considerado. Pentaglobin no contiene sacarosa.

En pacientes en riesgo por insuficiencia renal aguda o reacciones adversas tromboembólicas, los productos para IVIg deberían ser administrados a la tasa mínima de infusión y en la dosis adecuada.

En todos los pacientes, la administración IVIg requiere

- adecuada hidratación previa a la iniciación de la infusión IVIg
- monitoreo de la producción de orina





- monitoreo del nivel sérico de creatinina
- evitar el uso concomitante de diuréticos del asa

Las medidas estándares para prevenir infecciones resultantes del uso de productos medicinales derivados de la sangre o plasma humano incluyen la selección de donantes, pruebas a las donaciones individuales y mezclas de plasma en búsqueda de marcadores de infección específicos y la inactivación/remoción de virus. A pesar de esto, cuando los productos medicinales derivados de la sangre o plasma humano son administrados, la posibilidad de transmisión de agentes infecciosos no puede ser totalmente excluida. Esto también aplica para virus desconocidos o emergentes y otros patógenos.

Las medidas tomadas son consideradas VIH, VHB y VHC.

Las medidas tomadas pueden ser de limitado valor contra virus sin envoltura, tales como VHA y el parvovirus B19.

Existe experiencia clínica tranquilizadora sobre la falta de transmisión de hepatitis A o parvovirus B19 con inmunoglobulinas y es asumido que el contenido de anticuerpos, realiza una importante contribución a la seguridad viral.

Se recomienda fuertemente que cada vez que Pentaglobin sea administrado a un paciente, el nombre y el lote de producto sean registrados, a fin de mantener un enlace entre el paciente y el lote de producto.

**Efectos sobre la capacidad de conducir y usar máquinas**

No hay indicios de que las Inmunoglobulinas puedan afectar la capacidad de conducir vehículos y usar máquinas

**Reacciones Adversas:** Ciertas reacciones severas pueden estar relacionadas con el ritmo de infusión. La tasa de infusión recomendada en la "Posología y modo de administración" debe seguirse estrictamente, dado que la incidencia de eventos adversos tiende a incrementar a medida que lo hace el ritmo de infusión. Los pacientes deberán ser monitoreados cuidadosamente y observados estrictamente, en búsqueda de síntomas de reacciones adversas durante el tiempo de infusión.

**Algunas reacciones adversas pueden presentarse con mayor frecuencia**





- en caso de altas tasas de infusión
- en pacientes con hipo o agammaglobulinemia con o sin deficiencia de IgA
- en pacientes que reciben inmunoglobulina humana por primera vez, o en casos raros, cuando la inmunoglobulina humana es intercambiada o ha pasado un intervalo de tiempo extenso desde la infusión previa.

Reacciones de hipersensibilidad verdaderas son raras. Estas pueden ocurrir en los casos realmente raros de falta de IgA con anticuerpos contra IgA.

Raras veces, la inmunoglobulina humana puede inducir la caída de la presión arterial con reacción anafiláctica, incluso en pacientes que habían tolerado tratamiento previo con inmunoglobulina humana.

#### Efectos indeseables y contramedidas

Las siguientes reacciones adversas pueden ocurrir ocasionalmente: escalofrío, cefalea, fiebre, náusea y vómito, reacciones alérgicas, presión arterial baja, artralgia y dolor lumbar moderado.

Raramente, las inmunoglobulinas humanas pueden producir caída repentina de la presión sanguínea y, en casos aislados, shock anafiláctico, aún cuando el paciente no hubiera demostrado sensibilidad en administraciones previas.

Se ha observado con la administración de inmunoglobulina humana casos de meningitis aséptica reversible, casos aislados de anemia hemolítica reversible/hemólisis y raros casos de reacciones cutáneas transitorias.

Se ha observado incremento en el nivel de creatinina sérica y/o insuficiencia renal aguda.

Muy raramente: Reacciones tromboembólicas tales como infartos al miocardio, accidente cerebro vascular, embolia pulmonar, trombosis venosa profunda.

Para información sobre el riesgo de infección, ver “Precauciones especiales para el uso”.

En caso de reacciones adversas, la tasa de administración debe ser reducida o la infusión suspendida. El tratamiento requerido depende de la naturaleza y severidad del efecto colateral.

En caso de insuficiencia renal, la discontinuación de la administración de inmunoglobulina debe ser considerada.





**En caso de shock, deben observarse los estándares médicos actuales para el tratamiento de shock.**

**Se recomienda al paciente comunicar cualquier efecto indeseable no mencionado arriba a su médico o farmacéutico.**

#### **Interacciones:**

##### **Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción**

**Pentaglobin® no debe ser administrado a infantes de forma concomitante con gluconato de calcio, dado que existe sospecha de ocurrencia de reacciones adversas después de la administración simultánea.**

##### **Vacunas vivas atenuadas**

**La administración de inmunoglobulina puede afectar por un período de por lo menos 6 semanas y hasta de 3 meses la eficacia de vacunas de virus vivos atenuados, tales como sarampión, rubéola, paperas y varicela.**

**Después de la administración de este producto, debería transcurrir un período de 3 meses antes de la aplicación de vacunas de virus vivos atenuados. En el caso del sarampión este inconveniente puede extenderse hasta un año. Por lo tanto, pacientes que reciban vacunas contra el sarampión deben chequear su estado de anticuerpos.**

##### **Interferencia con pruebas serológicas (pruebas de laboratorio)**

**Después de la inyección de una inmunoglobulina, el incremento transitorio de varios anticuerpos transmitidos pasivamente a la sangre del paciente, pueden conducir a resultados falso positivo en las determinaciones serológicas.**

**La transmisión pasiva de anticuerpos a los antígenos eritrocitarios, por ejemplo, A, B, y D pueden interferir con algunas pruebas serológicas para la detección de células rojas aloanticuerpos (por ejemplo, prueba de Coombs), recuento de reticulocitos y haptoglobina.**

**Nota: Pentaglobin® es miscible con solución salina fisiológica. Sin embargo, ninguna otra preparación debe ser añadida a la solución de Pentaglobin®, dado que un cambio en la concentración electrolítica o del valor de pH puede dar lugar a la precipitación o desnaturalización de las proteínas**

**Vía de administración:**



## Dosificación y Grupo etario: Instrucciones de dosificación y modo de administración

La dosis depende del estado inmunológico del paciente y de la severidad de la enfermedad.

Las siguientes sugerencias de dosificación pueden ser tomadas como referencia:

### 1. Neonatos e infantes:

5 ml (0.25 g)/kg de peso corporal diariamente por tres días consecutivos.

Infusiones adicionales podrían ser requeridas de acuerdo con el curso clínico de la enfermedad.

### 2. Niños y adultos:

#### a) Sustitución de inmunoglobulinas en pacientes inmunodeficientes:

3 – 5 ml (0.15 – 0.25 g)/kg de peso corporal. Repetir a intervalos semanales si es necesario.

Condición de venta: Vía Intravenosa

Norma farmacológica: 18.2.0.0.N10

Adicionalmente, la Sala recomienda aprobar el Inserto Fecha de Revisión Julio de 2010 allegado mediante radicado No. 2017146032.

En cuanto al plan de gestión de riesgo (PGR) el interesado presentó respuesta satisfactoria, donde se contempla todos los riesgos descritos para inmunoglobulinas derivadas del plasma humano. Por tanto, se recomienda aprobar el Plan de Gestión de Riesgo versión 1.

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





### 3.2.3 RENOVACIONES

#### 3.2.3.1. BERIPLAST P

Expediente : 19900234  
Radicado : 201811103149  
Fecha : 24/05/2018  
Interesado : Biotoscana Farma S.A.

#### Composición:

Cada frasco vial contiene:  
270mg de Fibrinógeno humano  
180U de Factor XIII de plasma humano  
3000 KUI de Aprotinina de pulmón bovino (Corresponde A 1,67 PEU)  
1500 UI de Trombina humana  
17.7mg de Cloruro de Calcio Dihidrato (40 MMOL/L)

Forma farmacéutica: Polvo estéril para reconstituir a solución tópica

Indicaciones: Tratamiento de apoyo en aquellos casos en los que las técnicas quirúrgicas estándares no sean suficientes.

- Para mejorar la hemostasia (incluido el tratamiento endoscópico de las úlceras gastroduodenales sangrantes)
- Como pegamento tisular para favorecer la adhesión/sellado o como refuerzo para suturas

Contraindicaciones: Beriplast no debe administrarse por vía intravascular.

Hemorragias arteriales y hemorragias venosas intensas.

Hipersensibilidad a los principios activos o a alguno de los excipientes

#### Precauciones y advertencias:

Sólo para uso epilesional. No debe administrarse por vía intravascular.

En caso de administración involuntaria de la preparación por vía intravascular, pueden producirse complicaciones tromboembólicas potencialmente mortales.

Antes de administrar Beriplast, se debe tener cuidado de que las partes del cuerpo fuera del área de aplicación deseada estén suficientemente protegidas (cubiertas), a fin de evitar la adhesión tisular en sitios no deseados.





Tal como ocurre con cualquier producto proteico, existe la posibilidad de que se produzcan reacciones de hipersensibilidad de tipo alérgico. Entre los signos característicos de las reacciones de hipersensibilidad se encuentran ronchas, urticaria generalizada, opresión torácica, silbidos respiratorios, hipotensión y anafilaxia. Si estos síntomas se presentan, la aplicación se debe suspender de inmediato.

Beriplast contiene proteínas bovinas (aprotinina). Incluso en caso de aplicación local estricta, existe un riesgo de aparición de reacciones anafilácticas en relación con la presencia de aprotinina bovina. El riesgo parece mayor en caso de exposición previa, incluso aunque ésta fuese bien tolerada. Por lo tanto, el empleo de aprotinina o de cualquier producto que la contenga debe documentarse en la historia clínica del paciente.

En caso de shock, se deben implementar los estándares médicos vigentes.

#### Nota especial sobre la inyección local:

La aplicación de Beriplast durante el tratamiento endoscópico de las hemorragias gastrointestinales puede causar daños tisulares que pueden conducir a la formación de hematomas intramurales. La aparición de síntomas de dolor abdominal, náuseas o vómitos 1 a 3 días después del tratamiento endoscópico puede ser indicativa de la existencia de un hematoma intramural. En la literatura médica se han comunicado casos aislados de pancreatitis en pacientes con hematoma intramural de la pared duodenal. Por lo tanto, se debe evaluar cuidadosamente el diagnóstico diferencial de pancreatitis.

#### Seguridad viral

Entre las medidas estándares para prevenir las infecciones causadas por el uso de medicamentos preparados a partir de sangre o plasma humanos se encuentran la selección de los donantes, el cribado de las donaciones individuales y las reservas de plasma en busca de marcadores específicos de infecciones y la inclusión de procedimientos eficaces durante el proceso de fabricación para la inactivación/eliminación de virus. A pesar de esto, no es posible excluir completamente la posibilidad de transmitir agentes infecciosos cuando se administran medicamentos preparados a partir de sangre o plasma humanos. Esto también es válido para virus y otros patógenos desconocidos o de reciente aparición.

Las medidas tomadas se consideran eficaces para los virus envueltos como el virus de inmunodeficiencia humana (VIH), hepatitis B (VHB) y hepatitis C (VHC). Las medidas tomadas pueden tener un valor limitado frente a virus no envueltos tales como el virus de la hepatitis A y el parvovirus B19.

La infección por parvovirus B19 puede ser grave en mujeres embarazadas (infección fetal) y en personas con inmunodeficiencia o eritropoyesis aumentada (por ejemplo, anemia hemolítica).





Se recomienda encarecidamente que cada vez que se administre Beriplast a un paciente, se registren el nombre y el número de lote del producto con el fin de mantener un vínculo entre el paciente y el lote del producto.

#### Fertilidad, embarazo y lactancia

##### Embarazo y lactancia

La seguridad de los selladores de fibrina/hemostáticos para uso durante el embarazo o la lactancia no se ha establecido en estudios clínicos controlados. Los estudios experimentales en animales son insuficientes para evaluar la seguridad en cuanto a reproducción, desarrollo del embrión o el feto, evolución del embarazo y desarrollo perinatal y postnatal.

La experiencia de la que se dispone en relación con la aplicación de Beriplast a mujeres embarazadas es limitada. Por consiguiente, el producto sólo debe administrarse a mujeres embarazadas y en período de lactancia cuando esté claramente indicado.

##### Fertilidad

No hay datos disponibles de fertilidad

#### Reacciones adversas:

##### Efectos secundarios

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Los siguientes efectos secundarios han sido observados raramente (pudiendo afectar hasta a una de cada 1,000 personas).

- Una reacción alérgica repentina (tales como hinchazón en cara, boca, genitales y rara vez en las vías respiratorias altas, sensación de ardor y picazón en el sitio de aplicación de la solución, broncoespasmos, escalofríos, enrojecimiento, erupciones de la piel en todo el cuerpo, dolor de cabeza, urticaria, caída de la presión sanguínea, cansancio, náusea, inquietud, ritmo cardíaco acelerado, sensación de opresión torácica, sensación de hormigueo, vómito y sibilancias).

En casos aislados, estos efectos secundarios pueden derivar a una reacción alérgica severa (anafilaxis). Tales reacciones pueden observarse de manera especial, si la preparación se aplica repetidamente, o se administra en pacientes con una hipersensibilidad conocida a la aprotinina o a otros componentes del producto.

- Anticuerpos contra los componentes de sellantes de fibrina o productos hemostáticos.





La administración en el tratamiento endoscópico de la hemorragia gastrointestinal puede causar daño tisular, el cual puede provocar la formación de un hematoma intramural.

Una inyección intravascular inadvertida puede provocar alteraciones en la coagulación por ej. Coagulación de vasos o coagulación excesiva que resulte en un sangrado severo, y existe también el riesgo de presentarse una reacción anafiláctica.

#### Interacciones:

No se han realizado estudios formales de interacciones. De modo similar a otros productos comparables o soluciones de trombina, el producto puede desnaturalizarse tras su exposición a soluciones que contengan alcohol, yodo o metales pesados (p. ej., soluciones antisépticas). Tales sustancias deben eliminarse en la mayor medida posible antes de la aplicación de producto.

#### Vía de administración:

Para uso por vía epilesional

#### Dosificación y Grupo etario:

El uso de Beriplast está restringido a médicos y/o cirujanos experimentados.

#### Posología

El volumen de Beriplast que se aplicará y su frecuencia de aplicación deberán determinarse siempre de acuerdo con las necesidades clínicas subyacentes de cada paciente.

La dosis que se aplicará dependerá de diversas variables, entre otras, el tipo de intervención quirúrgica, el tamaño de la zona y el modo de aplicación deseado, y el número de aplicaciones.

El médico responsable del tratamiento realizará la aplicación del producto de forma individualizada. En los ensayos clínicos, las dosis individuales han oscilado habitualmente entre 0.5 y 4 ml. En algunos procedimientos (p. ej., traumatismos hepáticos o sellado de amplias superficies quemadas) pueden ser necesarios volúmenes más grandes (10 ml o más).

El volumen inicial de producto que se aplicará en una zona anatómica determinada o en una región de superficie objetivo debe ser suficiente para cubrir por completo la zona de aplicación deseada. La aplicación puede repetirse, si es necesario.

#### Población pediátrica

La seguridad y eficacia de Beriplast en niños y adolescentes no ha sido establecida todavía en estudios clínicos controlados.





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 por Decreto 1782
- Inserto versión 2. Fecha de revisión de texto Mayo 2013

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda continuar con el proceso de renovación del Registro Sanitario para el producto de la referencia, teniendo en cuenta que la información permite concluir que no se han presentado cambios que modifiquen el balance riesgo/beneficio del producto de la referencia, con la siguiente información:

**Composición:**

Cada frasco vial contiene:

270mg de Fibrinógeno humano  
180U de Factor XIII de plasma humano  
3000 KUI de Aprotinina de pulmón bovino (Corresponde A 1,67 PEU)  
1500 UI de Trombina humana  
17.7mg de Cloruro de Calcio Dihidrato (40 MMOL/L)

**Forma farmacéutica:** Polvo estéril para reconstituir a solución tópica

**Indicaciones:** Tratamiento de apoyo en aquellos casos en los que las técnicas quirúrgicas estándares no sean suficientes.

