

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

ACTA No. 10 DE 2018

SESIÓN ORDINARIA

13, 14, 15 y 16 DE AGOSTO DE 2018

1. TEMAS A TRATAR

- 3.1.1 Moléculas nuevas**
- 3.1.2 Modificación de Indicaciones**

3.2 MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS

- 3.2.1 Moléculas nuevas**
- 3.2.2 Moléculas competidoras (Registro Sanitario Nuevo)**
- 3.2.3 Renovaciones**
- 3.2.4 Modificación de indicaciones**
- 3.2.6 Nueva forma farmacéutica**
- 3.2.8 Modificación de dosificación**

3.3 CONSULTAS, DERECHOS DE PETICIÓN, AUDIENCIAS Y VARIOS

3.4 ACLARACIONES

DESARROLLO DEL ORDEN DEL DÍA

1. VERIFICACIÓN DE QUÓRUM

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

Jorge Eliecer Olarte Caro
Jesualdo Fuentes González
Manuel José Martínez 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

Acta No. 08 de 2018 SEMNNIMB

3. TEMAS A TRATAR

3.1 MEDICAMENTOS DE SÍNTESIS

3.1.1 MOLÉCULAS NUEVAS

3.1.1.1 ACIDO OBETICOLICO

Expediente : 20146542
Radicado : 20181119258
Fecha : 15/06/2018
Interesado : Laboratorio Franco Colombiano Lafrancol S.A.S

Composición:
Cada tableta contiene 5mg de Ácido Obeticolico
Cada tableta contiene 10mg de Ácido Obeticolico

Forma farmacéutica: Tableta

Indicaciones: Está indicado en combinación con el ácido ursodesoxicólico (AUDC), para el tratamiento de la colangitis biliar primaria en adultos que no responden

adecuadamente al AUC o en monoterapia en adultos con colangitis biliar primaria que no toleran el ácido ursodesoxicólico (AUC).

Contraindicaciones:

- Hipersensibilidad al ácido obeticólico
- Pacientes con obstrucción biliar completa.

Precauciones y advertencias:

Monitoree rutinariamente a los pacientes para evaluar progresión de la enfermedad (Colangitis biliar primaria), incluidas las complicaciones relacionadas con el hígado mediante evaluaciones clínicas y pruebas de laboratorio. Es posible que se requiera ajuste de dosis, interrupción o discontinuación.

Se recomienda una monitorización estricta para pacientes con un mayor riesgo de descompensación hepática. Las enfermedades intercurrentes graves que pueden empeorar la función renal o causar deshidratación (p. Ej., Gastroenteritis) pueden exacerbar el riesgo de descompensación hepática.

Se debe Interrumpir el Tratamiento con AUC en pacientes con evidencia clínica o de laboratorio de empeoramiento de la función hepática que indique riesgo de descompensación. Considere discontinuar el ácido obeticólico en pacientes que han experimentado reacciones adversas clínicamente significativas relacionadas con el hígado.

Se debe Interrumpir el Ácido Obeticólico en pacientes que desarrollan obstrucción biliar completa.

Embarazo.

Los datos limitados disponibles en humanos sobre el uso de ácido obeticólico durante el embarazo no son suficientes para informar un riesgo asociado a la droga.

Lactancia

No hay información sobre la presencia de ácido obeticólico en la leche humana, ni de los efectos sobre el lactante.

Reacciones adversas:

Las siguientes reacciones adversas se han descrito:

- Descompensación hepática y falla en pacientes con CBP con dosis incorrectas con Child-Pugh clase B o C o cirrosis descompensada
- Reacciones adversas relacionadas con el hígado
- Prurito severo
- Reducción en HDL-C

- Prurito
- Fatiga
- Dolor abdominal
- Rash
- Artralgia
- Dolor de garganta
- Mareos
- Edema periférico
- Palpitaciones
- Pirexia
- Anormalidades del tiroides
- Eczema

Interacciones:

Resinas de unión a ácido biliar

Las resinas que se unen a los ácidos biliares como la colestiramina, el colestipol o el colesevelam se adsorben y reducen la absorción de ácidos biliares y pueden reducir la absorción, la exposición sistémica y la eficacia del ácido obeticólico.

- Warfarina

El índice internacional normalizado (INR) disminuyó luego de la administración concomitante de Warfarina y ácido obeticólico. Monitoree el INR y ajuste la dosis de Warfarina, según sea necesario, para mantener el rango objetivo de INR cuando se administra conjuntamente ácido obeticólico y Warfarina.

- Sustratos de CYP1A2 con índice terapéutico estrecho

El ácido obeticólico puede aumentar la exposición a medicamentos concomitantes que son sustratos del CYP1A2. Control terapéutico de los sustratos CYP1A2 con un estrecho

se recomienda el índice terapéutico (por ejemplo, teofilina y tizanidina) cuando se administra concomitantemente con ácido obeticólico

- Inhibidores de la bomba exportadora de sales biliares

Evite el uso concomitante de inhibidores de la bomba de salida de sal biliar (BSEP) como la ciclosporina, pueden exacerbar la acumulación de sales biliares conjugadas, incluido el conjugado de taurina del ácido obeticólico en el hígado y dar como resultado síntomas clínicos

Vía de administración: Oral

Dosificación y Grupo etario:

Se recomienda antes de iniciar la terapia con ácido obeticólico, consultar la clasificación de Child-Pugh (A, B o C) y determine la dosis inicial adecuada.

Medición	1 punto	2 puntos	3 puntos	Unidades
Bilirrubina (total)	<2	2-3	>3	μmol/l (mg/dl)
Albúmina sérica	>3.5	2.8-3.5	<2.8	g/l
INR	1-3	4-6	>6	sin unidades / %
Ascitis	Ausente	Leve	Moderada-Severa	sin unidad
Encefalopatía hepática	Ausente	Grado I-II	Grado III-IV	sin unidad

Puntos	Child-Pugh Clase
5-6	A
7-9	B
10-15	C

Mantenga un seguimiento rutinario de los pacientes durante el tratamiento con ácido obeticólico, para conocer la respuesta bioquímica, la tolerabilidad, la progresión de la enfermedad y reevalúe la clasificación de Child-Pugh para determinar si es necesario ajustar la dosis.

En caso de progresión de la clasificación de un Child Pugh A a Child-Pugh Clase B o C reduzca la frecuencia de dosificación de una vez al día a una vez a la semana.

La dosis inicial recomendada y el régimen de dosificación de Acido obeticólico para pacientes que no han logrado una respuesta bioquímica adecuada a una dosis adecuada de AUDC durante al menos 1 año o son intolerantes al AUDC depende de la etapa de la enfermedad. (Clasificación de Child Pugh)

Los pacientes no cirróticos o pacientes cirróticos compensados con insuficiencia hepática leve o no (clase A de Child-Pugh) se dosifican una vez al día.

Los pacientes cirróticos con insuficiencia hepática moderada o grave (Child-Pugh Clase B o C) o pacientes que hayan experimentado previamente un evento de descompensación se dosifican inicialmente una vez por semana y no más de dos veces por semana.

Clasificación	No Cirrótico o Child Pugh Clase A compensado	Child-Pugh Clase B o C o Pacientes con evento previo de descompensación.
Inicie Ácido Obeticólico durante los primeros 3 meses.	5 mg al día	5 mg a la semana
Valoración de la dosificación después de los primeros 3 meses, para pacientes que no han logrado una reducción adecuada de ALP y / o bilirrubina total y que toleran el Ácido Obeticólico. (recalcule antes la clasificación de Child Pugh)	10 mg al día	5 mg dos veces a la semana (separadas al menos por 3 días). Dosifique 10 mg dos veces a la semana (separadas por 3 días) de acuerdo con respuesta y tolerabilidad.
Dosis Máxima de Ácido Obeticólico	10 mg al día	10 mg dos veces a la semana (separada por 3 días)

Tome el Ácido Obeticólico con o sin comida.

Para los pacientes que toman resina fijadora de ácidos biliares, deben tomar el ácido obeticólico al menos 4 horas antes o 4 horas después de tomar la resina fijadora a ácidos biliares, o en el mayor intervalo posible

Condición de venta: Venta con fórmula médica

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

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos de la Comisión Revisora considera que, tratándose de un producto nuevo, el interesado debe allegar la información preclínica completa para el principio activo.

Adicionalmente, se solicita al interesado allegue los resultados a la fecha del estudio en curso NCT02308111, así como evidencia que soporte los desenlaces utilizados como valor pronóstico de la cirrosis biliar primaria. Del mismo modo, se solicita se justifique la presentación de síntomas, entre

ellos el prurito, aún en los casos de mejoría en los desenlaces paraclínicos y la ausencia de efectos benéficos sobre la progresión de la fibrosis hepática.

Así mismo, la Sala considera que adicional a lo anterior debe traer estudios de bioequivalencia con el producto innovador.

Finalmente, allegar plan de gestión de riesgo con énfasis en la farmacovigilancia propuesta y las medidas de minimización establecidas para los riesgos descritos del producto.

3.1.1.2 ERLEADA™ Tabletas recubiertas 60 mg

Expediente : 20137853
Radicado : 2017178704 / 20181116157
Fecha : 12/06/2018
Interesado : Janssen Cilag S.A.

Composición: Cada tableta recubierta contiene 60mg de Apalutamida

Forma farmacéutica: Tabletas recubiertas

Indicaciones: Erleadatm está indicado para el tratamiento de pacientes con cáncer de próstata no metastásico, resistente a la castración (NM-CRPC, por sus siglas en inglés).

Contraindicaciones: Erleadatm está contraindicado en mujeres que están o pueden quedar embarazadas

Precauciones y advertencias:
Convulsiones

Discontinuar permanentemente Erleadatm en pacientes que desarrollen una convulsión durante el tratamiento.

Ocurrió convulsión en el 0.2% de los sujetos que recibieron Erleadatm en estudios clínicos. En estos estudios, se excluyeron a los sujetos con antecedente de convulsión o factores predisponentes para la convulsión.

En un estudio aleatorizado, Estudio 1, dos sujetos tratados con Erleadatm experimentaron una convulsión. No ocurrieron convulsiones en otros dos estudios que enrolaron a 145 sujetos. No existe experiencia clínica en la re-administración de Erleadatm a pacientes que experimentaron una convulsión.

Reacciones adversas:

A lo largo de esta sección, se presentan las reacciones adversas. Las reacciones adversas son eventos adversos que se consideraron estar razonablemente asociados con el uso de apalutamida basado en la evaluación integral de la información disponible del evento adverso. Una relación causal con apalutamida no puede establecerse de manera confiable en casos individuales. Además, debido a que los estudios clínicos se realizan en condiciones muy variables, las tasas de la reacción adversa observadas en los estudios clínicos de un fármaco no se pueden comparar directamente con las tasas en los estudios clínicos de otro fármaco y pueden no reflejar las tasas observadas en la práctica clínica.

El Estudio 1, un estudio clínico aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, multicéntrico, enroló sujetos que tenían NM-CRPC. En este estudio, los sujetos recibieron Erleada™ en una dosis de 240 mg al día en combinación con terapia de privación de andrógenos (ADT, por sus siglas en inglés) en el grupo de tratamiento y placebo con ADT en el grupo de control.

Las reacciones adversas más comunes ($\geq 15\%$) reportadas en el estudio clínico aleatorizado que ocurrieron con más frecuencia ($> 2\%$) en el grupo de Erleada™ fueron fatiga, erupción cutáneo, disminución del peso, artralgia y caída.

Se reportaron discontinuaciones debido a los eventos adversos en el 11% de los sujetos tratados con Erleada™ y en el 7% de los sujetos tratados con el placebo. No se observaron diferencias estadísticamente significativas en el cambio desde el análisis basal de la Evaluación Funcional de la Terapia del Cáncer de Próstata (FACT-P, por sus siglas en inglés) para la puntuación total o cualquiera de las subescalas entre los sujetos con Erleada™ adicionado a ADT frente al placebo con ADT. En el momento del análisis, el 61% de los sujetos todavía estaba con Erleada™ y el 30% de los sujetos seguía con placebo.

La Tabla 1 muestra las reacciones adversas en el grupo de Erleada™ en el Estudio 1 que ocurrieron con un aumento absoluto del 2% en la frecuencia en comparación con el placebo o fueron eventos de especial interés.

Tabla 1: Reacciones adversas debido a Erleada™ en el Estudio 1

Sistema/Clase de órgano Reacción adversa	ERLEADA™ N=803		Placebo N=336	
	Todos los grados %	Grado 3-4 %	Todos los grados %	Grado 3-4 %
Trastornos generales y condiciones del sitio de administración				
Fatiga ¹	30.4	0.9	21.1	0.3
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo				
Artralgia ²	15.9	0	7.5	0
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo				
Erupción cutánea ³	23.8	5.2	5.5	0.3
Prurito ⁴	6.2	0.2	1.5	0
Trastornos del sistema nervioso				
Convulsión	0.2	0	0	0
Trastornos del metabolismo y la nutrición				
Hipercolesterolemia	6.1	0	1.5	0
Hipertrigliceridemia	3.5	0.6	0.8	0.3
Lesiones, intoxicación y complicaciones de procedimiento				
Fractura ²	11.7	2.7	6.5	0.8
Caída ⁴	15.6	1.7	9.0	0.8
Investigaciones				
Disminución de peso ⁴	16.1	1.1	6.3	0.3
Desórdenes endocrinos				
Hipotiroidismo ³	8.1	0	2.0	0

¹ Incluye erupción, erupción máculo-papular, erupción generalizada, urticaria, erupción prurítica, erupción macular, conjuntivitis, eritema multiforme, erupción papular, exfoliación de la piel, erupción genital, erupción eritematosa, estomatitis, erupción medicamentosa, ulceración de la boca, erupción pustulosa, ampollas, pápula, peritigoide, erosión de la piel y erupción vesicular.

² Incluye fractura de costilla, fractura de vértebra lumbar, fractura por compresión espinal, fractura de columna, fractura de pie, fractura de cadera, fractura de hombro, fractura vertebral torácica, fractura de extremidad superior, fractura de sacro, fractura de mano, fractura de pulso, fractura de acetábulo, fractura de tobillo, fractura por compresión, fractura de cartilago costal, fractura de huesos faciales, fractura de extremidad inferior, fractura osteoporótica, fractura de muñeca, fractura de avulsión, fractura de peroné, cóccix fracturado, fractura de pelvis, fractura de radio, fractura de esternón, fractura por estrés, fractura traumática, fractura vertebral cervical, fractura de cuello femoral, fractura de tibia.

³ Incluye hipotiroidismo, aumento de la hormona estimulante de la tiroides en la sangre, disminución de la tiroxina, tiroiditis autoinmune, disminución de la tiroxina libre, disminución de la triiodotironina.

⁴ Las definiciones de Grado 4 no existen para estas reacciones.

Erupción cutánea

En el Estudio 1, la erupción cutánea asociado con Erleada™ se describió con mayor frecuencia como macular o máculo-papular. Se reportaron eventos adversos de erupción cutánea en el 24% de los sujetos tratados con Erleada™ frente al 5.5% de los sujetos tratados con placebo. Se reportaron erupciones cutáneas de Grado 3 (definidas con una cobertura > 30% del área de superficie corporal [ASC]) con el tratamiento de Erleada™ (5.2%) frente al placebo (0.3%). No se reportaron eventos de necrólisis epidérmica tóxica (NET) o síndrome de Stevens-Johnson (SSJ).

La aparición de erupción cutánea ocurrió a una mediana de 82 días de tratamiento con Erleada™ y se resolvió dentro de una mediana de 60 días desde la aparición de la erupción en el 81% de los sujetos. Los medicamentos utilizados incluyeron corticosteroides tópicos, corticosteroides sistémicos y antihistamínicos orales. Entre los sujetos con erupción cutánea, la interrupción de la dosis ocurrió en el 28% y la reducción de la dosis ocurrió en el 12%. La erupción cutánea reapareció en aproximadamente la mitad de los sujetos que fueron re-expuestos, sin reacciones alérgicas graves. La erupción cutánea conllevó a la discontinuación del tratamiento con Erleada™ en el 9% de los sujetos que experimentaron erupción cutánea.

Caídas y Fracturas

En el Estudio 1, se reportó fractura en el 11.7% de los sujetos tratados con Erleada™ y en el 6.5% de los sujetos tratados con placebo. La mitad de los sujetos

experimentó una caída dentro de los 7 días previos al evento de la fractura en ambos grupos de tratamiento. Las caídas se reportaron para el 15.6% de los sujetos tratados con Erleadatm frente al 9.0% de los sujetos tratados con el placebo.

Hipotiroidismo

Se reportó hipotiroidismo en el 8.1% de los sujetos tratados con Erleadatm y en el 2.0% de los sujetos tratados con placebo basado en las evaluaciones de la hormona estimulante de la tiroides (TSH) cada 4 meses. No hubo eventos adversos de Grado 3 o 4. El hipotiroidismo ocurrió en el 28% de los sujetos que ya recibían terapia de reemplazo tiroideo en el grupo de Erleadatm y en el 5.9% de los sujetos en el grupo del placebo. En los sujetos que no recibieron terapia de reemplazo tiroideo, ocurrió hipotiroidismo en el 5.7% de los sujetos tratados con Erleadatm y en el 0.8% de los sujetos tratados con el placebo. La terapia de reemplazo tiroideo, cuando es clínicamente indicada, debe iniciarse o ajustarse la dosis.

Anormalidades de Laboratorio

En el Estudio 1, se observó hipercolesterolemia en el 6.1% de los sujetos tratados con Erleadatm y en el 1.5% de los sujetos tratados con placebo. Se observó hipertrigliceridemia en el 3.5% de los sujetos tratados con Erleadatm y en el 0.8% de los sujetos tratados con el placebo.

Interacciones:

Medicamentos que inhiben CYP2C8

En un estudio de interacción fármaco-fármaco, la $C_{m\acute{a}x}$ de apalutamida disminuyó en un 21% mientras que el AUC aumentó en un 68% después de la administración conjunta de Erleadatm como una dosis única de 240 mg con gemfibrozilo (inhibidor potente de CYP2C8). Las simulaciones sugieren que el gemfibrozilo puede aumentar la $C_{m\acute{a}x}$ en estado estacionario y el AUC de apalutamida en un 32% y 44%, respectivamente. Para las fracciones activas (suma de apalutamida no unida más el metabolito activo no unido ajustado a la potencia), la $C_{m\acute{a}x}$ en estado estacionario y el AUC pueden aumentar en un 19 y 23%, respectivamente (ver Figura 1). Sin embargo, no es necesario un ajuste inicial de la dosis; considerar reducir la dosis de Erleadatm basado en la tolerabilidad. No se espera que los inhibidores leves o moderados de CYP2C8 afecten la exposición a apalutamida.

Medicamentos que inhiben CYP3A4

En un estudio de interacción fármaco-fármaco, la C_{max} de apalutamida disminuyó en un 22%, mientras que el AUC fue similar después de la administración conjunta de Erleada™ como una dosis única de 240 mg con itraconazol (inhibidor potente de CYP3A4). Las simulaciones sugieren que el ketoconazol (inhibidor potente de CYP3A4) puede aumentar la $C_{máx}$ en estado estacionario y el AUC de apalutamida en un 38% y 51%, respectivamente. Para las fracciones activas, la $C_{máx}$ en estado estacionario y el AUC pueden aumentar en un 23% y 28%, respectivamente (ver Figura 1). Sin embargo, no es necesario un ajuste inicial de la dosis; considere reducir la dosis de Erleada™ basado en la tolerabilidad. No se espera que los inhibidores leves o moderados de CYP3A4 afecten la exposición a apalutamida.

Medicamentos que inducen el CYP3A4 o CYP2C8

Los efectos de los inductores de CYP3A4 o CYP2C8 sobre la farmacocinética de apalutamida no se han evaluado in vivo. Las simulaciones sugieren que la rifampicina (inductor potente de CYP3A4 y moderado de CYP2C8) puede disminuir la $C_{máx}$ en estado estacionario y el AUC de apalutamida en un 25% y 34%, respectivamente. Para las fracciones activas, la $C_{máx}$ en estado estacionario y el AUC pueden disminuir en un 15% y 19%, respectivamente (ver Figura 1).

Agentes de reducción de ácido

Apalutamida no es ionizable en condiciones de pH fisiológicas adecuadas, por lo tanto, no se espera que los agentes reductores de ácido (por ejemplo, inhibidor de la bomba de protones, antagonistas del receptor H₂, antiácidos) afecten la solubilidad y biodisponibilidad de apalutamida.

Medicamentos que afectan a los transportadores

In vitro, la apalutamida y su metabolito N-desmetilo son sustratos para la gp-P, pero no para la BCRP, OATP1B1 y OATP1B3. Debido a que la apalutamida se absorbe completamente después de la administración oral, la gp-P no limita la absorción de la apalutamida y, por lo tanto, no se espera que la inhibición o inducción de la gp-P afecte la biodisponibilidad de la apalutamida.

Efecto de ERLEADA™ en las enzimas que metabolizan fármacos

Los estudios in vitro mostraron que la apalutamida y la N-desmetil apalutamida son inductores de moderados a potentes de CYP3A4 y CYP2B6, son inhibidores moderados de CYP2B6 y CYP2C8, e inhibidores débiles de CYP2C9, CYP2C19 y CYP3A4. La apalutamida y la N-desmetil apalutamida no afectan al CYP1A2 y CYP2D6 en concentraciones terapéuticamente adecuadas.

En humanos, Erleadatm es un inductor potente de CYP3A4 y de CYP2C19, y un inductor débil de CYP2C9. En un estudio de interacción fármaco-fármaco utilizando un enfoque de cóctel, la administración conjunta de Erleadatm con dosis orales únicas de sustratos de CYP sensibles produjo una disminución del 92% en el AUC de midazolam (sustrato de CYP3A4), una disminución del 85% en el AUC de omeprazol (sustrato de CYP2C19) y una disminución del 46% en el AUC de S-warfarina (sustrato de CYP2C9). Erleadatm no causó cambios clínicamente significativos en la exposición al sustrato de CYP2C8 (ver Figura 1). El uso concomitante de ERLEADATM con medicamentos metabolizados principalmente por CYP3A4, CYP2C19 o CYP2C9 puede producir menor exposición a estos medicamentos. Se recomienda la sustitución de estos medicamentos cuando sea posible o evaluar la pérdida de eficacia si se continúa con la medicación. Si se administra con warfarina, monitorizar la Razón Normalizada Internacional (INR, por sus siglas en inglés) durante el tratamiento con Erleadatm.

La inducción de CYP3A4 por la apalutamida sugiere que la UDP-glucuronosil transferasa (UGT) también puede ser inducida a través de la activación del receptor X de pregnano nuclear (PXR). La administración concomitante de Erleadatm con medicamentos que son sustratos de UGT puede producir menor exposición a estos medicamentos. Tener precaución si los sustratos de UGT deben administrarse conjuntamente con Erleadatm y evaluar la pérdida de eficacia.

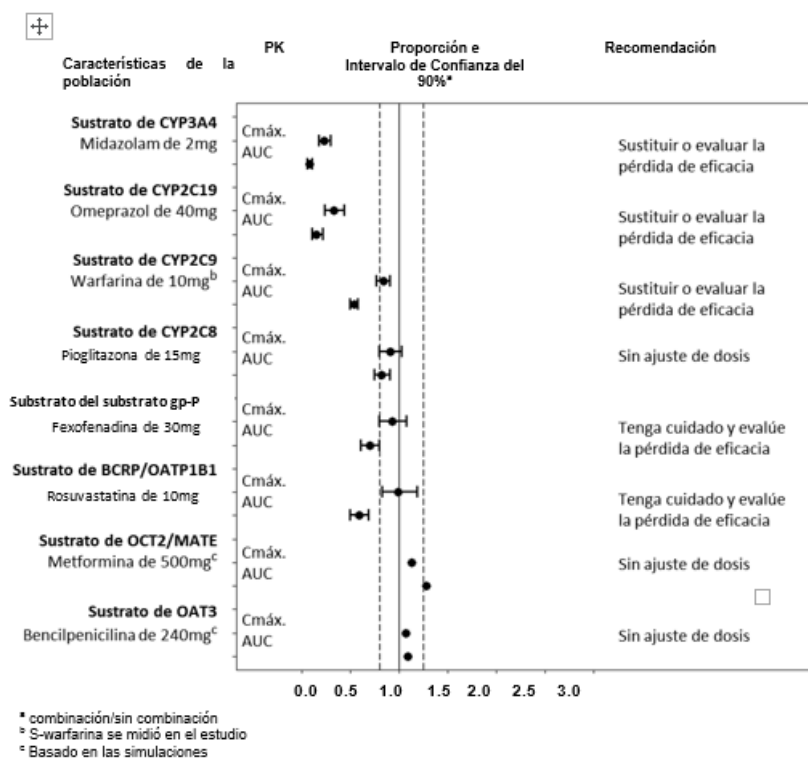
Efecto de apalutamida en los transportadores del fármaco

Apalutamida demostró ser un inductor débil de la glicoproteína-P (gp-P), la proteína de resistencia al cáncer de mama (BCRP, por sus siglas en inglés) y el polipéptido transportador de aniones orgánicos 1B1 (OATP1B1, por sus siglas en inglés) clínicamente. Un estudio de interacción fármaco-fármaco utilizando un enfoque de cóctel mostró que la administración conjunta de Erleadatm con dosis orales únicas de sustratos transportadores sensibles produjo una disminución del 30% en el AUC de fexofenadina (sustrato de gp-P) y una disminución del 41% en el AUC de rosuvastatina (sustrato de BCRP/OATP1B1) pero no tuvo impacto en C_{máx.} (ver Figura 1). El uso concomitante de Erleadatm con medicamentos que son sustratos de gp-P, BCRP u OATP1B1 puede producir menor exposición de estos medicamentos. Tenga precaución si los sustratos de gp-P, BCRP u OATP1B1 deben administrarse conjuntamente con Erleadatm y evaluar la pérdida de eficacia si se continúa la medicación.

Basado en los datos in vitro, no se puede excluir la inhibición del transportador de catión orgánico 2 (OCT2, por sus siglas en inglés), del transportador de anión orgánico 3 (OAT3, por sus siglas en inglés) y de las extrusiones de múltiples fármacos y toxinas (MATEs, por sus siglas en inglés) por la apalutamida y su metabolito N-desmetilo. No se observó in vitro la inhibición del transportador de

anión orgánico 1 (OAT1, por sus siglas en inglés). Las simulaciones sugieren que la apalutamida no causa cambios clínicamente significativos en la exposición a metformina (sustrato de OCT2/MATEs) y bencilpenicilina (sustrato de OAT3) (ver Figura 1).

Figura 1: Efectos de Erleada™ sobre otros medicamentos



Embarazo, Lactancia y Fertilidad Embarazo

Erleada™ está contraindicado en mujeres que están o pueden quedar embarazadas. Basado en su mecanismo de acción, Erleada™ puede causar daño fetal cuando se administra durante el embarazo. No existen datos disponibles con el uso de Erleada™ durante el embarazo.

No se han realizado estudios de reproducción y desarrollo animal con Erleada™.

Anticoncepción

Erleada™ puede ser dañino para un feto en desarrollo. Los pacientes que tienen relaciones sexuales con parejas femeninas con potencial reproductivo deben usar

un preservativo junto con otro método anticonceptivo altamente efectivo durante el tratamiento y por 3 meses después de la última dosis de Erleada™.

Lactancia

No existen datos sobre la presencia de apalutamida o sus metabolitos en la leche humana, el efecto en el lactante o el efecto en la producción de la leche.

Fertilidad

Basado en estudios en animales, Erleada™ puede afectar la fertilidad en hombres con potencial reproductivo.

Efectos en capacidad para conducir y usar máquinas

No se han realizado estudios sobre los efectos de Erleada™ en la capacidad para conducir o utilizar máquinas. No se prevé que Erleada™ afecte la capacidad de conducir y utilizar máquinas.

Vía de administración: Oral

Dosificación y Grupo etario: Posología y Administración Posología

La dosis recomendada de Erleada™ es 240 mg (cuatro tabletas de 60 mg) administrados por vía oral una vez al día. Ingerir las tabletas enteras. Erleada™ se puede tomar con o sin alimentos.

Modificación de la dosis

Si un paciente experimenta una toxicidad \geq Grado 3 o un efecto secundario intolerable, suspenda la dosificación hasta que los síntomas mejoren a \leq Grado 1 o grado original, luego reanude con la misma dosis o una dosis reducida (180 mg o 120 mg), si está justificado.

Dosis omitida(s)

Si el paciente olvida una dosis, esta debe tomarse tan pronto como sea posible el mismo día retornando al horario normal al día siguiente. El paciente no debe tomar tabletas adicionales para compensar la dosis omitida.

Mayores de 18 años

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2018006000, emitido mediante Acta No. 02 de 2018, numeral 3.1.1.2 con el fin de continuar con el proceso de aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia.

- Evaluación farmacológica
- Protección de datos de la información no divulgada bajo el decreto 2085 de 2002
- Inserto allegado mediante radicado No. 2017178704

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, y dado que el interesado presenta respuesta satisfactoria al concepto del Acta No. 02 de 2018 SEMNNIMB, numeral 3.1.1.2., la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda aprobar la evaluación farmacológica del producto de la referencia, únicamente con la siguiente indicación:

Composición: Cada tableta recubierta contiene 60mg de Apalutamida

Forma farmacéutica: Tabletas recubiertas

Indicaciones: Apalutamida está indicado para el tratamiento de pacientes con cáncer de próstata no metastásico resistente a la castración (NM-CRPC) en quienes haya fracasado el tratamiento de primera línea con terapia de deprivación androgénica (TDP), en estadio funcional ECOG 0-1 y quienes tengan alto riesgo de desarrollo de metástasis, definida como tiempo de duplicación del antígeno prostático específico PSADT \leq 10 meses.

Contraindicaciones: Erleadatm está contraindicado en mujeres que están o pueden quedar embarazadas. Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.

Precauciones y advertencias:
Convulsiones

Discontinuar permanentemente Erleadatm en pacientes que desarrollen una convulsión durante el tratamiento.

Ocurrió convulsión en el 0.2% de los sujetos que recibieron Erleadatm en estudios clínicos. En estos estudios, se excluyeron a los sujetos con antecedente de convulsión o factores predisponentes para la convulsión.

En un estudio aleatorizado, Estudio 1, dos sujetos tratados con Erleadatm experimentaron una convulsión. No ocurrieron convulsiones en otros dos estudios que enrolaron a 145 sujetos. No existe experiencia clínica en la re-administración de Erleadatm a pacientes que experimentaron una convulsión.

Reacciones adversas:

A lo largo de esta sección, se presentan las reacciones adversas. Las reacciones adversas son eventos adversos que se consideraron estar razonablemente asociados con el uso de apalutamida basado en la evaluación integral de la información disponible del evento adverso. Una relación causal con apalutamida no puede establecerse de manera confiable en casos individuales. Además, debido a que los estudios clínicos se realizan en condiciones muy variables, las tasas de la reacción adversa observadas en los estudios clínicos de un fármaco no se pueden comparar directamente con las tasas en los estudios clínicos de otro fármaco y pueden no reflejar las tasas observadas en la práctica clínica.