- Para mejorar la hemostasia (incluido el tratamiento endoscópico de las úlceras gastroduodenales sangrantes)
- Como pegamento tisular para favorecer la adhesión/sellado o como refuerzo para suturas

**Contraindicaciones:** Beriplast no debe administrarse por vía intravascular.

**Hemorragias arteriales y hemorragias venosas intensas.**

**Hipersensibilidad a los principios activos o a alguno de los excipientes**





## Precauciones y advertencias:

**Sólo para uso epilesional. No debe administrarse por vía intravascular. En caso de administración involuntaria de la preparación por vía intravascular, pueden producirse complicaciones tromboembólicas potencialmente mortales.**

**Antes de administrar Beriplast, se debe tener cuidado de que las partes del cuerpo fuera del área de aplicación deseada estén suficientemente protegidas (cubiertas), a fin de evitar la adhesión tisular en sitios no deseados.**

**Tal como ocurre con cualquier producto proteico, existe la posibilidad de que se produzcan reacciones de hipersensibilidad de tipo alérgico. Entre los signos característicos de las reacciones de hipersensibilidad se encuentran ronchas, urticaria generalizada, opresión torácica, silbidos respiratorios, hipotensión y anafilaxia. Si estos síntomas se presentan, la aplicación se debe suspender de inmediato.**

**Beriplast contiene proteínas bovinas (aprotinina). Incluso en caso de aplicación local estricta, existe un riesgo de aparición de reacciones anafilácticas en relación con la presencia de aprotinina bovina. El riesgo parece mayor en caso de exposición previa, incluso aunque ésta fuese bien tolerada. Por lo tanto, el empleo de aprotinina o de cualquier producto que la contenga debe documentarse en la historia clínica del paciente.**

**En caso de shock, se deben implementar los estándares médicos vigentes.**

## Nota especial sobre la inyección local:

**La aplicación de Beriplast durante el tratamiento endoscópico de las hemorragias gastrointestinales puede causar daños tisulares que pueden conducir a la formación de hematomas intramurales. La aparición de síntomas de dolor abdominal, náuseas o vómitos 1 a 3 días después del tratamiento endoscópico puede ser indicativa de la existencia de un hematoma intramural. En la literatura médica se han comunicado casos aislados de pancreatitis en pacientes con hematoma intramural de la pared duodenal. Por lo tanto, se debe evaluar cuidadosamente el diagnóstico diferencial de pancreatitis.**

## Seguridad viral

**Entre las medidas estándares para prevenir las infecciones causadas por el uso de medicamentos preparados a partir de sangre o plasma humanos se encuentran la selección de los donantes, el cribado de las donaciones individuales y las reservas de plasma en busca de marcadores específicos de infecciones y la inclusión de procedimientos eficaces durante el proceso de fabricación para la inactivación/eliminación de virus. A pesar de esto, no es posible excluir completamente la posibilidad de transmitir agentes infecciosos**





cuando se administran medicamentos preparados a partir de sangre o plasma humanos. Esto también es válido para virus y otros patógenos desconocidos o de reciente aparición.

Las medidas tomadas se consideran eficaces para los virus envueltos como el virus de inmunodeficiencia humana (VIH), hepatitis B (VHB) y hepatitis C (VHC). Las medidas tomadas pueden tener un valor limitado frente a virus no envueltos tales como el virus de la hepatitis A y el parvovirus B19.

La infección por parvovirus B19 puede ser grave en mujeres embarazadas (infección fetal) y en personas con inmunodeficiencia o eritropoyesis aumentada (por ejemplo, anemia hemolítica).

Se recomienda encarecidamente que cada vez que se administre Beriplast a un paciente, se registren el nombre y el número de lote del producto con el fin de mantener un vínculo entre el paciente y el lote del producto.

#### Fertilidad, embarazo y lactancia

##### Embarazo y lactancia

La seguridad de los selladores de fibrina/hemostáticos para uso durante el embarazo o la lactancia no se ha establecido en estudios clínicos controlados. Los estudios experimentales en animales son insuficientes para evaluar la seguridad en cuanto a reproducción, desarrollo del embrión o el feto, evolución del embarazo y desarrollo perinatal y postnatal.

La experiencia de la que se dispone en relación con la aplicación de Beriplast a mujeres embarazadas es limitada. Por consiguiente, el producto sólo debe administrarse a mujeres embarazadas y en período de lactancia cuando esté claramente indicado.

#### Fertilidad

No hay datos disponibles de fertilidad

#### Reacciones adversas:

##### Efectos secundarios

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Los siguientes efectos secundarios han sido observados raramente (pudiendo afectar hasta a una de cada 1,000 personas).

– Una reacción alérgica repentina (tales como hinchazón en cara, boca, genitales y rara vez en las vías respiratorias altas, sensación de ardor y picazón





en el sitio de aplicación de la solución, broncoespasmos, escalofríos, enrojecimiento, erupciones de la piel en todo el cuerpo, dolor de cabeza, urticaria, caída de la presión sanguínea, cansancio, náusea, inquietud, ritmo cardíaco acelerado, sensación de opresión torácica, sensación de hormigueo, vómito y sibilancias).

En casos aislados, estos efectos secundarios pueden derivar a una reacción alérgica severa (anafilaxis). Tales reacciones pueden observarse de manera especial, si la preparación se aplica repetidamente, o se administra en pacientes con una hipersensibilidad conocida a la aprotinina o a otros componentes del producto.

– Anticuerpos contra los componentes de sellantes de fibrina o productos hemostáticos.

La administración en el tratamiento endoscópico de la hemorragia gastrointestinal puede causar daño tisular, el cual puede provocar la formación de un hematoma intramural.

Una inyección intravascular inadvertida puede provocar alteraciones en la coagulación por ej. Coagulación de vasos o coagulación excesiva que resulte en un sangrado severo, y existe también el riesgo de presentarse una reacción anafiláctica.

#### Interacciones:

No se han realizado estudios formales de interacciones. De modo similar a otros productos comparables o soluciones de trombina, el producto puede desnaturalizarse tras su exposición a soluciones que contengan alcohol, yodo o metales pesados (p. ej., soluciones antisépticas). Tales sustancias deben eliminarse en la mayor medida posible antes de la aplicación de producto.

#### Vía de administración:

Para uso por vía epilesional

#### Dosificación y Grupo etario:

El uso de Beriplast está restringido a médicos y/o cirujanos experimentados.

#### Posología

El volumen de Beriplast que se aplicará y su frecuencia de aplicación deberán determinarse siempre de acuerdo con las necesidades clínicas subyacentes de cada paciente.





La dosis que se aplicará dependerá de diversas variables, entre otras, el tipo de intervención quirúrgica, el tamaño de la zona y el modo de aplicación deseado, y el número de aplicaciones.

El médico responsable del tratamiento realizará la aplicación del producto de forma individualizada. En los ensayos clínicos, las dosis individuales han oscilado habitualmente entre 0.5 y 4 ml. En algunos procedimientos (p. ej., traumatismos hepáticos o sellado de amplias superficies quemadas) pueden ser necesarios volúmenes más grandes (10 ml o más).

El volumen inicial de producto que se aplicará en una zona anatómica determinada o en una región de superficie objetivo debe ser suficiente para cubrir por completo la zona de aplicación deseada. La aplicación puede repetirse, si es necesario.

**Población pediátrica**

La seguridad y eficacia de Beriplast en niños y adolescentes no ha sido establecida todavía en estudios clínicos controlados.

**Condición de venta: Venta con fórmula médica**

**Norma farmacológica: 17.5.0.0.N10**

Adicionalmente, la Sala recomienda aprobar el inserto versión 2. Fecha de revisión de texto Mayo 2013.

Finalmente, la Sala considera que junto con la solicitud del registro sanitario, el interesado debe allegar el plan de gestión de riesgos (PGR) y dar respuesta a los requerimientos relacionados con el laboratorio de productos farmacéuticos y otras tecnologías – microbiológicos, respecto a la verificación y/o validación de la prueba de esterilidad con el producto terminado Aprotinin solution, donde se evidencien los resultados de la prueba de aptitud del método con cada uno de los microorganismos establecidos en la Farmacopea.

- 3.2.3.2. **OCTAGAM® 1g / 20 mL**
- OCTAGAM® 2,5g / 50 mL**
- OCTAGAM® 5g / 100 mL**

Expediente : 19982369  
 Radicado : 20181118322  
 Fecha : 14/06/2018





Interesado : Pint Pharma Colombia S.A.S.

Composición: Cada 100 mL de solución inyectable contiene 5000mg de inmunoglobulina G humana normal

Forma farmacéutica: Solución Inyectable

**Indicaciones:**

Terapia de reemplazo en adultos, y en niños y adolescentes (0-18 años) en:

- Síndromes de inmunodeficiencia primaria con producción de anticuerpos disminuida.
- Hipogamaglobulinemia e infecciones bacterianas recurrentes en pacientes con leucemia linfocítica crónica, en los que los antibióticos profilácticos han fallado.
- Hipogamaglobulinemia e infecciones bacterianas recurrentes en pacientes en fase de estabilización del mieloma múltiple que no han tenido respuesta a la inmunización contra neumococo.
- Hipogamaglobulinemia en pacientes después de trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos (HSCT).
- SIDA congénito con infecciones bacterianas recurrentes.

Inmunomodulación en adultos, y en niños y adolescentes (0-18 años) en:

- Púrpura trombocitopénica idiopática (ITP), en pacientes con alto riesgo de hemorragia o previo a cirugía para corregir el recuento plaquetario.
- Enfermedad de Kawasaki

Indicaciones neurológicas:

- Síndrome de Guillain-Barré
- Polirradiculoneuropatía desmielinizante inflamatoria crónica
- Neuropatía motora multifocal
- Miastenia gravis
- Esclerosis múltiple postparto recidivante-remitente

Indicaciones dermatológicas:

- Dermatomiositis y Polimiositis
- Necrosis epidérmica tóxica
- Pénfigo vulgar

Otras indicaciones:

- Enfermedad Hemolítica del Recién Nacido
- Sepsis

Trasplante Renal

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al principio activo o a cualquier de los excipientes de Octagam 5%. Deficiencia de IgA (< 0.05 g/L). Hipersensibilidad a las inmunoglobulinas humanas, especialmente en pacientes con anticuerpos contra la IgA.





#### Precauciones y advertencias:

Este producto farmacéutico contiene 100 mg de maltosa por ml como excipiente. La interferencia de la maltosa en ensayos de glucosa sanguínea puede resultar en lecturas falsamente elevadas de glucosa y, en consecuencia, en la administración inapropiada de insulina, resultando en hipoglicemia severa y muerte. Además, los casos de verdadera hipoglicemia pueden no ser tratados si el estado hipoglucémico está oculto con lecturas de glucosa falsamente elevadas.

Octagam 5% contiene maltosa, un azúcar disacárido, el cual proviene del maíz. Los pacientes que estén al tanto de tener alergia al maíz deben evitar usar Octagam 5% o ser observados cuidadosamente por signos y síntomas de reacciones de hipersensibilidad agudas.

Algunas reacciones adversas graves pueden estar relacionadas con la velocidad de infusión. La velocidad de infusión recomendada debe ser seguida muy de cerca. Durante todo el período de infusión, los pacientes deben ser estrechamente monitoreados y observados cuidadosamente por la aparición de cualquier síntoma. En determinadas ocasiones, ciertas reacciones adversas pueden aparecer con mayor frecuencia:

- en caso de una velocidad de infusión elevada
- en pacientes que reciben inmunoglobulina humana normal por primera vez, o en casos poco frecuentes, cuando se cambia de marca comercial de inmunoglobulina humana normal o cuando ha transcurrido un intervalo prolongado desde la infusión anterior.

Las complicaciones potenciales se pueden evitar a menudo asegurando:

- que los pacientes no son sensibles a la inmunoglobulina humana normal mediante la administración de una primera inyección lenta del producto (1 ml/kg/hora);
- que los pacientes sean monitorizados cuidadosamente con el fin de detectar cualquier síntoma durante el período de infusión. En particular, en pacientes a los que no se ha administrado previamente inmunoglobulina humana normal, en pacientes a los que se ha cambiado la terapia previa con un producto de inmunoglobulina intravenosa (IgIV) alternativo a OCTAGAM 5 %, o cuando ha transcurrido un intervalo prolongado desde que la infusión anterior, se ha de monitorizar durante la primera infusión y durante la primera hora después de la primera infusión, para detectar signos de potenciales efectos adversos. El resto de los pacientes deben ser observados como mínimo durante los 20 minutos siguientes a la administración.

En caso de reacción adversa, o la tasa de administración debe reducirse o suspenderse la infusión. El tratamiento requerido depende de la naturaleza y severidad de la reacción adversa.





El personal médico debe prestar atención a los posibles riesgos y beneficios para cada paciente de manera individual. Existe riesgo de la caída de la presión arterial, reacción alérgica o shock anafiláctico. En caso de shock, deben seguirse las medidas médicas estándar para shock.

La administración de IgIV requiere en todos los pacientes:

- hidratación adecuada antes de iniciar la infusión con IgIV
- monitorización de la excreción de orina
- monitorización de los niveles séricos de creatinina
- evitar el uso concomitante de diuréticos de asa

Este producto farmacéutico contiene no más de 0.015 mmol (o 0.35 mg) de sodio por ml. Para ser tomado en consideración por los pacientes con dieta controlada de sodio.

Se puede presentar hiperproteinemia e incremento en la viscosidad del suero en pacientes que estén recibiendo tratamiento con IgIV. Además, se puede presentar hiponatremia relacionada con productos de IgIV

Hipersensibilidad: Las verdaderas reacciones de hipersensibilidad son raras. Pueden ocurrir en pacientes con anticuerpos anti-IgA. La IgIV no está indicada en pacientes con deficiencia selectiva de IgA donde la deficiencia de IgA es la única anomalía de importancia.

Raramente, la inmunoglobulina humana normal puede inducir un descenso en la presión sanguínea con reacción anafiláctica, incluso en pacientes que habían tolerado tratamientos previos con inmunoglobulina humana normal.

Los pacientes con anticuerpos a IgA o con deficiencias de IgA que formen parte de una enfermedad de inmunodeficiencia primaria subyacente para la cual se indique el tratamiento con IgIV pueden estar en mayor riesgo de desarrollar una reacción anafiláctica.

Tromboembolismo: Se han reportado eventos trombóticos y tromboembólicos relacionados con el tratamiento con IgIV, incluidos los siguientes: Infarto al miocardio, accidente cerebrovascular, trombosis venosa profunda, embolia pulmonar, que se supone que están relacionados con un aumento relativo de la viscosidad sanguínea por la alta afluencia de inmunoglobulina en pacientes de alto riesgo.

Entre los pacientes con mayor riesgo de desarrollar eventos tromboembólicos se encuentran los pacientes que presenten: antecedentes de aterosclerosis, múltiples factores de riesgo cardiovascular, como por ejemplo la hipertensión, o trastornos de hipercoagulación, edad avanzada, disminución del gasto cardíaco, enfermedades que aumentan la viscosidad sanguínea por ejemplo deshidratación o paraproteinemia, periodos prolongados de inmovilización, obesidad, diabetes mellitus, pacientes con





alteraciones trombofílicas adquiridas o heredadas, antecedentes de enfermedad vascular, antecedentes de eventos trombóticos o tromboembólicos.

En pacientes con alto riesgo de reacciones adversas tromboembólicas, los productos IgIV deben administrarse en la tasa y dosis mínima de infusión posible.

**Insuficiencia renal aguda:** Se han informado casos de insuficiencia renal aguda, en pacientes a los que se les estaba administrando una terapia de IgIV, especialmente con productos que contienen sacarosa, estas reacciones incluyen las siguientes: Necrosis tubular aguda, Nefropatía tubular proximal, Necrosis osmótica. En la mayoría de los casos, se han identificado factores de riesgo, como insuficiencia renal preexistente, diabetes mellitus, edad superior a 65 años, hipovolemia, sobrepeso, productos medicinales nefrotóxicos concomitantes, sepsia y paraproteinemia.

En caso de insuficiencia renal, deberá considerarse la posibilidad de interrumpir la terapia con IgIV. A pesar de que estos informes de disfunción renal y de fallo renal agudo se han asociado con el uso de muchos de los productos de IgIV autorizados que contienen varios excipientes como sacarosa, glucosa y maltosa, los que contienen sacarosa como estabilizante representan una parte desproporcionada del número total. En los pacientes de riesgo, deberá considerarse el uso de productos de IgIV que no contienen estos excipientes. Octagam 5% contiene maltosa.