El Estudio 1, un estudio clínico aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, multicéntrico, enroló sujetos que tenían NM-CRPC. En este estudio, los sujetos recibieron Erleadatm en una dosis de 240 mg al día en combinación con terapia de privación de andrógenos (ADT, por sus siglas en inglés) en el grupo de tratamiento y placebo con ADT en el grupo de control.

Las reacciones adversas más comunes ($\geq 15\%$) reportadas en el estudio clínico aleatorizado que ocurrieron con más frecuencia ($> 2\%$) en el grupo de Erleadatm fueron fatiga, erupción cutáneo, disminución del peso, artralgia y caída.

Se reportaron discontinuaciones debido a los eventos adversos en el 11% de los sujetos tratados con Erleadatm y en el 7% de los sujetos tratados con el placebo. No se observaron diferencias estadísticamente significativas en el cambio desde el análisis basal de la Evaluación Funcional de la Terapia del Cáncer de Próstata (FACT-P, por sus siglas en inglés) para la puntuación total o cualquiera de las subescalas entre los sujetos con Erleadatm adicionado a ADT frente al placebo con ADT. En el momento del análisis, el 61% de los sujetos todavía estaba con Erleadatm y el 30% de los sujetos seguía con placebo.

La Tabla 1 muestra las reacciones adversas en el grupo de Erleadatm en el Estudio 1 que ocurrieron con un aumento absoluto del 2% en la frecuencia en comparación con el placebo o fueron eventos de especial interés.

Tabla 2: Reacciones adversas debido a Erleadatm en el Estudio 1

Sistema/Clase de órgano Reacción adversa	ERLEADA tm N=803		Placebo N=398	
	Todos los grados %	Grado 3-4 %	Todos los grados %	Grado 3-4 %
Trastornos generales y condiciones del sitio de administración				
Fatiga ¹	30.4	0.9	21.1	0.3
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo				
Artralgia ¹	15.9	0	7.5	0
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo				
Erupción cutánea ¹	23.8	5.2	5.5	0.3
Prurito ²	6.2	0.2	1.5	0
Trastornos del sistema nervioso				
Convulsión	0.2	0	0	0
Trastornos del metabolismo y la nutrición				
Hipercolesterolemia	6.1	0	1.5	0
Hipertrigliceridemia	3.5	0.6	0.8	0.3
Lesiones, intoxicación y complicaciones de procedimiento				
Fractura ³	11.7	2.7	6.5	0.8
Caida ⁴	15.6	1.7	9.0	0.8
Investigaciones				
Disminución de peso ⁴	16.1	1.1	6.3	0.3
Desórdenes endocrinos				
Hipotiroidismo ³	8.1	0	2.0	0

¹ Incluye erupción, erupción máculo-papular, erupción generalizada, urticaria, erupción prurítica, erupción macular, conjuntivitis, eritema multiforme, erupción papular, exfoliación de la piel, erupción genital, erupción eritematosa, estomatitis, erupción medicamentosa, ulceración de la boca, erupción pustulosa, ampollas, pápula, perifolículo, erosión de la piel y erupción vesicular.

² Incluye fractura de costilla, fractura de vertebra lumbar, fractura por compresión espinal, fractura de columna, fractura de pie, fractura de cadera, fractura de húmero, fractura vertebral torácica, fractura de extremidad superior, fractura de sacro, fractura de mano, fractura de pubis, fractura de acetábulo, fractura de tobillo, fractura por compresión, fractura de cartilago costal, fractura de huesos faciales, fractura de extremidad inferior, fractura osteoporótica, fractura de muñeca, fractura de avulsión, fractura de peroné, cóccix fracturado, fractura de pelvis, fractura de radio, fractura de esternón, fractura por estrés, fractura traumática, fractura vertebral cervical, fractura de cuello femoral, fractura de tibia.

³ Incluye hipotiroidismo, aumento de la hormona estimulante de la tiroides en la sangre, disminución de la tiroxina, tiroiditis autoinmune, disminución de la tiroxina libre, disminución de la triyodotironina.

⁴ Las definiciones de Grado 4 no existen para estas reacciones.

Erupción cutánea

En el Estudio 1, la erupción cutánea asociado con Erleadatm se describió con mayor frecuencia como macular o máculo-papular. Se reportaron eventos adversos de erupción cutánea en el 24% de los sujetos tratados con Erleadatm frente al 5.5% de los sujetos tratados con placebo. Se reportaron erupciones cutáneas de Grado 3 (definidas con una cobertura > 30% del área de superficie corporal [ASC]) con el tratamiento de Erleadatm (5.2%) frente al placebo (0.3%). No se reportaron eventos de necrólisis epidérmica tóxica (NET) o síndrome de Stevens-Johnson (SSJ).

La aparición de erupción cutánea ocurrió a una mediana de 82 días de tratamiento con Erleadatm y se resolvió dentro de una mediana de 60 días desde la aparición de la erupción en el 81% de los sujetos. Los medicamentos utilizados incluyeron corticosteroides tópicos, corticosteroides sistémicos y antihistamínicos orales. Entre los sujetos con erupción cutánea, la interrupción de la dosis ocurrió en el 28% y la reducción de la dosis ocurrió en el 12%. La erupción cutánea reapareció en aproximadamente la mitad de los sujetos que fueron re-expuestos, sin reacciones alérgicas graves. La erupción cutánea conllevó a la

discontinuación del tratamiento con Erleadatm en el 9% de los sujetos que experimentaron erupción cutánea.

Caídas y Fracturas

En el Estudio 1, se reportó fractura en el 11.7% de los sujetos tratados con Erleadatm y en el 6.5% de los sujetos tratados con placebo. La mitad de los sujetos experimentó una caída dentro de los 7 días previos al evento de la fractura en ambos grupos de tratamiento. Las caídas se reportaron para el 15.6% de los sujetos tratados con Erleadatm frente al 9.0% de los sujetos tratados con el placebo.

Hipotiroidismo

Se reportó hipotiroidismo en el 8.1% de los sujetos tratados con Erleadatm y en el 2.0% de los sujetos tratados con placebo basado en las evaluaciones de la hormona estimulante de la tiroides (TSH) cada 4 meses. No hubo eventos adversos de Grado 3 o 4. El hipotiroidismo ocurrió en el 28% de los sujetos que ya recibían terapia de reemplazo tiroideo en el grupo de Erleadatm y en el 5.9% de los sujetos en el grupo del placebo. En los sujetos que no recibieron terapia de reemplazo tiroideo, ocurrió hipotiroidismo en el 5.7% de los sujetos tratados con Erleadatm y en el 0.8% de los sujetos tratados con el placebo. La terapia de reemplazo tiroideo, cuando es clínicamente indicada, debe iniciarse o ajustarse la dosis.

Anormalidades de Laboratorio

En el Estudio 1, se observó hipercolesterolemia en el 6.1% de los sujetos tratados con Erleadatm y en el 1.5% de los sujetos tratados con placebo. Se observó hipertrigliceridemia en el 3.5% de los sujetos tratados con Erleadatm y en el 0.8% de los sujetos tratados con el placebo.

Interacciones:

Medicamentos que inhiben CYP2C8

En un estudio de interacción fármaco-fármaco, la $C_{m\acute{a}x}$ de apalutamida disminuyó en un 21% mientras que el AUC aumentó en un 68% después de la administración conjunta de Erleadatm como una dosis única de 240 mg con gemfibrozilo (inhibidor potente de CYP2C8). Las simulaciones sugieren que el gemfibrozilo puede aumentar la $C_{m\acute{a}x}$ en estado estacionario y el AUC de apalutamida en un 32% y 44%, respectivamente. Para las fracciones activas (suma de apalutamida no unida más el metabolito activo no unido ajustado a la potencia), la $C_{m\acute{a}x}$ en estado estacionario y el AUC pueden aumentar en un

19 y 23%, respectivamente. Sin embargo, no es necesario un ajuste inicial de la dosis; considerar reducir la dosis de Erleada™ basado en la tolerabilidad. No se espera que los inhibidores leves o moderados de CYP2C8 afecten la exposición a apalutamida.

Medicamentos que inhiben CYP3A4

En un estudio de interacción fármaco-fármaco, la C_{max} de apalutamida disminuyó en un 22%, mientras que el AUC fue similar después de la administración conjunta de Erleada™ como una dosis única de 240 mg con itraconazol (inhibidor potente de CYP3A4). Las simulaciones sugieren que el ketoconazol (inhibidor potente de CYP3A4) puede aumentar la C_{max} en estado estacionario y el AUC de apalutamida en un 38% y 51%, respectivamente. Para las fracciones activas, la C_{max} en estado estacionario y el AUC pueden aumentar en un 23% y 28%, respectivamente. Sin embargo, no es necesario un ajuste inicial de la dosis; considere reducir la dosis de Erleada™ basado en la tolerabilidad. No se espera que los inhibidores leves o moderados de CYP3A4 afecten la exposición a apalutamida.

Medicamentos que inducen el CYP3A4 o CYP2C8

Los efectos de los inductores de CYP3A4 o CYP2C8 sobre la farmacocinética de apalutamida no se han evaluado in vivo. Las simulaciones sugieren que la rifampicina (inductor potente de CYP3A4 y moderado de CYP2C8) puede disminuir la C_{max} en estado estacionario y el AUC de apalutamida en un 25% y 34%, respectivamente. Para las fracciones activas, la C_{max} en estado estacionario y el AUC pueden disminuir en un 15% y 19%, respectivamente.

Agentes de reducción de ácido

Apalutamida no es ionizable en condiciones de pH fisiológicas adecuadas, por lo tanto, no se espera que los agentes reductores de ácido (por ejemplo, inhibidor de la bomba de protones, antagonistas del receptor H2, antiácidos) afecten la solubilidad y biodisponibilidad de apalutamida.

Medicamentos que afectan a los transportadores

In vitro, la apalutamida y su metabolito N-desmetilo son sustratos para la gp-P, pero no para la BCRP, OATP1B1 y OATP1B3. Debido a que la apalutamida se absorbe completamente después de la administración oral, la gp-P no limita la absorción de la apalutamida y, por lo tanto, no se espera

que la inhibición o inducción de la gp-P afecte la biodisponibilidad de la apalutamida.

Efecto de ERLEADA™ en las enzimas que metabolizan fármacos

Los estudios in vitro mostraron que la apalutamida y la N-desmetil apalutamida son inductores de moderados a potentes de CYP3A4 y CYP2B6, son inhibidores moderados de CYP2B6 y CYP2C8, e inhibidores débiles de CYP2C9, CYP2C19 y CYP3A4. La apalutamida y la N-desmetil apalutamida no afectan al CYP1A2 y CYP2D6 en concentraciones terapéuticamente adecuadas.

En humanos, Erleada™ es un inductor potente de CYP3A4 y de CYP2C19, y un inductor débil de CYP2C9. En un estudio de interacción fármaco-fármaco utilizando un enfoque de cóctel, la administración conjunta de Erleada™ con dosis orales únicas de sustratos de CYP sensibles produjo una disminución del 92% en el AUC de midazolam (sustrato de CYP3A4), una disminución del 85% en el AUC de omeprazol (sustrato de CYP2C19) y una disminución del 46% en el AUC de S-warfarina (sustrato de CYP2C9). Erleada™ no causó cambios clínicamente significativos en la exposición al sustrato de CYP2C8. El uso concomitante de ERLEADA™ con medicamentos metabolizados principalmente por CYP3A4, CYP2C19 o CYP2C9 puede producir menor exposición a estos medicamentos. Se recomienda la sustitución de estos medicamentos cuando sea posible o evaluar la pérdida de eficacia si se continúa con la medicación. Si se administra con warfarina, monitorizar la Razón Normalizada Internacional (INR, por sus siglas en inglés) durante el tratamiento con Erleada™.

La inducción de CYP3A4 por la apalutamida sugiere que la UDP-glucuronosil transferasa (UGT) también puede ser inducida a través de la activación del receptor X de pregnano nuclear (PXR). La administración concomitante de Erleada™ con medicamentos que son sustratos de UGT puede producir menor exposición a estos medicamentos. Tener precaución si los sustratos de UGT deben administrarse conjuntamente con Erleada™ y evaluar la pérdida de eficacia.

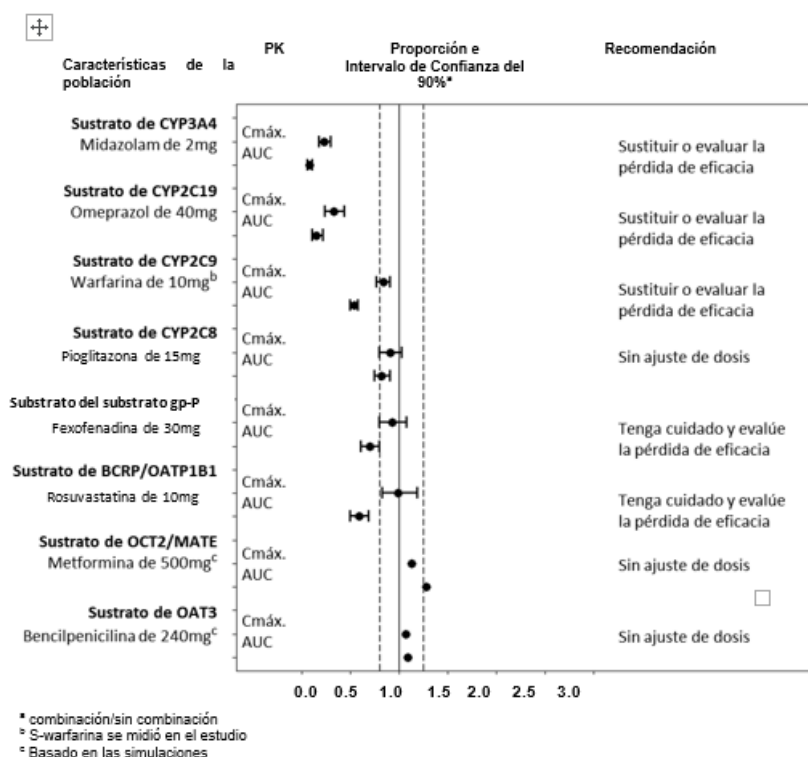
Efecto de apalutamida en los transportadores del fármaco

Apalutamida demostró ser un inductor débil de la glicoproteína-P (gp-P), la proteína de resistencia al cáncer de mama (BCRP, por sus siglas en inglés) y el polipéptido transportador de aniones orgánicos 1B1 (OATP1B1, por sus siglas en inglés) clínicamente. Un estudio de interacción fármaco-fármaco utilizando un enfoque de cóctel mostró que la administración conjunta de Erleada™ con dosis orales únicas de sustratos transportadores sensibles

producio una disminución del 30% en el AUC de fexofenadina (sustrato de gp-P) y una disminución del 41% en el AUC de rosuvastatina (sustrato de BCRP/OATP1B1) pero no tuvo impacto en C_{máx}. El uso concomitante de Erleadatm con medicamentos que son sustratos de gp-P, BCRP u OATP1B1 puede producir menor exposición de estos medicamentos. Tenga precaución si los sustratos de gp-P, BCRP u OATP1B1 deben administrarse conjuntamente con Erleadatm y evaluar la pérdida de eficacia si se continúa la medicación.

Basado en los datos in vitro, no se puede excluir la inhibición del transportador de catión orgánico 2 (OCT2, por sus siglas en inglés), del transportador de anión orgánico 3 (OAT3, por sus siglas en inglés) y de las extrusiones de múltiples fármacos y toxinas (MATEs, por sus siglas en inglés) por la apalutamida y su metabolito N-desmetilo. No se observó in vitro la inhibición del transportador de anión orgánico 1 (OAT1, por sus siglas en inglés). Las simulaciones sugieren que la apalutamida no causa cambios clínicamente significativos en la exposición a metformina (sustrato de OCT2/MATEs) y bencilpenicilina (sustrato de OAT3).

Figura 1: Efectos de Erleadatm sobre otros medicamentos



Embarazo, Lactancia y Fertilidad

Embarazo

Erleadatm está contraindicado en mujeres que están o pueden quedar embarazadas. Basado en su mecanismo de acción, Erleadatm puede causar daño fetal cuando se administra durante el embarazo. No existen datos disponibles con el uso de Erleadatm durante el embarazo.

No se han realizado estudios de reproducción y desarrollo animal con Erleadatm.

Anticoncepción

Erleadatm puede ser dañino para un feto en desarrollo. Los pacientes que tienen relaciones sexuales con parejas femeninas con potencial reproductivo deben usar un preservativo junto con otro método anticonceptivo altamente efectivo durante el tratamiento y por 3 meses después de la última dosis de Erleadatm.

Lactancia

No existen datos sobre la presencia de apalutamida o sus metabolitos en la leche humana, el efecto en el lactante o el efecto en la producción de la leche.

Fertilidad

Basado en estudios en animales, Erleadatm puede afectar la fertilidad en hombres con potencial reproductivo.

Efectos en capacidad para conducir y usar máquinas

No se han realizado estudios sobre los efectos de Erleadatm en la capacidad para conducir o utilizar máquinas. No se prevé que Erleadatm afecte la capacidad de conducir y utilizar máquinas.

Vía de administración: Oral

Dosificación y Grupo etario:

Posología y Administración

Posología

La dosis recomendada de Erleadatm es 240 mg (cuatro tabletas de 60 mg) administrados por vía oral una vez al día. Ingerir las tabletas enteras. Erleadatm se puede tomar con o sin alimentos.

Modificación de la dosis

Si un paciente experimenta una toxicidad \geq Grado 3 o un efecto secundario intolerable, suspenda la dosificación hasta que los síntomas mejoren a \leq Grado 1 o grado original, luego reanude con la misma dosis o una dosis reducida (180 mg o 120 mg), si está justificado.

Dosis omitida(s)

Si el paciente olvida una dosis, esta debe tomarse tan pronto como sea posible el mismo día retornando al horario normal al día siguiente. El paciente no debe tomar tabletas adicionales para compensar la dosis omitida.

Mayores de 18 años

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Norma farmacológica: 6.0.0.0.N10

Por último, la Sala no 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 apalutamida no corresponde a una nueva entidad química ya que el principio activo es un análogo estructural de otro principio activo ya aprobado.

Se recomienda aprobar el plan de gestión de riesgos allegado mediante 20181116157, puesto que las medidas allegadas cumplen con lo solicitado por la Sala. Se solicita allegar al grupo de farmacovigilancia los resultados del estudio SPARTAN una vez finalice el mismo, así como el seguimiento de la aprobación del estudio 56021927PCR3010 y el primer PSUR/PBRER que se genere para la molécula.

La Sala recomienda negar el inserto, puesto que no se ajusta al presente concepto.

Los reportes e informes de Farmacovigilancia deben presentarse a la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos – Grupo

Farmacovigilancia, con la periodicidad establecida en la Resolución N° 2004009455 del 28 de mayo de 2004.

3.1.1.3 ALECENSA CÁPSULAS DURAS 150mg

Expediente : 20137589
Radicado : 2017175571 / 20181120169
Fecha : 15/06/2018
Interesado : Productos Roche S.A.

Composición: Cada Cápsula de gelatina dura contiene 150mg de Alectinib

Forma farmacéutica: Cápsulas de gelatina dura

Indicaciones: Alecensa está indicado para el tratamiento de pacientes con cáncer pulmonar no microcítico (CPNM), positivo para la cinasa del linfoma anaplásico (ALK-positivo) localmente avanzado o metastásico.

Contraindicaciones: Alecensa está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida al alectinib o a cualquier de los excipientes

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2018007492 emitido mediante Acta No. 03 de 2018, numeral 3.1.1.4, con el fin de continuar con el proceso de aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia.

- Inserto allegado mediante radicado No. 20181120169
- Información Para Prescribir allegado mediante radicado No. 20181120169
- Plan de gestión de riesgos allegado mediante radicado No. 20181120169

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, y dado que el interesado presenta respuesta satisfactoria al concepto del Acta No. 03 de 2018 SEMNNIMB, numeral 3.1.1.4., la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda aprobar el inserto allegado mediante radicado No. 20181120169 y la información para prescribir allegada mediante radicado No. 20181120169 para el producto de la referencia.

En cuanto al plan de gestión del riesgo (PGR), en la solicitud de registro sanitario el interesado deberá allegarlo incluyendo el seguimiento a la

alteración en los niveles de creatinina relacionadas con el consumo del producto, de acuerdo a la información anexada.

3.1.1.4. CAPRELSA®

Expediente : 20127685
Radicado : 2017069880 / 2017170298 / 20181001090
Fecha : 22/11/2017
Interesado : Genzyme de Colombia LTDA

Composición:

- Cada Tableta recubierta de Caprelsa contiene Vandetanib 300mg
- Cada Tableta recubierta de Caprelsa contiene Vandetanib 100mg

Forma farmacéutica: Tableta Recubierta

Indicaciones: Caprelsa está indicado para el tratamiento de pacientes con cáncer medular de tiroides no extirpable/No resecable, localmente avanzado o metastásico

Contraindicaciones: Caprelsa no debe administrarse a pacientes con hipersensibilidad conocida a la sustancia activa, vandetanib, o a cualquiera de sus excipientes.

Caprelsa no debe administrarse a pacientes con síndrome de QT largo congénito

Precauciones y advertencias: Advertencias especiales y precauciones especiales de uso

Prolongación del QTc

Se ha observado prolongación del intervalo QTc en el electrocardiograma en pacientes que reciben Caprelsa (consulte la Sección 3.8 - Efectos no deseados). En una dosis de 300 mg por día para el cáncer medular de tiroides, se observó prolongación confirmada de QTc en el electrocardiograma en un estudio de fase III en el 8 % de los pacientes. La prolongación del QTc en el electrocardiograma parece ser dependiente de la dosis y puede manejarse con el monitoreo adecuado, la interrupción de la dosis y la reducción de la dosis de ser necesario.

Infrecuentemente se ha informado Torsade de pointes y taquicardia ventricular en pacientes que recibieron 300 mg de Caprelsa.

No debe iniciarse el tratamiento con Caprelsa en pacientes en los cuales se confirma un intervalo QT corregido en el electrocardiograma superior a 480 ms. Caprelsa no debe administrarse a pacientes que tienen antecedentes de Torsade de pointes, a menos que todos los factores de riesgo que contribuyeron a la Torsade se haya corregido. Caprelsa no ha sido estudiado a pacientes con arritmias ventriculares o infarto de miocardio reciente.

Deben obtenerse un electrocardiograma y los niveles séricos de potasio, calcio y magnesio y TSH al inicio, en 2-4 y 8-12 semanas después de comenzar el tratamiento con Caprelsa y cada 3 meses durante al menos un año después. También se deberán realizar ECG y análisis de sangre de ser indicado clínicamente durante este período y posteriormente. El nivel sérico de potasio debe mantenerse en 4mEq/l o superior, y los de magnesio sérico y calcio sérico deben mantenerse dentro del rango normal a fin de reducir el riesgo de prolongación del intervalo QT en el electrocardiograma.

Caprelsa puede administrarse con fármacos conocidos por prolongar el intervalo QT en el electrocardiograma si no hay tratamiento alternativo adecuado. Si dichos fármacos se administran a pacientes que ya reciben Caprelsa, debe realizarse el monitoreo del intervalo QT en el ECG, según corresponda a la farmacocinética del fármaco agregado.

Los pacientes que desarrollan un solo valor de intervalo QT corregido en el electrocardiograma superior a 500 ms, deben dejar de tomar Caprelsa. La administración de la dosis de Caprelsa puede reanudarse con una dosis reducida después del retorno del intervalo QTc en el electrocardiograma al estado inicial o bien a menos de 450 ms.

Reacciones en la piel

Se ha observado erupción y otras reacciones en la piel (incluyendo reacciones de fotosensibilidad y síndrome de eritrodisestesia palmoplantar) en pacientes que recibieron Caprelsa.

Las reacciones en la piel leves a moderadas generalmente pueden tratarse con tratamiento sintomático, o mediante la reducción de la dosis. Para reacciones cutáneas más graves (como síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica), se recomienda la derivación de los pacientes para obtener asesoramiento médico de urgencia. Las terapias sistémicas, como por ej. con esteroides, pueden ser apropiadas en estos casos y se recomienda la interrupción de Caprelsa.

Se debe tener cuidado con la exposición al sol usando ropa protectora y protector solar.

Diarrea

Se ha observado diarrea en pacientes tratados con Caprelsa. Se recomiendan agentes antidiarreicos de rutina para el tratamiento de la diarrea. Deben monitorearse los electrolitos en suero según sea apropiado. Si se produce diarrea grave (grado 3-4 de los CTCAE), Caprelsa debe interrumpirse hasta que mejore la diarrea. Tras la mejoría, el tratamiento con Caprelsa debe reanudarse a una dosis reducida.

Hipertensión

Se ha observado hipertensión, incluida crisis hipertensiva, en pacientes tratados con Caprelsa; se debe monitorear a los pacientes por hipertensión y se los debe controlar según sea apropiado. Si la presión arterial alta no puede controlarse con tratamiento médico, Caprelsa no debe reiniciarse hasta que la presión arterial esté médicamente controlada. Puede ser necesario reducir la dosis.

Insuficiencia cardíaca

Se ha observado insuficiencia cardíaca en pacientes que recibieron Caprelsa. Puede ser necesaria la interrupción temporal o permanente de Caprelsa en pacientes con insuficiencia cardíaca. La misma puede no ser reversible al interrumpir la administración de Caprelsa. Algunos casos han sido mortales.

Aumentos de alanina aminotransferasa

En pacientes tratados con Caprelsal frecuentemente se producen aumentos de alanina aminotransferasa. La mayoría de los aumentos se resuelve mientras continua el tratamiento con Caprelsa, otros por lo general se resuelven después de una interrupción de la terapia de 1 o 2 semanas. Se recomienda el monitoreo periódico de la alanina aminotransferasa en pacientes que reciben Caprelsa.

Enfermedad pulmonar intersticial

Se ha observado enfermedad pulmonar intersticial (EPI) en pacientes que reciben Caprelsa y algunos casos han sido mortales. Si un paciente presenta síntomas respiratorios como disnea, tos y fiebre, se debe interrumpir Caprelsa, y de inmediato iniciar una investigación. Si se confirma EPI, Caprelsa debe interrumpirse de forma permanente y el paciente debe ser tratado de forma adecuada.

Síndrome de leucoencefalopatía posterior reversible

En pacientes tratados con Caprelsa en combinación con quimioterapia o en pacientes pediátricos con tumores cerebrales que reciben Caprelsa como monoterapia, infrecuentemente se ha observado síndrome de leucoencefalopatía posterior reversible (SLPR), un síndrome de edema vasogénico subcortical diagnosticado mediante una RM cerebral. Se ha observado SLPR en pacientes tratados con vandetanib. Este síndrome debe considerarse en todo paciente que presente convulsiones, dolor de cabeza, trastornos de la visión, confusión o función mental alterada.

Insuficiencia renal

La dosis inicial debe ser reducida a 200 mg en pacientes con insuficiencia renal moderada (depuración de creatinina de ≥ 30 a < 50 ml/min).

Embarazo

No existen estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas que usan Caprelsa. En función de datos preclínicos, Caprelsa puede causar daños al feto cuando se administra a una mujer embarazada, ya que está previsto un alto riesgo de que vandetanib esté asociado con anomalías en el desarrollo. Como era de esperar a partir de sus acciones farmacológicas, vandetanib ha demostrado efectos significativos en todas las etapas de la reproducción en las ratas hembra. Si Caprelsa se utiliza durante el embarazo o si la paciente queda embarazada mientras recibe Caprelsa, se le debe informar de los posibles riesgos para el feto o posible riesgo de pérdida del embarazo. El tratamiento solo debe continuar en mujeres embarazadas si el posible beneficio a la madre justifica el riesgo para el feto. Las mujeres con capacidad de concebir deben utilizar un método anticonceptivo eficaz durante el tratamiento y durante al menos tres meses después de la última dosis de Caprelsa.

Lactancia

No existen datos sobre el uso de Caprelsa en mujeres en periodo de lactancia. Se recomienda que las madres en periodo de lactancia interrumpan la misma mientras estén recibiendo terapia con Caprelsa. Vandetanib se excretó en la leche de las ratas y se detectó en el plasma de las crías después de la administración de la dosis a las ratas lactantes

Reacciones adversas: Resumen general de las reacciones adversas medicamentosas

La reacciones adversas medicamentosas (RAM) informadas con mayor frecuencia fueron diarrea, sarpullido, náuseas, hipertensión y dolor de cabeza.

Reacciones adversas medicamentosas durante ensayos clínicos

Se identificaron las siguientes reacciones adversas en estudios clínicos con pacientes que reciben Caprelsa como tratamiento para el cáncer medular de tiroides, salvo indicación en contrario*. Su frecuencia se presenta en la Tabla 1 Reacciones adversas medicamentosas aplicando la clasificación de la frecuencia en función del Consejo de Organizaciones Internacionales de las Ciencias Médicas III (Council for International Organizations of Medical Sciences, CIOMS III) y luego se enumeran por el sistema de clasificación de órganos (System organ class, SOC) del Diccionario Médico para las Actividades Regulatorias (Medical Dictionary for Regulatory Activities, MedDRA) y nivel de término preferido. La manifestación de efectos no deseados se definen según su frecuencia como: muy

frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($> 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1,000$ a $< 1/100$); raros ($\geq 1/10,000$ a $< 1/1000$); muy raros ($< 1/10,000$) incluyendo informes aislados. Esta sección incluye únicamente los datos obtenidos de estudios finalizados en los que se conoce la exposición de los pacientes. Los hallazgos de laboratorio se muestran en la Tabla 2.