En los pacientes con riesgo de insuficiencia renal aguda, los productos IgIV deberán administrarse en dosis adecuadas y velocidades de infusión mínimas posibles.

**Síndrome de meningitis aséptica (SMA):** Se ha reportado Síndrome de meningitis aséptica que ocurre en asociación con el tratamiento con IgIV. La suspensión del tratamiento IgIV ha resultado en la remisión del SMA varios días después sin secuelas. El síndrome usualmente comienza en las primeras horas hasta 2 días después de iniciado el tratamiento con IgIV. Los estudios de Líquido cefalorraquídeo son frecuentemente positivos con pleocitosis hasta por varios miles de células por mm<sup>3</sup>, predominantemente de la serie granulocítica, y con niveles altos de proteína hasta por varios cientos de mg/dL.

El SMA puede ocurrir más frecuentemente en asociación con altas dosis (2 g/kg) de tratamiento con IgIV.

**Anemia hemolítica:** Los productos IgIV pueden contener anticuerpos contra grupos sanguíneos los cuales pueden actuar como hemolisinas e inducir in vivo el recubrimiento de eritrocitos con inmunoglobulina, causando una reacción positiva directa antiglobulina (Prueba de Coombs) y, excepcionalmente, hemólisis. La anemia hemolítica puede desarrollarse posteriormente por la terapia con IgIV debido al





secuestro potenciado de eritrocitos (RBC). Los pacientes que reciben IgIV deben ser monitorizados en relación a los signos clínicos y síntomas de hemólisis.

Interferencia con evaluación serológica: Después de la infusión de inmunoglobulina, el aumento transitorio de los diferentes anticuerpos transferidos pasivamente a la sangre del paciente puede ocasionar resultados positivos engañosos en exámenes serológicos, por ejemplo. Hepatitis A, Hepatitis B, Sarampión y Varicela.

La transmisión pasiva de anticuerpos a los antígenos eritrocitarios, por ejemplo A, B, D puede interferir con algunos exámenes serológicos para la determinación de anticuerpos de glóbulos rojos, como por ejemplo el test de antiglobulina (Test de Coombs).

Agentes transmisibles: Debido a que se elabora a partir de plasma humano, su uso puede implicar el riesgo de transmisión de agentes infecciosos, tales como virus, el agente de la variante de la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob y, teóricamente, el agente de la enfermedad clásica de Creutzfeldt-Jakob. Lo mismo sucede en el caso de virus desconocidos o emergentes y otros patógenos. No se han confirmado casos de transmisión viral ni de la variante de la enfermedad Creutzfeldt-Jakob que hayan estado asociados al uso de inmunoglobulina humana.

Las medidas normales para la prevención de infecciones ocasionadas por el uso de medicamentos elaborados a partir de sangre o plasma humano incluyen la selección de donantes, la selección de donaciones y mezclas de plasma individuales con base en marcadores específicos de infección y la incorporación de pasos efectivos durante la producción para la inactivación o eliminación de virus. A pesar de estas medidas, cuando se administran medicamentos elaborados a partir de sangre o plasma humano, no se puede descartar totalmente la posibilidad de transmisión de agentes infecciosos. Lo mismo sucede en el caso de virus desconocidos o emergentes y otros patógenos.

Se considera que las medidas que se han tomado son efectivas contra virus encapsulados como el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), el virus de la hepatitis B (VHB), y el virus de la hepatitis C (VHC).

Las medidas tomadas pueden tener un valor limitado frente a los virus no encapsulados, como el VHA y el parvovirus B19.

Se cuenta con amplia experiencia clínica con respecto a la ausencia de transmisión de hepatitis o del parvovirus B19 a través de las inmunoglobulinas. Además, se asume que el contenido de anticuerpos realiza un aporte significativo a la seguridad viral.





Se recomienda encarecidamente llevar un registro del nombre y del número de lote del producto cada vez que se administre inmunoglobulina humana a un paciente para contar con información que relacione al paciente con el lote del producto.

**Lesión pulmonar aguda relacionada con Transfusión (TRALI):** Existen reportes de edema pulmonar no cardiogénico [Lesión pulmonar aguda relacionada con Transfusión (TRALI)] en pacientes tratados con IgIV, por lo tanto, este efecto colateral no puede ser totalmente excluido aunque no se haya observado ningún caso hasta ahora con las administraciones de Octagam. El TRALI se caracteriza por distress respiratorio severo, edema pulmonar, hipoxemia, función ventricular izquierda normal, y fiebre y típicamente ocurre dentro de las 1-6 horas después de la transfusión.

**Tasa de sedimentación (Falsamente) elevada:** En pacientes que reciben terapia con IgIV, la tasa de sedimentación eritrocitaria (ESR) puede estar falsamente aumentada (aumento no inflamatorio).

**Sobrecarga (volumen) Circulatoria:** Sobrecarga (volumen) Circulatoria puede ocurrir cuando el volumen infundido de IgIV (o cualquier otro producto derivado de sangre o plasma) y otras infusiones coincidentes causan hipervolemia aguda y edema pulmonar agudo.

**Reacciones locales en el sitio de inyección:** Las reacciones locales en el sitio de inyección han sido identificadas las cuales incluyen extravasación, eritema en el sitio de infusión, prurito en el sitio de infusión, y síntomas similares.

**Población pediátrica:** No hay advertencias específicas o precauciones adicionales aplicables para la población pediátrica.

**Vacunas con virus vivos atenuados:** La administración de inmunoglobulina puede disminuir durante un período de como mínimo 6 semanas y hasta 3 meses la eficacia de vacunas con virus vivos atenuados, tales como sarampión, rubéola, paperas y varicela. Después de la administración de este medicamento, debe transcurrir un intervalo de 3 meses antes de la vacunación con virus vivos atenuados. En el caso del sarampión esta disminución puede persistir hasta un año. Por lo tanto, en los pacientes que reciban vacunas contra el sarampión deberá controlarse el estado de sus anticuerpos.

**Pruebas de glucosa en sangre:** Algunos tipos de sistemas de pruebas de glucosa en sangre (por ejemplo, los que se basan en los métodos de la glucosa deshidrogenasa pirroloquinolinaquinona (GDH-PQQ) o la glucosa-die-oxidoreductasa) interpretan erróneamente la maltosa contenida en Octagam 5% como glucosa. Esto puede





resultar en unas falsas lecturas elevadas de glucosa y, como consecuencia, en la inapropiada administración de insulina, provocando una hipoglicemia que puede provocar la muerte. Asimismo, los casos de hipoglicemia auténtica pueden no ser tratados, si el estado hipoglucémico es enmascarado por unas falsas lecturas elevadas de glucosa.

Como consecuencia, a la hora de administrar Octagam 5% u otros productos parenterales que contengan maltosa, la medición de la glucosa en sangre deberá realizarse con un método específico para la glucosa.

La información del producto del sistema de pruebas de glucosa en sangre, incluyendo la de las bandas de ensayo, deberá ser detenidamente revisada para determinar si el sistema es apropiado para utilizarlo con productos parenterales que contengan maltosa. Si tiene alguna duda, contacte con el fabricante del sistema de pruebas, para determinar si el sistema es apropiado para utilizarlo con productos parenterales que contengan maltosa.

Embarazo: La seguridad de este producto para su uso durante el embarazo no se ha determinado en ensayos clínicos controlados y, por tanto, deberá administrarse con precaución a mujeres embarazadas y en período de lactancia. Los productos de IgIV han demostrado cruzar la placenta, incrementándose durante el tercer trimestre. La experiencia clínica con inmunoglobulinas indica que no deben esperarse efectos perjudiciales durante el embarazo, ni en el feto ni en el recién nacido.

Lactancia: Las Inmunoglobulinas se excretan en la leche y pueden contribuir a la protección del neonato de patógenos que tengan una puerta de entrada por mucosas.

La capacidad para conducir o de utilizar máquinas puede estar alterada por algunas reacciones adversas asociadas con Octagam 5%. Los pacientes que experimentan reacciones adversas durante el tratamiento deberían esperar a que se resuelvan antes de manejar o utilizar maquinaria.

Reacciones adversas:  
Resumen del perfil de seguridad

Reacciones adversas como escalofríos, cefalea, mareos, fiebre, vómitos, reacciones alérgicas, náusea, artralgia, hipotensión y dolor de espalda baja moderado pueden ocurrir ocasionalmente. Las reacciones a las inmunoglobulinas intravenosas tienden a estar relacionadas con la dosis y la tasa de infusión.





Excepcionalmente las inmunoglobulinas humanas normales pueden causar hipotensión brusca y, en casos aislados, shock anafiláctico, aun cuando el paciente no haya mostrado hipersensibilidad a la administración previa.

Los casos de meningitis aséptica reversible y los casos raros de reacciones cutáneas transitorias han sido observados con la inmunoglobulina humana normal. Las reacciones hemolíticas reversibles han sido observadas en pacientes, especialmente aquéllos con grupos sanguíneos A, B, y AB. Excepcionalmente, la anemia hemolítica que requiere de transfusión puede desarrollar después de altas dosis de tratamiento con IgIV.

Se ha observado incremento en el nivel de creatinina sérica y/o insuficiencia renal aguda.

Muy raramente: reacciones tromboembólicas como infarto de miocardio, ACV, embolismo pulmonar, trombosis venosa profunda.

Cuando se administran productos farmacéuticos derivados del plasma o sangre humana, la posibilidad de transmitir agentes infecciosos no puede estar completamente excluida. Esto también aplica a los virus emergentes o desconocidos y a otros patógenos.

Lista tabulada de reacciones adversas

La tabla que se presenta a continuación está en concordancia con la clasificación de órganos y sistemas MedDRA (SOC y Nivel de Término Preferido).

Las frecuencias han sido evaluadas de acuerdo al siguiente convenio: muy común ( $\geq 1/10$ ); frecuente ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ); infrecuente ( $\geq 1/1,000$  a  $< 1/100$ ); rara ( $\geq 1/10,000$  a  $< 1/1,000$ ); muy rara ( $< 1/10,000$ ), desconocido (no puede ser estimado a partir de los datos disponibles).

Las frecuencias dadas en la siguiente tabla provienen de estudios clínicos que fueron desarrollados con Octagam 5% (las columnas llamadas "frecuente" e "infrecuente") y a partir de las experiencia postmarketing con Octagam 5% (columna llamada "muy rara"). Dentro de cada agrupación de frecuencias, los efectos indeseables se presentaron en orden decreciente según severidad.

Codificación MedDRA 17.0	Frecuente $\geq 1/100$ a $< 1/10$	Infrecuente $\geq 1/1,000$ a $< 1/100$	Muy Rara $< 1/10,000$
Trastornos sanguíneos y del			leucopenia;





sistema linfático			anemia hemolítica
Trastornos del sistema inmunológico (véase sección 4.4)	hipersensibilidad		shock anafiláctico; reacción anafiláctica; reacción anafilactoide; angioedema; edema facial
Trastornos metabólicos y nutricionales			hipervolemia (pseudo)hiponatremia
Trastornos psiquiátricos			estado confusional agitación ansiedad nerviosismo
Trastornos del sistema nervioso	cefalea		accidente cerebrovascular (véase 4.4); meningitis aséptica; pérdida de conciencia; afasias; migraña; mareos; hipoestesia; parestesia fotofobia; temblor
Trastornos oculares			deterioro visual
Trastornos cardíacos			infarto de miocardio (véase 4.4); angina de pecho; bradicardia; taquicardia; palpitaciones; cianosis
Trastornos vasculares			trombosis (véase 4.4); colapso circulatorio; insuficiencia circulatoria periférica; flebitis; hipotensión; hipertensión palidez
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos			insuficiencia respiratoria; embolismo pulmonar (véase 4.4); edema pulmonar; broncoespasmo; hipoxia; disnea;





			tos
Trastornos gastrointestinales	náuseas		vómitos; diarrea; dolor abdominal
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		eccema;	exfoliación de piel; urticaria; rash; rash eritematoso; dermatitis; prurito; alopecia eritema
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo		dolor de la espalda	artralgia; mialgia dolor en las extremidades dolor de cuello; espasmos musculares; debilidad muscular; rigidez musculoesquelética
Trastornos renales y urinarios			Fallo renal agudo (véase 4.4) ; dolor renal
Trastornos generales y Alteraciones en el lugar de administración	fiebre; fatiga; reacción sitio de inyección	escalofríos; dolor torácico	edema; síndrome similar influenza sofocos; rubor; sensación de frío; sensación de calor; hiperhidrosis; malestar molestias en el pecho; astenia; letargia; sensación quemante;
Investigaciones			enzimas hepáticas incrementadas; glucosa sanguínea falso positiva (véase 4.4);

La línea de infusión se puede limpiar antes y después de la administración de Octagam 5%, haciendo circular por ella una solución salina normal o bien una solución de dextrosa al 5% disuelta en agua.

Vacunas con virus vivos atenuados





La administración de inmunoglobulina puede disminuir durante un período de como mínimo 6 semanas y hasta 3 meses la eficacia de vacunas con virus vivos atenuados, tales como sarampión, rubéola, paperas y varicela. Después de la administración de este medicamento, debe transcurrir un intervalo de 3 meses antes de la vacunación con virus vivos atenuados. En el caso del sarampión esta disminución puede persistir hasta un año. Por lo tanto, en los pacientes que reciban vacunas contra el sarampión deberá controlarse el estado de sus anticuerpos.

### Pruebas de glucosa en sangre

Algunos tipos de sistemas de pruebas de glucosa en sangre (por ejemplo, los que se basan en los métodos de la glucosa deshidrogenasa pirroloquinolinaquinona (GDH-PQQ) o la glucosa-die-oxidorreductasa) interpretan erróneamente la maltosa contenida en

Octagam 5% como glucosa. Esto puede resultar en unas falsas lecturas elevadas de glucosa y, como consecuencia, en la inapropiada administración de insulina, provocando una hipoglicemia que puede provocar la muerte. Asimismo, los casos de hipoglicemia auténtica pueden no ser tratados, si el estado hipoglucémico es enmascarado por unas falsas lecturas elevadas de glucosa. Como consecuencia, a la hora de administrar Octagam 5% u otros productos parenterales que contengan maltosa, la medición de la glucosa en sangre deberá realizarse con un método específico para la glucosa.

La información del producto del sistema de pruebas de glucosa en sangre, incluyendo la de las bandas de ensayo, deberá ser detenidamente revisada para determinar si el sistema es apropiado para utilizarlo con productos parenterales que contengan maltosa. Si tiene alguna duda, contacte con el fabricante del sistema de pruebas, para determinar si el sistema es apropiado para utilizarlo con productos parenterales que contengan maltosa.

### Población pediátrica

No hubo interacciones específicas o adicionales observadas para la población pediátrica.

### Interacciones:

La línea de infusión se puede limpiar antes y después de la administración de Octagam 5%, haciendo circular por ella una solución salina normal o bien una solución de dextrosa al 5% disuelta en agua.

### Vacunas con virus vivos atenuados





La administración de inmunoglobulina puede disminuir durante un período de como mínimo 6 semanas y hasta 3 meses la eficacia de vacunas con virus vivos atenuados, tales como sarampión, rubéola, paperas y varicela. Después de la administración de este medicamento, debe transcurrir un intervalo de 3 meses antes de la vacunación con virus vivos atenuados. En el caso del sarampión esta disminución puede persistir hasta un año. Por lo tanto, en los pacientes que reciban vacunas contra el sarampión deberá controlarse el estado de sus anticuerpos.

### Pruebas de glucosa en sangre

Algunos tipos de sistemas de pruebas de glucosa en sangre (por ejemplo, los que se basan en los métodos de la glucosa deshidrogenasa pirroloquinolinaquinona (GDH-PQQ) o la glucosa-die-oxidorreductasa) interpretan erróneamente la maltosa contenida en

Octagam 5% como glucosa. Esto puede resultar en unas falsas lecturas elevadas de glucosa y, como consecuencia, en la inapropiada administración de insulina, provocando una hipoglicemia que puede provocar la muerte. Asimismo, los casos de hipoglicemia auténtica pueden no ser tratados, si el estado hipoglucémico es enmascarado por unas falsas lecturas elevadas de glucosa. Como consecuencia, a la hora de administrar Octagam 5% u otros productos parenterales que contengan maltosa, la medición de la glucosa en sangre deberá realizarse con un método específico para la glucosa.

La información del producto del sistema de pruebas de glucosa en sangre, incluyendo la de las bandas de ensayo, deberá ser detenidamente revisada para determinar si el sistema es apropiado para utilizarlo con productos parenterales que contengan maltosa. Si tiene alguna duda, contacte con el fabricante del sistema de pruebas, para determinar si el sistema es apropiado para utilizarlo con productos parenterales que contengan maltosa.

### Población pediátrica

No hubo interacciones específicas o adicionales observadas para la población pediátrica.

Vía de administración: Intravenosa

### Dosificación y Grupo etario:

La dosis y el régimen posológico dependen de la indicación.

En la terapia sustitutiva la dosis puede necesitar ser individualizada para cada paciente dependiendo de su respuesta farmacocinética y clínica.





Utilice las siguientes pautas posológicas como referencia.

Terapia de reemplazo en síndromes de inmunodeficiencias primarias:

- El régimen posológico debe alcanzar un nivel mínimo de inmunoglobulina G (IgG) (medido justo antes de la siguiente infusión) de al menos 5 - 6 g/l. Se requieren de tres a seis meses después del inicio de la terapia para llegar al equilibrio. La dosis inicial recomendada es de 0.4 - 0.8 g/kg dosis única, seguida de por lo menos 0.2 g/kg cada tres a cuatro semanas.
- La dosis requerida para alcanzar un nivel mínimo de 5 - 6 g/l es de aproximadamente 0.2 - 0.8 g/kg/mes.
- El intervalo de dosificación, cuando se ha alcanzado el estado de equilibrio varía de 3 - 4 semanas.
- Los niveles mínimos deben ser medidos y evaluados junto con la incidencia de infección. Para reducir la tasa de infección, puede ser necesario incrementar la dosis y tener como objetivo los niveles mínimos altos.

La Hipogamaglobulinemia y las infecciones bacterianas recurrentes en pacientes con leucemia linfocítica crónica, en los que los antibióticos profilácticos han fallado; Hipogamaglobulinemia e infecciones bacterianas recurrentes en pacientes en fase de estabilización del mieloma múltiple que no han tenido respuesta a la inmunización contra neumococo; SIDA congénito con infecciones bacterianas recurrentes:

La dosis recomendada es 0.2-0.4 g/kg cada tres a cuatro semanas.

Hipogamaglobulinemia en pacientes después de trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos:

La dosis recomendada es 0.2-0.4 g/kg cada tres a cuatro semanas. Los niveles mínimos deben mantenerse por encima de 5g/l.

Púrpura trombocitopénica idiopática:

Existen dos esquemas terapéuticos alternativos:

- 0.8-1g/kg en el primer día; esta dosis puede repetirse una vez en los próximos 3 días
- 0.4 g/kg al día, por dos a cinco días.

Se puede repetir el tratamiento si ocurren recaídas.

Síndrome de Guillain Barré:

0.4 g/kg/día por 5 días.

Enfermedad de Kawasaki:





- 1.6-2.0 g/kg debe ser administrado en dosis divididas durante dos a cinco días o 2.0 g/kg en dosis única. Los pacientes deben recibir tratamiento concomitante con ácido acetilsalicílico.

Polirradiculoneuropatía desmielinizante inflamatoria crónica:

- 2.0 g/kg durante los primeros 2 días como dosis de carga, seguido de 1.0 g/kg por 1-2 días cada 3 semanas el tiempo necesario. Dependiendo de la evolución de la enfermedad la dosis puede reducirse gradualmente.

Neuropatía motora multifocal:

- 2.0 g/kg durante 2-5 días como dosis de carga, seguido de tratamiento repetido en pacientes seleccionados, si el tratamiento inicial es efectivo. La frecuencia de la terapia de mantenimiento estará guiada por la respuesta clínica. Los esquemas de tratamiento típicos son 1.0 g/kg cada 2-4 semanas, o 2 g/kg cada 1-2 meses.

Miastenia gravis:

- 2.0 g/kg durante 5 días consecutivos (0.4 g/kg por día) como tratamiento inicial (dosis de carga) seguida de dosis única de 0.4 g/kg por día cada 4-6 semanas como terapia a “largo plazo” para pacientes con enfermedad crónica, severa, y refractaria.

Esclerosis múltiple remitente-recidivante Postparto (EMRR Postparto)

- 0.15 g cada 4 semanas comenzando dentro de las 24 horas postparto como dosis estándar para los pacientes con un riesgo moderado de recaída postparto (Tasa de Recaída Anual [ARR] <1 en los 2 años pre-embarazo). En pacientes con alto riesgo de recaída postparto (ARR ≥1 en los 2 años pre-embarazo) se debe considerar una dosis de carga de 0.9 g/kg.

Dermatomiositis y polimiositis:

- La dosis máxima por cada etapa de tratamiento debe ser de 2 g / kg, repartida por más de 2 o 5 días consecutivos. El tratamiento inicial debe llevarse a cabo durante un período de 6 meses a fin de determinar la eficacia del tratamiento. La eficacia terapéutica debería haber sido alcanzada después de 6 ciclos de tratamiento, o sino el tratamiento debe ser interrumpido. Inicialmente, la terapia adyuvante se administra cada 4 semanas. Si se alcanza una buena respuesta clínica, se puede incrementar gradualmente el intervalo hasta un máximo de 6 semanas. Después de 12 ciclos de tratamiento, se debe intentar un período de lavado. En el caso de recurrencias, el tratamiento puede reanudarse en cualquier momento.

Necrosis epidérmica tóxica:

- Octagam 5% debe ser administrado tan pronto como sea posible después de la confirmación del diagnóstico. El tratamiento puede ser administrado como monoterapia, además de cuidados intensivos. Sólo un ciclo de tratamiento con 3.0 g/kg es recomendado generalmente y en esta condición se requiere normalmente, de una administración durante un período de 3 a 5 días.

Pénfigo vulgar:

- 2.0 g/kg por 2 a 5 días (por ejemplo, 0,4 g / kg / día durante 5 días consecutivos). La terapia adyuvante con Octagam, debe ser administrada cada 4 semanas inicialmente. Si la respuesta clínica es buena, el intervalo entre las





inyecciones puede ser aumentado gradualmente. El tratamiento debe ser administrado inicialmente por un período de 3 y 6 meses para investigar la eficacia. Algunos pacientes pueden no mostrar una respuesta definitiva sostenida hasta que hayan sido objeto de seis ciclos de tratamiento. Si no hay respuesta al tratamiento después de 6 ciclos, se aconseja discontinuar el tratamiento de IgIV.

Enfermedad hemolítica del recién nacido:

- Octagam 5% está indicado si el nivel de bilirrubina sérica total está aumentando a pesar de la fototerapia intensiva o si el nivel de bilirrubina sérica total dentro de 34 - 51  $\mu\text{mol/L}$  (2 de 3 mg/dL) del nivel de cambio. La dosis recomendada es de 0,5 - 1,0 g/kg durante 2 horas. Si es necesario, esta dosis se puede repetir en 12 horas.

Sepsis:

- Octagam 5% se debe dar en dosis altas ( $> 1,0$  g/kg de peso corporal) y en períodos de tratamientos más largos (más de 2 días).

Trasplante renal:

- Candidatos trasplantados altamente sensibilizados, que tienen un panel de anticuerpos reactivos de  $> 50\%$ , deben recibir 2,0 g/kg durante 2 días a intervalos de 3-4 semanas por 3-4 veces. La dosis máxima no debe superar los 80 g por día.

Las dosis recomendadas se resumen en la siguiente tabla:

Indicación	Dosis	Frecuencia de inyecciones
Terapia de reemplazo en inmunodeficiencias primarias	Dosis de inicio: 0.4 - 0.8 g/kg Luego: 0.2 - 0.8 g/kg	cada 3 - 4 semanas para obtener nivel mínimo de IgG de al menos 5-6 g/l
Terapia de reemplazo en inmunodeficiencias secundarias	0.2 - 0.4 g/kg	cada 3 - 4 semanas para obtener nivel mínimo de IgG de al menos 5-6 g/l
SIDA Congénito	0.2 - 0.4 g/kg	cada 3 - 4 semanas
Hipogamaglobulinemia (< 4 g/l) en pacientes después de trasplante alógeno de progenitores hematopoyéticos	0.2 - 0.4 g/kg	cada 3 - 4 semanas para obtener nivel mínimo de IgG por encima de 5 g/l.



Immunomodulación: Púrpura Trombocitopénica Idiopática	0.8 – 1.0 g/kg o 0.4 g/kg/d 0.4 g/kg/d	en el día 1, posiblemente se repite una vez en los próximos 3 días  por 2-5 días
Síndrome de Guillain Barré	0.4 g/kg/d 1.6 – 2 g/kg	por 5 días
Enfermedad de Kawasaki	o 2 g/kg	en dosis divididas por 2 - 5 días asociado con ácido acetilsalicílico  en una dosis asociado con ácido acetilsalicílico
Polirradiculoneuropatía desmielinizante inflamatoria crónica	Dosis de carga: 2.0 g/kg dosis de mantenimiento: 1.0 g/kg	Durante los primeros 2 días  por 1-2 días cada 3 semanas el tiempo necesario
Neuropatía motora multifocal	Dosis de carga: 2.0 g/kg dosis de mantenimiento: a) 1.0 g/kg o b) 2.0 g/kg	por 2-5 días  a) cada 2-4 semanas b) cada 1-2 meses
Miastenia gravis	Dosis de carga: 2.0 g/kg dosis de mantenimiento: a) 0.4 g/kg	por 5 días cada 4-6 semanas
Esclerosis múltiple postparto recidivante-remitente	0.15-0.9 g/kg (dependiendo de la tasa de recaída antes embarazo)	cada 4 semanas comenzando dentro de las 24 horas postparto
Dermatomiositis y polimiositis	2.0 g/kg	por 2-5 días consecutivos durante 6 meses en intervalos de 4-6 semanas
Necrosis epidérmica tóxica	3.0 g/kg	un ciclo durante 3-5 días
Pénfigo vulgar	2.0 g/kg	por 2-5 días cada 4 semanas por un período de 3-6 meses





Enfermedad hemolítica del recién nacido	0.5-1.0 g/kg	por 2 horas; repetir después de 12 horas, si es necesario
Sepsis	> 1.0 g/kg	por > 2 días
Trasplante Renal	2.0 g/kg	por 2 días en intervalos de 3-4 semanas por 3-4 veces
<p>Población pediátrica La posología en niños y adolescentes (0-18 años) no es distinta a la de los adultos ya que la posología para cada indicación se mide por peso corporal y se ajusta a la mejoría clínica de las condiciones mencionadas arriba.</p>		

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 por Decreto 1782
- Inserto allegado mediante radicado No. 20181118322
- Información para prescribir allegado mediante radicado No. 20181118322

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda continuar con el proceso de renovación del Registro Sanitario para el producto de la referencia, teniendo en cuenta que la información permite concluir que no se han presentado cambios que modifiquen el balance riesgo/beneficio del producto de la referencia, únicamente con la siguiente información:

**Composición:** Cada 100 mL de solución inyectable contiene 5000 mg de inmunoglobulina G humana normal

**Forma farmacéutica:** Solución Inyectable

**Indicaciones:**

**Terapia de reemplazo en adultos, y en niños y adolescentes (0-18 años) en:**

- Síndromes de inmunodeficiencia primaria con producción de anticuerpos disminuida.





- Hipogamaglobulinemia e infecciones bacterianas recurrentes en pacientes con leucemia linfocítica crónica, en los que los antibióticos profilácticos han fallado.
- Hipogamaglobulinemia e infecciones bacterianas recurrentes en pacientes en fase de estabilización del mieloma múltiple que no han tenido respuesta a la inmunización contra neumococo.
- Hipogamaglobulinemia en pacientes después de trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos (HSCT).
- SIDA congénito con infecciones bacterianas recurrentes.

Immunomodulación en adultos, y en niños y adolescentes (0-18 años) en:

- Púrpura trombocitopénica idiopática (ITP), en pacientes con alto riesgo de hemorragia o previo a cirugía para corregir el recuento plaquetario.

• Enfermedad de Kawasaki

Indicaciones neurológicas:

- Síndrome de Guillain-Barré
- Polirradiculoneuropatía desmielinizante inflamatoria crónica
- Neuropatía motora multifocal

**Contraindicaciones:** Hipersensibilidad al principio activo o a cualquier de los excipientes de Octagam 5%. Deficiencia de IgA (< 0.05 g/L). Hipersensibilidad a las inmunoglobulinas humanas, especialmente en pacientes con anticuerpos contra la IgA.

**Precauciones y advertencias:**

Este producto farmacéutico contiene 100 mg de maltosa por ml como excipiente. La interferencia de la maltosa en ensayos de glucosa sanguínea puede resultar en lecturas falsamente elevadas de glucosa y, en consecuencia, en la administración inapropiada de insulina, resultando en hipoglicemia severa y muerte. Además, los casos de verdadera hipoglicemia pueden no ser tratados si el estado hipoglucémico está oculto con lecturas de glucosa falsamente elevadas.

Octagam 5% contiene maltosa, un azúcar disacárido, el cual proviene del maíz. Los pacientes que estén al tanto de tener alergia al maíz deben evitar usar Octagam 5% o ser observados cuidadosamente por signos y síntomas de reacciones de hipersensibilidad agudas.

Algunas reacciones adversas graves pueden estar relacionadas con la velocidad de infusión. La velocidad de infusión recomendada debe ser seguida muy de cerca. Durante todo el período de infusión, los pacientes deben ser estrechamente monitoreados y observados cuidadosamente por la aparición de cualquier síntoma.





En determinadas ocasiones, ciertas reacciones adversas pueden aparecer con mayor frecuencia:

- en caso de una velocidad de infusión elevada
- en pacientes que reciben inmunoglobulina humana normal por primera vez, o en casos poco frecuentes, cuando se cambia de marca comercial de inmunoglobulina humana normal o cuando ha transcurrido un intervalo prolongado desde la infusión anterior.

Las complicaciones potenciales se pueden evitar a menudo asegurando:

- que los pacientes no son sensibles a la inmunoglobulina humana normal mediante la administración de una primera inyección lenta del producto (1 ml/kg/hora);
- que los pacientes sean monitorizados cuidadosamente con el fin de detectar cualquier síntoma durante el período de infusión. En particular, en pacientes a los que no se ha administrado previamente inmunoglobulina humana normal, en pacientes a los que se ha cambiado la terapia previa con un producto de inmunoglobulina intravenosa (IgIV) alternativo a OCTAGAM 5 %, o cuando ha transcurrido un intervalo prolongado desde que la infusión anterior, se ha de monitorizar durante la primera infusión y durante la primera hora después de la primera infusión, para detectar signos de potenciales efectos adversos. El resto de los pacientes deben ser observados como mínimo durante los 20 minutos siguientes a la administración.

En caso de reacción adversa, o la tasa de administración debe reducirse o suspenderse la infusión. El tratamiento requerido depende de la naturaleza y severidad de la reacción adversa.

El personal médico debe prestar atención a los posibles riesgos y beneficios para cada paciente de manera individual. Existe riesgo de la caída de la presión arterial, reacción alérgica o shock anafiláctico. En caso de shock, deben seguirse las medidas médicas estándar para shock.

La administración de IgIV requiere en todos los pacientes:

- hidratación adecuada antes de iniciar la infusión con IgIV
- monitorización de la excreción de orina
- monitorización de los niveles séricos de creatinina
- evitar el uso concomitante de diuréticos de asa

Este producto farmacéutico contiene no más de 0.015 mmol (o 0.35 mg) de sodio por ml. Para ser tomado en consideración por los pacientes con dieta controlada de sodio.





**Se puede presentar hiperproteinemia e incremento en la viscosidad del suero en pacientes que estén recibiendo tratamiento con IgIV. Además, se puede presentar hiponatremia relacionada con productos de IgIV**

**Hipersensibilidad:** Las verdaderas reacciones de hipersensibilidad son raras. Pueden ocurrir en pacientes con anticuerpos anti-IgA. La IgIV no está indicada en pacientes con deficiencia selectiva de IgA donde la deficiencia de IgA es la única anomalía de importancia.