SOC según el MedDRA	Término del MedDRA	Descriptor del CIOMS/frecuencia
Trastornos cardíacos	Prolongación del intervalo QT en el ECG	Frecuente
	Insuficiencia cardíaca, insuficiencia cardíaca aguda	Poco frecuente
Trastornos gastrointestinales	Diarrea	Muy frecuente
	Náuseas	Muy frecuente
	Vómitos	Muy frecuente
	Dolor abdominal	Muy frecuente
	Estomatitis	Frecuente
	Boca seca	Frecuente
	Pancreatitis	Poco frecuente
Trastornos generales	Fatiga	Muy frecuente
	Astenia	Muy frecuente
Investigaciones	Disminución de peso	Frecuente
	Aumento de ALT y AST en suero	Frecuente
	Aumento de hemoglobina	Poco frecuente
Trastornos del metabolismo y la nutrición	Disminución del apetito	Muy frecuente
	Hipocalcemia	Muy frecuente
	Deshidratación	Frecuente
Trastornos endocrinos	Hipotiroidismo	Frecuente
Trastornos psiquiátricos	Insomnio	Muy frecuente
	Depresión	Frecuente
Trastornos renales y urinarios	Proteinuria	Frecuente
	Nefrolitiasis	Frecuente
	Hematuria	Frecuente
Trastornos respiratorios	Epistaxis	Frecuente
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Erupción y otras reacciones de la piel (incluyendo acné, piel	Muy frecuente

	seca, dermatitis, prurito)	
	Reacciones de fotosensibilidad	Muy frecuente
	Síndrome de eritrodisestesia palmoplantar	Frecuente
	Alopecia	Frecuente
	Trastornos en las uñas	Frecuente
	Síndrome de Stevens-Johnson*	Poco frecuente
	Necrólisis epidérmica tóxica*	Poco frecuente
Trastornos oculares	Visión borrosa	Frecuente
	Opacidad corneal	Frecuente
	Conjuntivitis	Frecuente
	Ojo seco	Frecuente
	Insuficiencia visual	Frecuente
Trastornos del sistema nervioso	Trastornos del sistema nervioso	Trastornos del sistema nervioso
	Disgeusia	Frecuente
Trastornos vasculares	Hipertensión	Muy frecuente
	Afecciones cerebrovasculares isquémicas	Frecuente
	Crisis hipertensiva	Frecuente

Ocurrieron eventos de Torsade de pointes, eritema multiforme y síndrome de leucoencefalopatía posterior reversible en pacientes tratados con vandetanib en monoterapia. Se prevé que estos eventos sean poco frecuentes en pacientes tratados con vandetanib para el cáncer medular de tiroides.

Los eventos oculares, como visión borrosa son frecuentes en pacientes que recibieron Caprelsa para el cáncer medular de tiroides. Exámenes programados con lámpara de hendidura revelaron opacidades de la córnea (cornea verticillata) en los pacientes tratados; sin embargo, no se requieren exámenes de rutina con lámpara de hendidura para pacientes que reciben Caprelsa.

Interacciones:

Interacción con otros productos medicinales y otras formas de interacción.

En sujetos sanos, no hubo interacción clínicamente significativa entre vandetanib y el inhibidor potente de CYP3A4, itraconazol. En sujetos de sexo masculino sanos, la exposición a vandetanib se redujo en un 40 % cuando se administró junto con el potente inductor de CYP3A4, rifampicina. Se debe evitar la administración de vandetanib con inductores potentes de CYP3A4.

En sujetos sanos, la exposición de midazolam (sustrato de CYP3A4) no se vio afectada cuando se administró junto con vandetanib.

En sujetos sanos (tipo salvaje para OCT2), el ABC(0-t) y la C_{máx.} de metformina (sustrato de OCT2) aumentaron en un 74 % y 50 %, respectivamente, y la depuración renal (DR) de metformina disminuyó en 52 % cuando se administró junto con vandetanib. Se recomienda monitoreo clínico y/o de laboratorio adecuado para pacientes que reciben metformina y vandetanib concomitantes, y tales pacientes pueden requerir una dosis menor de metformina.

En sujetos sanos, el ABC(0-t) y la C_{máx.} de la digoxina (sustrato de la gp-P) aumentaron en 23 % y 29 % respectivamente, cuando se administró junto con vandetanib. Se recomienda monitoreo clínico y/o de laboratorio adecuado para pacientes que reciben digoxina y vandetanib concomitantes, y tales pacientes pueden requerir una dosis menor de digoxina.

En sujetos sanos, la C_{máx.} de vandetanib se redujo en un 15 %, mientras que el ABC(0-t) de vandetanib no se vio afectado cuando se administró junto con omeprazol. Ni la C_{máx.} ni el ABC(0-t) de vandetanib se vieron afectados cuando se administró junto con ranitidina. No se requieren cambios en la dosis de vandetanib cuando este se administra con omeprazol o ranitidina.

La exposición a Caprelsa no se ve afectada por los alimentos.

Vía de administración: Vía oral

Dosificación y Grupo etario:

Posología y forma de administración

Dosificación en adultos

Caprelsa 300 mg en tabletas orales una vez al día. La administración de la dosis puede también ser en 3 tabletas x100 mg una vez al día.

Caprelsa tabletas pueden tomarse con o sin alimentos.

Caprelsa tabletas también pueden dispersarse en medio vaso (2 onzas líquidas o 50 ml) de agua potable no carbonatada. No deben usarse otros líquidos. El tableta se deja caer en agua, sin triturar, se revuelve hasta que se dispersa (aproximadamente 10 minutos) y la dispersión resultante se ingiere de inmediato. Todos los residuos que quedan en el vaso se mezclan con medio vaso de agua y se ingieren. El líquido también puede ser administrado a través de una sonda nasogástrica o tubos de gastrostomía.

Duración

Caprelsa puede administrarse hasta que los pacientes con cáncer medular de tiroides no se beneficien más del tratamiento.

Dosis omitida

Si un paciente omite una dosis, debe tomar la próxima dosis diaria según lo recetado.

Ajustes de dosis

En el caso de toxicidad de grado 3 o mayor de los Criterios de terminología común para eventos adversos (Common Terminology Criteria for Adverse Events, CTCAE) o prolongación del intervalo QT en el electrocardiograma, la administración de la dosis de vandetanib debe suspenderse temporalmente y reanudarse a una dosis reducida cuando la toxicidad se haya resuelto o mejorado a grado 1 de los CTCAE.

Poblaciones especiales de pacientes

Niños y adolescentes: Caprelsa no está indicado para uso en pacientes pediátricos, ya que la seguridad y la eficacia de Caprelsa en niños no se han establecido.

Edad avanzada (>65 años): No se requiere ajuste de dosis inicial para los pacientes de edad avanzada. Existen pocos datos clínicos en pacientes de más de 75 años.

Insuficiencia renal: Existen pocos datos clínicos en pacientes con insuficiencia renal moderada. Sin embargo los datos indican que los pacientes con insuficiencia renal leve tienen un perfil de seguridad similar al de pacientes con función renal normal. Estos datos clínicos, junto con datos farmacocinéticos aportados por voluntarios, sugieren que no se requiere ningún cambio en la dosis inicial en pacientes con insuficiencia renal leve. La dosis inicial debe ser reducida a 200 mg en pacientes con insuficiencia renal moderada (depuración de creatinina de ≥ 30 a < 50 ml/min). Vandetanib no está recomendado para su uso en pacientes con insuficiencia renal grave (depuración por debajo de 30 ml/min), debido a que existen pocos datos en pacientes con insuficiencia renal grave, y la seguridad y la eficacia no se han establecido. Un estudio farmacocinético realizado en voluntarios con insuficiencia renal grave sugiere que la exposición a vandetanib se puede aumentar hasta 2 veces.

Insuficiencia hepática: Datos farmacocinéticos en voluntarios sanos sugieren que no se requiere ningún cambio en la dosis inicial en pacientes con insuficiencia hepática leve, moderada o grave. Existen pocos datos en pacientes con insuficiencia hepática (bilirrubina sérica de más de 1,5 veces el límite superior de

lo normal). Caprelsa no está indicado para su uso en pacientes con insuficiencia hepática, ya que la seguridad y la eficacia no se han establecido.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Historial comercial: NA

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2017011739 emitido mediante Acta No. 01 de 2017, numeral 3.1.1.1., con el fin de continuar con el proceso de aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia.

- Evaluación farmacológica
- Protección de datos de la información no divulgada bajo el decreto 2085 de 2002
- Inserto e Información Para Prescribir IP-INS Caprelsa CCDS V1 LRC 07 de diciembre de 2015 rev Marzo

CONCEPTO: Revisada y analizada la documentación allegada, incluidos los datos solicitados la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado no presenta respuesta satisfactoria al concepto del Acta No. 01 de 2017 SEMNNIMB, numeral 3.1.1.1., puesto que la misma no permite concluir satisfactoriamente sobre el balance riesgo beneficio ya que los resultados de sobrevida global no mostraron diferencias estadísticamente significativa contra placebo, además los eventos adversos serios son notoriamente más elevados lo que no permite concluir favorablemente. Así mismo, en cuanto a calidad de vida no hay un beneficio adicional respecto a placebo.

**3.1.1.5. FETZIMA™20mg
FETZIMA™40mg
FETZIMA™80mg
FETZIMA™ 120mg**

Expediente : 20115382

Radicado : 2016134764 / 2017055881 / 2017087614 / 2017107718 / 2017144407

Fecha : 24/04/2017

Interesado : Allergan de Colombia S.A

Composición:

- Cada capsula de liberación prolongada contiene 20 mg de levomilnacipran clorhidrato
- Cada capsula de liberación prolongada contiene 40 mg de levomilnacipran clorhidrato
- Cada capsula de liberación prolongada contiene 80 mg de levomilnacipran clorhidrato
- Cada capsula de liberación prolongada contiene 120 mg de levomilnacipran clorhidrato

Forma farmacéutica: Cápsula de liberación prolongada

Indicaciones: Tratamiento del trastorno depresivo mayor

Contraindicaciones:

- Hipersensibilidad a levomilnacipran, a clorhidrato de milnacipran o a cualquier excipiente en la formulación.
- Está contraindicado el uso de IMAO destinado a tratar trastornos psiquiátricos con Fetzima o antes de 7 días luego de la suspensión del tratamiento con Fetzima debido a un mayor riesgo de síndrome serotoninérgico. También está contraindicado el uso de Fetzima en los 14 días luego de detener un IMAO que esté destinado a tratar trastornos psiquiátricos.
- Iniciar Fetzima en un paciente que se encuentre en tratamiento con algunos IMAO, tales como linezolid o azul de metileno por vía intravenosa también es una contraindicación debido a un mayor riesgo de síndrome serotoninérgico

Precauciones y Advertencias:

Ideación y comportamientos suicidas en niños, adolescentes y jóvenes adultos

Los pacientes con trastorno depresivo mayor (TDM), tanto adultos como pediátricos, pueden experimentar un empeoramiento de su depresión y/o la aparición de ideación y comportamiento suicida (tendencia suicida) o cambios inusuales en el comportamiento, ya sea que se encuentren o no en tratamiento con medicamentos antidepresivos y este riesgo puede persistir hasta que se produzca una remisión significativa. El suicidio es un riesgo conocido de la depresión y de algunos otros trastornos psiquiátricos y, son estos trastornos en sí,

los mayores predictores de suicidio. Sin embargo, existe una preocupación de larga data de que los antidepresivos pueden tener un papel en la inducción del empeoramiento de la depresión y la aparición de tendencias suicidas en algunos pacientes durante la etapa inicial del tratamiento. Los análisis agrupados de estudios controlados con placebo a corto plazo de fármacos antidepresivos (inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina [ISRS] y otros) mostraron que estos fármacos aumentan el riesgo de pensamientos y conductas suicidas (tendencia suicida) en niños, adolescentes y jóvenes adultos (de 18 a 24 años de edad) con TDM y otros trastornos psiquiátricos. Los estudios a corto plazo no mostraron un aumento en el riesgo de tendencias suicidas con antidepresivos, en comparación con placebo, en adultos mayores de 24 años; hubo una reducción con el uso antidepresivos en adultos de 65 años o más, en comparación con placebo.

Los análisis combinados de estudios controlados con placebo en niños y adolescentes con TDM, trastorno obsesivo compulsivo (TOC) u otros trastornos psiquiátricos incluyeron un total de 24 estudios a corto plazo de 9 fármacos antidepresivos en más de 4400 pacientes. Los análisis combinados de estudios controlados con placebo en adultos con TDM u otros trastornos psiquiátricos incluyeron un total de 295 estudios a corto plazo (mediana de la duración de 2 meses) de 11 fármacos antidepresivos en más de 77 000 pacientes. Se presentó una variación considerable del riesgo de tendencia suicida entre los fármacos, pero una tendencia hacia un aumento en los pacientes más jóvenes en casi todos los fármacos estudiados. Hubo diferencias en el riesgo absoluto de tendencias suicidas en las diferentes indicaciones, con mayor incidencia en el TDM. Sin embargo, las diferencias de riesgo (fármaco contra placebo) fueron relativamente estables dentro de los estratos de edad y en todas las indicaciones. Estas diferencias de riesgo (diferencia fármaco-placebo en el número de casos de riesgo de suicidio por cada 1000 pacientes tratados) se proporcionan en la Tabla 1.

Tabla 1

Rango de edad	Diferencia fármaco-placebo en el número de casos de tendencias suicidas por 1000 pacientes tratados.
	Aumentos en comparación con el placebo
< 18	14 casos adicionales
18-24	5 casos adicionales
	Disminuciones en comparación con el placebo
25-64	1 caso menos
≥ 65	6 casos menos

No ocurrieron suicidios en ninguno de los estudios pediátricos. Se presentaron suicidios en los estudios en adultos, pero el número no fue suficiente para llegar a una conclusión respecto al efecto del fármaco sobre el suicidio.

Se desconoce si el riesgo de suicidio se extiende con un uso a plazo más largo, es decir, después de varios meses. Sin embargo, existen pruebas sustanciales de estudios de mantenimiento controlados con placebo en adultos con depresión, de que el uso de antidepresivos puede retrasar la recurrencia de la depresión.

A todos los pacientes en tratamiento con antidepresivos por cualquier indicación, se les debe vigilar apropiadamente y observar de cerca en caso de que presenten empeoramiento clínico, tendencias suicidas y cambios inusuales en el comportamiento, especialmente durante los primeros meses de farmacoterapia, o en momentos de cambios de dosis, ya sean aumentos o disminuciones.

En pacientes adultos y pediátricos que se encuentran en tratamiento con antidepresivos para el trastorno depresivo mayor, así como para otras indicaciones, tanto psiquiátricas como no psiquiátricas, se han reportado los siguientes síntomas: ansiedad, agitación, ataques de pánico, insomnio, irritabilidad, hostilidad, agresividad, impulsividad, acatisia (inquietud psicomotora), hipomanía y manía. Aunque no se ha establecido una relación causal entre la aparición de estos síntomas y el empeoramiento de la depresión y/o la aparición de impulsos suicidas, existe la preocupación de que estos síntomas puedan ser precursores de una tendencia suicida emergente.

Se debe considerar el cambio de régimen terapéutico, incluso la posibilidad de suspender la medicación en pacientes cuya depresión empeora de forma persistente o que experimenten la aparición de tendencias suicidas o de síntomas que pudieran ser precursores de un empeoramiento de la depresión o de las tendencias suicidas, especialmente si estos síntomas son graves, de inicio abrupto, o no formaban parte de los síntomas que presentaba el paciente.

Si se tomó la decisión de suspender el tratamiento, se debe disminuir la medicación tan rápido como sea posible, pero teniendo en cuenta que la interrupción abrupta puede asociarse con ciertos síntomas.

Se debe alertar a las familias y cuidadores de pacientes en tratamiento con antidepresivos para trastorno depresivo mayor u otras indicaciones, tanto psiquiátricas como no psiquiátricas, acerca de la necesidad de vigilar a los pacientes en caso de aparición de agitación, irritabilidad, cambios inusuales en el comportamiento y los otros síntomas descritos anteriormente, así como tendencias suicidas; estos síntomas se deben informar de inmediato a los profesionales de la salud. Dicha vigilancia debe incluir una observación diaria por parte de las familias y cuidadores.

Las prescripciones de Fetzima se deben dar por la menor cantidad de cápsulas, consistente con un buen manejo del paciente, con el fin de reducir el riesgo de sobredosis.

Cribado de pacientes en busca de trastorno bipolar

Un episodio depresivo mayor puede ser la presentación inicial del trastorno bipolar. Por lo general se cree (aunque no se ha establecido en estudios controlados) que el tratamiento de un episodio de este tipo con solamente un antidepresivo puede aumentar la probabilidad de precipitar un episodio mixto/maníaco en pacientes con riesgo de trastorno bipolar. Se desconoce si algunos de los síntomas descritos anteriormente representan una conversión de este tipo. Sin embargo, antes de iniciar el tratamiento con un antidepresivo, los pacientes con síntomas depresivos deben ser adecuadamente evaluados para determinar si están en riesgo de trastorno bipolar; esta evaluación debe incluir una historia psiquiátrica detallada que incluya los antecedentes familiares de suicidio, trastorno bipolar y depresión. Cabe señalar que el uso del Fetzima no está aprobado en el tratamiento de la depresión bipolar.

Síndrome serotoninérgico

Se ha reportado el desarrollo de síndrome serotoninérgico potencialmente mortal con IRSN e ISRS por sí solos, pero particularmente con el uso concomitante de otros fármacos serotoninérgicos (incluidos triptanos, antidepresivos tricíclicos, fentanilo, litio, tramadol, triptófano, buspirona y la hierba de San Juan) y con fármacos que afectan el metabolismo de la serotonina (en particular IMAO, los destinados a tratar trastornos psiquiátricos pero también otros, como linezolid o azul de metileno por vía intravenosa).

Los síntomas del síndrome serotoninérgico pueden incluir cambios en el estado mental (por ejemplo, agitación, alucinaciones, delirio y coma), inestabilidad autonómica (por ejemplo, taquicardia, presión arterial lábil, mareos, sudoración, rubor, hipertermia), síntomas neuromusculares (por ejemplo, temblores, rigidez, mioclonía, hiperreflexia, incoordinación), convulsiones y/o síntomas gastrointestinales (por ejemplo, náuseas, vómito, diarrea). Se debe vigilar a los pacientes en busca de la aparición de síndrome serotoninérgico.

Está contraindicado el uso concomitante de Fetzima con IMAO para tratar trastornos psiquiátricos. Tampoco se debe iniciar Fetzima en un paciente que se encuentre en tratamiento con IMAO, como linezolid o azul de metileno por vía intravenosa. Todos los informes con azul de metileno que brindaron información acerca de la vía de administración, involucraron la administración intravenosa en el rango de dosis de 1 mg/kg a 8 mg/kg. Ningún reporte involucró la administración de azul de metileno por otras vías (como comprimidos o inyección local de los tejidos) o en dosis más bajas. Pueden existir circunstancias en las que sea necesario iniciar tratamiento con un IMAO, tales como linezolid o azul de metileno

por vía intravenosa, en un paciente que se encuentre en tratamiento con Fetzima. Se debe suspender Fetzima antes de iniciar tratamiento con IMAO.

Si se justifica clínicamente el uso concomitante de Fetzima con otros fármacos serotoninérgicos, incluidos los triptanes, antidepresivos tricíclicos, fentanilo, litio, tramadol, buspirona, triptófano y la hierba de San Juan, se les debe explicar a los pacientes sobre un posible aumento en el riesgo de síndrome serotoninérgico, en particular durante el inicio del tratamiento y los aumentos de dosis.

El tratamiento con Fetzima y cualquier agente serotoninérgico concomitante se debe suspender inmediatamente si se producen los eventos anteriores y se debe iniciar el tratamiento sintomático de apoyo.

Presión arterial elevada

Los IRSN, incluido el Fetzima, se han asociado con aumentos de la presión arterial. La presión arterial se debe medir antes de iniciar el tratamiento y, periódicamente, durante el tratamiento con Fetzima. Se debe controlar la hipertensión preexistente antes de iniciar tratamiento con Fetzima. Se debe tener precaución en el tratamiento de pacientes con hipertensión, enfermedades cardiovasculares o cerebrovasculares preexistentes que puedan verse comprometidos por aumentos en la presión arterial. En el caso de que los pacientes experimenten un aumento continuo de la presión arterial durante el tratamiento con Fetzima, se debe considerar la suspensión u otra intervención médica apropiada.

La Tabla 2 muestra los cambios promedios en la presión arterial, la hipertensión continua, y los cambios ascendentes en estado hipertensivo que se observaron en los pacientes tratados con Fetzima en los estudios a corto plazo controlados con placebo.

Tabla 2. Cambios promedios en la presión arterial, hipertensión continua y los cambios ascendentes en estado hipertensivo.

	Placebo	Fetzima (40-120mg/día)
Cambio promedio desde el inicio hasta el final del tratamiento, mmHg		
Presión sanguínea sistólica (PSS)	-0.4	3.0
Presión sanguínea diastólica (PSD)	-0.0	3.2
hipertensión continua, % pacientes		
Criterios generales: SBP ≥ 140mmHg y un incremento ≥ 15mmHg <u>O</u> PSD ≥ 90mmHg y un incremento ≥ 10 mmHg por al menos 3 visitas consecutivas	1.2	1.8
Criterios estrictos: SBP ≥ 140mmHg y un incremento ≥ 15mmHg <u>Y</u> PSD ≥ 90mmHg y un incremento ≥ 10 mmHg por al menos 3 visitas	0.1	0.3

consecutivas		
Cambios ascendentes en estado hipertensivo ^a , % pacientes		
Normal/Pre-hipertensiva → Etapa I/Etapa II	7.1	10.4

^a Presión sanguínea normal: PSS < 120mmHg y PSD < 80mmHg

Pre-hipertensión: PSS ≥ 120mmHg y ≤ 139mmHg o PSD ≥ 80mmHg y ≤ 89mmHg

Hipertensión Etapa I: PSS ≥ 140mmHg y ≤ 159mmHg o PSD ≥ 90mmHg y ≤ 99mmHg

Hipertensión Etapa II: PSS ≥ 160mmHg o PSD ≥ 100mmHg

En los estudios de TDM controlados con placebo a corto plazo, el aumento promedio, desde el inicio del tratamiento de la PA sistólica fue de 3 mmHg y de la PA diastólica fue de 3,2 mmHg, en comparación con ningún cambio en el grupo con placebo. No se observaron cambios relacionados con la dosis en la presión arterial sistólica y diastólica.

En pacientes expuestos a un tratamiento abierto de un año de Fetzima (con dosis oscilantes entre 40 y 120 mg una vez al día), el cambio promedio, desde el inicio del tratamiento de la PA sistólica fue de 3,9 mmHg y de la PA diastólica fue de 3,1 mmHg.

En los estudios controlados con placebo a corto plazo, el 11,6 % de los pacientes cumplieron los criterios de hipotensión ortostática (PAS o PAD) en el grupo con Fetzima, en comparación con el 9,7 % del grupo con placebo. Las reducciones ortostáticas de la presión arterial ≥ 10 mmHg en la PAD se produjeron en el 5,8 %, el 6,1 % y el 9,8 % de los pacientes tratados con Fetzima en dosis de 40, 80 y 120 mg/día, respectivamente, en comparación con el 6,2 % de los pacientes tratados con placebo.

No se ha evaluado el uso concomitante de Fetzima con fármacos que aumentan la presión arterial y la frecuencia cardíaca; se deben utilizar estas combinaciones con precaución. No se ha evaluado de forma sistemática los efectos de Fetzima sobre la presión arterial en pacientes con hipertensión o enfermedad cardíaca significativa. Fetzima se debe usar con precaución en estos pacientes.

Frecuencia cardíaca elevada

El uso de IRSN, incluido el Fetzima se ha asociado con un aumento de la frecuencia cardíaca. La frecuencia cardíaca se debe medir antes de iniciar el tratamiento y, periódicamente, durante el tratamiento con Fetzima. Se deben tratar las taquiarritmia y otras enfermedades cardíacas preexistentes antes de iniciar el tratamiento con Fetzima. En el caso de que los pacientes experimenten un aumento continuo de la frecuencia cardíaca durante el tratamiento con Fetzima, se debe considerar la suspensión u otra intervención médica apropiada.

En los estudios clínicos a corto plazo, el tratamiento con Fetzima se relacionó con un incremento promedio de la frecuencia cardíaca de 7,4 latidos por minuto (lpm) en comparación con una disminución promedio de 0,3 lpm en los pacientes tratados con placebo. El aumento de la frecuencia cardíaca en pacientes tratados con Fetzima que recibieron dosis de 40 mg, 80 mg y 120 mg fue de 7,2, 7,2 y 9,1 lpm.

Fetzima no se ha evaluado de forma sistemática en pacientes con un trastorno de ritmo cardíaco.

Sangrado anormal

Los ISRS e IRSN, incluido el Fetzima, pueden aumentar el riesgo de episodios de sangrado. El uso concomitante de aspirina, fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINE), warfarina y otros anticoagulantes pueden aumentar este riesgo. Las notificaciones de casos y los estudios epidemiológicos (de diseño de control por caso y de cohorte) demostraron una asociación entre el uso de fármacos que interfieren con la recaptación de la serotonina y la aparición de sangrado gastrointestinal. Los casos de sangrado relacionados con los ISRS e IRSN han oscilado entre la equimosis, hematomas, epistaxis, petequias y hemorragias potencialmente mortales.

Los pacientes deben ser advertidos acerca del riesgo del sangrado asociado con el uso concomitante de Fetzima y los AINE, aspirina u otros fármacos que afecten la coagulación o el sangrado.

Glaucoma de ángulo cerrado

La dilatación pupilar que ocurre tras el uso de muchos fármacos antidepresivos, incluido Fetzima, puede desencadenar un ataque de ángulo cerrado en un paciente con ángulos anatómicamente estrechos que no tenga una iridectomía permeable.

Dificultad para orinar o retención urinaria

El efecto noradrenérgico de los IRSN, incluido Fetzima, puede afectar la resistencia uretral. En los estudios controlados a corto plazo, se produjo vacilación urinaria en el 4 %, 5 % y el 6 % de los pacientes tratados con Fetzima que recibieron dosis de 40, 80 y 120 mg, respectivamente, en comparación con ningún paciente en el grupo de placebo. Se recomienda precaución en el uso de Fetzima en pacientes propensos a trastornos urinarios de tipo obstructivo. Si se desarrollan síntomas de dificultad para orinar, retención urinaria o disuria durante el tratamiento con Fetzima, se debe tener en cuenta la posibilidad de que podrían estar relacionados con el fármaco y se debe considerar la suspensión u otra intervención médica apropiada.

Activación de manía/hipomanía

Se reportaron síntomas de manía/hipomanía en el 0,2 % de los pacientes tratados con Fetzima y en el 0,2 % de los pacientes tratados con placebo en los estudios clínicos. También se reportó la activación de manía/hipomanía en una pequeña proporción de pacientes con trastornos anímicos que fueron tratados con otros antidepresivos. Al igual que con todos los antidepresivos, utilice Fetzima con precaución en pacientes con antecedentes personales o familiares de trastorno bipolar, manía o hipomanía.

Los pacientes con síntomas depresivos deben ser adecuadamente analizados para determinar si presentan riesgo de trastorno, la selección debe incluir una historia psiquiátrica detallada, incluyendo la historia familiar del trastorno bipolar y depresión.

Convulsiones

Fetzima no se ha evaluado de forma sistemática en pacientes con un trastorno convulsivo. Se excluyeron los pacientes con antecedentes de convulsiones de los estudios clínicos. Fetzima se debe prescribir con precaución en pacientes con trastornos convulsivos. Se reportó un caso de convulsión en estudios clínicos con Fetzima previos a la comercialización.

Síndrome de abstinencia

Ha habido informes de eventos adversos que se presentaron después de la interrupción de antidepresivos serotoninérgicos, especialmente cuando se interrumpe de forma abrupta, entre ellos los siguientes: estado de ánimo disfórico, irritabilidad, agitación, mareos, alteraciones sensoriales (por ejemplo, parestesia, como sensaciones de choque eléctrico), ansiedad, confusión, cefalea, letargia, labilidad emocional, insomnio, hipomanía, tinnitus y convulsiones. Si bien estos eventos son por lo general autolimitados, se han presentado informes de síntomas graves de abstinencia.

Vigilar a los pacientes en busca de estos síntomas al momento de interrumpir el Fetzima. Reducir la dosis de forma gradual cuando sea posible. Si ocurren síntomas intolerables tras una disminución de la dosis o la interrupción del tratamiento, considere restablecer la dosis prescrita previamente. Posteriormente, la dosis se puede reducir, pero a un ritmo más gradual.

Hiponatremia

Aunque no se reportaron eventos adversos de hiponatremia en pacientes tratados con Fetzima en los estudios clínicos, ha ocurrido hiponatremia como consecuencia del tratamiento con ISRS y IRSN. En muchos casos, la hiponatremia parece ser el resultado del síndrome de secreción inadecuada de la hormona antidiurética

(SIADH, syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion). Se han reportado casos con sodio sérico menor a 110 mmol/l. Los pacientes ancianos pueden tener un mayor riesgo de desarrollar hiponatremia con ISRS y IRSN. Además, los pacientes en tratamiento con diuréticos o que se encuentren con depleción de volumen pueden estar en mayor riesgo. Fetzima se debe interrumpir en pacientes con hiponatremia sintomática y se debe establecer una intervención médica apropiada. Los signos y síntomas de la hiponatremia incluyen cefalea, dificultad para concentrarse, pérdida de memoria, confusión, debilidad y falta de equilibrio, lo que puede provocar caídas. Los signos y síntomas asociados con los casos más graves y/o agudos incluyen alucinaciones, síncope, convulsiones, coma, paro respiratorio y muerte.

Reacciones Adversas:

Las siguientes reacciones adversas se analizan con mayor detalle en otras secciones del inserto.

- Hipersensibilidad
- Ideación y comportamientos suicidas en adolescentes y jóvenes adultos
- Síndrome serotoninérgico
- Presión arterial elevada
- Frecuencia cardíaca elevada
- Sangrado anormal
- Glaucoma de ángulo cerrado
- Vacilación o retención urinaria
- Activación de manía/hipomanía
- Convulsiones
- Síndrome de abstinencia
- Hiponatremia

Experiencia en estudios clínicos:

Debido a que los estudios clínicos se llevan a cabo bajo una amplia variedad de condiciones, las tasas de reacciones adversas observadas en los estudios clínicos de un medicamento no se pueden comparar con las tasas de los estudios clínicos de otros medicamentos y no pueden reflejar las tasas observadas en la práctica clínica.

Exposición del paciente:

Se evaluó la seguridad del Fetzima en 2673 pacientes (18-78 años de edad), con diagnóstico de TDM, quienes participaron en estudios clínicos, lo que representa 942 pacientes-año de exposición. De entre los 2673 pacientes tratados con Fetzima, 1583 fueron expuestos a Fetzima en estudios a corto plazo, controlados

con placebo. Existieron 825 pacientes que pasaron de estudios a corto plazo a un estudio de extensión abierto de un año.

De los 2673 pacientes expuestos a por lo menos una dosis de Fetzima, 737 pacientes fueron expuestos al mismo durante al menos 6 meses y 367 durante un año. En estos estudios se suministró Fetzima en dosis que oscilaban entre 40-120 mg una vez al día y se administró sin tener en cuenta la ingesta de alimentos.

Reacciones adversas reportadas como razones para la interrupción del tratamiento

En los estudios controlados con placebo a corto plazo para TDM, previos a la comercialización, el 9 % de los 1583 pacientes que recibieron Fetzima (40-120 mg) interrumpieron el tratamiento debido a un evento adverso, en comparación con el 3 % de los 1040 pacientes tratados con placebo en dichos estudios. Las náuseas (1,5 %) fueron la reacción adversa más común que condujo a la interrupción en al menos 1 % de los pacientes tratados con Fetzima en los estudios controlados con placebo a corto plazo.