**Raramente, la inmunoglobulina humana normal puede inducir un descenso en la presión sanguínea con reacción anafiláctica, incluso en pacientes que habían tolerado tratamientos previos con inmunoglobulina humana normal.**

**Los pacientes con anticuerpos a IgA o con deficiencias de IgA que formen parte de una enfermedad de inmunodeficiencia primaria subyacente para la cual se indique el tratamiento con IgIV pueden estar en mayor riesgo de desarrollar una reacción anafiláctica.**

**Tromboembolismo:** Se han reportado eventos trombóticos y tromboembólicos relacionados con el tratamiento con IgIV, incluidos los siguientes: Infarto al miocardio, accidente cerebrovascular, trombosis venosa profunda, embolia pulmonar, que se supone que están relacionados con un aumento relativo de la viscosidad sanguínea por la alta afluencia de inmunoglobulina en pacientes de alto riesgo.

**Entre los pacientes con mayor riesgo de desarrollar eventos tromboembólicos se encuentran los pacientes que presenten: antecedentes de aterosclerosis, múltiples factores de riesgo cardiovascular, como por ejemplo la hipertensión, o trastornos de hipercoagulación, edad avanzada, disminución del gasto cardíaco, enfermedades que aumentan la viscosidad sanguínea por ejemplo deshidratación o paraproteinemia, periodos prolongados de inmovilización, obesidad, diabetes mellitus, pacientes con alteraciones trombofílicas adquiridas o heredadas, antecedentes de enfermedad vascular, antecedentes de eventos trombóticos o tromboembólicos.**

**En pacientes con alto riesgo de reacciones adversas tromboembólicas, los productos IgIV deben administrarse en la tasa y dosis mínima de infusión posible.**

**Insuficiencia renal aguda:** Se han informado casos de insuficiencia renal aguda, en pacientes a los que se les estaba administrando una terapia de IgIV, especialmente con productos que contienen sacarosa, estas reacciones incluyen las siguientes: Necrosis tubular aguda, Nefropatía tubular proximal, Necrosis osmótica. En la mayoría de los casos, se han identificado factores de





riesgo, como insuficiencia renal preexistente, diabetes mellitus, edad superior a 65 años, hipovolemia, sobrepeso, productos medicinales nefrotóxicos concomitantes, sepsia y paraproteinemia.

En caso de insuficiencia renal, deberá considerarse la posibilidad de interrumpir la terapia con IgIV. A pesar de que estos informes de disfunción renal y de fallo renal agudo se han asociado con el uso de muchos de los productos de IgIV autorizados que contienen varios excipientes como sacarosa, glucosa y maltosa, los que contienen sacarosa como estabilizante representan una parte desproporcionada del número total. En los pacientes de riesgo, deberá considerarse el uso de productos de IgIV que no contienen estos excipientes. Octagam 5% contiene maltosa.

En los pacientes con riesgo de insuficiencia renal aguda, los productos IgIV deberán administrarse en dosis adecuadas y velocidades de infusión mínimas posibles.

**Síndrome de meningitis aséptica (SMA):** Se ha reportado Síndrome de meningitis aséptica que ocurre en asociación con el tratamiento con IgIV. La suspensión del tratamiento IgIV ha resultado en la remisión del SMA varios días después sin secuelas. El síndrome usualmente comienza en las primeras horas hasta 2 días después de iniciado el tratamiento con IgIV. Los estudios de Líquido cefalorraquídeo son frecuentemente positivos con pleocitosis hasta por varios miles de células por mm<sup>3</sup>, predominantemente de la serie granulocítica, y con niveles altos de proteína hasta por varios cientos de mg/dL.

El SMA puede ocurrir más frecuentemente en asociación con altas dosis (2 g/kg) de tratamiento con IgIV.

**Anemia hemolítica:** Los productos IgIV pueden contener anticuerpos contra grupos sanguíneos los cuales pueden actuar como hemolisinas e inducir in vivo el recubrimiento de eritrocitos con inmunoglobulina, causando una reacción positiva directa antiglobulina (Prueba de Coombs) y, excepcionalmente, hemólisis. La anemia hemolítica puede desarrollarse posteriormente por la terapia con IgIV debido al secuestro potenciado de eritrocitos (RBC). Los pacientes que reciben IgIV deben ser monitorizados en relación a los signos clínicos y síntomas de hemólisis.

**Interferencia con evaluación serológica:** Después de la infusión de inmunoglobulina, el aumento transitorio de los diferentes anticuerpos transferidos pasivamente a la sangre del paciente puede ocasionar resultados positivos engañosos en exámenes serológicos, por ejemplo. Hepatitis A, Hepatitis B, Sarampión y Varicela.





La transmisión pasiva de anticuerpos a los antígenos eritrocitarios, por ejemplo A, B, D puede interferir con algunos exámenes serológicos para la determinación de anticuerpos de glóbulos rojos, como por ejemplo el test de antiglobulina (Test de Coombs).

**Agentes transmisibles:** Debido a que se elabora a partir de plasma humano, su uso puede implicar el riesgo de transmisión de agentes infecciosos, tales como virus, el agente de la variante de la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob y, teóricamente, el agente de la enfermedad clásica de Creutzfeldt-Jakob. Lo mismo sucede en el caso de virus desconocidos o emergentes y otros patógenos. No se han confirmado casos de transmisión viral ni de la variante de la enfermedad Creutzfeldt-Jakob que hayan estado asociados al uso de inmunoglobulina humana.

Las medidas normales para la prevención de infecciones ocasionadas por el uso de medicamentos elaborados a partir de sangre o plasma humano incluyen la selección de donantes, la selección de donaciones y mezclas de plasma individuales con base en marcadores específicos de infección y la incorporación de pasos efectivos durante la producción para la inactivación o eliminación de virus. A pesar de estas medidas, cuando se administran medicamentos elaborados a partir de sangre o plasma humano, no se puede descartar totalmente la posibilidad de transmisión de agentes infecciosos. Lo mismo sucede en el caso de virus desconocidos o emergentes y otros patógenos.

Se considera que las medidas que se han tomado son efectivas contra virus encapsulados como el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), el virus de la hepatitis B (VHB), y el virus de la hepatitis C (VHC).

Las medidas tomadas pueden tener un valor limitado frente a los virus no encapsulados, como el VHA y el parvovirus B19.

Se cuenta con amplia experiencia clínica con respecto a la ausencia de transmisión de hepatitis o del parvovirus B19 a través de las inmunoglobulinas. Además, se asume que el contenido de anticuerpos realiza un aporte significativo a la seguridad viral.

Se recomienda encarecidamente llevar un registro del nombre y del número de lote del producto cada vez que se administre inmunoglobulina humana a un paciente para contar con información que relacione al paciente con el lote del producto.





**Lesión pulmonar aguda relacionada con Transfusión (TRALI):** Existen reportes de edema pulmonar no cardiogénico [Lesión pulmonar aguda relacionada con Transfusión (TRALI)] en pacientes tratados con IgIV, por lo tanto, este efecto colateral no puede ser totalmente excluido aunque no se haya observado ningún caso hasta ahora con las administraciones de Octagam. El TRALI se caracteriza por distress respiratorio severo, edema pulmonar, hipoxemia, función ventricular izquierda normal, y fiebre y típicamente ocurre dentro de las 1-6 horas después de la transfusión.

**Tasa de sedimentación (Falsamente) elevada:** En pacientes que reciben terapia con IgIV, la tasa de sedimentación eritrocitaria (ESR) puede estar falsamente aumentada (aumento no inflamatorio).

**Sobrecarga (volumen) Circulatoria:** Sobrecarga (volumen) Circulatoria puede ocurrir cuando el volumen infundido de IgIV (o cualquier otro producto derivado de sangre o plasma) y otras infusiones coincidentes causan hipervolemia aguda y edema pulmonar agudo.

**Reacciones locales en el sitio de inyección:** Las reacciones locales en el sitio de inyección han sido identificadas las cuales incluyen extravasación, eritema en el sitio de infusión, prurito en el sitio de infusión, y síntomas similares.

**Población pediátrica:** No hay advertencias específicas o precauciones adicionales aplicables para la población pediátrica.

**Vacunas con virus vivos atenuados:** La administración de inmunoglobulina puede disminuir durante un período de como mínimo 6 semanas y hasta 3 meses la eficacia de vacunas con virus vivos atenuados, tales como sarampión, rubéola, paperas y varicela. Después de la administración de este medicamento, debe transcurrir un intervalo de 3 meses antes de la vacunación con virus vivos atenuados. En el caso del sarampión esta disminución puede persistir hasta un año. Por lo tanto, en los pacientes que reciban vacunas contra el sarampión deberá controlarse el estado de sus anticuerpos.

**Pruebas de glucosa en sangre:** Algunos tipos de sistemas de pruebas de glucosa en sangre (por ejemplo, los que se basan en los métodos de la glucosa deshidrogenasa pirroloquinolinaquinona (GDH-PQQ) o la glucosa-dieoxidoreductasa) interpretan erróneamente la maltosa contenida en Octagam 5% como glucosa. Esto puede resultar en unas falsas lecturas elevadas de glucosa y, como consecuencia, en la inapropiada administración de insulina, provocando una hipoglicemia que puede provocar la muerte. Asimismo, los





casos de hipoglicemia auténtica pueden no ser tratados, si el estado hipoglucémico es enmascarado por unas falsas lecturas elevadas de glucosa.

Como consecuencia, a la hora de administrar Octagam 5% u otros productos parenterales que contengan maltosa, la medición de la glucosa en sangre deberá realizarse con un método específico para la glucosa.

La información del producto del sistema de pruebas de glucosa en sangre, incluyendo la de las bandas de ensayo, deberá ser detenidamente revisada para determinar si el sistema es apropiado para utilizarlo con productos parenterales que contengan maltosa. Si tiene alguna duda, contacte con el fabricante del sistema de pruebas, para determinar si el sistema es apropiado para utilizarlo con productos parenterales que contengan maltosa.

**Embarazo:** La seguridad de este producto para su uso durante el embarazo no se ha determinado en ensayos clínicos controlados y, por tanto, deberá administrarse con precaución a mujeres embarazadas y en período de lactancia. Los productos de IgIV han demostrado cruzar la placenta, incrementándose durante el tercer trimestre. La experiencia clínica con inmunoglobulinas indica que no deben esperarse efectos perjudiciales durante el embarazo, ni en el feto ni en el recién nacido.

**Lactancia:** Las Inmunoglobulinas se excretan en la leche y pueden contribuir a la protección del neonato de patógenos que tengan una puerta de entrada por mucosas.

La capacidad para conducir o de utilizar máquinas puede estar alterada por algunas reacciones adversas asociadas con Octagam 5%. Los pacientes que experimentan reacciones adversas durante el tratamiento deberían esperar a que se resuelvan antes de manejar o utilizar maquinaria.

### Reacciones adversas: Resumen del perfil de seguridad

Reacciones adversas como escalofríos, cefalea, mareos, fiebre, vómitos, reacciones alérgicas, náusea, artralgia, hipotensión y dolor de espalda baja moderado pueden ocurrir ocasionalmente. Las reacciones a las inmunoglobulinas intravenosas tienden a estar relacionadas con la dosis y la tasa de infusión.





Excepcionalmente las inmunoglobulinas humanas normales pueden causar hipotensión brusca y, en casos aislados, shock anafiláctico, aun cuando el paciente no haya mostrado hipersensibilidad a la administración previa.

Los casos de meningitis aséptica reversible y los casos raros de reacciones cutáneas transitorias han sido observados con la inmunoglobulina humana normal. Las reacciones hemolíticas reversibles han sido observadas en pacientes, especialmente aquéllos con grupos sanguíneos A, B, y AB. Excepcionalmente, la anemia hemolítica que requiere de transfusión puede desarrollar después de altas dosis de tratamiento con IgIV.

Se ha observado incremento en el nivel de creatinina sérica y/o insuficiencia renal aguda.

Muy raramente: reacciones tromboembólicas como infarto de miocardio, ACV, embolismo pulmonar, trombosis venosa profunda.

Cuando se administran productos farmacéuticos derivados del plasma o sangre humana, la posibilidad de transmitir agentes infecciosos no puede estar completamente excluida. Esto también aplica a los virus emergentes o desconocidos y a otros patógenos.

**Lista tabulada de reacciones adversas**

La tabla que se presenta a continuación está en concordancia con la clasificación de órganos y sistemas MedDRA (SOC y Nivel de Término Preferido).

Las frecuencias han sido evaluadas de acuerdo al siguiente convenio: muy común ( $\geq 1/10$ ); frecuente ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ); infrecuente ( $\geq 1/1,000$  a  $< 1/100$ ); rara ( $\geq 1/10,000$  a  $< 1/1,000$ ); muy rara ( $< 1/10,000$ ), desconocido (no puede ser estimado a partir de los datos disponibles).

Las frecuencias dadas en la siguiente tabla provienen de estudios clínicos que fueron desarrollados con Octagam 5% (las columnas llamadas "frecuente" e "infrecuente") y a partir de las experiencia postmarketing con Octagam 5% (columna llamada "muy rara"). Dentro de cada agrupación de frecuencias, los efectos indeseables se presentaron en orden decreciente según severidad.

Codificación MedDRA 17.0	Frecuente $\geq 1/100$ a $< 1/10$	Infrecuente $\geq 1/1,000$ a $< 1/100$	Muy Rara $< 1/10,000$
--------------------------	--------------------------------------	---	--------------------------





Trastornos sanguíneos y del sistema linfático			leucopenia; anemia hemolítica
Trastornos del sistema inmunológico (véase sección 4.4)	hipersensibilidad		shock anafiláctico; reacción anafiláctica; reacción anafilactoide; angioedema; edema facial
Trastornos metabólicos y nutricionales			hipervolemia (pseudo)hiponatremia
Trastornos psiquiátricos			estado confusional agitación ansiedad nerviosismo
Trastornos del sistema nervioso	cefalea		accidente cerebrovascular (véase 4.4); meningitis aséptica; pérdida de conciencia; afasias; migraña; mareos; hipoestesia; parestesia fotofobia; temblor
Trastornos oculares			deterioro visual
Trastornos cardíacos			infarto de miocardio (véase 4.4); angina de pecho; bradicardia; taquicardia; palpitaciones; cianosis
Trastornos vasculares			trombosis (véase 4.4); colapso circulatorio; insuficiencia circulatoria periférica; flebitis; hipotensión; hipertensión palidez
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos			insuficiencia respiratoria; embolismo pulmonar (véase 4.4); edema pulmonar;





			broncoespasmo; hipoxia; disnea; tos
Trastornos gastrointestinales	náuseas		vómitos; diarrea; dolor abdominal
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		eccema;	exfoliación de piel; urticaria; rash; rash eritematoso; dermatitis; prurito; alopecia eritema
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo		dolor de la espalda	artralgia; mialgia dolor en las extremidades dolor de cuello; espasmos musculares; debilidad muscular; rigidez musculoesquelética
Trastornos renales y urinarios			Fallo renal agudo (véase 4.4) ; dolor renal
Trastornos generales y Alteraciones en el lugar de administración	fiebre; fatiga; reacción sitio de inyección	escalofríos; dolor torácico	edema; síndrome similar influenza sofocos; rubor; sensación de frío; sensación de calor; hiperhidrosis; malestar molestias en el pecho; astenia; letargia; sensación quemante;
Investigaciones			enzimas hepáticas incrementadas; glucosa sanguínea falso positiva (véase 4.4);





La línea de infusión se puede limpiar antes y después de la administración de Octagam 5%, haciendo circular por ella una solución salina normal o bien una solución de dextrosa al 5% disuelta en agua.

### Vacunas con virus vivos atenuados

La administración de inmunoglobulina puede disminuir durante un período de como mínimo 6 semanas y hasta 3 meses la eficacia de vacunas con virus vivos atenuados, tales como sarampión, rubéola, paperas y varicela. Después de la administración de este medicamento, debe transcurrir un intervalo de 3 meses antes de la vacunación con virus vivos atenuados. En el caso del sarampión esta disminución puede persistir hasta un año. Por lo tanto, en los pacientes que reciban vacunas contra el sarampión deberá controlarse el estado de sus anticuerpos.

### Pruebas de glucosa en sangre

Algunos tipos de sistemas de pruebas de glucosa en sangre (por ejemplo, los que se basan en los métodos de la glucosa deshidrogenasa pirroloquinolinaquinona (GDH-PQQ) o la glucosa-die-oxidoreductasa) interpretan erróneamente la maltosa contenida en

Octagam 5% como glucosa. Esto puede resultar en unas falsas lecturas elevadas de glucosa y, como consecuencia, en la inapropiada administración de insulina, provocando una hipoglicemia que puede provocar la muerte. Asimismo, los casos de hipoglicemia auténtica pueden no ser tratados, si el estado hipoglucémico es enmascarado por unas falsas lecturas elevadas de glucosa. Como consecuencia, a la hora de administrar Octagam 5% u otros productos parenterales que contengan maltosa, la medición de la glucosa en sangre deberá realizarse con un método específico para la glucosa.

La información del producto del sistema de pruebas de glucosa en sangre, incluyendo la de las bandas de ensayo, deberá ser detenidamente revisada para determinar si el sistema es apropiado para utilizarlo con productos parenterales que contengan maltosa. Si tiene alguna duda, contacte con el fabricante del sistema de pruebas, para determinar si el sistema es apropiado para utilizarlo con productos parenterales que contengan maltosa.

### Población pediátrica

No hubo interacciones específicas o adicionales observadas para la población pediátrica.





### Interacciones:

La línea de infusión se puede limpiar antes y después de la administración de Octagam 5%, haciendo circular por ella una solución salina normal o bien una solución de dextrosa al 5% disuelta en agua.

### Vacunas con virus vivos atenuados

La administración de inmunoglobulina puede disminuir durante un período de como mínimo 6 semanas y hasta 3 meses la eficacia de vacunas con virus vivos atenuados, tales como sarampión, rubéola, paperas y varicela. Después de la administración de este medicamento, debe transcurrir un intervalo de 3 meses antes de la vacunación con virus vivos atenuados. En el caso del sarampión esta disminución puede persistir hasta un año. Por lo tanto, en los pacientes que reciban vacunas contra el sarampión deberá controlarse el estado de sus anticuerpos.

### Pruebas de glucosa en sangre

Algunos tipos de sistemas de pruebas de glucosa en sangre (por ejemplo, los que se basan en los métodos de la glucosa deshidrogenasa pirroloquinolinaquinona (GDH-PQQ) o la glucosa-die-oxidoreductasa) interpretan erróneamente la maltosa contenida en

Octagam 5% como glucosa. Esto puede resultar en unas falsas lecturas elevadas de glucosa y, como consecuencia, en la inapropiada administración de insulina, provocando una hipoglicemia que puede provocar la muerte. Asimismo, los casos de hipoglicemia auténtica pueden no ser tratados, si el estado hipoglucémico es enmascarado por unas falsas lecturas elevadas de glucosa. Como consecuencia, a la hora de administrar Octagam 5% u otros productos parenterales que contengan maltosa, la medición de la glucosa en sangre deberá realizarse con un método específico para la glucosa.

La información del producto del sistema de pruebas de glucosa en sangre, incluyendo la de las bandas de ensayo, deberá ser detenidamente revisada para determinar si el sistema es apropiado para utilizarlo con productos parenterales que contengan maltosa. Si tiene alguna duda, contacte con el fabricante del sistema de pruebas, para determinar si el sistema es apropiado para utilizarlo con productos parenterales que contengan maltosa.

### Población pediátrica

No hubo interacciones específicas o adicionales observadas para la población pediátrica.





**Vía de administración: Intravenosa**

**Dosificación y Grupo etario:**

La dosis y el régimen posológico dependen de la indicación.

En la terapia sustitutiva la dosis puede necesitar ser individualizada para cada paciente dependiendo de su respuesta farmacocinética y clínica.

Utilice las siguientes pautas posológicas como referencia.

**Terapia de reemplazo en síndromes de inmunodeficiencias primarias:**

- El régimen posológico debe alcanzar un nivel mínimo de inmunoglobulina G (IgG) (medido justo antes de la siguiente infusión) de al menos 5 - 6 g/l. Se requieren de tres a seis meses después del inicio de la terapia para llegar al equilibrio. La dosis inicial recomendada es de 0.4 - 0.8 g/kg dosis única, seguida de por lo menos 0.2 g/kg cada tres a cuatro semanas.
- La dosis requerida para alcanzar un nivel mínimo de 5 - 6 g/l es de aproximadamente 0.2 - 0.8 g/kg/mes.
- El intervalo de dosificación, cuando se ha alcanzado el estado de equilibrio varía de 3 - 4 semanas.
- Los niveles mínimos deben ser medidos y evaluados junto con la incidencia de infección. Para reducir la tasa de infección, puede ser necesario incrementar la dosis y tener como objetivo los niveles mínimos altos.

La Hipogamaglobulinemia y las infecciones bacterianas recurrentes en pacientes con leucemia linfocítica crónica, en los que los antibióticos profilácticos han fallado; Hipogamaglobulinemia e infecciones bacterianas recurrentes en pacientes en fase de estabilización del mieloma múltiple que no han tenido respuesta a la inmunización contra neumococo; SIDA congénito con infecciones bacterianas recurrentes:

La dosis recomendada es 0.2-0.4 g/kg cada tres a cuatro semanas.

**Hipogamaglobulinemia en pacientes después de trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos:**

La dosis recomendada es 0.2-0.4 g/kg cada tres a cuatro semanas. Los niveles mínimos deben mantenerse por encima de 5g/l.

**Púrpura trombocitopénica idiopática:**

**Existen dos esquemas terapéuticos alternativos:**



- 0.8-1g/kg en el primer día; esta dosis puede repetirse una vez en los próximos 3 días
  - 0.4 g/kg al día, por dos a cinco días.
- Se puede repetir el tratamiento si ocurren recaídas.

**Síndrome de Guillain Barré:**  
0.4 g/kg/día por 5 días.

**Enfermedad de Kawasaki:**

- 1.6-2.0 g/kg debe ser administrado en dosis divididas durante dos a cinco días o 2.0 g/kg en dosis única. Los pacientes deben recibir tratamiento concomitante con ácido acetilsalicílico.

**Polirradiculoneuropatía desmielinizante inflamatoria crónica:**

- 2.0 g/kg durante los primeros 2 días como dosis de carga, seguido de 1.0 g/kg por 1-2 días cada 3 semanas el tiempo necesario. Dependiendo de la evolución de la enfermedad la dosis puede reducirse gradualmente.

**Neuropatía motora multifocal:**

- 2.0 g/kg durante 2-5 días como dosis de carga, seguido de tratamiento repetido en pacientes seleccionados, si el tratamiento inicial es efectivo. La frecuencia de la terapia de mantenimiento estará guiada por la respuesta clínica. Los esquemas de tratamiento típicos son 1.0 g/kg cada 2-4 semanas, o 2 g/kg cada 1-2 meses.

**Esclerosis múltiple remitente-recidivante Posparto (EMRR Posparto)**

- 0.15 g cada 4 semanas comenzando dentro de las 24 horas postparto como dosis estándar para los pacientes con un riesgo moderado de recaída postparto (Tasa de Recaída Anual [ARR] <1 en los 2 años pre-embarazo). En pacientes con alto riesgo de recaída postparto (ARR ≥1 en los 2 años pre-embarazo) se debe considerar una dosis de carga de 0.9 g/kg.

Las dosis recomendadas se resumen en la siguiente tabla:

Indicación	Dosis	Frecuencia de inyecciones
Terapia de reemplazo en inmunodeficiencias primarias	Dosis de inicio: 0.4 - 0.8 g/kg Luego: 0.2 - 0.8 g/kg	cada 3 - 4 semanas para obtener nivel mínimo de IgG de al menos 5-6 g/l
Terapia de reemplazo en inmunodeficiencias secundarias	0.2 - 0.4 g/kg	cada 3 - 4 semanas para obtener nivel mínimo de IgG de al menos 5-6 g/l
SIDA Congénito	0.2 - 0.4 g/kg	cada 3 - 4 semanas
Hipogamaglobulinemia (< 4 g/l) en pacientes después de trasplante	0.2 - 0.4 g/kg	cada 3 - 4 semanas para obtener nivel



alogénico de progenitores hematopoyéticos		mínimo de IgG por encima de 5 g/l.
Inmunomodulación: Púrpura Trombocitopénica Idiopática	0.8 – 1.0 g/kg o 0.4 g/kg/d 0.4 g/kg/d	en el día 1, posiblemente se repite una vez en los próximos 3 días  por 2-5 días
Síndrome de Guillain Barré	1.6 – 2 g/kg	por 5 días
Enfermedad de Kawasaki	o 2 g/kg	en dosis divididas por 2 - 5 días asociado con ácido acetilsalicílico  en una dosis asociado con ácido acetilsalicílico
Polirradiculoneuropatía desmielinizante inflamatoria crónica	Dosis de carga: 2.0 g/kg  dosis de mantenimiento: 1.0 g/kg	Durante los primeros 2 días  por 1-2 días cada 3 semanas el tiempo necesario
Neuropatía motora multifocal	Dosis de carga: 2.0 g/kg  dosis de mantenimiento: a) 1.0 g/kg o b) 2.0 g/kg	por 2-5 días  a) cada 2-4 semanas b) cada 1-2 meses
<p><b>Población pediátrica</b> La posología en niños y adolescentes (0-18 años) no es distinta a la de los adultos ya que la posología para cada indicación se mide por peso corporal y se ajusta a la mejoría clínica de las condiciones mencionadas arriba.</p>		

**Condición de venta: Venta con fórmula médica**

**Norma farmacológica: 18.2.0.0.N10**

Por último, la Sala considera que el inserto y la información para prescribir deben ajustarse a la información conceptuada y presentarlos junto con la solicitud de registro sanitario.



**Allegar junto con la solicitud de registro sanitario el plan de gestión del riesgo que incluya las medidas de minimización de riesgo y el plan de farmacovigilancia para el riesgo "Desarrollo de inhibidores en pacientes previamente no tratados (PUP) con hemofilia A" citado en el FIE allegado. Así mismo, allegar los resultados parciales de los estudios GAM10-06 y GAM-33, citados en las actividades adicionales de farmacovigilancia.**

**3.2.6. NUEVA FORMA FARMACÉUTICA**

**3.2.6.1. ILARIS® SOLUCIÓN INYECTABLE 150 MG/ ML**

Expediente : 20135091  
Radicado : 2017148581 / 20181109957  
Fecha : 01/06/2018  
Interesado : Novartis de Colombia S.A.  
Fabricante : Novartis Pharma Stein AG, Stein, Suiza.

Composición: Cada mL de Solución Inyectable contiene 150 mg de Canakinumab.

Forma farmacéutica: Solución Inyectable

Indicaciones:

ILARIS (canakinumab) es un inhibidor de la interleucina 1 beta indicado para el tratamiento de los siguientes síndromes de fiebre periódica autoinflamatorios, cuando no hay respuesta adecuada al tratamiento con la terapia antiinflamatoria:

Síndrome periódico asociado al receptor del factor de necrosis tumoral (TRAPS)

Ilaris está indicado para el tratamiento del síndrome periódico asociado al receptor del factor de necrosis tumoral (TRAPS) en adultos y en niños de 2 años en adelante.

Síndrome de hiperinmunoglobulinemia D (HIDS) o deficiencia de mevalonato cinasa (MKD)

Ilaris está indicado para el tratamiento del síndrome de hiperinmunoglobulinemia D (HIDS) o deficiencia de mevalonato cinasa (MKD) en adultos y en niños de 2 años en adelante.

Fiebre mediterránea familiar (FMF)

Ilaris está indicado para el tratamiento de la fiebre mediterránea familiar (FMF) en adultos y en niños de 2 años en adelante en los que la colquicina está contraindicada, no se tolera o no da lugar a una respuesta adecuada.





Ilaris está indicado para el tratamiento de la enfermedad de Still activa, incluida la enfermedad de Still del adulto (AOSD), y la artritis idiopática juvenil de inicio sistémico (SJIA) en pacientes mayores de 2 años de edad.

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

Precauciones y advertencias:

**Infecciones**

Ilaris se asocia a una mayor incidencia de infecciones graves. Los médicos deben ser precavidos cuando administren Ilaris a pacientes con infecciones, antecedentes de infecciones recidivantes o enfermedades subyacentes que puedan predisponerlos a sufrir infecciones.

En pacientes con, TRAPS, HIDS/MKD, FMF o enfermedad de Still (AOSD y SJIA) no se debe iniciar ni continuar el tratamiento con Ilaris si presentan infecciones activas que necesiten intervención médica.

Se han notificado casos aislados de infecciones inusuales u oportunistas (como aspergilosis, micobacteriosis atípicas, herpes zóster) durante el tratamiento con Ilaris. No se puede descartar que exista una relación causal entre Ilaris y tales acontecimientos.

No se recomienda la administración de Ilaris junto con inhibidores del factor de necrosis tumoral (TNF) porque ello puede aumentar el riesgo de infecciones graves.

En aproximadamente el 12% de los pacientes con CAPS a los que se les realizó la prueba cutánea de la tuberculina (PPD) en ensayos clínicos, la prueba de seguimiento dio resultado positivo durante el tratamiento con Ilaris sin que se observasen indicios clínicos de infección tuberculosa latente o activa.

Se desconoce si el uso de inhibidores de la IL1, entre los que se encuentra Ilaris, aumenta el riesgo de reactivación de la tuberculosis. Antes de iniciar el tratamiento es indispensable examinar a todos los pacientes para determinar si padecen una infección tuberculosa, ya sea activa o latente. En particular en los pacientes adultos, esta evaluación incluirá una anamnesis detallada. También deberán realizarse en todos los pacientes las pruebas de cribado que correspondan, como la prueba cutánea de la tuberculina (PPD), la prueba de producción de interferón  $\gamma$  (IGRA) o una radiografía de tórax (pueden existir recomendaciones locales al respecto). Se debe observar estrechamente a los pacientes durante el tratamiento con Ilaris y después de él para detectar posibles signos y síntomas de tuberculosis. A todos los pacientes se les indicará que acudan al médico si aparecen signos o síntomas indicativos de





tuberculosis (como tos persistente, pérdida de peso o febrícula) durante el tratamiento con Ilaris. Si la prueba cutánea de la tuberculina (PPD) pasa de negativa a positiva (conversión), sobre todo en el caso de pacientes de alto riesgo, debe pensarse en utilizar otros medios de cribado de la infección tuberculosa.

#### Tumores malignos

Se han comunicado tumores malignos en pacientes tratados con Ilaris. No se sabe cuál es el riesgo de aparición de tumores malignos que se asocia a un tratamiento contra la interleucina-1 (IL-1).

#### Reacciones de hipersensibilidad

Se han comunicado reacciones de hipersensibilidad durante el tratamiento con Ilaris. La mayoría de tales reacciones fueron leves. Aunque durante el desarrollo clínico de Ilaris en más de 2300 pacientes no se notificaron reacciones anafilactoides o anafilácticas, no se puede descartar el riesgo de que se produzcan reacciones severas de hipersensibilidad, que no son infrecuentes tras la inyección de proteínas.

#### Vacunas

Las vacunas elaboradas con microbios vivos (vacunas atenuadas) no deben administrarse simultáneamente con Ilaris.

#### Neutropenia

Se ha observado neutropenia con fármacos inhibidores de la IL1, entre los que se encuentra Ilaris. No debe iniciarse un tratamiento con Ilaris en pacientes que presenten neutropenia. Se recomienda determinar la cifra de neutrófilos antes de comenzar el tratamiento.

#### Síndrome de activación macrofágica (pacientes con enfermedad de Still)

El síndrome de activación macrofágica (SAM) es un trastorno potencialmente mortal que puede manifestarse en pacientes aquejados de afecciones reumáticas, especialmente en los pacientes con enfermedad de Still, y debe recibir un tratamiento radical. Los médicos han de estar atentos a los síntomas de infección o de agravamiento de la enfermedad de Still, pues tales síntomas son desencadenantes conocidos del SAM. La experiencia de uso en los ensayos clínicos indica que Ilaris no aumenta la incidencia de SAM en los pacientes con SJIA, si bien no se puede sacar ninguna conclusión definitiva al respecto.

#### Reacciones adversas:

##### Resumen del perfil toxicológico

Más de 2300 sujetos han recibido Ilaris, entre ellos aproximadamente 250 niños (de entre 2 y 17 años de edad), en estudios intervencionistas llevados a cabo en pacientes con CAPS, AIJIS, artritis gotosa u otras enfermedades mediadas por la IL1B, y en voluntarios sanos.