Reacciones adversas comunes en estudios de TDM controlados con placebo

Los eventos adversos observados con mayor frecuencia en pacientes con TDM tratados con Fetzima en estudios controlados con placebo (incidencia ≥ 5 % y al menos el doble de la tasa de placebo) fueron: náuseas, estreñimiento, hiperhidrosis, aumento de la frecuencia cardíaca, disfunción eréctil, taquicardia, vómitos y palpitaciones.

La Tabla 3 muestra la incidencia de reacciones adversas que se produjeron en ≥ 2 % de los pacientes de TDM tratados con Fetzima y al menos el doble de la tasa de placebo en los estudios controlados con placebo.

Tabla 3 Reacciones adversas que se produjeron en ≥ 2 % de los pacientes tratados con Fetzima y al menos el doble de la tasa de pacientes tratados con placebo:

Clasificación por órganos y sistemas Término preferente	Placebo (N=1040) %	Fetzima 40-120 mg/d (N = 1583) %
Trastornos gastrointestinales		
Náuseas	6	17
Estreñimiento	3	9
Vómitos	1	5
Trastornos cardíacos		
Taquicardia ^a	2	6
Palpitaciones	1	5

Trastornos del sistema reproductor y las mamas ^b		
Disfunción eréctil ^c	1	6
Dolor testicular ^d	< 1	4
Trastorno de la eyaculación ^e	< 1	5
Investigaciones		
Aumento de la frecuencia cardíaca ^f	1	6
Aumento de la presión arterial ^g	1	3
Trastornos renales y urinarios		
Retención urinaria	0	4
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		
Hiperhidrosis	2	9
Erupción cutánea ^h	0	2
Trastornos vasculares		
Sofoco	1	3
Hipotensión ⁱ	1	3
Hipertensión ^j	1	3
Trastornos del metabolismo y la nutrición		
Disminución del apetito	1	3

^a La taquicardia también incluye: taquicardia sinusal y síndrome de taquicardia ortostática postural

^b El porcentaje es relativo al número de pacientes en la categoría demográfica por sexo asociada. Menos del 2 % de pacientes de TDM de sexo femenino tratadas con Fetzima en los estudios clínicos controlados con placebo reportaron eventos adversos relacionados con la función sexual.

^c La disfunción eréctil incluye: disfunción eréctil, disfunción eréctil orgánica y disfunción eréctil psicógena

^d El dolor testicular incluye: dolor testicular, epididimitis y vesiculitis seminal

^e Los trastornos de la eyaculación incluyen: trastornos de la eyaculación, eyaculación retardada, incapacidad para eyacular y eyaculación precoz

^f El aumento de la frecuencia cardíaca también incluye: aumento de respuesta de la frecuencia cardíaca ortostática

^g El aumento de la presión arterial también incluye: aumento de la presión arterial sistólica, aumento de la presión arterial diastólica y aumento de la presión arterial ortostática

^h La erupción cutánea también incluye: erupción cutánea generalizada, erupción maculopapular, erupción eritematosa y erupción macular

ⁱ La hipotensión también incluye: hipotensión ortostática y mareo postural

^j La hipertensión también incluye: hipertensión lábil

N = Número de pacientes en la población de seguridad

Reacciones adversas relacionadas con la dosis

En los datos agrupados de los estudios de dosis fija controlados con placebo a corto plazo, no se presentaron reacciones adversas relacionadas con la dosis (más de 2 % de incidencia global) en pacientes tratados con Fetzima en las dosis

entre 40 y 120 mg una vez al día, con la excepción de disfunción eréctil y vacilación urinaria (consultar la Tabla 4).

Tabla 4 Reacciones adversas relacionadas con la dosis

Clasificación por órganos y sistemas	Placebo	Fetzima		
		40 mg/d (N = 366) %	80 mg/d (N = 367) %	120 mg/d (N = 180) %
Término preferente	(N = 362) %			
Vacilación urinaria	0	4	5	6
Disfunción eréctil ^a	2	6	8	10

^a El porcentaje es relativo al número de pacientes de sexo masculino.

N = número de pacientes en la población de seguridad

Otras reacciones adversas observadas en estudios clínicos

Otras reacciones adversas poco frecuentes, que no se describen en otras partes de la etiqueta, que se produjeron con una incidencia de < 2 % en pacientes de TDM tratados con Fetzima, fueron:

- Trastornos cardíacos: Angina de pecho; extrasístoles ventriculares y supraventriculares
- Trastornos oculares: Ojo seco; visión borrosa; hemorragia conjuntival
- Trastornos generales: Dolor de pecho; sed
- Trastornos gastrointestinales: Dolor abdominal; flatulencia
- Trastornos de investigaciones: Aumento del colesterol en la sangre; prueba de función hepática anormal
- Trastornos del sistema nervioso: Migraña; parestesia; síncope; trastornos extrapiramidales
- Trastornos psiquiátricos: Agitación; enfado; bruxismo; ataque de pánico; tensión; agresión
- Trastornos renales y urinarios: Polaquiuria; hematuria; proteinuria
- Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos: Bostezo
- Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: Piel seca; prurito; urticaria

Interacciones:

Aparte de las interacciones medicamentosas con CYP3A4, se prevé con base en estudios in vitro, que Fetzima tiene un bajo potencial de estar involucrado en interacciones medicamentosas farmacocinéticas clínicamente significativas.

Inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAO)

Fármacos serotoninérgicos

Fármacos que interfieren con la hemostasia (por ejemplo, los AINE, aspirina y warfarina):

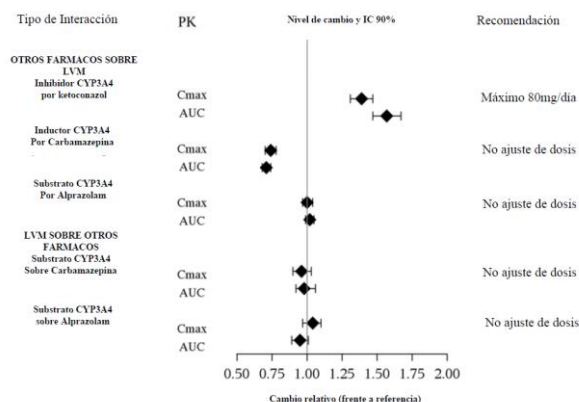
La liberación de serotonina de las plaquetas desempeña un papel importante en la hemostasia. Los estudios epidemiológicos de diseño de control por caso y de cohorte demostraron una asociación entre el uso de fármacos psicotrópicos que interfieren con la recaptación de la serotonina y la aparición de sangrado gastrointestinal alto. Estos estudios también demostraron que el uso concurrente de un AINE o aspirina puede potenciar este riesgo de sangrado. Se reportó la alteración en los efectos anticoagulantes, incluido el aumento de sangrado, cuando los ISRS y los IRSN se administran en conjunto con warfarina. Se debe vigilar cuidadosamente a los pacientes que reciban tratamiento con warfarina cuando se inicia o suspende el Fetzima.

Posibilidad de que otros fármacos afecten Fetzima:

Se recomienda ajustar la dosis cuando se administre Fetzima con inhibidores potentes de CYP3A4 (por ejemplo, ketoconazol) [consultar Dosis y Administración (3.7)]. Un estudio in vivo mostró un aumento clínicamente significativo en la exposición de levomilnacipran cuando se administró FETZIMA junto con el inhibidor de CYP3A4 ketoconazol (consultar la Figura 1).

No es necesario ajustar la dosis de FETZIMA cuando se administra junto con un inductor o sustrato de CYP3A4. Los estudios in vivo no mostraron ningún cambio clínicamente significativo en la exposición de levomilnacipran cuando se administró junto con el inductor de CYP3A4 carbamazepina o con el sustrato de CYP3A4 alprazolam.

No es necesario ajustar la dosis de FETZIMA cuando se administra junto con inhibidores de CYP2C8, CYP2C19, CYP2D6, CYP2J2, P-glicoproteína, BCRP, OATP1B1, OATP1B3, OAT1, OAT3 u OCT2. Los estudios in vitro sugieren que las CYP2C8, CYP2C19, CYP2D6 y CYP2J2 tuvieron contribuciones mínimas al metabolismo de levomilnacipran. Además, levomilnacipran no es un sustrato de BCRP, OATP1B1, OATP1B3, OAT1, OAT3 u OCT2 y es un sustrato débil de la P-gp.

Figure 1 Interacciones PK entre Levomilnacipran (LVM) y otros fármacos


Posibilidad de que el Fetzima afecte a otros fármacos:

No se recomienda ningún ajuste de dosis de la medicación concomitante cuando se administra FETZIMA con un sustrato de CYP3A4, CYP1A2, CYP2A6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1, P-gp, OATP1B1, OATP1B3, OAT1, OAT3 u OCT2. Los estudios in vitro mostraron que levomilnacipran no es un inhibidor de CYP1A2, CYP2A6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1, P-gp, OATP1B1, OATP1B3, OAT1, OAT3 u OCT2. El uso concomitante de FETZIMA con alprazolam o carbamazepina, sustratos de CYP3A4, no tuvo un efecto significativo sobre las concentraciones plasmáticas de alprazolam o carbamazepina

Agentes activos sobre el sistema nervioso central (SNC):

No se ha evaluado de forma sistemática el riesgo de utilizar Fetzima en combinación con otros fármacos activos sobre el SNC. Por consiguiente, se recomienda precaución cuando se prescriba Fetzima en combinación con otros fármacos activos sobre el SNC, incluidos aquellos que tienen un mecanismo de acción similar.

Alcohol

En un estudio in vitro, el alcohol interactuó con las propiedades de liberación prolongada del Fetzima. Si se toma el Fetzima con alcohol, se puede producir una liberación de fármaco acelerada pronunciada. Se recomienda que las cápsulas de liberación prolongada de Fetzima no se tomen con alcohol

Vía de administración: Oral

Dosificación y Grupo Etario:

Instrucciones generales de uso

El rango de dosis recomendado para Fetzima es de 40 mg a 120 mg, una vez al día, con o sin alimentos. Fetzima se debe iniciar a una dosis de 20 mg, una vez al día durante 2 días y luego aumentarlo a 40 mg una vez al día. Con base en la eficacia y tolerabilidad, Fetzima puede aumentarse posteriormente en incrementos de 40 mg cada 2 días o más. La dosis máxima recomendada es de 120 mg una vez al día.

Fetzima se debe tomar a aproximadamente a la misma hora del día. La cápsula de Fetzima debe tragarse entera. No abra, mastique o triture la cápsula.

Tratamiento de mantenimiento/continuación/extendido

En general se acepta que los episodios agudos de trastornos depresivos mayores requieren de varios meses o más de tratamiento farmacológico continuado. Se debe reevaluar a los pacientes de forma periódica para determinar la necesidad de tratamiento de mantenimiento y la dosis apropiada del mismo. No se ha establecido la eficacia de Fetzima después de 8 semanas.

Poblaciones especiales

Insuficiencia renal: No se recomienda el ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal leve (aclaramiento de creatinina de 60-89 ml/min). En el caso de pacientes con insuficiencia renal moderada (aclaramiento de creatinina de 30-59 ml/min), la dosis de mantenimiento no debe exceder 80 mg al día. Para pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina de 15-29 ml/min), la dosis de mantenimiento no debe exceder 40 mg al día. Fetzima no se recomienda en pacientes con enfermedad renal en etapa terminal.

Interrupción del tratamiento

Se han reportado síntomas de abstinencia tras la interrupción de fármacos serotoninérgicos como Fetzima. Se recomienda la reducción gradual de la dosis, en lugar de la interrupción abrupta, cuando sea posible. Vigilar a los pacientes en busca de estos síntomas al momento de interrumpir Fetzima. Si ocurren síntomas intolerables luego de una disminución de la dosis o tras la interrupción del tratamiento, considere restablecer la dosis prescrita anteriormente y disminuir la dosis a un ritmo más gradual.

Cambiar a un paciente hacia o desde un inhibidor de monoaminaoxidasa (IMAO) destinado a tratar trastornos psiquiátricos

Deben transcurrir al menos 14 días entre la interrupción de un IMAO destinado a tratar trastornos psiquiátricos y el inicio de terapia con Fetzima. A la inversa, se debe permitir el transcurso de al menos 7 días luego de detener el uso de Fetzima antes de iniciar un antidepresivo tipo IMAO.

Uso de Fetzima con otros IMAO tales como linezolid o azul de metileno

No iniciar tratamiento con Fetzima en un paciente que se encuentre bajo tratamiento con linezolid o con azul de metileno por vía intravenosa debido a un mayor riesgo de síndrome serotoninérgico. En un paciente que requiera un tratamiento más urgente de una enfermedad psiquiátrica, se deben considerar otras intervenciones, incluso la hospitalización

En algunos casos, un paciente que ya se encuentre en tratamiento con Fetzima puede requerir tratamiento urgente con linezolid o con azul de metileno por vía intravenosa. Si no se encuentran disponibles alternativas aceptables al tratamiento con linezolid o azul de metileno por vía intravenosa y se considera que los posibles beneficios del tratamiento con linezolid o azul de metileno por vía intravenosa sobrepasan los riesgos de síndrome serotoninérgico en un paciente en particular, se debe interrumpir inmediatamente el uso de Fetzima y se puede administrar linezolid o el azul de metileno por vía intravenosa. Se debe vigilar al paciente en busca de síntomas de síndrome serotoninérgico durante 2 semanas o hasta 24 horas después de la última dosis de linezolid o azul de metileno por vía intravenosa, lo que ocurra primero. El tratamiento con Fetzima se puede reanudar 24 horas después de la última dosis de linezolid o azul de metileno por vía intravenosa

Es incierto el riesgo de administrar azul de metileno por vías no intravenosas (como comprimidos o inyección local) o por vía intravenosa en dosis mucho menores a 1 mg/kg con Fetzima. Sin embargo, el médico debe tener en cuenta la posibilidad de síntomas emergentes de síndrome serotoninérgico con dicho uso.

Uso de Fetzima con inhibidores potentes de la enzima citocromo P450 (CYP3A4)
La dosis de Fetzima no debe exceder 80 mg por día cuando se utiliza con inhibidores potentes de CYP3A4 (por ejemplo, ketoconazol, claritromicina, ritonavir)

Grupo etario: Fetzima puede ser usado en pacientes mayores de 18 años.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

El interesado presenta ante la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2017002134 emitido de acuerdo al Acta No. 30 de 2016 numeral: 3.1.1.11., con el fin de continuar con la aprobación de los siguientes puntos para los productos de la referencia:

- Evaluación farmacológica de la nueva composición
- Inserto versión 1.0.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, y dado que el interesado no presenta respuesta satisfactoria al concepto del Acta No. 30 de 2016 SEMPB, numeral 3.1.1.11., la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda negar la evaluación farmacológica del producto de la referencia puesto que los estudios clínicos presentados en la solicitud inicial son en su mayoría a corto plazo y sin comparador activo lo cual no permite establecer un balance beneficio riesgo favorable para la indicación propuesta. En cuanto al plan de gestión del riesgo el interesado no da respuesta satisfactoria a lo solicitado.

3.1.2. MODIFICACIÓN DE INDICACIONES

3.1.2.1 XTANDI® 40 mg

Expediente : 20067345
Radicado : 20181104475
Fecha : 25/05/2018
Interesado : Astellas Farma Colombia S.A.S.

Composición: Cada capsula blanda contiene 40mg de Enzalutamida

Forma farmacéutica: Capsula Blanda

Indicaciones: Xtandi está indicado para el tratamiento de pacientes (hombres adultos) con cáncer de próstata metastásico resistente a la castración (CPRC).

Contraindicaciones: Xtandi está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad al principio activo o a cualquiera de los excipientes incluidos en la sección de composición y en mujeres que están o puedan quedar embarazadas.

Este medicamento está contraindicado en personas menores de 18 años.

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

Nueva indicación:

Xtandi está indicado para el tratamiento de hombres adultos con cáncer de próstata resistente a la castración.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar las nuevas indicaciones del producto de la referencia, únicamente así:

Nuevas indicaciones:

Enzalutamida está indicado para el tratamiento de pacientes (hombres adultos) con cáncer de próstata metastásico resistente a la castración (CPRC).

Enzalutamida está indicado para el tratamiento de pacientes con cáncer de próstata no metastásico resistente a la castración (NM-CRPC) en quienes haya fracasado el tratamiento de primera línea con terapia de deprivación androgénica (TDP), en estadio funcional ECOG 0-1 y quienes tengan alto riesgo de desarrollo de metástasis, definida como tiempo de duplicación del antígeno prostático específico PSADT \leq 10 meses.

3.1.2.2 ARCALION TABLETAS RECUBIERTAS 200 mg.

Expediente : 200779
Radicado : 20181116681
Fecha : 13/06/2018
Interesado : Mutter y Asociados S.A.S

Composición: Cada tableta contiene 200mg de Sulbutiamina

Forma farmacéutica: Tableta

Indicaciones: Tratamiento de las deficiencias de tiamina especialmente en casos que cursen con estados neurológicos.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad alguno de sus componentes.

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

- Modificación de indicaciones.
- Inserto allegado mediante radicado No. 20181116681
- Información para prescribir allegada mediante radicado No. 20181116681

Nuevas indicaciones:

Astenia. Tratamiento de ciertos estados de inhibición física o psíquica con apatía y una reducción de la actividad

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe presentar información clínica que justifique la indicación propuesta. Para una modificación de indicación se deben anexar los soportes que permitan la evaluación de seguridad y eficacia del producto.

Revisada la evidencia disponible, la Sala llama a revisión de oficio a los titulares de los productos que contengan como principio activo Sulbutiamina en el sentido de que deben allegar información clínica actualizada que soporte indicaciones distintas a tratamiento de las deficiencias de tiamina especialmente en casos que cursen con estados neurológicos.

**3.1.2.3 XELJANZ® 5 mg
XELJANZ® XR 11 mg**

Expediente : 20059967 / 20100573
Radicado : 20181108945 / 20181108948
Fecha : 31/05/2018
Interesado : Pfizer S.A.S

Composición:

Cada tableta recubierta contiene 5mg de Tofacitinib

Cada tableta recubierta contiene 11mg de Tofacitinib

Forma farmacéutica: Tableta recubierta

Indicaciones: Xeljanz® xr (tofacitinib) está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con artritis reumatoide (AR), de moderada a severamente activa, que han presentado una respuesta inadecuada a uno o más medicamentos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (DMARDS).

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al medicamento no debe ser usado en combinación con fármacos modificadores de la enfermedad reumatoide de origen biológico o inmunosupresores potentes tales como azotioprina y ciclosporina.

Precauciones y advertencias:

Infecciones graves

Se informaron infecciones graves y a veces mortales debidas a patógenos bacterianos, micobacterianos, fúngicos invasivos, virales u otros patógenos oportunistas en pacientes que reciben agentes inmunomoduladores, incluidos los dmard biológicos y xeljanz. Las infecciones graves informadas con mayor frecuencia con xeljanz incluyeron neumonía, celulitis, herpes zóster, infección urinaria, diverticulitis y apendicitis. Entre las infecciones oportunistas informadas con el tratamiento con xeljanz se hallaban: tuberculosis y otras infecciones por micobacterias, criptococo, candidiasis esofágica, herpes zóster multidermatómico, infección por citomegalovirus e infecciones por el virus bk y listeriosis. Algunos pacientes presentaron enfermedad diseminada en lugar de enfermedad localizada y, con frecuencia, los pacientes con artritis reumatoide tomaban inmunomoduladores concomitantes, como el metotrexato o corticosteroides que, además de la artritis reumatoide, pueden predisponer a las infecciones. También se pueden producir otras infecciones graves, que no se informaron en los estudios clínicos (p.ej., histoplasmosis y coccidioidomicosis).

No se debe iniciar el tratamiento con xeljanz/xeljanz xr en los pacientes con una infección activa, incluidas las infecciones localizadas. Es necesario considerar los riesgos y beneficios del tratamiento antes de iniciar el tratamiento con xeljanz/xeljanz xr en los pacientes con infecciones crónicas o recurrentes, o en aquellos que estuvieron expuestos a la tuberculosis o con antecedentes de una infección grave u oportunista, o que vivieron o viajaron a lugares de tuberculosis o micosis endémicas, o que presentan condiciones subyacentes que pueden predisponerlos a la infección.

Los pacientes deben monitorearse detenidamente a fin de determinar la presencia de signos y síntomas de infección durante y después del tratamiento con xeljanz/xeljanz xr. El tratamiento con xeljanz/xeljanz xr debe interrumpirse si un paciente desarrolla una infección grave, una infección oportunista o septicemia. Un paciente que desarrolla una nueva infección durante el tratamiento con xeljanz/xeljanz xr debe someterse a una evaluación diagnóstica rápida y completa que sea adecuada para un paciente inmunodeprimido, se debe iniciar el tratamiento antimicrobiano apropiado y se debe monitorear al paciente de cerca.

Debido a que existe una mayor incidencia de infecciones en las poblaciones de ancianos y de diabéticos en general, se debe tener precaución al tratar a los ancianos y a pacientes con diabetes.

Tuberculosis

Los pacientes deben evaluarse y analizarse para determinar una infección latente o activa antes de la administración de xeljanz/xeljanz xr.

Los pacientes con tuberculosis latente deben tratarse con antimicobacterianos estándar antes de la administración de xeljanz/xeljanz xr.

También se debe considerar el tratamiento antituberculoso antes de la administración de xeljanz/xeljanz xr en pacientes con antecedentes de tuberculosis activa o latente en los que no se puede confirmar un plan de tratamiento adecuado y en los pacientes con un resultado negativo de tuberculosis latente, pero que presentan factores de riesgo de infección tuberculosa. Se recomienda consultar a un profesional de la salud con experiencia en el tratamiento contra la tuberculosis para ayudar en la decisión acerca de si resulta apropiado iniciar el tratamiento antituberculoso en un paciente en particular.

Los pacientes deben ser monitoreados detenidamente para determinar el desarrollo de signos y síntomas de tuberculosis, incluso en pacientes que tuvieron resultados negativos en las pruebas para la infección tuberculosa latente antes de iniciar el tratamiento.

La incidencia de tuberculosis en los programas de desarrollo clínico mundial con xeljanz es del 0,1% al 0,2%

Reactivación viral

Se informó reactivación viral con el tratamiento con dmard y se observaron casos de reactivación del virus del herpes (p.ej., herpes zóster) en los estudios clínicos con xeljanz. Se desconoce el efecto de xeljanz/xeljanz xr en la reactivación de la hepatitis viral crónica. Los pacientes con resultados positivos para la hepatitis b o c, durante las pruebas de detección, se excluyeron de los ensayos clínicos. La detección de la hepatitis viral se debe realizar según los lineamientos clínicos antes de comenzar el tratamiento con tofacitinib.

El riesgo de herpes zóster parece ser mayor en pacientes japoneses tratados con xeljanz.

Neoplasias y trastorno linfoproliferativo (excluido el cáncer cutáneo no melanomatoso [nmisc])

Existe la posibilidad de que xeljanz/xeljanz xr afecten las defensas del huésped contra las neoplasias. Se desconoce el efecto del tratamiento con xeljanz/xeljanz xr en el desarrollo y la evolución de las neoplasias, aunque se observaron neoplasias en los estudios clínicos con xeljanz.

Se observaron linfomas en pacientes tratados con xeljanz. Si bien los pacientes con artritis reumatoide, particularmente aquellos con enfermedad muy activa, y los pacientes con psoriasis pueden tener un riesgo más alto de desarrollo de linfoma

que la población general (hasta varias veces), se desconoce el papel, si es que tiene alguno, de la inhibición de la cinasa jano (jak) asociada en el desarrollo del linfoma.

Artritis reumatoide:

En los estudios clínicos controlados en pacientes con artritis reumatoide, se diagnosticaron 13 neoplasias (excluido el nmsc) en pacientes que recibían xeljanz/xeljanz xr más un dmard, en comparación con 0 neoplasias (excluido el nmsc) en los pacientes del grupo con placebo/placebo más dmard. Más de 3000 pacientes (2098 años-paciente de observación) fueron tratados con xeljanz durante un máximo de 1 año, mientras que aproximadamente 680 pacientes (203 años-paciente de observación) fueron

Tratados con placebo durante un máximo de 6 meses. La tasa de incidencia ajustada a la exposición de las neoplasias fue de 0,62 eventos cada 100 años-paciente en los grupos con xeljanz.

En la población de seguridad a largo plazo, en los estudios de artritis reumatoide, la tasa de neoplasias (excluido el nmsc) fue de 1,12 eventos cada 100 años-paciente, lo que es coherente con la tasa observada en el periodo controlado.

Cáncer cutáneo no melanomatoso

Se informaron casos de cáncer cutáneo no melanomatoso (nmsc) en pacientes tratados con xeljanz. Se recomienda un examen periódico de la piel de los pacientes con mayor riesgo de sufrir cáncer cutáneo.

Perforaciones gastrointestinales

Se informaron eventos de perforación gastrointestinal en ensayos clínicos, aunque se desconoce el papel de la inhibición de jak en estos eventos. Los eventos se informaron principalmente como perforación diverticular, peritonitis, absceso abdominal y apendicitis. En los ensayos clínicos sobre la artritis reumatoide, la tasa de incidencia de la perforación gastrointestinal en todos los estudios (de fase 2, fase 3 y de ampliación a largo plazo) fue de 0,177 eventos cada 100 pacientes-años en el tratamiento con xeljanz. Todos los pacientes con artritis reumatoide que desarrollaron perforaciones gastrointestinales tomaban medicamentos antiinflamatorios no esteroideos (aines) y/o corticosteroides de manera concomitante. Se desconoce la contribución relativa de estos medicamentos concomitantes, en comparación con xeljanz, en el desarrollo de perforaciones gastrointestinales. La tasa de incidencia en los ensayos clínicos sobre la psoriasis fue de 0,08 eventos/100 pacientes-años

Xeljanz/xeljanz xr se deben utilizar con precaución en pacientes que pueden tener mayor riesgo de presentar perforación gastrointestinal (p.ej., pacientes con

antecedentes de diverticulitis). Los pacientes que presentan síntomas abdominales de aparición reciente deben evaluarse rápidamente para la identificación anticipada de perforación gastrointestinal.

Parámetros de laboratorio

Linfocitos:

Los recuentos de linfocitos de <500 células/mm³ se asociaron con una mayor incidencia de infecciones tratadas y graves. No se recomienda iniciar el tratamiento con xeljanz/xeljanz xr en los pacientes con un recuento bajo de linfocitos (es decir, <500 células/mm³). En los pacientes que presentan un recuento absoluto de linfocitos confirmado de <500 células/mm³, no se recomienda el tratamiento con xeljanz/xeljanz xr. Los linfocitos se deben monitorear en el periodo inicial y cada 3 meses a partir de entonces. Para obtener información sobre las modificaciones recomendadas según los recuentos de linfocitos.

Neutrófilos:

El tratamiento con xeljanz se asoció con un aumento de la incidencia de neutropenia (<2000 células/mm³) en comparación con el placebo. No se recomienda iniciar el tratamiento con xeljanz/xeljanz xr en los pacientes con un recuento de neutrófilos bajo (es decir, $\text{anc} <1000$ células/mm³). En el caso de los pacientes que desarrollan un anc persistente de 500-1000 células/mm³, reduzca la dosis de xeljanz o interrumpa la dosificación con xeljanz/xeljanz xr hasta que el anc sea >1000 células/mm³. En los pacientes que desarrollan un recuento absoluto de neutrófilos confirmado de <500 células/mm³, no se recomienda el tratamiento con xeljanz/xeljanz xr. Los neutrófilos deben monitorearse en el periodo inicial, después de 4 a 8 semanas de tratamiento y cada 3 meses a partir de entonces.

Hemoglobina:

No se recomienda iniciar el tratamiento con xeljanz/xeljanz xr en pacientes con valores bajos de hemoglobina (es decir, <9 g/dl). El tratamiento con xeljanz/xeljanz xr debe interrumpirse en pacientes.

Que presenten niveles de hemoglobina <8 g/dl o cuyo nivel de hemoglobina disminuya en >2 g/dl con el tratamiento. La hemoglobina debe monitorearse en el periodo inicial, después de 4 a 8 semanas de tratamiento y cada 3 meses a partir de entonces.

Lípidos:

El tratamiento con xeljanz se asoció con aumentos en los parámetros lipídicos, tales como el colesterol total, el colesterol de lipoproteína de baja densidad (LDL) y el colesterol de lipoproteína de alta densidad (HDL). Los efectos máximos se

observaron generalmente en el plazo de 6 semanas. La evaluación de los parámetros lipídicos se debe realizar aproximadamente 4 a 8 semanas después de iniciar el tratamiento con xeljanz/xeljanz xr. Se debe controlar a los pacientes de acuerdo con los lineamientos clínicos (p.ej., programa nacional educativo sobre el colesterol [national cholesterol educational program]) para el manejo de la hiperlipidemia. Los aumentos en el colesterol ldl y total asociados con xeljanz pueden disminuir respecto de los niveles previos al tratamiento con la terapia con estatinas.

Vacunas:

No hay datos disponibles sobre la respuesta a las vacunas de microbios vivos atenuados ni sobre la transmisión secundaria de infección por medio de vacunas de microbios vivos atenuados en pacientes tratados con xeljanz. Se recomienda no administrar de manera concurrente vacunas de microbios vivos atenuados con xeljanz/xeljanz xr. Se recomienda que todos los pacientes se pongan al día con el programa de vacunación según las pautas de vacunación vigentes antes de iniciar el tratamiento con xeljanz/xeljanz xr.

En un ensayo clínico controlado, se evaluó la respuesta humoral a la vacunación concurrente con vacunas polisacáridas antineumocócicas y antigripal, en pacientes con artritis reumatoide que inician el tratamiento con tofacitinib 10 mg dos veces al día o con placebo. Un porcentaje similar de pacientes obtuvo una respuesta humoral satisfactoria a la vacuna contra la gripe (aumento de =4 veces en =2 de 3 antígenos) en los grupos de tratamiento con tofacitinib (57%) y placebo (62%). Se observó una reducción modesta en el porcentaje de pacientes que alcanzó una respuesta humoral satisfactoria a la vacuna polisacárida antineumocócica (aumento de =2 veces en =6 de 12 serotipos) en pacientes bajo monoterapia con tofacitinib (62%) y monoterapia con metotrexato (62%), en comparación con el placebo (77%), con una mayor reducción en la tasa de respuesta de pacientes que recibieron tofacitinib y metotrexato (32%). Se desconoce la importancia clínica de este efecto.

Otro estudio de vacunas evaluó la respuesta humoral a la vacunación concurrente con vacunas polisacárida antineumocócica y antigripal en pacientes que recibieron tofacitinib 10 mg dos veces al día durante una mediana de aproximadamente 22 meses. Más del 60% de los pacientes tratados con tofacitinib (con o sin metotrexato)

Presentaron respuestas satisfactorias a las vacunas polisacáridas antineumocócicas y contra la gripe. De forma coherente con el ensayo controlado, los pacientes que recibieron tofacitinib y mtx presentaron una tasa de respuesta inferior a la vacuna polisacárida antineumocócica, en comparación con la monoterapia con tofacitinib (66% frente a 89%).