Las reacciones adversas que se notificaron con mayor frecuencia fueron las infecciones, especialmente las infecciones de las vías respiratorias altas. La mayor parte de los acontecimientos fueron entre leves y moderados, aunque se observaron infecciones graves. No se ha visto ningún efecto sobre la clase o la frecuencia de las reacciones adversas con el tratamiento prolongado.

Se han registrado reacciones de hipersensibilidad en los pacientes tratados con Ilaris. Se han comunicado infecciones oportunistas en pacientes tratados con Ilaris.

#### TRAPS, HIDS/MKD y FMF

Un total de 169 pacientes adultos y pediátricos con TRAPS, HIDS/MKD y FMF recibieron Ilaris en un ensayo clínico pivotal de fase III que consistió en un período de selección de 12 semanas (Parte I) y un período de tratamiento aleatorizado con doble enmascaramiento y comparación con placebo de 16 semanas (Parte II). Los pacientes tratados con Ilaris recibieron 150 mg por vía subcutánea o 2 mg/kg si pesaban  $\leq 40$  kg. En la Tabla 2 se muestran los datos de toxicidad de Ilaris comparándolos con los de los pacientes que recibieron placebo desde el período de tratamiento de 16 semanas (Parte II). Las categorías de frecuencia se definen según la siguiente convención: 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 ( $< 1/10\ 000$ ).

#### Infecciones e infestaciones

Las infecciones de las vías respiratorias altas (24,9%) supusieron más de la mitad de los eventos notificados, seguidas de las infecciones óticas y las infecciones pulmonares y de las vías respiratorias bajas (4,1% respectivamente).

#### Población pediátrica

Entre los pacientes tratados con Ilaris, había 102 pacientes pediátricos, de edades comprendidas entre los 2 y los 17 años. En general, no se observaron diferencias clínicamente significativas en la eficacia, la seguridad y la tolerabilidad de Ilaris entre los pacientes pediátricos y la población general.

#### Enfermedad de Still

En los ensayos clínicos, se administró Ilaris a un total de 324 pacientes con SJIA de entre 2 y  $< 20$  años de edad, de los que 293 tenían entre 2 y  $< 16$  años, 21 tenían entre 16 y  $< 18$  años y 10 tenían entre 18 y  $< 20$  años. La seguridad de Ilaris en comparación con el placebo se investigó en dos estudios pivotaes de fase III.

Las reacciones adversas se enumeran con arreglo a la clase de órgano, aparato o sistema del MedDRA (versión 15.0). Dentro de cada clase de órgano, aparato o sistema, las reacciones adversas se clasifican por orden decreciente de frecuencia.





Las categorías de frecuencia se definen según la siguiente convención: muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ); frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ); infrecuentes ( $\geq 1/1000$  a  $< 1/100$ ); raras ( $\geq 1/10\ 000$  a  $< 1/1000$ ); muy raras ( $< 1/10\ 000$ ); de frecuencia desconocida (no se puede calcular con los datos disponibles). En cada grupo de frecuencia las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad.

En un subgrupo de pacientes con SJIA de 16 a 20 años ( $N=31$ ), el perfil toxicológico de ILARIS concordó con el observado en pacientes con SJIA menores de 16 años. A tenor de los artículos publicados, se prevé que el perfil toxicológico en los pacientes con AOSD sea semejante al observado en los pacientes con SJIA.

#### Anomalías de laboratorio (SJIA)

##### Hematología

Se notificaron cifras reducidas de leucocitos  $\leq 0,8 \times$  límite inferior del intervalo normal de valores (LIN) en 5 pacientes (el 10,4%) del grupo de Ilaris y en 2 (el 4,0%) del grupo del placebo.

Se notificaron disminuciones transitorias de la cifra absoluta de neutrófilos (CAN) de hasta por debajo de  $1 \times 10^9/l$  en 3 pacientes (el 6,0%) del grupo de Ilaris y en 1 paciente del grupo del placebo (el 2,0%). Se apreció un caso de CAN  $< 0,5 \times 10^9/l$  en el grupo de Ilaris, pero ningún caso similar en el del placebo.

Se observaron reducciones leves y pasajeras ( $< LIN$  y  $> 75 \times 10^9/l$ ) de la cifra de trombocitos en 3 (el 6,3%) pacientes tratados con Ilaris y en 1 (el 2,0%) paciente del grupo del placebo.

##### ALAT/ASAT

Se registraron elevaciones de alanina-aminotransferasa (ALAT) y aspartato-aminotransferasa (ASAT)  $> 3 \times$  límite superior del intervalo normal de valores (LSN) en 2 pacientes tratados con Ilaris (el 4,1%) y 1 paciente del grupo del placebo (el 2,0%). En la siguiente consulta, todos los pacientes tenían valores normales.

##### Población geriátrica

El perfil toxicológico observado en pacientes mayores de 65 años no presenta diferencias significativas con respecto al de los pacientes más jóvenes.

##### Interacciones:

No se han llevado a cabo estudios formales para investigar las interacciones entre Ilaris y otros medicamentos.





Las citocinas que estimulan la inflamación crónica, como la IL-1 $\beta$ , pueden inhibir la expresión de las enzimas del CYP450 hepático. Por eso, cuando se instaura un tratamiento con un inhibidor potente de una citocina, como el canakinumab, la expresión (de las enzimas) del CYP450 puede volver a la normalidad. Ello reviste importancia clínica en el caso de los sustratos (de las enzimas) del CYP450 que tienen un estrecho margen terapéutico y cuya dosis se ajusta individualmente. Al iniciar un tratamiento con canakinumab en pacientes que estén recibiendo este tipo de medicamentos, es necesario realizar un análisis farmacológico del efecto o de la concentración de la sustancia activa y, si procede, ajustar la dosis del medicamento de forma individual.

En los estudios clínicos, Ilaris se ha administrado con fármacos hipouricemiantes sin que se observaran problemas de toxicidad.

La administración de otro bloqueante de la IL1 junto con inhibidores del factor de necrosis tumoral (TNF) se ha asociado a una mayor incidencia de infecciones graves. No se recomienda la administración simultánea de Ilaris con inhibidores del TNF porque ello puede incrementar el riesgo de infecciones graves.

No hay datos acerca de los efectos de las vacunas elaboradas con microbios vivos (vacunas atenuadas) ni de la transmisión secundaria de infecciones por dichas vacunas en pacientes tratados con Ilaris. Por consiguiente, no deben administrarse simultáneamente vacunas atenuadas con Ilaris. En la medida de lo posible, se recomienda que los pacientes pediátricos y adultos hayan finalizado todas las vacunas necesarias, de conformidad con las directrices de vacunación vigentes, antes de iniciar el tratamiento con Ilaris.

Los resultados de un estudio de adultos sanos demostraron que una dosis única de 300 mg de canakinumab (Ilaris) no modifica la inducción ni la persistencia de las respuestas humorales (inmunoglobulínicas) tras la administración de vacunas antigripales y de vacunas antimeningocócicas a base de proteínas glucosiladas.

Vía de administración: Subcutánea

Inyección subcutánea.

TRAPS, HIDS/MKD, FMF y enfermedad de Still (AOSD y SJIA)

Tras recibir las instrucciones pertinentes sobre la técnica de inyección, los pacientes (o sus cuidadores) pueden inyectar Ilaris si el médico lo considera conveniente y con supervisión médica, si procede

Dosificación y Grupo etario:





### Posología en el TRAPS

En los pacientes con TRAPS, la dosis inicial recomendada de Ilaris es la que se indica a continuación.

Adultos y niños mayores de 2 años:

- 150 mg si el paciente pesa >40 kg
- 2 mg/kg si el paciente pesa ≤40 kg

Esta dosis se administra cada cuatro semanas en forma de una única inyección por vía subcutánea.

Si 7 días después de la primera dosis no se ha obtenido una respuesta clínica satisfactoria, se puede administrar una segunda dosis de Ilaris de 150 mg o de 2 mg/kg. Si con ella se logra una respuesta completa al tratamiento, deberá mantenerse el régimen posológico intensificado de 300 mg o de 4 mg/kg cada 4 semanas.

### Posología en el HIDS/MKD

En los pacientes con HIDS/MKD, la dosis inicial recomendada de Ilaris es la que se indica a continuación.

Adultos y niños mayores de 2 años:

- 150 mg si el paciente pesa >40 kg
- 2 mg/kg si el paciente pesa ≤40 kg

Esta dosis se administra cada cuatro semanas en forma de una única inyección por vía subcutánea.

Si 7 días después de la primera dosis no se ha obtenido una respuesta clínica satisfactoria, se puede administrar una segunda dosis de Ilaris de 150 mg o de 2 mg/kg. Si con ella se logra una respuesta completa al tratamiento, deberá mantenerse el régimen posológico intensificado de 300 mg o de 4 mg/kg cada 4 semanas.

### Posología en la FMF

En los pacientes con FMF, la dosis inicial recomendada de Ilaris es la que se indica a continuación.

Adultos y niños mayores de 2 años:

- 150 mg si el paciente pesa >40 kg
- 2 mg/kg si el paciente pesa ≤40 kg

Esta dosis se administra cada cuatro semanas en forma de una única inyección por vía subcutánea.

Si 7 días después de la primera dosis no se ha obtenido una respuesta clínica satisfactoria, se puede administrar una segunda dosis de Ilaris de 150 mg o de 2 mg/kg. Si con ella se logra una respuesta completa al tratamiento, deberá mantenerse el régimen posológico intensificado de 300 mg o de 4 mg/kg cada 4 semanas.

### Posología en la enfermedad de Still (AOSD y SJIA)

En los pacientes con enfermedad de Still (AOSD y SJIA) que pesen ≥7,5 kg, la dosis recomendada de Ilaris es de 4 mg/kg (hasta 300 mg como máximo) administrada cada cuatro semanas por inyección subcutánea.

### Poblaciones especiales

#### Disfunción renal



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

Disfunción hepática

No se ha estudiado específicamente el uso de Ilaris en pacientes con disfunción hepática. Dado que Ilaris es una inmunoglobulina G humana, no es previsible que la disfunción hepática modifique su farmacocinética.

Pacientes pediátricos

TRAPS, HIDS/MKD y FMF

No se ha establecido la seguridad ni la eficacia de Ilaris en pacientes con, TRAPS, HIDS/MKD y FMF menores de 2 años de edad. Se dispone de escasos datos en pacientes con y HIDS/MKD menores de 2 años.

SJIA

No se ha establecido la seguridad ni la eficacia de Ilaris en pacientes con SJIA menores de 2 años de edad.

Pacientes geriátricos (mayores de 65 años)

No es necesario ajustar la dosis en los pacientes geriátricos.

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. 20181109957
- Declaración sucinta allegada mediante radicado No. 20181109957

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada, y dado que el interesado presenta respuesta satisfactoria al concepto del Acta No. 05 de 2017 Primera Parte SEMNNIMB, numeral 3.2.2.3., la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda aprobar la evaluación farmacológica para el producto de la referencia, únicamente con la siguiente información:

**Composición:** Cada mL de Solución Inyectable contiene 150 mg de Canakinumab.

**Forma farmacéutica:** Solución Inyectable

**Indicaciones:**

**ILARIS (canakinumab) es un inhibidor de la interleucina 1 beta indicado para el tratamiento de los siguientes síndromes de fiebre periódica autoinflamatorios,**





cuando no hay respuesta adecuada al tratamiento con la terapia antiinflamatoria:

**Síndrome periódico asociado al receptor del factor de necrosis tumoral (TRAPS)**  
Ilaris está indicado para el tratamiento del síndrome periódico asociado al receptor del factor de necrosis tumoral (TRAPS) en adultos y en niños de 2 años en adelante.

**Síndrome de hiperinmunoglobulinemia D (HIDS) o deficiencia de mevalonato cinasa (MKD)**

Ilaris está indicado para el tratamiento del síndrome de hiperinmunoglobulinemia D (HIDS) o deficiencia de mevalonato cinasa (MKD) en adultos y en niños de 2 años en adelante.

**Fiebre mediterránea familiar (FMF)**

Ilaris está indicado para el tratamiento de la fiebre mediterránea familiar (FMF) en adultos y en niños de 2 años en adelante en los que la colquicina está contraindicada, no se tolera o no da lugar a una respuesta adecuada.

Ilaris está indicado para el tratamiento de la enfermedad de Still activa, incluida la enfermedad de Still del adulto (AOSD), y la artritis idiopática juvenil de inicio sistémico (SJIA) en pacientes mayores de 2 años de edad.

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

### Infecciones graves y activas.

**Precauciones y advertencias:**

**Infecciones**

Ilaris se asocia a una mayor incidencia de infecciones graves. Los médicos deben ser precavidos cuando administren Ilaris a pacientes con infecciones, antecedentes de infecciones recidivantes o enfermedades subyacentes que puedan predisponerlos a sufrir infecciones.

En pacientes con, TRAPS, HIDS/MKD, FMF o enfermedad de Still (AOSD y SJIA) no se debe iniciar ni continuar el tratamiento con Ilaris si presentan infecciones activas que necesiten intervención médica.

Se han notificado casos aislados de infecciones inusuales u oportunistas (como aspergilosis, micobacteriosis atípicas, herpes zóster) durante el tratamiento con





**llaris. No se puede descartar que exista una relación causal entre llaris y tales acontecimientos.**

**No se recomienda la administración de llaris junto con inhibidores del factor de necrosis tumoral (TNF) porque ello puede aumentar el riesgo de infecciones graves.**

**En aproximadamente el 12% de los pacientes con CAPS a los que se les realizó la prueba cutánea de la tuberculina (PPD) en ensayos clínicos, la prueba de seguimiento dio resultado positivo durante el tratamiento con llaris sin que se observasen indicios clínicos de infección tuberculosa latente o activa.**

**Se desconoce si el uso de inhibidores de la IL1, entre los que se encuentra llaris, aumenta el riesgo de reactivación de la tuberculosis. Antes de iniciar el tratamiento es indispensable examinar a todos los pacientes para determinar si padecen una infección tuberculosa, ya sea activa o latente. En particular en los pacientes adultos, esta evaluación incluirá una anamnesis detallada. También deberán realizarse en todos los pacientes las pruebas de cribado que correspondan, como la prueba cutánea de la tuberculina (PPD), la prueba de producción de interferón  $\gamma$  (IGRA) o una radiografía de tórax (pueden existir recomendaciones locales al respecto). Se debe observar estrechamente a los pacientes durante el tratamiento con llaris y después de él para detectar posibles signos y síntomas de tuberculosis. A todos los pacientes se les indicará que acudan al médico si aparecen signos o síntomas indicativos de tuberculosis (como tos persistente, pérdida de peso o febrícula) durante el tratamiento con llaris. Si la prueba cutánea de la tuberculina (PPD) pasa de negativa a positiva (conversión), sobre todo en el caso de pacientes de alto riesgo, debe pensarse en utilizar otros medios de cribado de la infección tuberculosa.**

### **Tumores malignos**

**Se han comunicado tumores malignos en pacientes tratados con llaris. No se sabe cuál es el riesgo de aparición de tumores malignos que se asocia a un tratamiento contra la interleucina-1 (IL-1).**

### **Reacciones de hipersensibilidad**

**Se han comunicado reacciones de hipersensibilidad durante el tratamiento con llaris. La mayoría de tales reacciones fueron leves. Aunque durante el desarrollo clínico de llaris en más de 2300 pacientes no se notificaron reacciones anafilactoides o anafilácticas, no se puede descartar el riesgo de que se produzcan reacciones severas de hipersensibilidad, que no son infrecuentes tras la inyección de proteínas.**





## Vacunas

Las vacunas elaboradas con microbios vivos (vacunas atenuadas) no deben administrarse simultáneamente con Ilaris.

## Neutropenia

Se ha observado neutropenia con fármacos inhibidores de la IL1, entre los que se encuentra Ilaris. No debe iniciarse un tratamiento con Ilaris en pacientes que presenten neutropenia. Se recomienda determinar la cifra de neutrófilos antes de comenzar el tratamiento.

## Síndrome de activación macrofágica (pacientes con enfermedad de Still)

El síndrome de activación macrofágica (SAM) es un trastorno potencialmente mortal que puede manifestarse en pacientes aquejados de afecciones reumáticas, especialmente en los pacientes con enfermedad de Still, y debe recibir un tratamiento radical. Los médicos han de estar atentos a los síntomas de infección o de agravamiento de la enfermedad de Still, pues tales síntomas son desencadenantes conocidos del SAM. La experiencia de uso en los ensayos clínicos indica que Ilaris no aumenta la incidencia de SAM en los pacientes con SJIA, si bien no se puede sacar ninguna conclusión definitiva al respecto.