Pacientes con deterioro renal:

En pacientes con deterioro renal leve o moderado, no se requieren ajustes de la dosis. La dosis de xeljanz no debe superar los 5 mg dos veces al día y la dosis de xeljanz xr no debe superar los 11 mg una vez al día en los pacientes con deterioro renal severo. En los ensayos clínicos, no se evaluó xeljanz/xeljanz xr en pacientes con valores iniciales de depuración de creatinina (estimados según la ecuación de cockroft-gault) <40 ml/min.

Pacientes con deterioro hepático:

En pacientes con deterioro hepático leve, no se requiere ajuste de la dosis. La dosis de xeljanz no debe superar los 5 mg dos veces al día y la dosis de xeljanz xr no debe superar los 11 mg una vez al día en los pacientes con deterioro hepático moderado. No se recomienda el tratamiento con xeljanz/xeljanz xr en pacientes con deterioro hepático severo. En los ensayos clínicos, no se evaluó xeljanz/xeljanz xr en pacientes con deterioro hepático severo ni en pacientes con serología positiva para VHB o VHC.

Combinación con otros tratamientos:

Artritis reumatoide:

No se estudiaron xeljanz/xeljanz xr y debe evitarse su administración en pacientes con RA en combinación con dmard biológicos tales como los antagonistas del TNF, los antagonistas del il-1r, los antagonistas de il-6r, los anticuerpos monoclonales anti-cd20 y los moduladores selectivos de la coestimulación e inmunosupresores potentes tales como la azatioprina y ciclosporina, debido a la posibilidad de un aumento de la inmunosupresión y de mayor riesgo de infección.

General:

Específico de xeljanz xr:

Como con cualquier otro material no deformable, debe tenerse precaución al administrar xeljanz xr a pacientes con estrechamiento gastrointestinal preexistente severo (patológico o yatrógeno). Rara vez se informaron síntomas obstructivos en pacientes con estenosis conocidas asociadas con la ingesta de otros medicamentos con una formulación no deformable de liberación modificada.

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

- Modificación de formulación
- Modificación de dosificación
- Modificación de indicaciones

- Modificación de contraindicaciones, precauciones y advertencias
- Modificación de reacciones adversas
- Modificación de interacciones
- Inserto versión 16.0 v.2.0
- Información para prescribir versión 16.0 v.2.0

Nueva formulación:

- Xeljanz.
- Cada tableta recubierta de 5 mg contiene 8,078 mg de citrato de tofacitinib equivalente a 5 mg de la base libre de tofacitinib.
- Xeljanz XR.
- Cada tableta recubierta de liberación modificada de 11 mg contiene 17,77 mg de citrato de tofacitinib equivalentes a 11 mg del principio activo de base libre tofacitinib.

Cada tableta de Xeljanz® XR 11 mg contiene 152,229 mg de sorbitol.

Nueva dosificación:

Posología.

No se ha estudiado Xeljanz® combinado con DMARDs biológicos como por ejemplo antagonistas del factor de necrosis tumoral (FNT), antagonistas de los receptores de interleuquinas-1, antagonistas de los receptores de interleuquinas-6 (RIL-6), anticuerpos monoclonales anti-CD20 y moduladores selectivos de coestimulación e inmunosupresores potentes como azatioprina, ciclosporina y tacrolimus y deberá evitarse su consumo debido a la posibilidad de aumentar la inmunosupresión y el riesgo de infecciones.

El tratamiento con Xeljanz® debe interrumpirse si un paciente desarrolla una infección seria hasta que esta se controle.

Posología para Artritis Reumatoide.

Xeljanz® / Xeljanz® XR se puede utilizar como monoterapia o combinado con metotrexato (MTX) u otros DMARDs no biológicos.

Xeljanz®

La dosis recomendada de Xeljanz® es de 5 mg administrada dos veces al día. Algunos pacientes se benefician de un aumento a Xeljanz® 10 mg administrados dos veces al día, en función de la respuesta clínica.

Xeljanz® XR

La dosis recomendada de Xeljanz® XR es de 11 mg una vez al día.

Xeljanz® XR 11 mg una vez al día demostró una equivalencia farmacocinética (ABC y C_{max}) con Xeljanz 5 mg dos veces al día. Toda la información proporcionada en esta sección sobre la indicación para la artritis reumatoide es aplicable a Xeljanz 5 mg dos veces al día y Xeljanz XR 11 mg una vez al día, ya que contienen el mismo principio activo (tofacitinib).

Cambio de Xeljanz® Tabletas a Xeljanz® XR Tabletas para la Posología para la Artritis Reumatoide.

El día siguiente a la última dosis de Xeljanz® 5 mg, se puede cambiar a los pacientes tratados con Xeljanz® 5 mg dos veces al día a Xeljanz® XR 11 mg una vez al día.

Posología para Artritis Psoriásica.

Xeljanz®.

La dosis recomendada de Xeljanz® es de 5 mg administrado dos veces al día en combinación con DMARD sintéticos convencionales (DMARDs). Toda la información proporcionada en esta sección para la indicación de artritis psoriásica se aplica a Xeljanz® 5 mg dos veces al día.

Xeljanz® XR

La dosis recomendada de Xeljanz® XR es 11 mg administrado una vez al día usado en combinación con DMARDs.

Xeljanz® XR 11 mg una vez al día demostró una equivalencia farmacocinética (ABC y C_{max}) con Xeljanz® 5 mg dos veces al día. Toda la información proporcionada en esta sección sobre la indicación para la artritis reumatoide es aplicable a Xeljanz 5 mg dos veces al día y Xeljanz® XR 11 mg una vez al día, ya que contienen el mismo principio activo (tofacitinib).

Cambio de Xeljanz® Tabletas a Xeljanz® XR Tabletas para la Posología para la Artritis Psoriásica.

El día siguiente a la última dosis de Xeljanz® 5 mg, se puede cambiar a los pacientes tratados con Xeljanz® 5 mg dos veces al día a Xeljanz® XR 11 mg una vez al día.

Ajustes de la Dosis debido a Alteraciones de Laboratorio.

Para el manejo de alteraciones de laboratorio relacionadas con la dosis, como por ejemplo linfopenia, neutropenia y anemia, podrían requerirse ajustes de la dosis o la interrupción de la administración en la forma descrita en las Tablas 1, 2 y 3.

Se recomienda no iniciar el tratamiento con Xeljanz® / Xeljanz® XR en pacientes con recuento de linfocitos menor de 500 células/mm³.

Tabla 1: Ajustes de la Dosis para Linfopenia.

Recuento Bajo de Linfocitos	
Valor de Laboratorio (células/mm ³)	Recomendación
Recuento de linfocitos ≥ 500 .	Mantener la dosis.
Recuento de linfocitos < 500 (Confirmado mediante repetición de la prueba).	Interrumpir el tratamiento con Xeljanz® / Xeljanz® XR

Se recomienda no iniciar el tratamiento con Xeljanz® / Xeljanz® XR en pacientes con un recuento absoluto de neutrófilos (RAN) < 1000 células/mm³.

Tabla 2: Ajustes de la dosis para Neutropenia.

Recuento absoluto de neutrófilos (RAN) bajo	
Valor de Laboratorio (células/mm ³)	Recomendación
RAN > 1000	Mantener la dosis.
RAN 500-1000	<p>Para disminuciones persistentes en este intervalo, reduzca la dosis de Xeljanz® / Xeljanz® XR o interrumpa la administración hasta que el RAN sea > 1000.</p> <p>Para pacientes que reciben Xeljanz® 5 mg dos veces al día, interrumpir la administración de Xeljanz®. Cuando el</p>

	<p>RAN sea >1000, reanudar el tratamiento con Xeljanz® 5 mg dos veces al día.</p> <p>Para pacientes que reciben Xeljanz® XR 11 mg una vez al día, interrumpir la administración de Xeljanz® XR cuando el RAN sea >1000, reanude el tratamiento con Xeljanz® XR 11 mg una vez al día.</p>
<p>RAN <500 (Confirmado mediante repetición de la prueba).</p>	<p>Interrumpa la administración de Xeljanz® / Xeljanz® XR.</p>

Se recomienda no iniciar el tratamiento con Xeljanz® / Xeljanz® XR en pacientes con hemoglobina <9 g/dL.

Tabla 3: Ajustes de la Dosis para Anemia.

Valor Bajo de Hemoglobina	
Valor de Laboratorio (g/dL)	Recomendación
Disminución de ≤ 2 g/dL y de $\geq 9,0$ g/dL.	Mantener la dosis.
Disminución de ≥ 2 g/dL o menor que 8,0 g/dL (Confirmado mediante una segunda prueba).	Interrumpir la administración de Xeljanz® / Xeljanz® XR hasta que los valores de la hemoglobina se normalicen.

Poblaciones Especiales.

Insuficiencia Renal.

Para indicaciones con una dosis máxima de Xeljanz® 5 mg dos veces al día o Xeljanz® XR una vez al día.

En pacientes con insuficiencia renal severa, la dosis recomendada de Xeljanz® es 5 mg una vez al día o Xeljanz® XR 11 mg cada dos días.

Recomendaciones específicas para cada indicación son proporcionadas a continuación.

Artritis Reumatoide.

No se requieren ajustes de la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve. La dosis de Xeljanz® no debe superar los 5 mg una vez al día, y la dosis de Xeljanz® XR no debe exceder los 11 mg una vez cada dos días en pacientes con insuficiencia renal moderada a severa (incluyendo, pero no limitado a pacientes sometidos a hemodiálisis).

Artritis Psoriásica.

No se requieren ajustes de la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada. La dosis recomendada de Xeljanz® es de 5 mg una vez al día, y la dosis recomendada de Xeljanz® XR es una vez cada dos días, en pacientes con insuficiencia renal severa (incluyendo pero no limitándose a aquellos sometidos a hemodiálisis).

Insuficiencia Hepática.

En pacientes con deterioro hepático leve, no se requiere ajuste de la dosis (Xeljanz® 5 mg dos veces al día o Xeljanz® XR 11 mg una vez al día).

No se debe administrar Xeljanz® / Xeljanz® XR a pacientes con insuficiencia hepática severa.

En pacientes con insuficiencia hepática moderada, la dosis recomendada es Xeljanz® 5 mg una vez al día o Xeljanz® XR 11 mg cada dos días.

Artritis Reumatoide.

No se requiere ningún ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve. No debe administrarse Xeljanz® / Xeljanz® XR a pacientes con insuficiencia hepática severa. La dosis de Xeljanz® no debe exceder los 5 mg una vez al día y la dosis de Xeljanz® XR no debe exceder los 11 mg una vez cada dos días, en pacientes con insuficiencia hepática moderada.

Artritis Psoriásica.

No se requieren ajustes de la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve. No se debe administrar Xeljanz® / Xeljanz® XR a pacientes con insuficiencia hepática severa. La dosis recomendada de XELJANZ® es de 5 mg una vez al día, y la dosis recomendada de Xeljanz® XR es 11 mg cada dos días, en pacientes con insuficiencia hepática moderada.

Pacientes que Reciben Inhibidores del Citocromo P450 (CYP3A4) y del Citocromo 2C19 (CYP2C19).

Para indicaciones con una dosis máxima recomendada de Xeljanz® 5 mg una vez al día o Xeljanz® XR una vez cada dos días, en pacientes que reciban inhibidores potentes del CYP3A4 (p.e. ketoconazol) o uno o más medicamentos concomitantes que resulten tanto en una inhibición moderada de CYP3A4 como inhibición potente de CYP2C19 (p.e. fluconazol) la dosis recomendada de Xeljanz® es 5 mg una vez al día o de Xeljanz® XR es 11 mg cada dos días. Recomendaciones específicas para cada indicación son proporcionadas a continuación.

Artritis Reumatoide.

La dosis de Xeljanz® no debe superar los 5 mg una vez al día, y la dosis recomendada de Xeljanz® XR es de 11 mg cada dos días, en pacientes que están recibiendo inhibidores potentes del citocromo P450 (CYP) 3A4 (por ejemplo ketoconazol). En pacientes que están recibiendo uno o más medicamentos concomitantes que produzcan tanto inhibición moderada de CYP3A4 como inhibición potente de CYP2C19 (por ejemplo fluconazol) la dosis de Xeljanz® no debe superar los 5 mg una vez al día, y la dosis recomendada de Xeljanz® XR es de 11 mg cada dos días. La coadministración de Xeljanz® con inductores potentes de CYP 3A4 (por ejemplo rifampicina) puede producir pérdida o reducción de la respuesta clínica. No se recomienda la coadministración de inductores potentes de CYP3A4 con Xeljanz®.

Artritis Psoriásica.

La dosis recomendada de Xeljanz® es de 5 mg una vez al día, y la dosis recomendada de Xeljanz® XR es de 11 mg cada dos días, en pacientes que reciben inhibidores potentes de CYP3A4 (por ejemplo, ketoconazol). La dosis recomendada de Xeljanz® es de 5 mg una vez al día, y la dosis recomendada de Xeljanz® XR es de 11 mg cada dos días, en pacientes que reciben uno o más medicamentos concomitantes que produzcan tanto inhibición moderada de CYP3A4 como inhibición potente de CYP2C19 (por ejemplo, fluconazol).

Pacientes con Artritis Reumatoide y Artritis Psoriásica que Reciben Inductores de Citocromo P450 (CYP3A4).

La coadministración de Xeljanz® / Xeljanz® XR con inductores potentes de CYP (por ejemplo, rifampicina) puede provocar la pérdida o disminución de la respuesta clínica. No se recomienda la coadministración de inductores potentes de CYP3A4 con Xeljanz®/Xeljanz® XR.

Pacientes Ancianos (≥ 65 años).

En los pacientes de 65 o más años de edad no se requiere ningún ajuste de la dosis.

Población Pediátrica:

No se ha establecido la seguridad y eficacia de Xeljanz® / Xeljanz® XR en niños entre 0 y 18 años de edad.

Nuevas indicaciones:

XELJANZ® / XELJANZ® XR (tofacitinib) está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con artritis reumatoide moderada a severamente activa que han presentado respuesta inadecuada a uno o más medicamentos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (DMARDs).

XELJANZ® / XELJANZ® XR (tofacitinib) está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con artritis psoriásica activa.

Modificación de contraindicaciones, precauciones y advertencias:

Nueva contraindicación:

Hipersensibilidad al medicamento. No debe ser usado en combinación con medicamentos antirreumáticos modificadores de la enfermedad reumatoidea de origen biológico o inmunosupresores potentes tales como azatioprina y ciclosporina.

Nuevas precauciones y advertencias:

Advertencias y Precauciones Especiales de Administración

Toda la información proporcionada en esta sección para la indicación de artritis reumatoide y artritis psoriásica es aplicable para Xeljanz® 5 mg dos veces al día y para Xeljanz® XR 11 mg una vez al día ya que estos contienen el mismo ingrediente activo (tofacitinib).

Infecciones Serias

Se han reportado infecciones serias y algunas veces letales debidas a patógenos bacterianos, micobacterianos, fúngicos invasivos, virales y otras infecciones oportunistas en pacientes con artritis reumatoide que recibían inmunomoduladores, incluidos DMARDs y Xeljanz®. Las infecciones serias más frecuentemente reportadas con Xeljanz® incluyeron neumonía, celulitis, herpes zoster e infección de las vías urinarias, diverticulitis y apendicitis. De las infecciones oportunistas se reportaron con Xeljanz®, se cuentan la tuberculosis y otras infecciones micobacterianas, cryptococcus, candidiasis esofágica, herpes zóster de múltiples dermatomas, infección por citomegalovirus, infecciones por el virus BK y listeriosis. Algunos pacientes han presentado la enfermedad más diseminada que localizada y a menudo tomaban inmunomoduladores como metotrexato o corticoesteroides que, además de la artritis reumatoide pueden predisponerlos a infecciones. También pueden presentarse otras infecciones serias que no fueron reportadas en los estudios clínicos (por ejemplo histoplasmosis, coccidioidomicosis).

No debe iniciarse el tratamiento con Xeljanz® / Xeljanz® XR en pacientes con una infección activa, incluidas infecciones localizadas. Los riesgos y los beneficios del tratamiento deben considerarse antes de iniciar el tratamiento con Xeljanz® / Xeljanz® XR en pacientes con infecciones crónicas o recurrentes o en los que se han expuesto a tuberculosis o con antecedentes de infección seria u oportunista, o que han recibido o han viajado a áreas de tuberculosis endémica o micosis endémica o presentan condiciones subyacentes que pueden predisponerlos a infecciones.

Los pacientes deben controlarse estrictamente en relación con el desarrollo de signos y síntomas de infección durante y después del tratamiento con Xeljanz® / Xeljanz® XR o después de este. Si un paciente desarrolla una Infección seria, una infección oportunista o septicemia deberá interrumpirse el tratamiento con Xeljanz® / Xeljanz® XR. Los pacientes que desarrollan una infección durante el tratamiento con Xeljanz® deben someterse inmediatamente a una prueba diagnóstica completa apropiada para pacientes inmunocomprometidos, deberá iniciarse el tratamiento antimicrobiano apropiado y el paciente deberá someterse a un control estricto.

Debido a que existe mayor incidencia de infecciones en la población anciana y en diabéticos en general, deberá tener precaución cuando se trate a ancianos y pacientes con diabetes. Se recomienda precaución también en pacientes con antecedentes de enfermedad pulmonar crónica, ya que podrían ser más proclives a infecciones. Se informaron eventos de enfermedad pulmonar intersticial (algunos con desenlace mortal) en pacientes tratados con Xeljanz® / Xeljanz® XR en ensayos clínicos y en el entorno post-comercialización aunque el rol de la inhibición de la JAK en estos eventos es desconocido.

Tuberculosis

Antes y según los lineamientos aplicables, durante la administración de Xeljanz® / Xeljanz® XR los pacientes deberán evaluarse y someterse a una prueba para determinar si presentan infecciones latentes o activas.

Los pacientes con tuberculosis latente deben ser tratados con la terapia estándar antimicobacteriana antes de administrar Xeljanz® / Xeljanz® XR.

El tratamiento antituberculosis debe también considerarse antes de la administración de Xeljanz® / Xeljanz® XR en pacientes con antecedentes de tuberculosis latente o activa en los que el curso adecuado del tratamiento no se puede confirmar y en pacientes con prueba negativa de tuberculosis latente pero con factores de riesgo para infección de tuberculosis. Se recomienda consultar a un profesional de la salud con experiencia y conocimiento en el tratamiento de la tuberculosis para que ayude en la decisión de si es apropiado iniciar o no el tratamiento antituberculosis en un paciente específico.

Los pacientes deben controlarse estrictamente en relación con el desarrollo de signos y síntomas de tuberculosis, incluidos los pacientes con prueba negativa de infección de tuberculosis latente antes del inicio del tratamiento.

Reactivación Viral

Se ha reportado reactivación viral con el tratamiento con DMARDs y en los estudios clínicos de Xeljanz® se observaron casos de reactivación del virus herpes (por ejemplo herpes zóster). Se han reportado casos de reactivación de hepatitis B, en la etapa de post-comercialización, en pacientes tratados con Xeljanz®. Se desconoce el impacto de Xeljanz® / Xeljanz® XR en la reactivación de la hepatitis viral crónica. Los pacientes que fueron hallados positivos para hepatitis B o C fueron excluidos de los ensayos clínicos. Deben realizarse estudios de detección de hepatitis viral conforme a las pautas clínicas antes de comenzar el tratamiento con tofacitinib.

El riesgo de herpes zóster parece ser mayor en pacientes japoneses y coreanos tratados con Xeljanz®.

Neoplasias Malignas y Trastorno Linfoproliferativo (excluido el cáncer de piel no melanoma [CPNM])

Los riesgos y beneficios del tratamiento con Xeljanz® / Xeljanz® XR deben considerarse antes de comenzar la terapia en pacientes que actualmente tienen, o

han tenido según sus antecedentes, neoplasias malignas excepto cáncer de piel no melanoma (CPNM) tratado de forma satisfactoria o al considerar continuar la administración de Xeljanz® / Xeljanz® XR a pacientes que han desarrollado una neoplasia maligna. Existe la posibilidad de que Xeljanz® / Xeljanz® XR afecte las defensas del huésped contra neoplasias malignas

Se han observado linfomas en los pacientes tratados con Xeljanz®. Aunque los pacientes con artritis reumatoide, en particular los que tienen la enfermedad altamente activa podrían tener mayor riesgo que la población general (hasta varias veces), de desarrollar linfomas, se desconoce el papel de Xeljanz® en el desarrollo de linfomas.

Se observaron otras neoplasias malignas en estudios clínicos y en el marco posterior a la comercialización, incluyendo pero no limitando a, cáncer de pulmón, cáncer de mama, melanoma, cáncer de próstata y cáncer pancreático.

Se desconoce el papel del tratamiento con Xeljanz® en el desarrollo y la evolución de las neoplasias malignas.

Las recomendaciones para cáncer de piel no melanoma se presentan a continuación.

Artritis Reumatoide

En los estudios clínicos controlados de Fase 3 en pacientes con artritis reumatoide, se diagnosticaron 26 neoplasias malignas (excluido CPNM), entre las que se incluían 5 linfomas, en 26 pacientes que estaban recibiendo Xeljanz® / Xeljanz® XR más DMARDs, en comparación con 0 neoplasias malignas (excluido CPNM) en los pacientes del grupo de placebo/placebo más DMARDs y 2 en 2 pacientes en el grupo tratado con adalimumab y 1 en 1 paciente en el grupo tratado con metotrexato. Se trataron más de 3800 pacientes (3942 pacientes-año de observación) con Xeljanz® durante periodos de hasta 2 años y aproximadamente 681 pacientes (203 pacientes-año de observación) fueron tratados con placebo durante un máximo de 6 meses y 204 pacientes (179 pacientes-años de observación) se trataron con adalimumab por 12 meses. La tasa de incidencia ajustada a la exposición para neoplasias malignas y linfoma fue 0,66 y 0,13 eventos por 100 pacientes-año respectivamente, en los grupos de Xeljanz®.

En la población de seguridad a largo plazo (4867 pacientes), la frecuencia de neoplasias malignas (excluidas CPNM) y linfoma fue de 0,97 y 0,09 eventos por 100 pacientes-años, consistente con la frecuencia observada en el periodo controlado.

Artritis Psoriásica

En 2 ensayos clínicos controlados de Fase 3 en pacientes con artritis psoriásica activa, hubo 3 neoplasias malignas (excluido el CPNM) en 474 pacientes (298 pacientes-año de observación) que recibían Xeljanz® más DMARDs (6 a 12 meses de exposición) en comparación con 0 neoplasias malignas en 236 pacientes (52,3 pacientes-año) en el grupo con placebo más DMARDs (3 meses de exposición) y 0 neoplasias malignas en 106 pacientes (91 pacientes-año) en el grupo con adalimumab más DMARDs (12 meses de exposición). No se informaron linfomas. La tasa de incidencia ajustada a la exposición para neoplasias malignas (excluido el CPNM) fue de 1,95 pacientes con eventos y 0 pacientes con eventos por 100 pacientes-año en los grupos con Xeljanz® que recibieron 5 mg dos veces al día y 10 mg dos veces al día, respectivamente.

En la población de seguridad compuesta por los 2 ensayos clínicos de la Fase 3 y el ensayo de extensión a largo plazo (783 pacientes), la tasa de neoplasias malignas (excluido el CPNM) fue de 0,63 pacientes con eventos por 100 pacientes-año.

Cáncer de piel no melanoma

Se han informado cánceres de piel no melanoma (CPNM) en pacientes tratados con tofacitinib. Se recomienda realizar examen de piel rutinario en los pacientes con mayor riesgo de cáncer de piel.

Perforaciones Gastrointestinales

Se han reportado eventos de perforación gastrointestinal en ensayos clínicos en pacientes con artritis reumatoide, aunque se desconoce el papel de la inhibición de la JAK en estos eventos. Los eventos reportados fueron principalmente perforación diverticular, peritonitis, absceso abdominal y apendicitis. En los ensayos clínicos en artritis reumatoidea, la tasa de incidencia de la perforación gastrointestinal en todos los estudios (Fase 1, Fase 2, Fase 3 y de extensión a largo plazo) para todos los grupos de tratamiento y todas las dosis fue 0,11 eventos por 100 pacientes-año con el tratamiento con Xeljanz®. Los eventos fueron principalmente reportados como perforación diverticular, peritonitis, acceso abdominal y apendicitis. Todos los pacientes que desarrollaron perforaciones gastrointestinales estaban tomando concomitantemente antiinflamatorios no esteroides (AINE) y/o corticoesteroides. Se desconoce la contribución relativa de estos medicamentos concomitantes con respecto a Xeljanz® para el desarrollo de perforaciones gastrointestinales. La tasa de incidencia en los ensayos clínicos de psoriasis fue de 0,9 eventos/100 pacientes-año. La tasa de incidencia en los ensayos clínicos de artritis psoriásica (Fase 3 y extensión a largo plazo) fue de

0,13 pacientes con eventos por cada 100 pacientes-año con la terapia con Xeljanz®

Xeljanz® / Xeljanz® XR debe utilizarse con precaución en pacientes que pueden estar en mayor riesgo de sufrir una perforación gastrointestinal (por ejemplo pacientes con antecedentes de diverticulitis). Los pacientes que presentan nuevos síntomas abdominales deben evaluarse inmediatamente para identificar de manera temprana si existe perforación gastrointestinal.

Hipersensibilidad

Se han observado reacciones como angioedema y urticaria, que pueden reflejar una hipersensibilidad al medicamento, en pacientes que recibieron Xeljanz®. Algunos de estos eventos fueron serios. Muchos de estos eventos ocurrieron en pacientes que tenían historial de alergias múltiples. Si ocurre una reacción seria de hipersensibilidad, interrumpa inmediatamente la administración de tofacitinib mientras se evalúa la causa o causas potenciales de la reacción.

Parámetros de Laboratorio

Linfocitos: Los recuentos de linfocitos de <500 células/mm³ estuvieron asociados con un aumento de la incidencia de infecciones tratadas y serias. No se recomienda iniciar el tratamiento con Xeljanz® en pacientes con bajo recuento de linfocitos (es decir, <500 células/mm³). En pacientes que desarrollan un recuento absoluto confirmado de linfocitos <500 células/mm³, no se recomienda el tratamiento con Xeljanz®. Los linfocitos deben controlarse al inicio y cada 3 meses de ahí en adelante. Para las modificaciones recomendadas con base en el recuento de linfocitos.

Neutrófilos: El tratamiento con Xeljanz® se asoció con un aumento de la incidencia de neutropenia (<2000 células/mm³) en comparación con placebo. No se recomienda iniciar el tratamiento con Xeljanz® en pacientes con un recuento bajo de neutrófilos (es decir, RAN <1000 células/mm³). Para los pacientes que desarrollan RAN persistente de 500-1000/células/mm³, deberá reducirse la dosis de Xeljanz® o interrumpirse la administración hasta que el RAN sea mayor que >1000 células/mm³. En los pacientes que desarrollan recuento absoluto de neutrófilos confirmado <500 células/mm³ no se recomienda el tratamiento con Xeljanz®. Los neutrófilos deben controlarse al inicio y después de 4 a 8 semanas de tratamiento y de ahí en adelante cada 3 meses.

Hemoglobina:

Lípidos: El tratamiento con Xeljanz® se asoció con aumentos de los parámetros de lípidos como por ejemplo el colesterol total, el colesterol de lipoproteínas de baja densidad (LDL) y el colesterol de lipoproteínas de alta densidad (HDL). Los efectos máximos se observaron generalmente dentro de un plazo de 6 semanas. La evaluación de los parámetros de lípidos debe realizarse aproximadamente 4 a 8 semanas después del inicio del tratamiento con Xeljanz®. Los pacientes deben manejarse de acuerdo con las recomendaciones clínicas (por ejemplo las recomendaciones del Programa Nacional de Educación sobre el Colesterol) para el tratamiento de la hiperlipidemia. Los aumentos en el colesterol total y LDL asociados con Xeljanz® podrían disminuirse a los niveles previos al tratamiento con terapia con estatinas.

Vacunas

No se encuentra disponible ningún dato sobre la respuesta a la vacunación viva o a la transmisión secundaria de infecciones a través de vacunas vivas a pacientes que estaban recibiendo Xeljanz®. Se recomienda que las vacunas vivas no se administren concurrentemente con Xeljanz® / Xeljanz® XR. Se recomienda que todos los pacientes se encuentren al día con todas las vacunas de acuerdo con las directrices de vacunación vigentes antes de iniciar el tratamiento con Xeljanz® / Xeljanz® XR. El intervalo entre las vacunaciones vivas y el inicio del tratamiento con tofacitinib debería coincidir con los lineamientos de vacunación actuales en lo que respecta a los agentes inmunomoduladores. De acuerdo con estos lineamientos, si se administra una vacuna viva contra el zóster, solamente debería administrarse a pacientes con antecedentes conocidos de varicela o a aquellos que son seropositivos para el virus varicela-zóster. Las vacunas deberían administrarse al menos 2 semanas, pero preferentemente 4 semanas, antes de iniciar la administración de agentes inmunomoduladores como tofacitinib.

En un ensayo controlado clínico, se evaluó la respuesta humoral a la inoculación simultánea de la vacuna antineumocócica de polisacáridos y la vacuna contra la influenza en pacientes con artritis reumatoide que tomaban tofacitinib 10 mg dos veces al día o placebo se evaluó. Un porcentaje similar de pacientes alcanzó una respuesta humoral satisfactoria a la vacunación contra la influenza (aumento de ≥ 4 veces en ≥ 2 de 3 antígenos) en los grupos de tratamiento con tofacitinib (57%) y placebo (62%) de los grupos de tratamiento. Se observó una reducción modesta en el porcentaje de pacientes que alcanzaron una respuesta antibiótica satisfactoria a la vacuna antineumocócica de polisacáridos (aumento de ≥ 2 veces en ≥ 6 de 12 serotipos) en los pacientes tratados con una monoterapia de con tofacitinib (62%) y una monoterapia con metotrexato (62%) como en una comparación con el placebo (77%), con una mayor reducción de la tasa de respuesta de los pacientes que recibieron tanto tofacitinib como metotrexato (32%). Se desconoce la significancia clínica.

Otro estudio de las vacunas evaluó la respuesta humoral a la inoculación simultánea de la vacuna antineumocócica de polisacáridos y la vacuna contra la influenza en pacientes que recibían 10 mg tofacitinib dos veces al día durante una media de aproximadamente 22 meses. Más del 60% de los pacientes tratados con tofacitinib (con o sin metotrexato) tuvieron respuestas satisfactorias a la vacuna antineumocócica y la vacuna contra influenza. En concordancia con el ensayo controlado, los pacientes que recibieron tanto tofacitinib como MTX tuvieron una menor de respuesta a la vacuna antineumocócica de polisacáridos en comparación con la monoterapia de tofacitinib (el 66% frente al 89%).

Pacientes con Insuficiencia Renal

No se requiere ningún ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada. La dosis de Xeljanz® no debe superar los 5 mg una vez al día, y la dosis de Xeljanz® XR no debe superar los 11 mg una cada dos días en pacientes con insuficiencia renal severa. Para recomendaciones específicas de ajuste de dosis para cada indicación.

En los ensayos clínicos, Xeljanz® / Xeljanz® XR no se evaluó en pacientes con valores de depuración de creatinina al inicio del estudio <40 mL/min (estimados mediante la ecuación de Cockcroft-Gault).

Pacientes con Insuficiencia Hepática

No se requiere ningún ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve. La dosis de Xeljanz® no debe superar los 5 mg una vez al día y la dosis de Xeljanz® XR no debe superar 11 mg una vez cada dos días en pacientes con insuficiencia hepática moderada.

El tratamiento con Xeljanz® / Xeljanz® XR no debería administrarse en pacientes con insuficiencia hepática severa. En los ensayos clínicos, Xeljanz® no se evaluó en pacientes con insuficiencia hepática severa o en pacientes con serología positiva para VHB o VHC.

Combinación con Otras Terapias

Artritis reumatoide

No se ha estudiado Xeljanz® / Xeljanz® XR y su administración debe evitarse en pacientes con AR en combinación con DMARDs biológicos tales como antagonistas del TNF, antagonistas de RIL-1, antagonistas de RIL-6, anticuerpos monoclonales anti-CD20 y los moduladores selectivos coestimulación e

inmunosupresores potentes como azatioprina y ciclosporina debido a la posibilidad de aumento de la inmunosupresión y el riesgo mayor de infección.

Artritis Psoriásica

Xeljanz® / Xeljanz® XR no se ha estudiado y se debe evitar su administración a pacientes con artritis psoriásica en combinación con DMARD biológicos como antagonistas de TNF, antagonistas de IL-17 y antagonistas de IL-12/IL-23 e inmunosupresores potentes como azatioprina y ciclosporina debido a la posibilidad de aumento de la inmunosupresión y aumento del riesgo de infecciones

La administración de Xeljanz® / Xeljanz® XR en combinación con inhibidores de fosfodiesterasa 4 no se ha estudiado en ensayos clínicos Xeljanz® / Xeljanz® XR.

General.

Específico de Xeljanz® XR.

Como con cualquier otro material no deformable, debe tenerse precaución al administrar Xeljanz® XR a pacientes con estrechamiento gastrointestinal preexistente severo (patológico o iatrogénico). Rara vez se informaron síntomas obstructivos en pacientes con estenosis conocidas asociadas con la ingesta de otros medicamentos con una formulación no deformable de liberación modificada.

Nueva reacción adversa:

Artritis Reumatoide

– Los siguientes datos incluyen 6 estudios multicéntricos, controlados y doble ciego de diferentes duraciones de entre 6 y 24 meses (Estudios I-VI, vea la Sección 5.1). En estos estudios, los 3200 pacientes fueron asignados aleatoriamente y tratados a dosis de monoterapia de Xeljanz® 5 mg dos veces al día (616 pacientes) o 10 mg dos veces al día (642 pacientes) y a dosis de politerapia con DMARDs (incluido metotrexato) de Xeljanz® 5 mg dos veces al día (973 pacientes) o de 10 mg dos veces al día (969 pacientes).

Todos los pacientes en estos estudios tenían artritis reumatoidea de moderada a severa. La población del estudio tratada con Xeljanz® tenía una edad media de 52,1 años y el 83,2% era de sexo femenino.

La población de seguridad a largo plazo incluye todos los pacientes que participaron en un estudio controlado, doble ciego (incluidos estudios iniciales de la fase de desarrollo) y que posteriormente participaron en uno de los dos estudios de seguridad a largo plazo.

- Un total de 6194 pacientes (de las Fases 1, 2, 3 y de los estudios de extensión a largo plazo) recibieron un tratamiento con cualquier dosis de Xeljanz® de una duración media de 3,13 años, con 19.405,8 pacientes-años de exposición total acumulada al medicamento basándose en más de 8 años de exposición continua a Xeljanz®
- Artritis Psoriásica
 - Se estudió Xeljanz® 5mg dos veces al día y 10 mg dos veces al día en dos ensayos clínicos de Fase 3 doble ciego en pacientes con artritis psoriásica activa (PsA).
 - El Estudio de PsA-I tuvo una duración de 12 meses e incluyó a 422 pacientes que tuvieron una respuesta inadecuada a un DMARDsc y que no se habían tratado previamente con un DMARD biológico inhibidor de TNF (TNFi). El Estudio de PsA-I incluyó un período controlado con placebo de 3 meses y también incluyó adalimumab 40 mg por vía subcutánea una vez cada 2 semanas durante 12 meses. El Estudio de PsA-II tuvo una duración de 6 meses e incluyó a 394 pacientes que tuvieron una respuesta inadecuada a al menos un TNFi aprobado. El Estudio de PsA-II incluyó un período controlado con placebo de 3 meses. A todos los pacientes en los ensayos clínicos debieron recibir tratamiento con una dosis estable de un DMARDsc [la mayoría recibió metotrexato (el 78,2%)]. En los ensayos clínicos de Fase 3, se aleatorizó a los pacientes y se trataron con Xeljanz® 5 mg dos veces al día (238 pacientes) o XELJANZ® 10 mg dos veces al día (236 pacientes). La población del estudio aleatorizada y tratada con Xeljanz (474 pacientes) incluyó a 45 (9,5%) pacientes de 65 años o más y 66 (13,9%) pacientes con diabetes en el período inicial.
 - Se realizó un ensayo clínico adicional, abierto, a largo plazo que incluyó a 680 pacientes con artritis psoriásica que originalmente participaron en uno de los 2 ensayos clínicos controlados doble ciego. Los pacientes que participaron en este ensayo clínico abierto se trataron inicialmente con Xeljanz® 5 mg dos veces al día, A inicio del mes 1, se permitió un aumento escalonado de la dosis a Xeljanz® 10 mg dos veces al día a discreción del investigador; también se permitió una posterior reducción de la dosis a 5 mg dos veces al día. Esto limita la interpretación de los datos de seguridad a largo plazo con respecto a la dosis.
 - De los 783 pacientes (a partir del 10 de mayo de 2016) que recibieron dosis de Xeljanz® de 5 mg dos veces al día o 10 mg dos veces al día en ensayos clínicos de artritis psoriásica, 665 recibieron tratamiento durante 6 meses o más, de los cuales 437 recibieron tratamiento durante un año o más de los cuales 44 recibieron tratamiento durante 24 meses o más.
 - Experiencia de los Ensayos Clínicos

– Las reacciones adversas serias más frecuentes fueron las infecciones serias. Donde se tratan las reacciones observadas en artritis reumatoide y artritis psoriásica).

– Artritis Reumatoide

– Las reacciones adversas más frecuentemente reportadas durante los primeros 3 meses en los ensayos clínicos controlados (que ocurrieron en $\geq 2\%$ los pacientes tratados con monoterapia con Xeljanz® o con politerapia con DMARDs) fueron dolor de cabeza, infecciones de las vías respiratorias superiores, nasofaringitis, hipertensión, náuseas y diarrea.

– La proporción de pacientes que interrumpieron el tratamiento debido a reacciones adversas durante los primeros tres meses de los estudios controlados con placebo o metotrexato, doble ciego fue del 3,8% de los pacientes que estaban tomando Xeljanz® y 3,2% de los pacientes que fueron tratados con placebo. Las reacciones adversas más frecuentes que llevaron a la interrupción de Xeljanz® fueron las infecciones. Las infecciones más frecuentes que conllevaron a la interrupción del tratamiento del tratamiento fueron herpes zóster y neumonía.

– Artritis Psoriásica

– En la artritis psoriásica, las reacciones adversas informadas con mayor frecuencia durante las primeras 12 semanas en los ensayos clínicos controlados con placebo (que ocurrieron en $\geq 2\%$ de los pacientes tratados con Xeljanz y al menos 1% más que la tasa observada en pacientes con placebo) fueron bronquitis, diarrea, dispepsia, fatiga, dolor de cabeza, nasofaringitis y faringitis.

– La proporción de pacientes que interrumpió el tratamiento debido a cualquier reacción adversa durante las primeras 12 semanas de los estudios doble ciego controlados con placebo fue de 3,2% para los pacientes tratados con Xeljanz® y 2,5% para los pacientes tratados con placebo. La infección más común como resultado de la interrupción de la terapia fue sinusitis.

– En general, el perfil de seguridad observado en pacientes con artritis psoriásica activa tratados con Xeljanz® fue coherente con el perfil de seguridad en pacientes con artritis reumatoide.

Las Reacciones Adversas (RAM) listadas en la siguiente tabla se presentan por Clase de Sistema de Órganos (SOC) y las categorías de frecuencia, se definen utilizando la siguiente convención: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ y $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ y $< 1/100$) o raros ($\geq 1/10.000$ y $< 1/1.000$). Dentro de cada grupo de frecuencia, los efectos adversos se presentan en orden descendente de seriedad.

Tabla 4: Reacciones Adversas para Xeljanz® Clase de Sistema de Órganos	Frecuente ≥1/100 a <1/10)	Poco frecuente ≥1/1.000 a <1/100)	Rara ≥1/10.000 a <1/1.000)
Infecciones infestaciones	Neumonía (1.1%), Gripe (2.1%), Herpes zóster (2,5%), Infección del tracto urinario (4.1%), Sinusitis (2.1%), Bronquitis (3.4%), Faringitis (2.0%) Nasofaringitis (9,2%)	Tuberculosis (0.1%) Diverticulitis (0.2%) Pielonefritis (0.2%), Celulitis (0.5%), Herpes simple (0.6%) Gastroenteritis viral (0.6%), Infección viral (0.7%)	Septicemia (0.07%) Tuberculosis del sistema nervioso central (0.04%) ^b , Meningitis criptocócica (0.04%) ^b , Urosepticemia (0.04%) ^b , Tuberculosis diseminada (0.03%), Fascitis necrotizante (0.04%) ^b , Bacteriemia (0.04%) ^b , Bacteriemia estafilocócica (0.04%) ^b , Neumonía por <i>Pneumocystis jiroveci</i> (0.01%) ^b , Neumonía neumocócica (0.04%) ^b Neumonía bacteriana Encefalitis (0.04%) ^b Infección micobacteriana atípica (0.04%) ^b , Infección por <i>Mycobacterium avium</i> complex

Tabla 4: Reacciones Adversas para Xeljanz® Clase de Sistema de Órganos	Frecuente ≥1/100 a <1/10)	Poco frecuente ≥1/1.000 a <1/100)	Rara ≥1/10.000 a <1/1.000)
			(0.04%) ^b , Infección por citomegalovirus (0.01%). Artritis bacteriana(0.04%) ^c
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incluidos quistes y pólipos)		Cánceres de piel no melanocítico (0.3%) ^d	
Trastornos sanguíneos y del sistema linfático	Anemia(1.8%)	Leucopenia(0.6%), Linfopenia (0.1%), Neutropenia(0.4%)	
Trastornos del sistema inmune		Hipersensibilidad al medicamento (0.9%) ^e	
Trastornos metabólicos y nutricionales	Hiperlipidemia (1.4%).	Dislipidemia(0.9%) Deshidratación (0.2%)	
Trastornos Psiquiátricos		Insomnio (0.9%)	
Trastornos del Sistema Nervioso	Dolor de Cabeza (5.8%)	Parestesia (0.7%)	
Trastornos Vasculares	Hipertensión (3.7%)		
Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino	Tos (2.5%)	Disnea (0.6%), Congestión de los senos (0.5%)	
Trastornos Gastrointestinales	Dolor abdominal (1.7%), Vómito (1.6%), Diarrea (4.0%), Náuseas (3.6%), Gastritis (1.3%), Dispepsia (2.2%)		
Trastornos Hepatobiliares		Esteatosis hepática (0.4%)	

Tabla 4: Reacciones Adversas para Xeljanz® Clase de Sistema de Órganos	Frecuente ≥1/100 a <1/10)	Poco frecuente ≥1/1.000 a <1/100)	Rara ≥1/10.000 a <1/1.000)
Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo	Erupción(1.5%)	Eritema (0.3%), Prurito (0.7%)	
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo	Artralgia (3.1%)	Dolor musculoesquelético (0.8%), Inflamación de las articulaciones (0.4%). Tendinitis (0.3%),	
Trastornos generales y condiciones en el sitio de administración	Pirexia(1.2%), Edema periférico (1.8%), Fatiga (1.4%).		
Investigaciones	Aumento de gamma-glutamilttransferasa (1.6%), Aumento del colesterol sanguíneo (1.3%), Aumento de peso (2.0%), Aumento de creatinina fosfoquinasa sanguínea (4.8%).	Aumento de enzimas hepáticas (0.6%), Aumento de transaminasas (0.3%), Alteración de las pruebas de la función hepática(0.2%),In cremento creatinina sérica (0.6%) Aumento de las lipoproteínas de baja densidad (0.9%) ^c	
Lesión, intoxicación y complicaciones del procedimiento		Esguince de ligamento(0.7%) ^b Esguince muscular (0.6%)	

^a Las frecuencias están en basadas en datos agrupados de ensayos clínicos aleatorizados fase 3.

^b Las reacciones adversas al medicamento solamente han sido reportadas en los estudios de abiertos de extensión a largo plazo; sin embargo la frecuencia de estas reacciones adversas en los ensayos clínicos aleatorizados fase 3 fueron estimadas.

^c La frecuencia de la artritis bacterial es determinada por medio de frecuencias combinadas para términos preferidos de artritis bacterial y artritis infecciosa.

^d Los cánceres de piel no melanocíticos (CPNM) se identificaron como RAM en 2013; CPNM no es un término preferido; la frecuencia es determinada combinando las frecuencias para los términos preferidos del cáncer de células basales y cáncer de células escamosas de la piel.

^e Datos de reportes espontáneos (eventos como Angioedema y urticaria han sido observados). Algunos eventos han sido observados también en ensayos clínicos.

Infecciones Generales

Artritis Psoriásica

En los estudios de Fase 3 controlados de hasta 6 y 12 meses de duración, la frecuencia de infecciones en los grupos con Xeljanz® 5 mg dos veces al día (238 pacientes) y Xeljanz® 10 mg dos veces al día (236 pacientes) fue de 37,8% y 44,5%, respectivamente. La frecuencia de infecciones en el período controlado con placebo de 3 meses fue de 23,5% para el grupo con Xeljanz® 5 mg dos veces al día (238 pacientes), 28,8% para el grupo con Xeljanz® 10 mg dos veces al día (236 pacientes) y 15,7% para el grupo con placebo (236 pacientes).

Las infecciones informadas con mayor frecuencia en el período controlado con placebo de 3 meses fueron nasofaringitis (5,9% y 5,5% en los grupos de dosis de 5 mg dos veces al día y 10 mg dos veces al día, respectivamente) e infecciones de las vías respiratorias superiores (5,0% y 4,7% en los grupos de dosis de 5 mg dos veces al día y 10 mg dos veces al día, respectivamente).

A partir de mayo de 2016, la tasa general de infecciones con Xeljanz® en la población de seguridad a largo plazo para dosis combinadas fue de 63,5 pacientes con eventos por 100 pacientes-año.

Infecciones Graves

Artritis Reumatoide

De los 4271 pacientes que participaron en los Estudios I a VI, un total de 608 pacientes con artritis reumatoide tenían 65 años de edad o más, incluidos 85 pacientes de 75 o más años. La frecuencia de la infección sería entre los pacientes tratados con Xeljanz® de 65 o más años de edad fue mayor que la de los menores de 65 años. Como existe una mayor incidencia de infecciones en la población de ancianos en general, deberá tenerse precaución cuando se trate a esta población.

Artritis Psoriásica

En los estudios en Fase 3 de 6 y 12 meses, la tasa de infecciones serias en el grupo con Xeljanz® 5 mg dos veces al día fue de 1,30 pacientes con eventos por cada 100 pacientes-año. En el grupo con Xeljanz® 10 mg dos veces al día, la tasa fue de 2,0 pacientes con eventos por cada 100 pacientes-año.

En la población de seguridad a largo plazo, la tasa general de infecciones serias fue de 1,4 pacientes con eventos por cada 100 pacientes-año para pacientes tratados con Xeljanz®. La infección sería más común informada con Xeljanz® fue la neumonía.

Reactivación viral

En los estudios clínicos de Xeljanz®, los pacientes japoneses y coreanos parecen tener una mayor tasa de herpes zoster que aquella observada en otras poblaciones.

Experiencia clínica en pacientes con artritis reumatoide, sin tratamiento previo con metotrexato.

El estudio VI fue un ensayo clínico controlado en pacientes con AR sin tratamiento previo con Metotrexato. La experiencia sobre la seguridad en estos pacientes fue coherente con los estudios I-V.

Pruebas de Laboratorio

En los ensayos clínicos en artritis psoriásica, los cambios en los linfocitos, neutrófilos y lípidos observados con el tratamiento con Xeljanz® fueron similares a los cambios observados en los ensayos clínicos en artritis reumatoide.

En los ensayos clínicos en artritis psoriásica, los cambios en las pruebas de enzimas hepáticas observados con el tratamiento con Xeljanz® fueron similares a los cambios observados en los ensayos clínicos en artritis reumatoide donde los pacientes recibieron DMARD de base.

Artritis Reumatoide

Linfocitos

En los estudios clínicos controlados, las disminuciones confirmadas en el recuento de linfocitos por debajo de 500 células/mm³ ocurrieron en el 0,23% de los pacientes que recibían las dosis de 5 mg dos veces al día y 10 mg dos veces al día combinadas.

En la población de seguridad a largo plazo, las disminuciones confirmadas en los recuentos de linfocitos por debajo de 500 células/mm³ ocurrieron en el 1,3% de

los pacientes para las dosis de 5 mg dos veces al día y 10 mg dos veces al día combinadas.

Los recuentos de linfocitos confirmados de <500 células/mm³ estuvieron asociados a una mayor incidencia de infecciones tratadas y serias (ver Sección 4.4).

Neutrófilos

En los estudios clínicos controlados se confirmó la ocurrencia de disminución del RAN por debajo de 1000 células/mm³ en 0,08% de los pacientes para las dosis de Xeljanz® de 5 mg dos veces al día y 10 mg dos veces al día combinadas. No existió ninguna disminución confirmada en el RAN por debajo de 500 células/mm³ en ninguno de los grupos de tratamiento. No existió ninguna relación clara entre neutropenia y la aparición de infecciones serias.

En la población de seguridad a largo plazo, el patrón y la incidencia de las disminuciones confirmadas del RAN siguió siendo coherente con la observada en los estudios clínicos controlados.

Pruebas de Enzimas Hepáticas

Se observaron con poca frecuencia aumentos de las enzimas hepáticas de >3 veces el límite superior de normalidad (3 veces LSN). En los pacientes que experimentan elevación de las enzimas hepáticas, la modificación del régimen de tratamiento, como por ejemplo la reducción de la dosis de los DMARDs concomitantes, la interrupción de Xeljanz®, o la reducción de la dosis de Xeljanz®, produjo una disminución o normalización de las enzimas hepáticas.

En la parte controlada del estudio de monoterapia de Fase 3 (0 a 3 meses), (Estudio I, vea la Sección 5.1) se observaron elevaciones de la ALT >3 veces en el LSN se observaron en 1,65%, 0,41%, y 0% de los pacientes que recibían placebo, Xeljanz® 5 mg y 10 mg dos veces al día, respectivamente. En este estudio, las elevaciones de la ALT >3 veces el LSN en el 1,65%, 0,41% y 0% de los pacientes que estaban recibiendo placebo, Xeljanz® 5 mg y 10 mg dos veces al día, respectivamente.

En el estudio de monoterapia de Fase 3 (0 a 24 meses) (Estudio VI, vea la Sección 5.1), se observaron aumentos de la ALT $>3x$ LMN en el 7,1%, 3,0% y 3,0% de los pacientes que recibían metotrexato, Xeljanz® 5 mg y 10 mg dos veces al día, respectivamente. En este estudio, se observaron aumentos de la ALT $>3x$

LMN en el 3,3%, 1,6% y 1,5% de los pacientes que recibían metotrexato, Xeljanz® 5 mg y 10 mg dos veces al día, respectivamente.

En la parte controlada de los estudios de fase 3 con DMARDs concomitantes (0 a 3 meses) (Estudios II-V, vea la Sección 5.1), se observaron elevaciones de la ALT >3 veces el LSN en el 0,9%, 1,24% y 1,14% de los pacientes que recibían placebo, Xeljanz® 5 mg y 10 mg dos veces al día, respectivamente. En estos estudios, se observaron elevaciones de la AST >3 veces el LSN en el 0,72%, 0,5% y 0,31% pacientes que estaban recibiendo placebo, Xeljanz® 5 mg y 10 mg dos veces al día, respectivamente.

Lípidos

Las elevaciones de los parámetros de los lípidos (colesterol total, colesterol LDL, colesterol HDL, triglicéridos) fueron evaluadas primero un mes después del inicio del tratamiento con Xeljanz® en los ensayos clínicos controlados doble ciego. Se observaron aumentos en este punto del tiempo y permanecieron estables de ahí en adelante.

Artritis Reumatoide

Los cambios en los parámetros de los lípidos desde el inicio hasta el final del estudio (6 a 24 meses) en los estudios clínicos controlados se resumen a continuación:

Tanto para artritis reumatoide como para psoriásica, los cocientes medios de Colesterol LDL/ Colesterol HDL y los cocientes entre apolipoproteína B (ApoB)/ApoA1 esencialmente no cambiaron en los pacientes tratados con Xeljanz®.

En la población de seguridad a largo plazo, las elevaciones en los parámetros de los lípidos permanecieron coherentes con las observadas en los estudios clínicos controlados.

Nuevas interacciones:

Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción
Interacciones que afectan la utilización de Xeljanz® / Xeljanz® XR.

Debido a que tofacitinib se metaboliza con el CYP3A4, es probable la interacción con medicamentos que inhiben o inducen el CYP3A4. La exposición a tofacitinib aumenta cuando se coadministra con inhibidores potentes del citocromo P450 (CYP) 3A4 (por ejemplo, ketoconazol) o cuando la administración de uno o más medicamentos concomitantes produce tanto inhibición moderada de CYP como inhibición potente de CYP2C19 (por ejemplo, fluconazol).

La exposición a tofacitinib se disminuye cuando se coadministra con inductores potentes de CYP3A4 (por ejemplo rifampicina). Es improbable que los inhibidores de CYP2C19 por si solos o la glucoproteína-P alteren significativamente la farmacocinética de tofacitinib.

La administración concomitante con metotrexato (15 mg a 25 mg de MTX una vez a la semana) no afectó la farmacocinética de tofacitinib. La coadministración de ketoconazol, un inhibidor fuerte de CYP3A4, con una única dosis de tofacitinib aumentó el ABC y Cmax en un 103% y un 16%, respectivamente. La coadministración de fluconazol, un inhibidor moderado de CYP3A4 y fuerte inhibidor de CYP2C19, aumentó el ABC y Cmax de tofacitinib en un 79% y un 27%, respectivamente. La coadministración de tacrolimus (Tac), un inhibidor leve de CYP3A4, aumentó el ABC de tofacitinib en un 21% y disminuyó la Cmax de tofacitinib en un 9%. La coadministración de ciclosporina (CsA), un inhibidor moderado de CYP3A4, aumentó el ABC de tofacitinib en un 73% y disminuyó la Cmax de tofacitinib en 17%. La administración combinada de dosis múltiples de tofacitinib con estos inmunosupresores potentes no se ha estudiado en pacientes con artritis reumatoide. La coadministración de rifampicina, un inductor fuerte de CYP3A4, disminuyó el ABC y Cmax de tofacitinib en un 84% y un 74%, respectivamente (ver Sección 4.2).

Potencial de XELJANZ® para influir en la farmacocinética de otros medicamentos

Los estudios in vitro indican que tofacitinib no inhibe o induce significativamente la actividad de los principales CYP humanos que metabolizan medicamentos (CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, y CYP3A4) a concentraciones que superan 80 veces la Cmax total en el estado estable de una dosis de 5 mg de dos veces al día. Estos resultados in vitro fueron confirmados mediante un estudio humano de interacción de medicamentos que no mostró cambios en la farmacocinética de midazolam, un sustrato altamente sensible de CYP3A4, cuando se coadministraba con tofacitinib.

Los estudios in vitro indican que tofacitinib no inhibe significativamente la actividad de los principales 5'-difosfo-glucuronosiltransferasas uridina metabolizadoras de fármacos humanos (UGTs), [UGT1A1, UGT1A4, UGT1A6, UGT1A9 y UGT2B7] a concentraciones superiores a 250 veces del estado total estacionario y libre de Cmax de una dosis de 5 mg dos veces al día en pacientes con artritis reumatoidea.

Los datos in vitro indican que también es baja la capacidad que posee el tofacitinib para inhibir a transportadores como la glucoproteína P, polipéptido transportador

de aniones orgánicos, y los transportadores orgánicos aniónicos y catiónicos en concentraciones terapéuticas.

La coadministración de tofacitinib no tuvo ningún efecto sobre la farmacocinética de los anticonceptivos orales, levonorgestrel y etinilestradiol, en mujeres voluntarias sanas.

La coadministración de tofacitinib con metotrexato en dosis de 15 mg a 25 mg una vez a la semana disminuyó el ABC y la Cmax de metotrexato en un 10% y un 13% respectivamente. El grado de disminución en la exposición a metotrexato no justifica modificaciones individualizadas a las dosis de metotrexato.

La coadministración de tofacitinib no tuvo efectos en la farmacocinética de metformina, lo que indica que tofacitinib no interfiere con el transportador catiónico orgánico (OCT2) en voluntarios sanos.

En los pacientes reumáticos, la depuración oral de tofacitinib no varió con el tiempo, lo que indica que tofacitinib no normaliza la actividad de las enzimas CYP en los pacientes con AR. Por lo tanto, no se espera que la coadministración con tofacitinib produzca aumentos clínicamente relevantes en el metabolismo de los sustratos de CYP en los pacientes con AR y en pacientes con psoriasis.

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

- El interesado debe allegar información actualizada del estudio NCT01976364.
- En posología para AR indican 10 mg dos veces al día. Esa dosis se usó en los estudios presentados pero con una mayor toxicidad; por lo tanto, se solicita al interesado justificar dicho esquema de dosificación.
- En cuanto a los pacientes con neutropenia entre 500-1000 la recomendación es suspender el medicamento, por lo tanto la propuesta de disminuir la dosis este rango debe ser justificada.
- El interesado debe explicar la contradicción entre la posología para pacientes con falla renal moderada y la nota de advertencias para esa misma población.

- Conservar el texto previo en lo relacionado a la vacunación, dado que utiliza la expresión “respuesta antibiotica” cuando debe decir “respuesta humoral”.

La Sala aclara que en cuanto a la solicitud de Nueva Formulación, la misma debe ser solicitada al Grupo de Registros Sanitarios.

3.1.2.4 FLUIMUCIL ® 600mg.

Expediente : 19939035 / 19988136 / 40609 / 33777 / 20037079 / 19904497
Radicado : 20181119457
Fecha : 15/06/2018
Interesado : Zambon Colombia S.A.

Composición:

Cada sobre con 1.5g de granulado contiene 600mg de N-Acetilcisteína

Cada tableta efervescente contiene 600mg de N-Acetilcisteina

Cada sobre x 5g contiene 100mg de N-Acetilcisteina

Cada sobre x 3 g contiene 200mg de N -Acetilcisteina

Cada 100 ml contiene 4 g de N-Acetilcisteina

Cada 100 ml contiene 2 g de N-Acetilcisteina

Forma farmacéutica: Gránulos, tableta efervescente

Indicaciones:

- Mucolítico
- La n-acetilcisteina está indicada junto con un esquema de hidratación a altas dosis como medida nefroprotectora, en pacientes que requieran el uso de medios de contraste intravenosa y se encuentra en riesgo de desarrollar nefropatía.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al medicamento, adminístrese con precaución a pacientes ancianos con insuficiencia respiratoria severa y a pacientes asmáticos. Los pacientes con fenilcetoúrea no deben consumir este producto ya que contiene apártame, que se metaboliza en fenilalanina

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

Nuevas indicaciones:

Tabletas y Granulado:

- Mucolítico
- La N-acetilcisteína está indicada junto con un esquema de hidratación a altas dosis como medida nefroprotectora, en pacientes que requieran el uso de medios de contraste intravenosa y se encuentra en riesgo de desarrollar nefropatía.
- Indicado en el manejo farmacológico de la ansiedad y los síntomas de abstinencia en pacientes con trastorno por uso de sustancias psicoactivas.
- Coadyuvante en el manejo de intoxicación por metales pesados (mercurio, plomo y arsénico)

Jarabes:

- Mucolítico
- Indicado en el manejo farmacológico de la ansiedad y los síntomas de abstinencia en pacientes con trastorno por uso de sustancias psicoactivas.
- Coadyuvante en el manejo de intoxicación por metales pesados (mercurio, plomo y arsénico)

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora la Sala considera que la información allegada es insuficiente puesto que los estudios clínicos presentados tienen deficiencias metodológicas, baja casuística, sin comparadores, a corto plazo y los desenlaces utilizados no permiten medir adecuadamente su beneficio en el síndrome de abstinencia. Teniendo en cuenta lo anterior, se debe allegar información clínica adicional que justifique la indicación solicitada.

En cuanto a la indicación en el manejo de intoxicación por metales pesados el interesado debe allegar estudios clínicos que la soporten, ya que no se allega información clínica.

Adicionalmente, teniendo en cuenta la importancia en salud pública para el tratamiento adecuado y oportuno de las intoxicaciones por acetaminofén y que dicha indicación ya esta aceptada para este principio activo la Sala solicita al interesado incluya dentro de las indicaciones tratamiento de intoxicación por acetaminofén.

3.1.2.5 EPIDUO® FORTE

Expediente : 20094014
Radicado : 20181100306
Fecha : 22/05/2018

Interesado : Galderma de Colombia S.A.

Composición: Cada 100g de Gel 0.3g de Adapaleno + 2.5g de Peróxido de Benzoilo

Forma farmacéutica: Gel tópico

Indicaciones: Indicado para el tratamiento cutáneo del acné vulgaris moderado a grave, cuando se presentan comedones, pápulas y pústulas.

Contraindicaciones: No aplique epiduo forte gel sobre la piel dañada o eczematosa. Se debe esperar la recuperación de la piel antes de empezar el uso de epiduo forte gel. Evite el contacto con los ojos, la boca, fosas nasales o membranas mucosas. En caso de contacto con los ojos, lavar inmediatamente con agua templada. Se debe evitar la exposición excesiva a la luz solar y a las lámparas ultravioleta. Evite aplicar el producto sobre el cabello y sobre fibras textiles teñidas debido al riesgo de decoloración. Lávese las manos cuidadosamente después de aplicar el producto. Si se produce una reacción de alergia, o irritación grave de la piel, interrumpir el uso y consultar su médico. Epiduo forte no deberá utilizarse durante el embarazo.