## Reacciones adversas:

### Resumen del perfil toxicológico

Más de 2300 sujetos han recibido Ilaris, entre ellos aproximadamente 250 niños (de entre 2 y 17 años de edad), en estudios intervencionistas llevados a cabo en pacientes con CAPS, AIJIS, artritis gotosa u otras enfermedades mediadas por la IL1B, y en voluntarios sanos.

Las reacciones adversas que se notificaron con mayor frecuencia fueron las infecciones, especialmente las infecciones de las vías respiratorias altas. La mayor parte de los acontecimientos fueron entre leves y moderados, aunque se observaron infecciones graves. No se ha visto ningún efecto sobre la clase o la frecuencia de las reacciones adversas con el tratamiento prolongado.

Se han registrado reacciones de hipersensibilidad en los pacientes tratados con Ilaris.

Se han comunicado infecciones oportunistas en pacientes tratados con Ilaris.

### TRAPS, HIDS/MKD y FMF

Un total de 169 pacientes adultos y pediátricos con TRAPS, HIDS/MKD y FMF recibieron Ilaris en un ensayo clínico pivotal de fase III que consistió en un período de selección de 12 semanas (Parte I) y un período de tratamiento aleatorizado con doble enmascaramiento y comparación con placebo de 16





semanas (Parte II). Los pacientes tratados con Ilaris recibieron 150 mg por vía subcutánea o 2 mg/kg si pesaban  $\leq 40$  kg. En la Tabla 2 se muestran los datos de toxicidad de Ilaris comparándolos con los de los pacientes que recibieron placebo desde el período de tratamiento de 16 semanas (Parte II). Las categorías de frecuencia se definen según la siguiente convención: 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 ( $< 1/10\ 000$ ).

### Infecciones e infestaciones

Las infecciones de las vías respiratorias altas (24,9%) supusieron más de la mitad de los eventos notificados, seguidas de las infecciones óticas y las infecciones pulmonares y de las vías respiratorias bajas (4,1% respectivamente).

### Población pediátrica

Entre los pacientes tratados con Ilaris, había 102 pacientes pediátricos, de edades comprendidas entre los 2 y los 17 años. En general, no se observaron diferencias clínicamente significativas en la eficacia, la seguridad y la tolerabilidad de Ilaris entre los pacientes pediátricos y la población general.

### Enfermedad de Still

En los ensayos clínicos, se administró Ilaris a un total de 324 pacientes con SJIA de entre 2 y  $< 20$  años de edad, de los que 293 tenían entre 2 y  $< 16$  años, 21 tenían entre 16 y  $< 18$  años y 10 tenían entre 18 y  $< 20$  años. La seguridad de Ilaris en comparación con el placebo se investigó en dos estudios pivotaes de fase III.

Las reacciones adversas se enumeran con arreglo a la clase de órgano, aparato o sistema del MedDRA (versión 15.0). Dentro de cada clase de órgano, aparato o sistema, las reacciones adversas se clasifican por orden decreciente de frecuencia. Las categorías de frecuencia se definen según la siguiente convención: muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ); frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ); infrecuentes ( $\geq 1/1000$  a  $< 1/100$ ); raras ( $\geq 1/10\ 000$  a  $< 1/1000$ ); muy raras ( $< 1/10\ 000$ ); de frecuencia desconocida (no se puede calcular con los datos disponibles). En cada grupo de frecuencia las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad.

En un subgrupo de pacientes con SJIA de 16 a 20 años ( $N=31$ ), el perfil toxicológico de ILARIS concordó con el observado en pacientes con SJIA





menores de 16 años. A tenor de los artículos publicados, se prevé que el perfil toxicológico en los pacientes con AOSD sea semejante al observado en los pacientes con SJIA.

### Anomalías de laboratorio (SJIA)

#### Hematología

Se notificaron cifras reducidas de leucocitos  $\leq 0,8 \times$  límite inferior del intervalo normal de valores (LIN) en 5 pacientes (el 10,4%) del grupo de Ilaris y en 2 (el 4,0%) del grupo del placebo.

Se notificaron disminuciones transitorias de la cifra absoluta de neutrófilos (CAN) de hasta por debajo de  $1 \times 10^9/l$  en 3 pacientes (el 6,0%) del grupo de Ilaris y en 1 paciente del grupo del placebo (el 2,0%). Se apreció un caso de CAN  $< 0,5 \times 10^9/l$  en el grupo de Ilaris, pero ningún caso similar en el del placebo.

Se observaron reducciones leves y pasajeras ( $< LIN$  y  $> 75 \times 10^9/l$ ) de la cifra de trombocitos en 3 (el 6,3%) pacientes tratados con Ilaris y en 1 (el 2,0%) paciente del grupo del placebo.

#### ALAT/ASAT

Se registraron elevaciones de alanina-aminotransferasa (ALAT) y aspartato-aminotransferasa (ASAT)  $> 3 \times$  límite superior del intervalo normal de valores (LSN) en 2 pacientes tratados con Ilaris (el 4,1%) y 1 paciente del grupo del placebo (el 2,0%). En la siguiente consulta, todos los pacientes tenían valores normales.

#### Población geriátrica

El perfil toxicológico observado en pacientes mayores de 65 años no presenta diferencias significativas con respecto al de los pacientes más jóvenes.

#### Interacciones:

No se han llevado a cabo estudios formales para investigar las interacciones entre Ilaris y otros medicamentos.

Las citocinas que estimulan la inflamación crónica, como la IL-1 $\beta$ , pueden inhibir la expresión de las enzimas del CYP450 hepático. Por eso, cuando se instaura un tratamiento con un inhibidor potente de una citocina, como el canakinumab, la expresión (de las enzimas) del CYP450 puede volver a la normalidad. Ello reviste importancia clínica en el caso de los sustratos (de las enzimas) del CYP450 que tienen un estrecho margen terapéutico y cuya dosis se ajusta individualmente. Al iniciar un tratamiento con canakinumab en pacientes que estén recibiendo este tipo de medicamentos, es necesario realizar un análisis farmacológico del efecto o de la concentración de la





sustancia activa y, si procede, ajustar la dosis del medicamento de forma individual.

En los estudios clínicos, Ilaris se ha administrado con fármacos hipouricemiantes sin que se observaran problemas de toxicidad.

La administración de otro bloqueante de la IL1 junto con inhibidores del factor de necrosis tumoral (TNF) se ha asociado a una mayor incidencia de infecciones graves. No se recomienda la administración simultánea de Ilaris con inhibidores del TNF porque ello puede incrementar el riesgo de infecciones graves.

No hay datos acerca de los efectos de las vacunas elaboradas con microbios vivos (vacunas atenuadas) ni de la transmisión secundaria de infecciones por dichas vacunas en pacientes tratados con Ilaris. Por consiguiente, no deben administrarse simultáneamente vacunas atenuadas con Ilaris. En la medida de lo posible, se recomienda que los pacientes pediátricos y adultos hayan finalizado todas las vacunas necesarias, de conformidad con las directrices de vacunación vigentes, antes de iniciar el tratamiento con Ilaris.

Los resultados de un estudio de adultos sanos demostraron que una dosis única de 300 mg de canakinumab (Ilaris) no modifica la inducción ni la persistencia de las respuestas humorales (inmunoglobulínicas) tras la administración de vacunas antigripales y de vacunas antimeningocócicas a base de proteínas glucosiladas.

Vía de administración: Subcutánea

Inyección subcutánea.

**TRAPS, HIDS/MKD, FMF y enfermedad de Still (AOSD y SJIA)**

Tras recibir las instrucciones pertinentes sobre la técnica de inyección, los pacientes (o sus cuidadores) pueden inyectar Ilaris si el médico lo considera conveniente y con supervisión médica, si procede

**Dosificación y Grupo etario:**

**Posología en el TRAPS**

En los pacientes con TRAPS, la dosis inicial recomendada de Ilaris es la que se indica a continuación.

**Adultos y niños mayores de 2 años:**

- 150 mg si el paciente pesa >40 kg
- 2 mg/kg si el paciente pesa ≤40 kg





Esta dosis se administra cada cuatro semanas en forma de una única inyección por vía subcutánea.

Si 7 días después de la primera dosis no se ha obtenido una respuesta clínica satisfactoria, se puede administrar una segunda dosis de Ilaris de 150 mg o de 2 mg/kg. Si con ella se logra una respuesta completa al tratamiento, deberá mantenerse el régimen posológico intensificado de 300 mg o de 4 mg/kg cada 4 semanas.

#### Posología en el HIDS/MKD

En los pacientes con HIDS/MKD, la dosis inicial recomendada de Ilaris es la que se indica a continuación.

Adultos y niños mayores de 2 años:

- 150 mg si el paciente pesa >40 kg
- 2 mg/kg si el paciente pesa ≤40 kg

Esta dosis se administra cada cuatro semanas en forma de una única inyección por vía subcutánea.

Si 7 días después de la primera dosis no se ha obtenido una respuesta clínica satisfactoria, se puede administrar una segunda dosis de Ilaris de 150 mg o de 2 mg/kg. Si con ella se logra una respuesta completa al tratamiento, deberá mantenerse el régimen posológico intensificado de 300 mg o de 4 mg/kg cada 4 semanas.

#### Posología en la FMF

En los pacientes con FMF, la dosis inicial recomendada de Ilaris es la que se indica a continuación.

Adultos y niños mayores de 2 años:

- 150 mg si el paciente pesa >40 kg
- 2 mg/kg si el paciente pesa ≤40 kg

Esta dosis se administra cada cuatro semanas en forma de una única inyección por vía subcutánea.

Si 7 días después de la primera dosis no se ha obtenido una respuesta clínica satisfactoria, se puede administrar una segunda dosis de Ilaris de 150 mg o de 2 mg/kg. Si con ella se logra una respuesta completa al tratamiento, deberá mantenerse el régimen posológico intensificado de 300 mg o de 4 mg/kg cada 4 semanas.

#### Posología en la enfermedad de Still (AOSD y SJIA)

En los pacientes con enfermedad de Still (AOSD y SJIA) que pesen ≥7,5 kg, la dosis recomendada de Ilaris es de 4 mg/kg (hasta 300 mg como máximo) administrada cada cuatro semanas por inyección subcutánea.

#### Poblaciones especiales

##### Disfunción renal

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

##### Disfunción hepática





No se ha estudiado específicamente el uso de Ilaris en pacientes con disfunción hepática. Dado que Ilaris es una inmunoglobulina G humana, no es previsible que la disfunción hepática modifique su farmacocinética.

Pacientes pediátricos

TRAPS, HIDS/MKD y FMF

No se ha establecido la seguridad ni la eficacia de Ilaris en pacientes con, TRAPS, HIDS/MKD y FMF menores de 2 años de edad. Se dispone de escasos datos en pacientes con y HIDS/MKD menores de 2 años.

SJIA

No se ha establecido la seguridad ni la eficacia de Ilaris en pacientes con SJIA menores de 2 años de edad.

Pacientes geriátricos (mayores de 65 años)

No es necesario ajustar la dosis en los pacientes geriátricos.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Norma farmacológica: 5.2.0.0.N10

Así mismo, la recomienda aprobar el plan de gestión del riesgo (PGR) allegado mediante radicado 20181109957.

Por último, la Sala considera que el inserto debe ajustarse a la información conceptuada y presentarse junto con la solicitud de registro sanitario.

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

### 3.3 CONSULTAS, DERECHOS DE PETICIÓN, AUDIENCIAS Y VARIOS

#### 3.3.1. LUTECIO-177

Radicado : 181004438  
Fecha : 11/01/2018  
Interesado : Pharma Nuclear S.A.S.

El interesado solicita a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos conceptuar acerca de como aplica para registrar el precursor radio farmacéutico EndolucinBeta® teniendo en cuenta lo siguiente:





Concesión de Registro Sanitario Invima 2016M-017421

- Producto: Lutapol
- Titular y Fabricante: Polatom Polonia
- Importador: Pronuclear Cra. 18 # 166 – 32 Bogotá DC
- El lutecio-177 ITG EndolucinBeta recibió de la agencia Europea de Medicamentos (EMA) la autorización de comercialización en Agosto 4, 2016, acorde a la recomendación positiva del comité europeo de medicamentos de uso Humano (CHMP) de mayo 10, 2016

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

### 3.4 ACLARACIONES

#### 3.4.1. ENOXAPARINA SÓDICA

Radicado : 20181140177  
 Fecha : 13/07/2018  
 Interesado : Willow Pharma S.A.S

El interesado solicita a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora aclarar el concepto emitido en el Acta No 03 de 2018, en el sentido de indicar ¿porque se hace necesario presentar información clínica, toda vez que en conceptos emitidos en actas anteriores, no se incluye la presentación de información clínica como requerimiento para aprobación de la información farmacológica?

Lo anterior teniendo en cuenta que el producto de la referencia cuenta con monografía oficial farmacopéica, en donde se incluyen los estudios in vitro que lo hace altamente caracterizable, tanto molecular, fisicoquímica y biológicamente. Permitiendo inferir evidencia clínica.

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora complementa el concepto del Acta No. 03 de 2018 SEMNNIMB, numeral 3.2.2.9., en el sentido de indicar que las enoxaparinas se encuentran clasificadas como medicamentos biológicos según lo establecido en el Decreto 1782 de 2014 y por lo tanto deben presentar un ejercicio de comparabilidad que puede incluir entre otros estudios farmacodinámicos y farmacocinéticos.





### 3.4.2. TALTZ

Expediente : 20112702  
Radicado : 20181016335/20181126932  
Fecha : 30/01/2018/25/06/2018  
Interesado : Eli Lilly Interamerica Inc

El interesado solicita a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora aclaración del concepto emitido mediante Acta No. 04 de 2018 SEMNNIMB, numeral 3.2.4.2, respecto al conector “y” en la indicación aprobada en “Artritis psoriásica: Está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con artritis psoriásica activa. Como alternativo en pacientes que no han respondido a modificadores de la enfermedad (FAMEs) de síntesis y agentes anti TNF alfa.”.

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

### 3.4.3. BOTOX® 100 U

Expediente : 45122  
Radicado : 20181108566  
Fecha : 31/05/2018  
Interesado : Allergan de Colombia S.A

**CONCEPTO:** La Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora complementa el concepto emitido mediante Acta No. 10 de 2018 SEMNNIMB, numeral 3.2.3.1, en el sentido de indicar que las interacciones son las siguientes para el producto de la referencia:

#### Interacciones medicamentos

En teoría, el efecto de la toxina botulínica tipo A podría ser potenciado por los antibióticos aminoglucósidos o por medicamentos que interfieren con la transmisión neuromuscular (p. ej., agentes bloqueadores neuromusculares). No se han realizado pruebas específicas para establecer la posibilidad de interacción clínica con otros productos medicamentosos. No se han reportado interacciones medicamentosas de significancia clínica.





El efecto de la administración de diferentes serotipos de neurotoxina botulínica al mismo tiempo o con pocos meses de separación entre ellas es desconocido. Es posible que la debilidad excesiva se vea potenciada por la administración de una toxina botulínica antes de que los efectos de otra toxina botulínica administrada previamente se hayan resuelto.

Siendo las 16:00 del día 22 de Agosto de 2018, se da por terminada la sesión extraordinaria.

Se firma por los que en ella intervinieron:

JORGE OLARTE CARO  
Miembro SEMNNIMB

JESUALDO FUENTES GONZÁLEZ  
Miembro SEMNNIMB

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





CLAUDIA YANETH NIÑO CORDERO

Miembro SEMNNIMB

JOHANNA ANDREA GARCIA CORTES

Miembro SEMNNIMB

ROSANA RAMIREZ PEDREROS

Miembro SEMNNIMB

LAURA ANGÉLICA PINEDA VELANDIA

Miembro SEMNNIMB

MAYRA ALEJANDRA GÓMEZ LEAL

Miembro SEMNNIMB

ANGELICA GINNETH FULA ARGUELLO

Miembro SEMNNIMB

GICEL KARINA LÓPEZ GONZÁLEZ

Secretaria SEMNNIMB

FRANCISCO JAVIER SIERRA ESTEBAN

Director Técnico de Medicamentos y Productos Biológicos  
Presidente SEMNNIMB