Si usted descubre que está embarazada durante el tratamiento con epiduo forte, el tratamiento debería interrumpirse y usted deberá informar esto a su médico. Epiduo forte puede utilizarse durante la lactancia, pero no se debe aplicar en el pecho para evitar el riesgo de contacto con el bebé. Consulte a su médico o farmacéutico antes de utilizar cualquier medicamento.

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

- Modificación de posología
- Modificación de indicaciones
- Modificación de contraindicaciones, precauciones y advertencias.
- Modificación de reacciones adversas
- Modificación de interacciones
- Inserto versión P53533
- Información para prescribir versión P53533

Nueva dosificación:

Posología

Epiduo Forte debe aplicarse una vez al día por la noche, en la totalidad de las áreas del rostro y/o del tronco afectadas por el acné, sobre una piel limpia y seca.

Población pediátrica

La seguridad y eficacia de Epiduo Forte no ha sido evaluado en niños menores de 12 años de edad.

Población anciana

La seguridad y eficacia de Epiduo Forte no han sido evaluadas en pacientes ancianos de 65 años y mayores.

Insuficiencia renal y hepática

Epiduo Forte no se ha estudiado en pacientes que padecen insuficiencia renal o hepática.

Modo de administración

Uso por vía cutánea solamente.

Se debe aplicar una capa delgada de gel con la punta de los dedos, evitando el contacto con los ojos, boca, labios, fosas nasales o membranas mucosas.

Los pacientes deben lavarse las manos tras cada aplicación del medicamento.

Se pueden emplear productos cosméticos una vez que el medicamento se haya secado en la piel.

Si se produjera irritación, se debería aconsejar a los pacientes el uso de cremas hidratantes no comedogénicas. Discontinuar el tratamiento si se experimenta una respuesta inflamatoria local severa. Reiniciar el tratamiento cuando la reacción haya disminuido, aplicando la preparación con menor frecuencia (por ejemplo, día por medio).

El médico será el que determine la duración del tratamiento en cada caso individual, basándose en el estado clínico global del paciente, incluido el riesgo de formación de cicatrices y la respuesta clínica al tratamiento. La mejoría temprana de los síntomas aparece tras 1 a 4 semanas de tratamiento. Dado que el riesgo de formación de cicatrices permanentes secundario a las lesiones del acné es mayor en los pacientes con acné grave, está justificado aumentar el grado de vigilancia clínica de estos pacientes para garantizar una respuesta terapéutica suficiente al tratamiento con Epiduo Forte.

Nueva indicación:

Epiduo Forte está indicado en el tratamiento cutáneo de las formas moderadas o graves del acné vulgar, como el acné inflamatorio y en la prevención y reducción de cicatrices del acné.

Nuevas contraindicaciones, precauciones y advertencias:

Contraindicaciones:

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

Advertencias y precauciones especiales de empleo

Epiduo Forte no debe aplicarse sobre piel dañada, ya sea piel lastimada (con cortes o abrasiones) o sobre la piel eccematosa o con quemadura solar.

Epiduo Forte no debe entrar en contacto con los ojos, los labios, la boca, fosas nasales o membranas mucosas. Si el producto entra en el ojo, enjuagar inmediatamente con agua templada.

Este producto contiene propilenglicol (E1520) el cual puede ocasionar irritación de la piel.

Si se produce una reacción que sugiera sensibilidad a cualquiera de los componentes de la fórmula, el uso de Epiduo Forte debe interrumpirse.

La exposición excesiva a la luz solar o a la radiación UV (lámparas solares) debería evitarse.

Epiduo Forte no debe entrar en contacto con ningún material coloreado incluyendo el cabello o géneros teñidos ya que puede producir decoloración o blanqueamiento.

Nuevas reacciones adversas:**Resumen del perfil de seguridad**

Entre las reacciones adversas características observadas con un tratamiento de Epiduo Forte se cuentan reacciones leves a moderadas en el sitio de aplicación, tales como irritación de la piel que incluye exfoliación de la piel, piel seca, eritema y quemadura (1)/ardor. Estas reacciones suelen ocurrir en una etapa temprana de tratamiento y su intensidad disminuye con el tiempo.

Tabla de reacciones adversas

Las reacciones adversas están clasificadas por Sistema de clase de Órganos y por frecuencia de la siguiente manera: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes $\geq 1/1000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10\ 000$ a $< 1/1000$), muy raras ($< 1/10.000$), de frecuencia no conocida (no pueden calcularse a partir de los datos disponibles) y fueron notificadas con el uso de Epiduo Forte en un estudio clínico controlado con vehículo en fase III (ver la tabla 3).

Tabla 3 Resumen de reacciones adversas

Sistema de Clase de Órganos (SOC)	Frecuencia	Reacción adversa
-----------------------------------	------------	------------------

Sistema de Clase de Órganos (SOC)	Frecuencia	Reacción adversa
Trastornos oculares	Poco frecuentes	Eritema del párpado
Trastornos del sistema nervioso	Poco frecuentes	Parestesias (hormigueo en el sitio de aplicación)
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Frecuentes	Irritación de la piel, eczema, sensación de ardor en piel, dermatitis atópica
	Poco frecuentes	Prurito, erupción, piel seca

Además de las anteriores, se han notificado otras reacciones con Epiduo gel (adapaleno al 0,1 %/peróxido de benzoilo al 2,5 %), la combinación fija previamente aprobada de adapaleno y peróxido de benzoilo:

- Ensayos clínicos:

Otras reacciones adversas notificadas en los ensayos clínicos con Epiduo gel son la dermatitis de contacto irritativa (frecuente) y la quemadura solar (poco frecuente).

- Datos de farmacovigilancia:

Los eventos adversos reportados después de la aprobación de Epiduo a nivel internacional han sido los siguientes:

Trastornos oculares: edema palpebral.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos: sensación de opresión en la garganta, disnea

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: dolor en la piel, dermatitis alérgica de contacto, hinchazón de cara, ampolla (vesículas), cambio de color de la piel, reacción anafiláctica.

La mayoría de los casos de quemaduras en sitios de aplicación fueron quemaduras superficiales, mientras que en pocos casos se han reportado quemaduras de segundo grado o quemaduras graves.

Las reacciones anafilácticas incluyen erupciones cutáneas generalizadas o reacciones cutáneas asociadas con trastornos respiratorios representados principalmente por edemas, sensación de opresión en la garganta, disnea y urticaria.

Tales eventos han sido incluidos debido a su gravedad, a su relación causal con Epiduo o a su frecuencia de notificación. Los eventos adversos posteriores a la comercialización se han notificado de manera espontánea a partir de una población de tamaño desconocido, por lo que no pueden realizarse estimaciones sobre su frecuencia.

Nuevas interacciones:

Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

No se han llevado a cabo estudios de interacciones con Epiduo Forte.

Basándose en la experiencia previa con adapaleno y peróxido de benzoílo, no se conocen interacciones con otros medicamentos que puedan utilizarse por vía cutánea y conjuntamente con Epiduo Forte. Sin embargo, no deben utilizarse de forma simultánea otros retinoides, peróxido de benzoílo o fármacos que tienen un mecanismo de acción similar. Se debe tener precaución si se utilizan cosméticos con efectos descamativos, irritantes o reseccantes, ya que éstos pueden producir irritación adicional con Epiduo Forte.

La absorción de adapaleno a través de la piel humana es baja y por lo tanto, la interacción con otros medicamentos sistémicos es poco probable.

La penetración percutánea del peróxido de benzoílo en la piel es baja y la sustancia se metaboliza completamente en ácido benzoico, que se elimina rápidamente. Por lo tanto, es poco probable que ocurran interacciones potenciales de peróxido de benzoílo con medicamentos sistémicos.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el estudio allegado tiene alto riesgo de sesgo del observador para el desenlace de reducción del número de cicatrices dado que la mejoría del proceso inflamatorio en la hemicara que recibió el tratamiento puede romper el ciego afectando la objetividad de la evaluación del desenlace, por lo que el interesado debe allegar justificación al respecto.

3.1.2.6 PROZAC® 20 mg CÁPSULAS

Expediente : 29593
Radicado : 2017132008 / 20181086810
Fecha : 03/05/2018
Interesado : Eli Lilly Interamerica Inc

Composición: Cada capsula dura contiene 20mg de Fluoxetina

Forma farmacéutica: Capsula dura

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

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

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta la Auto No. 2018001185 emitido mediante Acta No. 04 de 2017, numeral 3.1.2.2 con el fin de continuar con el proceso de aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- Modificación de dosificación.
- Modificación de indicaciones.
- Modificación de contraindicaciones, precauciones y advertencias.
- Inserto versión CDS26NOV2015 PTC v2.0 (17Apr18)
- Información para prescribir versión CDS26NOV2015 PTC v2.0 (17Apr18)

Nueva dosificación:

Adultos

Episodios depresivos mayores

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

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

Trastorno obsesivo-compulsivo

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

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

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

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

Bulimia nerviosa

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

Todas las indicaciones

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

Pacientes de edad avanzada

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

Disfunción hepática

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

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

Forma de administración

Para administración oral.

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

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

Nueva indicación:

Adultos:

Episodio depresivo mayor.

Trastorno obsesivo-compulsivo.

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

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

Nuevas contraindicaciones, precauciones y advertencias:

Contraindicaciones:

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

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

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

No utilizar en menores de 18 años.

Fluoxetina está contraindicado en embarazo y lactancia.

Advertencias y precauciones especiales de uso

Población pediátrica - Niños y adolescentes menores de 18 años

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

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

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

Suicidio/pensamientos suicidas o empeoramiento clínico

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

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

Se sabe que los pacientes con antecedentes de acontecimientos relacionados con el suicidio y aquéllos que presenten un grado significativo de ideación suicida antes de iniciar el tratamiento tienen un mayor riesgo de pensamientos o intentos suicidas, con lo cual debe hacerse un cuidadoso seguimiento durante el

tratamiento. Un meta-análisis de ensayos clínicos controlados con placebo de medicamentos antidepresivos en pacientes adultos con trastornos psiquiátricos mostró un riesgo incrementado en el comportamiento suicida con antidepresivos comparado con placebo en pacientes menores de 25 años.

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

Efectos cardiovasculares

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

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

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

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

Inhibidores de la monoaminoxidasa (por ejemplo, iproniazida)

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

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

estado mental que incluyen confusión, irritabilidad y agitación extrema que puede evolucionar hasta delirium o coma.

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

Síndrome serotoninérgico o acontecimientos del tipo síndrome neuroléptico maligno

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

Manía

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

Hemorragia

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

Convulsiones

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

Terapia electroconvulsiva (TEC)

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

Tamoxifeno

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

Acatisia/Inquietud psicomotora

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

Diabetes

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

Función hepática/renal

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

Erupción cutánea y reacciones alérgicas

Se han comunicado casos de erupción cutánea, reacciones anafilactoides y reacciones sistémicas progresivas, en ocasiones graves (afectando a la piel, los riñones, el hígado, o los pulmones). Se debe interrumpir el tratamiento con fluoxetina cuando aparezca una erupción cutánea u otra reacción alérgica para las cuales no se pueda encontrar otra etiología.

Pérdida de peso

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

Síntomas de retirada tras la interrupción del tratamiento con ISRS

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

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

Midriasis

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

Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

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

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

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

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

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

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

Lactancia

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

Fertilidad

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

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

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

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

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

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, y dado que el interesado presenta respuesta satisfactoria al concepto del Acta No. 04 de 2017 SEMNNIMB, numeral 3.1.2.2., la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda aprobar los siguientes puntos para el producto de la referencia así:

- **Modificación de dosificación.**
- **Modificación de indicaciones.**
- **Modificación de contraindicaciones, precauciones y advertencias.**
- **Inserto versión CDS26NOV2015 PTC v2.0 (17Apr18)**
- **Información para prescribir versión CDS26NOV2015 PTC v2.0 (17Apr18)**

Nueva dosificación:

Adultos

Episodios depresivos mayores

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

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

Trastorno obsesivo-compulsivo

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

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

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

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

Bulimia nerviosa

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

Todas las indicaciones

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

Pacientes de edad avanzada

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

Disfunción hepática

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

Síntomas de retirada al interrumpir el tratamiento con Prozac®: Se debe evitar la interrupción abrupta del tratamiento. Cuando se interrumpa el tratamiento con Prozac® la dosis debe ser reducida gradualmente durante un periodo de cómo mínimo de una a dos semanas con el fin de reducir el

riesgo de aparición de síntomas de retirada. Si tras reducir la dosis o la interrupción del tratamiento aparecieran síntomas intolerables, deberá considerarse el reanudar la dosis prescrita anteriormente. Posteriormente el médico podrá continuar disminuyendo la dosis, pero más gradualmente.

Forma de administración

Para administración oral.

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

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

Nueva indicación:

Adultos:

Episodio depresivo mayor.

Trastorno obsesivo-compulsivo.

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

Nuevas contraindicaciones, precauciones y advertencias:

Contraindicaciones:

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

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

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

No utilizar en menores de 18 años.

Fluoxetina está contraindicado en embarazo y lactancia.

Advertencias y precauciones especiales de uso

Población pediátrica - Niños y adolescentes menores de 18 años

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

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

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

Suicidio/pensamientos suicidas o empeoramiento clínico

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

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

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

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

Efectos cardiovasculares

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

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

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

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

Inhibidores de la monoaminoxidasa (por ejemplo, iproniazida)

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

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

confusión, irritabilidad y agitación extrema que puede evolucionar hasta delirium o coma.

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

Síndrome serotoninérgico o acontecimientos del tipo síndrome neuroléptico maligno

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

Manía

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

Hemorragia

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

Convulsiones

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

Terapia electroconvulsiva (TEC)

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

Tamoxifeno

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

Acatisia/Inquietud psicomotora

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

Diabetes

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

Función hepática/renal

Fluoxetina es metabolizada en gran parte por el hígado y excretada por los riñones. Se recomienda una dosis más baja p. ej. dosis a días alternos en pacientes con disfunción hepática significativa. Cuando se administró fluoxetina 20 mg/día durante 2 meses, aquellos pacientes con insuficiencia renal grave (tasa de filtración glomerular < 10 mL/min) que necesitaban

diálisis no mostraron diferencias en los niveles plasmáticos de fluoxetina o norfluoxetina comparados con pacientes control con una función renal normal.

Erupción cutánea y reacciones alérgicas

Se han comunicado casos de erupción cutánea, reacciones anafilactoides y reacciones sistémicas progresivas, en ocasiones graves (afectando a la piel, los riñones, el hígado, o los pulmones). Se debe interrumpir el tratamiento con fluoxetina cuando aparezca una erupción cutánea u otra reacción alérgica para las cuales no se pueda encontrar otra etiología.

Pérdida de peso

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

Síntomas de retirada tras la interrupción del tratamiento con ISRS

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

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

Midriasis

Se han descrito casos de midriasis en asociación con fluoxetina, por lo que se debe tener especial cuidado cuando se prescriba fluoxetina a pacientes

con presión intraocular elevada, o a pacientes con riesgo de glaucoma agudo de ángulo estrecho.

Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

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

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

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

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

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

Lactancia

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

Fertilidad

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

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

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

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

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

3.1.2.7 CELLCEPT CÁPSULAS 250 mg CELLCEPT TABLETAS LACADAS 500 mg

Expediente : 204751 / 216049

Radicado : 2017127290 / 20181111957 / 2017127294 / 20181111953

Fecha : 05/09/2017

Interesado : Productos Roche S.A

Composición:

Cada cápsula dura contiene 250mg de micofenolato de mofetilo

Cada tableta contiene 500mg de Micofenolato de Mofetilo

Forma farmacéutica: Capsula dura, Tableta

Indicaciones: Para la profilaxis del rechazo de órganos y para el tratamiento del rechazo de órganos resistente en pacientes sometidos al trasplante renal, durante la fase aguda, debe utilizarse concomitantemente con ciclosporinas y corticosteroides. Profilaxis del rechazo agudo en pacientes sometidos al trasplante cardíaco y aumento de la supervivencia del injerto y del paciente. Prevención del rechazo agudo del injerto en pacientes sometidos a alotrasplante hepático.

Contraindicaciones:

Se han descrito reacciones alérgicas a cellcept. Por consiguiente, este medicamento está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad al mmf o al ácido micofenólico (mpa).

Cellcept está contraindicado durante el embarazo debido a su capacidad mutagénica y teratogénica.

Cellcept está contraindicado en mujeres con posibilidad de quedar embarazadas que no usen métodos anticonceptivos sumamente eficaces.

Cellcept está contraindicado en mujeres que estén amamantando a sus hijos.

Advertencias y precauciones:

Generales:

Neoplasias:

Como ocurre con todos los tratamientos inmunodepresores politerápicos, los pacientes que reciben cellcept como parte de un régimen inmunodepresor corren mayor riesgo de padecer linfomas y otras neoplasias malignas, en especial cutáneas. Este riesgo parece estar relacionado con la intensidad y la duración de la inmunodepresión más que con el uso de un fármaco determinado.

Al igual que en todos los pacientes con riesgo elevado de presentar un cáncer cutáneo, se limitará la exposición a la luz solar y a los rayos uv utilizando prendas de vestir protectoras y un filtro solar con un factor de protección elevado.

Infecciones:

Una inmunodepresión excesiva puede elevar también la vulnerabilidad a las infecciones, incluidas las infecciones oportunistas, las infecciones mortales y la septicemia. También es posible la reactivación de una virosis latente, por ejemplo una reactivación de la hepatitis b o la hepatitis c, o de infecciones causadas por poliomavirus. Se han descrito casos de hepatitis debidos a una reactivación de la hepatitis b o la hepatitis c en pacientes portadores tratados con inmunodepresores. Se han referido casos de leucoencefalopatía multifocal progresiva (lemp) asociada al virus jc, en ocasiones mortales, en pacientes tratados con cellcept. Los casos notificados presentaban generalmente factores de riesgo de lemp, incluidos los tratamientos inmunodepresores y la afectación de la función inmunitaria. Los médicos que traten a pacientes inmunodeprimidos han de considerar la posibilidad de una lemp en el diagnóstico diferencial de aquellos que refieran síntomas nerviosos; se debe considerar que está clínicamente indicada la consulta con el neurólogo.

Durante la administración de cellcept tras un trasplante renal se ha observado nefropatía asociada al virus bk. Esta infección puede tener consecuencias graves,

a veces incluso la pérdida del injerto renal. La vigilancia de los pacientes puede ayudar a detectar a aquellos con riesgo de sufrir una nefropatía asociada al virus bk. Se considerará la posibilidad de reducir la inmunodepresión en los pacientes con indicios de nefropatía asociada al virus bk.

Se han reportado casos de hipogammaglobulinemia asociada con infecciones recurrentes en pacientes que reciben micofenolato (mofetilo o sódico) en combinación con otros inmunosupresores. En algunos de los casos notificados, la sustitución del micofenolato (mofetilo o sódico) por otro inmunosupresor, dio lugar a la normalización de los niveles de igg en suero. En caso de hipogammaglobulinemia sostenida clínicamente relevante, se deberá considerar la acción clínica más apropiada.

Se recomienda realizar la determinación de inmunoglobulinas séricas a aquellos pacientes en tratamiento con micofenolato (mofetilo o sódico) que desarrollen infecciones recurrentes.

Se ha reportado casos de bronquiectasias en adultos y niños que recibieron micofenolato (mofetilo o sódico) en combinación con otros inmunosupresores. En alguno de estos casos la sustitución del micofenolato (mofetilo o sódico) por otro inmunosupresor dio como resultado una mejora en los síntomas respiratorios. El riesgo de las bronquiectasias puede estar vinculado hipogammaglobulinemia o a un efecto directo sobre el pulmón. También se han aislado informes de enfermedad pulmonar intersticial y fibrosis pulmonar, algunos de los casos fueron mortales.

Se recomienda realizar controles periódicos en pacientes que presenten síntomas respiratorios persistentes como tos y disnea.

Sangre y sistema inmunitario:

Se han descrito casos de aplasia pura de la serie roja en pacientes tratados con cellcept en asociación con otros inmunodepresores. No se conoce el mecanismo por el que el mmf induce una aplasia pura de la serie roja; tampoco se conoce la contribución relativa de otros inmunodepresores y sus combinaciones en regímenes inmunodepresores. En algunos casos, la aplasia pura de la serie roja fue reversible después de reducir la dosis de cellcept o de interrumpir su administración. Ahora bien, la reducción de la inmunodepresión puede comportar riesgos para el injerto en los pacientes receptores de trasplantes.

Se debe indicar a los pacientes tratados con cellcept que comuniquen inmediatamente cualquier indicio de infección, la aparición imprevista de

hematomas, hemorragias o cualquier otra manifestación de depresión de la médula ósea.

En los pacientes que reciben cellcept se realizará un hemograma completo semanalmente durante el primer mes de tratamiento, dos veces al mes en el segundo mes y el tercero, y posteriormente todos los meses durante el primer año. En particular se debe controlar la neutropenia en los pacientes tratados con cellcept. La aparición de neutropenia puede relacionarse con cellcept, con medicamentos administrados concomitantemente, con infecciones víricas o con diversas combinaciones de estas causas. Si aparece neutropenia ($CAN < 1,3 \times 10^3/\mu L$), se interrumpirá la administración de cellcept o se reducirá la dosis y se observará estrechamente al paciente.

Se debe informar a los pacientes que durante el tratamiento con cellcept puede disminuir la eficacia de las vacunas, y se debe evitar el uso de vacunas de microorganismos atenuados. La vacunación antigripal puede ser útil. El médico debe tener en cuenta las normas nacionales de vacunación antigripal.

Aparato digestivo:

Cellcept se ha asociado a un aumento de la incidencia de efectos secundarios de tipo digestivo, incluidos casos poco frecuentes de úlcera, hemorragia o perforación gastrointestinal. Cellcept se administrará con precaución a los pacientes con enfermedades activas del aparato digestivo.

Cellcept es un inhibidor de la monofosfato de inosina deshidrogenasa (impdh), por lo que se evitará su administración a pacientes con una deficiencia hereditaria rara de hipoxantina-guanina-fosforribosil-transferasa (hgprt), como el síndrome de lesch-nyhan y el síndrome de kelley-seegmiller.

Interacciones:

Se actuará con precaución cuando se cambie el tratamiento de combinación, pasando de regímenes que contienen inmunodepresores que interfieren con la recirculación enterohepática del mpa por ejemplo: ciclosporina a otros que no tienen este efecto (por ejemplo: sirolimus, belatacept, o viceversa, ya que ello podría alterar la exposición al mpa. Los fármacos de otras clases que interfieren en el ciclo enterohepático del mpa (por ejemplo: colestiramina, antibióticos) deben usarse con precaución, ya que pueden reducir las concentraciones plasmáticas y la eficacia de cellcept.

Se recomienda no administrar cellcept concomitantemente con la azatioprina, dado que ambos pueden causar mielodipresión y no se ha estudiado su administración concomitante.

Poblaciones especiales:

Los pacientes ancianos pueden tener un riesgo elevado de padecer eventos adversos como ciertas infecciones (incluida la enfermedad histoinvasora por citomegalovirus) y posiblemente hemorragia gastrointestinal y edema pulmonar, en comparación con sujetos más jóvenes.

Cellcept está contraindicado en el embarazo y durante la lactancia

Los pacientes con insuficiencia renal crónica grave sometidos a trasplante renal no deben recibir dosis superiores a 1 g 2 veces al día.

Aunque no se recomienda ajustar la dosis en caso de retraso funcional del injerto renal, se debe vigilar estrechamente a tales pacientes. No existen datos sobre los receptores de trasplantes cardíacos o hepáticos con insuficiencia renal grave.

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta a los Autos No. 2018003667 y 2018003638 emitidos mediante Acta No. 05 de 2017, numeral 3.1.2.2 con el fin de continuar con el proceso de aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- Modificación de indicaciones.
- Modificación de precauciones y advertencias
- Información para prescribir versión CDS 13.0 de Junio de 2017

Nuevas indicaciones:

CellCept en combinación con corticosteroides y ciclosporina o bien tacrolimus está indicado para:

- La prevención del rechazo agudo del injerto, así como para el tratamiento del primer rechazo y del rechazo refractario en receptores de un alotrasplante renal.
- La prevención del rechazo agudo del injerto en receptores de un alotrasplante cardíaco. En los pacientes tratados, el MMF mejoró la supervivencia en el primer año tras el trasplante.

- La prevención del rechazo agudo del injerto en receptores de un alotrasplante hepático.

Nuevas advertencias y precauciones

Neoplasias

Como ocurre con todos los tratamientos inmunodepresores politerápicos, los pacientes que reciben CellCept como parte de un régimen inmunodepresor corren mayor riesgo de padecer linfomas y otras neoplasias malignas, en especial cutáneas. Este riesgo parece estar relacionado con la intensidad y la duración de la inmunodepresión más que con el uso de un fármaco determinado.

Al igual que en todos los pacientes con riesgo elevado de presentar un cáncer cutáneo, se limitará la exposición a la luz solar y a los rayos UV utilizando prendas de vestir protectoras y un filtro solar con un factor de protección elevado

Infecciones

Una inmunodepresión excesiva puede elevar también la vulnerabilidad a las infecciones, incluidas las infecciones oportunistas, las infecciones mortales y la septicemia (v. 2.6 Reacciones adversas). También es posible la reactivación de una virosis latente, por ejemplo una reactivación de la hepatitis B o la hepatitis C, o de infecciones causadas por poliomavirus. Se han descrito casos de hepatitis debidos a una reactivación de la hepatitis B o la hepatitis C en pacientes portadores tratados con inmunodepresores. Se han referido casos de leucoencefalopatía multifocal progresiva (LEMP) asociada al virus JC, en ocasiones mortales, en pacientes tratados con CellCept. Los casos notificados presentaban generalmente factores de riesgo de LEMP, incluidos los tratamientos inmunodepresores y la afectación de la función inmunitaria. Los médicos que traten a pacientes inmunodeprimidos han de considerar la posibilidad de una LEMP en el diagnóstico diferencial de aquellos que refieran síntomas neurológicos; se debe considerar que está clínicamente indicada la consulta con el neurólogo.

Durante la administración de CellCept tras un trasplante renal se ha observado nefropatía asociada al virus BK. Esta infección puede tener consecuencias graves, a veces incluso la pérdida del injerto renal. La vigilancia de los pacientes puede ayudar a detectar a aquellos con riesgo de sufrir una nefropatía asociada al virus BK. Se considerará la posibilidad de reducir la inmunodepresión en los pacientes con indicios de nefropatía asociada al virus BK.

Se han reportado casos de hipogammaglobulinemia asociada con infecciones recurrentes en pacientes que reciben micofenolato mofetilo en combinación con otros inmunosupresores. En algunos de los casos notificados, la sustitución del

Micofenolato Mofetilo por otro inmunosupresor, dio lugar a la normalización de los niveles de IgG en suero. En caso de hipogammaglobulinemia sostenida clínicamente relevante, se deberá considerar la acción clínica más apropiada.

Se recomienda realizar la determinación de inmunoglobulinas séricas a aquellos pacientes en tratamiento con micofenolato mofetilo que desarrollen infecciones recurrentes.

Se ha reportado casos de bronquiectasias en adultos y niños que recibieron micofenolato mofetilo en combinación con otros inmunosupresores. En alguno de estos casos la sustitución del micofenolato mofetilo por otro inmunosupresor dio como resultado una mejora en los síntomas respiratorios. El riesgo de las bronquiectasias puede estar vinculado hipogammaglobulinemia o a un efecto directo sobre el pulmón. También se han aislado informes de enfermedad pulmonar intersticial y fibrosis pulmonar, algunos de los casos fueron mortales.

Se recomienda realizar controles periódicos en pacientes que presenten síntomas respiratorios persistentes como tos y disnea.

Los pacientes deben ser advertidos de no donar sangre durante o 6 semanas después de suspender el tratamiento, y los hombres no deben donar esperma durante el tratamiento o 90 días después de suspenderlo.

Sangre y sistema inmunitario

Se han descrito casos de aplasia pura de la serie roja en pacientes tratados con CellCept en asociación con otros inmunodepresores. No se conoce el mecanismo por el que el MMF induce una aplasia pura de la serie roja; tampoco se conoce la contribución relativa de otros inmunodepresores y sus combinaciones en regímenes inmunodepresores. En algunos casos, la aplasia pura de la serie roja fue reversible después de reducir la dosis de CellCept o de interrumpir su administración. Ahora bien, la reducción de la inmunodepresión puede comportar riesgos para el injerto en los pacientes receptores de trasplantes.

Se debe indicar a los pacientes tratados con CellCept que comuniquen inmediatamente cualquier indicio de infección, la aparición imprevista de hematomas, hemorragias o cualquier otra manifestación de depresión de la médula ósea.

En los pacientes que reciben CellCept se realizará un hemograma completo semanalmente durante el primer mes de tratamiento, dos veces al mes en el segundo mes y el tercero, y posteriormente todos los meses durante el primer año. En particular se debe controlar la neutropenia en los pacientes tratados con CellCept. La aparición de neutropenia puede relacionarse con CellCept, con

medicamentos administrados concomitantemente, con infecciones víricas o con diversas combinaciones de estas causas. Si aparece neutropenia ($CAN < 1,3 \times 10^3/\mu l$), se interrumpirá la administración de CellCept o se reducirá la dosis y se observará estrechamente al paciente.

Se debe informar a los pacientes que durante el tratamiento con CellCept puede disminuir la eficacia de las vacunas, y se debe evitar el uso de vacunas de microorganismos atenuados. La vacunación antigripal puede ser útil. El médico debe tener en cuenta las normas nacionales de vacunación antigripal.

Aparato digestivo

CellCept se ha asociado a un aumento de la incidencia de efectos secundarios de tipo digestivo, incluidos casos poco frecuentes de úlcera, hemorragia o perforación gastrointestinal. CellCept se administrará con precaución a los pacientes con enfermedades activas del aparato digestivo.

CellCept es un inhibidor de la monofosfato de inosina deshidrogenasa (IMPDH), por lo que se evitará su administración a pacientes con una deficiencia hereditaria rara de hipoxantina-guanina-fosforribosil-transferasa (HGPRT), como el síndrome de Lesch-Nyhan y el síndrome de Kelley-Seegmiller.

Interacciones

Se actuará con precaución cuando se cambie el tratamiento de combinación, pasando de regímenes que contienen inmunodepresores que interfieren con la recirculación enterohepática del MPA por ejemplo: ciclosporina a otros que no tienen este efecto (por ejemplo: tacrolimus, sirolimus, belatacept, o viceversa, ya que ello podría alterar la exposición al MPA. Los fármacos que interfieren en el ciclo enterohepático del MPA (por ejemplo: colestiramina, antibióticos) deben usarse con precaución, ya que pueden reducir las concentraciones plasmáticas y la eficacia de CellCept. El seguimiento farmacoterapéutico del MPA puede ser adecuado cuando se cambie el tratamiento de combinación (por ejemplo: de la ciclosporina al tacrolimus o viceversa) o para garantizar una inmunodepresión adecuada en pacientes con alto riesgo inmunitario (por ejemplo: riesgo de rechazo, tratamiento con antibióticos)

Se recomienda no administrar CellCept concomitantemente con la azatioprina, dado que ambos pueden causar mielodepresión y no se ha estudiado su administración concomitante.

Poblaciones especiales

Los pacientes ancianos pueden tener un riesgo elevado de padecer eventos adversos como ciertas infecciones (incluida la enfermedad histoinvasora por citomegalovirus) y posiblemente hemorragia gastrointestinal y edema pulmonar,

en comparación con sujetos más jóvenes.

CellCept está contraindicado en el embarazo y durante la lactancia.

Los hombres no deben donar semen durante el tratamiento y durante al menos 90 días después de suspender la administración de CellCept

Los pacientes con insuficiencia renal crónica grave sometidos a trasplante renal no deben recibir dosis superiores a 1 g 2 veces al día.

Aunque no se recomienda ajustar la dosis en caso de retraso funcional del injerto renal, se debe vigilar estrechamente a tales pacientes. No existen datos sobre los receptores de trasplantes cardíacos o hepáticos con insuficiencia renal grave.

Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Aciclovir: Se han observado concentraciones plasmáticas de MPAG –el glucurónido fenólico del MPA– y aciclovir más altas tras la administración simultánea de MMF y aciclovir que con cualquiera de ambos fármacos por separado. Dado que las concentraciones plasmáticas de MPAG y aciclovir aumentan cuando está deteriorada la función renal, existe la posibilidad de que el micofenolato y el aciclovir o sus profármacos, por ejemplo valaciclovir, compitan por la secreción tubular y se eleve aún más la concentración de ambos fármacos.

Antiácidos e inhibidores de la bomba de protones (IBP): Se ha observado un descenso en la exposición al MPA cuando se coadministra CellCept con antiácidos, como hidróxido de magnesio y de aluminio, e IBP, como lansoprazol y pantoprazol. Comparadas las tasas de rechazo del trasplante o de pérdida del injerto de los pacientes tratados con CellCept e IBP frente a las de los que no tomaron IBP, no se observaron diferencias significativas. Estos datos permiten extrapolar este resultado a todos los antiácidos, dado que el descenso en la exposición observado cuando CellCept se administró conjuntamente con hidróxido de magnesio y de aluminio es considerablemente menor al descenso observado cuando se coadministró con IBP.

Colestiramina: Tras la administración de una dosis única de 1,5 g de MMF a sujetos sanos tratados previamente con tres dosis diarias de 4 g de colestiramina durante 4 días, el ABC de MPA disminuyó en un 40%. La administración concomitante de micofenolato mofetilo con colestiramina o fármacos que interfieran en la circulación enterohepática exige especial precaución.

Ciclosporina A: El MMF no alteró la farmacocinética de la ciclosporina A (CsA). Sin embargo, la CsA interfiere en el reciclado enterohepático del MPA, lo que da lugar a una reducción de la exposición al MPA de un 30-50% en los receptores de un trasplante renal tratados con CellCept y CsA, en comparación con los pacientes

tratados con sirolimus o belatacept y dosis similares de CellCept. A la inversa, cabe esperar modificaciones de la exposición al MPA cuando los pacientes pasan del tratamiento con CsA a alguno de los inmunodepresores que no interfieren en el ciclo enterohepático del MPA.

La administración concomitante de fármacos que inhiben la glucuronidación del MPA puede aumentar la exposición a este (por ejemplo: se observó un aumento del $ABC_{0-\infty}$ del MPA del 35 % con la administración concomitante de isavuconazol). Así pues, se recomienda actuar con cautela cuando se administren estos fármacos concomitantemente con CellCept.

Telmisartán: La administración concomitante de telmisartán y CellCept se tradujo en una disminución de la concentración de MPA de aproximadamente el 30%. El telmisartán modifica la eliminación del MPA al aumentar la expresión del PPAR γ (receptor activado por proliferadores de peroxisomas de tipo γ), lo que a su vez hace que aumente la expresión de UGT1A9 y su actividad. Cuando se compararon las tasas de rechazo del trasplante, las tasas de pérdida del injerto o los perfiles de eventos adversos de los pacientes tratados con CellCept con y sin administración concomitante de telmisartán, no se observaron consecuencias clínicas de las interacciones farmacocinéticas.

Ganciclovir: Considerando los resultados obtenidos en un estudio de dosis única con MMF por vía oral y ganciclovir por vía i.v. en las dosis recomendadas, así como los efectos conocidos de la insuficiencia renal en la farmacocinética del MMF y del ganciclovir, cabe prever que la administración simultánea de estos dos fármacos –que compiten por los mecanismos de la secreción tubular– incrementará las concentraciones de MPAG y ganciclovir. No es de esperar ningún cambio importante en la farmacocinética del MPA, y tampoco es preciso ajustar la dosis de MMF. Se debe mantener en estrecha vigilancia a los pacientes con insuficiencia renal que reciban simultáneamente MMF y ganciclovir o sus profármacos, por ejemplo valganciclovir.

Anticonceptivos orales: Un estudio sobre la administración conjunta de CellCept (1 g dos veces al día) y anticonceptivos orales con etinilestradiol (0,02 – 0,04 mg) y levonorgestrel (0,05 – 0,20 mg), desogestrel (0,15 mg) o gestodeno (0,05 – 0,10 mg), realizado en 18 mujeres con psoriasis, a lo largo de 3 ciclos menstruales, no reveló ninguna influencia clínicamente importante de CellCept sobre las concentraciones séricas de progesterona, LH y FSH, lo cual indica que CellCept no afecta a la acción anovulatoria de los anticonceptivos orales. La farmacocinética de los anticonceptivos orales no se vio afectada en un grado clínicamente significativo al coadministrar CellCept.

Rifampicina: En un único paciente con trasplante de corazón y pulmón se ha

observado, tras la corrección por la dosis, un descenso del 70% en la exposición al MPA (ABC_{0-12h}) con la administración concomitante de rifampicina. Por consiguiente, se recomienda vigilar la exposición al MPA y ajustar debidamente las dosis de CellCept para mantener la eficacia clínica cuando se administren ambos fármacos a la vez.

Tacrolimus: La exposición al tacrolimus administrado simultáneamente con CellCept no afectaba al ABC o la C_{máx} de MPA en los receptores de un trasplante hepático. Los resultados de un estudio reciente en receptores de un trasplante renal han sido similares.

En los receptores de un trasplante renal, la concentración de tacrolimus no parecía experimentar cambios por el uso de CellCept.

Sin embargo, en pacientes receptores de un trasplante hepático en fase estable se registró un aumento del ABC de tacrolimus del orden del 20% cuando se administraron dosis múltiples de CellCept (1,5 g dos veces al día) a pacientes que estaban recibiendo tacrolimus.

Los antibióticos que eliminan bacterias intestinales productoras de β -glucuronidasa (por ejemplo: aminoglucósidos, cefalosporinas, fluoroquinolonas y penicilinas) pueden interferir en la recirculación enterohepática del MPAG/MPA, lo que da lugar a una exposición sistémica al MPA reducida.

Se dispone información concerniente a los siguientes antibióticos:

Ciprofloxacina o amoxicilina más ácido clavulánico: Se han notificado reducciones de la concentración predosis (valle) de MPA del 54% en receptores de un trasplante renal en los días inmediatamente siguientes al comienzo de la administración de ciprofloxacina o amoxicilina + ácido clavulánico. El efecto tendía a disminuir a medida que proseguía el tratamiento antibiótico y desaparecía tras su retirada. La variación de la concentración predosis no necesariamente refleja con exactitud cambios en la exposición general al MPA, por lo que no está clara la importancia clínica de estas observaciones.

Norfloxacino y metronidazol: El norfloxacino en combinación con metronidazol redujo el ABC_{0-48 h} del MPA en un 30% después de administrar una dosis única de CellCept. No se ha observado un efecto similar en la exposición sistémica al MPA al administrar cualquiera de estos antibióticos por separado.

Trimetoprim y sulfametoxazol: No se ha observado ningún efecto en la exposición sistémica al MPA (ABC, C_{máx}) con la combinación de trimetoprim y sulfametoxazol.

Otras interacciones: Tras la coadministración de probenecida y MMF a monos, se triplicó el valor del ABC de MPAG. Es de suponer, por tanto, que otros fármacos

con secreción tubular renal puedan competir con el MPAG y provocar así un aumento de las concentraciones plasmáticas de ambos.

La administración simultánea de sevelamer y CellCept en adultos y niños reducía la $C_{máx}$ y el ABC0-12 de MPA en un 30% y un 25%, respectivamente. Estos datos denotan que el sevelamer y otros quelantes de fosfato sin calcio deben administrarse preferentemente 2 horas después de CellCept para minimizar el impacto sobre la absorción del MPA.

Vacunas de microorganismos vivos: Los pacientes inmunodeprimidos no deben recibir vacunas de microorganismos vivos. La respuesta inmunitaria mediada por anticuerpos a otras vacunas puede disminuir

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 3.1.2.2., la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda aprobar los siguientes puntos para el producto de la referencia únicamente así:

Nuevas indicaciones:

CellCept en combinación con corticosteroides y ciclosporina o bien tacrolimus está indicado para:

- La prevención del rechazo agudo del injerto, así como para el tratamiento del primer rechazo y del rechazo refractario en receptores de un alotrasplante renal.
- La prevención del rechazo agudo del injerto en receptores de un alotrasplante cardíaco.
- La prevención del rechazo agudo del injerto en receptores de un alotrasplante hepático.

Nuevas advertencias y precauciones

Neoplasias

Como ocurre con todos los tratamientos inmunodepresores politerápicos, los pacientes que reciben CellCept como parte de un régimen inmunodepresor corren mayor riesgo de padecer linfomas y otras neoplasias malignas, en especial cutáneas. Este riesgo parece estar relacionado con la intensidad y la duración de la inmunodepresión más que con el uso de un fármaco determinado.

Al igual que en todos los pacientes con riesgo elevado de presentar un cáncer cutáneo, se limitará la exposición a la luz solar y a los rayos UV utilizando prendas de vestir protectoras y un filtro solar con un factor de protección elevado

Infecciones

Una inmunodepresión excesiva puede elevar también la vulnerabilidad a las infecciones, incluidas las infecciones oportunistas, las infecciones mortales y la septicemia (v. 2.6 Reacciones adversas). También es posible la reactivación de una virosis latente, por ejemplo una reactivación de la hepatitis B o la hepatitis C, o de infecciones causadas por poliomavirus. Se han descrito casos de hepatitis debidos a una reactivación de la hepatitis B o la hepatitis C en pacientes portadores tratados con inmunodepresores. Se han referido casos de leucoencefalopatía multifocal progresiva (LEMP) asociada al virus JC, en ocasiones mortales, en pacientes tratados con CellCept. Los casos notificados presentaban generalmente factores de riesgo de LEMP, incluidos los tratamientos inmunodepresores y la afectación de la función inmunitaria. Los médicos que traten a pacientes inmunodeprimidos han de considerar la posibilidad de una LEMP en el diagnóstico diferencial de aquellos que refieran síntomas neurológicos; se debe considerar que está clínicamente indicada la consulta con el neurólogo.

Durante la administración de CellCept tras un trasplante renal se ha observado nefropatía asociada al virus BK. Esta infección puede tener consecuencias graves, a veces incluso la pérdida del injerto renal. La vigilancia de los pacientes puede ayudar a detectar a aquellos con riesgo de sufrir una nefropatía asociada al virus BK. Se considerará la posibilidad de reducir la inmunodepresión en los pacientes con indicios de nefropatía asociada al virus BK.

Se han reportado casos de hipogammaglobulinemia asociada con infecciones recurrentes en pacientes que reciben micofenolato mofetilo en combinación con otros inmunosupresores. En algunos de los casos notificados, la sustitución del Micofenolato Mofetilo por otro inmunosupresor, dio lugar a la normalización de los niveles de IgG en suero. En caso de hipogammaglobulinemia sostenida clínicamente relevante, se deberá considerar la acción clínica más apropiada.

Se recomienda realizar la determinación de inmunoglobulinas séricas a aquellos pacientes en tratamiento con micofenolato mofetilo que desarrollen infecciones recurrentes.

Se ha reportado casos de bronquiectasias en adultos y niños que recibieron micofenolato mofetilo en combinación con otros inmunosupresores. En alguno de estos casos la sustitución del micofenolato mofetilo por otro inmunosupresor dio como resultado una mejora en los síntomas respiratorios. El riesgo de las bronquiectasias puede estar vinculado hipogammaglobulinemia o a un efecto directo sobre el pulmón. También se han aislado informes de enfermedad pulmonar intersticial y fibrosis pulmonar, algunos de los casos fueron mortales.

Se recomienda realizar controles periódicos en pacientes que presenten síntomas respiratorios persistentes como tos y disnea.

Los pacientes deben ser advertidos de no donar sangre durante o 6 semanas después de suspender el tratamiento, y los hombres no deben donar esperma durante el tratamiento o 90 días después de suspenderlo.

Sangre y sistema inmunitario

Se han descrito casos de aplasia pura de la serie roja en pacientes tratados con CellCept en asociación con otros inmunodepresores. No se conoce el mecanismo por el que el MMF induce una aplasia pura de la serie roja; tampoco se conoce la contribución relativa de otros inmunodepresores y sus combinaciones en regímenes inmunodepresores. En algunos casos, la aplasia pura de la serie roja fue reversible después de reducir la dosis de CellCept o de interrumpir su administración. Ahora bien, la reducción de la inmunodepresión puede comportar riesgos para el injerto en los pacientes receptores de trasplantes.

Se debe indicar a los pacientes tratados con CellCept que comuniquen inmediatamente cualquier indicio de infección, la aparición imprevista de hematomas, hemorragias o cualquier otra manifestación de depresión de la médula ósea.

En los pacientes que reciben CellCept se realizará un hemograma completo semanalmente durante el primer mes de tratamiento, dos veces al mes en el segundo mes y el tercero, y posteriormente todos los meses durante el primer año. En particular se debe controlar la neutropenia en los pacientes tratados con CellCept. La aparición de neutropenia puede relacionarse con CellCept, con medicamentos administrados concomitantemente, con infecciones víricas o con diversas combinaciones de estas causas. Si aparece neutropenia (CAN $<1,3 \times 10^3/\mu\text{l}$), se interrumpirá la administración de CellCept o se reducirá la dosis y se observará estrechamente al paciente.

Se debe informar a los pacientes que durante el tratamiento con CellCept puede disminuir la eficacia de las vacunas, y se debe evitar el uso de vacunas de microorganismos atenuados. La vacunación antigripal puede ser útil. El médico debe tener en cuenta las normas nacionales de vacunación antigripal.

Aparato digestivo

CellCept se ha asociado a un aumento de la incidencia de efectos secundarios de tipo digestivo, incluidos casos poco frecuentes de úlcera, hemorragia o perforación gastrointestinal. CellCept se administrará con precaución a los pacientes con enfermedades activas del aparato digestivo.

CellCept es un inhibidor de la monofosfato de inosina deshidrogenasa (IMPDH), por lo que se evitará su administración a pacientes con una deficiencia hereditaria rara de hipoxantina-guanina-fosforribosil-transferasa (HGPRT), como el síndrome de Lesch-Nyhan y el síndrome de Kelley-Seegmiller.

Interacciones

Se actuará con precaución cuando se cambie el tratamiento de combinación, pasando de regímenes que contienen inmunodepresores que interfieren con la recirculación enterohepática del MPA por ejemplo: ciclosporina a otros que no tienen este efecto (por ejemplo: tacrolimus, sirolimus, belatacept, o viceversa, ya que ello podría alterar la exposición al MPA. Los fármacos que interfieren en el ciclo enterohepático del MPA (por ejemplo: colestiramina, antibióticos) deben usarse con precaución, ya que pueden reducir las concentraciones plasmáticas y la eficacia de CellCept. El seguimiento farmacoterapéutico del MPA puede ser adecuado cuando se cambie el tratamiento de combinación (por ejemplo: de la ciclosporina al tacrolimus o viceversa) o para garantizar una inmunodepresión adecuada en pacientes con alto riesgo inmunitario (por ejemplo: riesgo de rechazo, tratamiento con antibióticos)

Se recomienda no administrar CellCept concomitantemente con la azatioprina, dado que ambos pueden causar mielodepresión y no se ha estudiado su administración concomitante.

Poblaciones especiales

Los pacientes ancianos pueden tener un riesgo elevado de padecer eventos adversos como ciertas infecciones (incluida la enfermedad histoinvasora por citomegalovirus) y posiblemente hemorragia gastrointestinal y edema pulmonar, en comparación con sujetos más jóvenes.

CellCept está contraindicado en el embarazo y durante la lactancia.

Los hombres no deben donar semen durante el tratamiento y durante al menos 90 días después de suspender la administración de CellCept
Los pacientes con insuficiencia renal crónica grave sometidos a trasplante renal no deben recibir dosis superiores a 1 g 2 veces al día.

Aunque no se recomienda ajustar la dosis en caso de retraso funcional del injerto renal, se debe vigilar estrechamente a tales pacientes. No existen datos sobre los receptores de trasplantes cardíacos o hepáticos con insuficiencia renal grave.

Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Aciclovir: Se han observado concentraciones plasmáticas de MPAG –el glucurónido fenólico del MPA– y aciclovir más altas tras la administración simultánea de MMF y aciclovir que con cualquiera de ambos fármacos por separado. Dado que las concentraciones plasmáticas de MPAG y aciclovir aumentan cuando está deteriorada la función renal, existe la posibilidad de que el micofenolato y el aciclovir o sus profármacos, por ejemplo valaciclovir, compitan por la secreción tubular y se eleve aún más la concentración de ambos fármacos.

Antiácidos e inhibidores de la bomba de protones (IBP): Se ha observado un descenso en la exposición al MPA cuando se coadministra CellCept con antiácidos, como hidróxido de magnesio y de aluminio, e IBP, como lansoprazol y pantoprazol. Comparadas las tasas de rechazo del trasplante o de pérdida del injerto de los pacientes tratados con CellCept e IBP frente a las de los que no tomaron IBP, no se observaron diferencias significativas. Estos datos permiten extrapolar este resultado a todos los antiácidos, dado que el descenso en la exposición observado cuando CellCept se administró conjuntamente con hidróxido de magnesio y de aluminio es considerablemente menor al descenso observado cuando se coadministró con IBP.

Colestiramina: Tras la administración de una dosis única de 1,5 g de MMF a sujetos sanos tratados previamente con tres dosis diarias de 4 g de colestiramina durante 4 días, el ABC de MPA disminuyó en un 40%. La administración concomitante de micofenolato mofetilo con colestiramina o fármacos que interfieran en la circulación enterohepática exige especial precaución.

Ciclosporina A: El MMF no alteró la farmacocinética de la ciclosporina A (CsA). Sin embargo, la CsA interfiere en el reciclado enterohepático del MPA,

lo que da lugar a una reducción de la exposición al MPA de un 30-50% en los receptores de un trasplante renal tratados con CellCept y CsA, en comparación con los pacientes tratados con sirolimus o belatacept y dosis similares de CellCept. A la inversa, cabe esperar modificaciones de la exposición al MPA cuando los pacientes pasan del tratamiento con CsA a alguno de los inmunodepresores que no interfieren en el ciclo enterohepático del MPA.

La administración concomitante de fármacos que inhiben la glucuronidación del MPA puede aumentar la exposición a este (por ejemplo: se observó un aumento del $ABC_{0-\infty}$ del MPA del 35 % con la administración concomitante de isavuconazol). Así pues, se recomienda actuar con cautela cuando se administren estos fármacos concomitantemente con CellCept.

Telmisartán: La administración concomitante de telmisartán y CellCept se tradujo en una disminución de la concentración de MPA de aproximadamente el 30%. El telmisartán modifica la eliminación del MPA al aumentar la expresión del PPAR γ (receptor activado por proliferadores de peroxisomas de tipo γ), lo que a su vez hace que aumente la expresión de UGT1A9 y su actividad. Cuando se compararon las tasas de rechazo del trasplante, las tasas de pérdida del injerto o los perfiles de eventos adversos de los pacientes tratados con CellCept con y sin administración concomitante de telmisartán, no se observaron consecuencias clínicas de las interacciones farmacocinéticas.

Ganciclovir: Considerando los resultados obtenidos en un estudio de dosis única con MMF por vía oral y ganciclovir por vía i.v. en las dosis recomendadas, así como los efectos conocidos de la insuficiencia renal en la farmacocinética del MMF y del ganciclovir, cabe prever que la administración simultánea de estos dos fármacos –que compiten por los mecanismos de la secreción tubular– incrementará las concentraciones de MPAG y ganciclovir. No es de esperar ningún cambio importante en la farmacocinética del MPA, y tampoco es preciso ajustar la dosis de MMF. Se debe mantener en estrecha vigilancia a los pacientes con insuficiencia renal que reciban simultáneamente MMF y ganciclovir o sus profármacos, por ejemplo valganciclovir.

Anticonceptivos orales: Un estudio sobre la administración conjunta de CellCept (1 g dos veces al día) y anticonceptivos orales con etinilestradiol (0,02 – 0,04 mg) y levonorgestrel (0,05 – 0,20 mg), desogestrel (0,15 mg) o gestodeno (0,05 – 0,10 mg), realizado en 18 mujeres con psoriasis, a lo largo de 3 ciclos menstruales, no reveló ninguna influencia clínicamente importante de CellCept sobre las concentraciones séricas de progesterona,

LH y FSH, lo cual indica que CellCept no afecta a la acción anovulatoria de los anticonceptivos orales. La farmacocinética de los anticonceptivos orales no se vio afectada en un grado clínicamente significativo al coadministrar CellCept.

Rifampicina: En un único paciente con trasplante de corazón y pulmón se ha observado, tras la corrección por la dosis, un descenso del 70% en la exposición al MPA (ABC0-12h) con la administración concomitante de rifampicina. Por consiguiente, se recomienda vigilar la exposición al MPA y ajustar debidamente las dosis de CellCept para mantener la eficacia clínica cuando se administren ambos fármacos a la vez.

Tacrolimus: La exposición al tacrolímus administrado simultáneamente con CellCept no afectaba al ABC o la C_{máx} de MPA en los receptores de un trasplante hepático. Los resultados de un estudio reciente en receptores de un trasplante renal han sido similares.

En los receptores de un trasplante renal, la concentración de tacrolímus no parecía experimentar cambios por el uso de CellCept.

Sin embargo, en pacientes receptores de un trasplante hepático en fase estable se registró un aumento del ABC de tacrolímus del orden del 20% cuando se administraron dosis múltiples de CellCept (1,5 g dos veces al día) a pacientes que estaban recibiendo tacrolímus.

Los antibióticos que eliminan bacterias intestinales productoras de β -glucuronidasa (por ejemplo: aminoglucósidos, cefalosporinas, fluoroquinolonas y penicilinas) pueden interferir en la recirculación enterohepática del MPAG/MPA, lo que da lugar a una exposición sistémica al MPA reducida.

Se dispone información concerniente a los siguientes antibióticos:
Ciprofloxacina o amoxicilina más ácido clavulánico: Se han notificado reducciones de la concentración predosis (valle) de MPA del 54% en receptores de un trasplante renal en los días inmediatamente siguientes al comienzo de la administración de ciprofloxacina o amoxicilina + ácido clavulánico. El efecto tendía a disminuir a medida que proseguía el tratamiento antibiótico y desaparecía tras su retirada. La variación de la concentración predosis no necesariamente refleja con exactitud cambios en la exposición general al MPA, por lo que no está clara la importancia clínica de estas observaciones.

Norfloxacino y metronidazol: El norfloxacino en combinación con metronidazol redujo el ABC0-48 h del MPA en un 30% después de administrar una dosis única de CellCept. No se ha observado un efecto

similar en la exposición sistémica al MPA al administrar cualquiera de estos antibióticos por separado.

Trimetoprim y sulfametoxazol: No se ha observado ningún efecto en la exposición sistémica al MPA (ABC, C_{máx}) con la combinación de trimetoprim y sulfametoxazol.

Otras interacciones: Tras la coadministración de probenecida y MMF a monos, se triplicó el valor del ABC de MPAG. Es de suponer, por tanto, que otros fármacos con secreción tubular renal puedan competir con el MPAG y provocar así un aumento de las concentraciones plasmáticas de ambos.

La administración simultánea de sevelamer y CellCept en adultos y niños reducía la C_{máx} y el ABC₀₋₁₂ de MPA en un 30% y un 25%, respectivamente. Estos datos denotan que el sevelamer y otros quelantes de fosfato sin calcio deben administrarse preferentemente 2 horas después de CellCept para minimizar el impacto sobre la absorción del MPA.

Vacunas de microorganismos vivos: Los pacientes inmunodeprimidos no deben recibir vacunas de microorganismos vivos. La respuesta inmunitaria mediada por anticuerpos a otras vacunas puede disminuir

En cuanto a la información para prescribir se niega puesto que no se ajusta a las indicaciones aprobadas en el presente concepto.

**3.1.2.8 BAYRO® GEL
BAYRO® FORTE GEL 10 g
BAYRO® CREMA
BAYRO® I.M.**

Expediente : 35987 / 19923329 / 45996 / 50436
Radicado : 2017148075 / 2017148077 / 2017148079 / 20181111376 /
2017148080 / 20181111359
Fecha : 05/06/2018
Interesado : Bayer S.A.

Composición:
Cada 100g de gel contiene 5g de Etofenamato
Cada 100g de gel contiene 10g de Etofenamato
Cada 100g de gel contiene 10g de Etofenamato
Cada ampolla de 2mL contiene 1g de Etofenamato

Forma farmacéutica:

Gel tópico

Crema tópica

Solución Inyectable.

Indicaciones: Coadyuvante en el tratamiento de inflamaciones producidas por traumatismo local (contusiones).

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al principio activo o a sus excipientes. Broncoespasmo, rinitis aguda, pólipos nasales y edema angioneurótico. Reacciones alérgicas a ácido acetil salicílico o aines. Úlcera péptica, sangrado gastrointestinal y antecedente de enfermedad ácido péptica. Disfunción hepática severa. Niños menores de doce (12) años. Advertencias: tercer trimestre de embarazo y lactancia. Insuficiencia renal grave. (Depuración de creatinina <30 ml/min). Insuficiencia hepática moderada. Se recomienda que debe iniciar tratamiento con las dosis más bajas. El uso concomitante con el ácido acetil salicílico (ASA) incrementa el riesgo de úlcera gastrointestinal y sus complicaciones. No debe aplicarse sobre la piel escoriada o eczematosa.

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta a los Autos No. 2018002789, 2018002788 emitidos mediante Acta No. 05 de 2017, numeral 3.1.2.6, con el fin de continuar con el proceso de aprobación de los siguientes puntos para los productos de la referencia:

- Modificación de indicaciones.
- Modificación de contraindicaciones
- Inserto versión 2
- Información para prescribir versión 2

Nuevas indicaciones:

Trastornos reumáticos de tejidos blandos en el sistema musculoesquelético, p. ej.:

- Reumatismo muscular
- Endurecimiento muscular que se produce con hombro congelado (periartrosis del hombro)
- Lumbago
- Isquialgia
- Tenosinovitis
- Bursitis
- Trastornos causados por sobreextensión y erosión de la columna vertebral o de las articulaciones (espondilosis, osteoartritis)

Contusiones (p. ej., traumatismos deportivos), como:

- Equimosis

- Esguinces
- Distensiones musculares

Indicaciones: Coadyuvante en el tratamiento de inflamaciones producidas por traumatismo local (contusiones).

Nuevas contraindicaciones:

Las formulaciones de etofenamato no deben de utilizarse en los casos siguientes:

- Hipersensibilidad a etofenamato, ácido flufenámico, a otros fármacos antiinflamatorios no esteroideos o a otras sustancias.
- Tercer trimestre de embarazo
- Niños y adolescentes, pues la experiencia clínica es limitada. Niños menores de 12 años.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, y dado que el interesado no presenta respuesta satisfactoria al concepto del Acta No. 05 de 2017 Primera Parte SEMNNIMB, numeral 3.1.2.6., la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar los siguientes ítems para los productos listados a continuación, únicamente así:

Bayro® GEL

Bayro® FORTE GEL 10 g

Bayro® CREMA

Indicaciones: Coadyuvante en el tratamiento de inflamaciones producidas por traumatismo local (contusiones).

Bayro® I.M.

Indicaciones: Procesos dolorosos e inflamatorios agudos.

Nuevas contraindicaciones para Bayro gel, Bayro forte gel, Bayro crema:

Las formulaciones de etofenamato no deben de utilizarse en los casos siguientes:

- Hipersensibilidad a etofenamato, ácido flufenámico, a otros fármacos antiinflamatorios no esteroideos o a otras sustancias.
- Tercer trimestre de embarazo.
- Niños y adolescentes, pues la experiencia clínica es limitada. Niños menores 12 años.

Nuevas contraindicaciones para Bayro I.M:

Etofenamato i.m. no debe utilizarse en pacientes con:

- Hipersensibilidad a Etofenamato
- En pacientes que anteriormente han demostrado reacciones de hipersensibilidad (p. ej., asma, rinitis, angioedema o urticaria) en respuesta al ibuprofeno, aspirina u otros antiinflamatorios no esteroideos
- Alteraciones de la hematopoyesis
- Hemorragia gastrointestinal, cerebrovascular u otra activa
- Antecedentes de hemorragia o perforación gastrointestinal relacionada con terapia previa con AINE.
- Úlcera péptica/hemorragia activa o recidivante (dos o más episodios diferentes de ulceración o hemorragia comprobados)
- Insuficiencia cardíaca grave
- Insuficiencia hepática y renal severa
- Tercer trimestre del embarazo
- Niños y adolescentes

La Sala recomienda negar el inserto y la información para prescribir para los productos de la referencia.

3.1.2.9 FASLODEX® 250 mg/5mL

Expediente : 19955642
Radicado : 2016189501 / 2017167819
Fecha : 17/11/2017
Interesado : AstraZeneca Colombia S.A.S.

Composición: Cada jeringa pre llenada por 5 mL contiene 250mg de Fulvestrant

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones: Tratamiento de mujeres posmenopáusicas con cáncer de mama avanzado local o metastásico, con receptores de estrógeno positivos, que presenta una recidiva durante o después del tratamiento antiestrogénico adyuvante o bien una progresión de la enfermedad durante el tratamiento con un antiestrogénico.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al principio activo o a cualquiera de sus componentes, embarazo y lactancia y pacientes con insuficiencia hepática severa. Debe administrarse con precaución en pacientes con insuficiencia renal o hepática

leve, con diátesis hemorrágicas o trombocitopenia o que reciban tratamiento anticoagulante y pacientes con antecedentes de accidentes tromboembólicos.

El interesado presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas indicaciones y Medicamentos Biológicos recurso de reposición contra la resolución No. 2018023354 emitida mediante Acta No. 01 de 2018, numeral 3.1.2.10, con el fin de revocarla y en cambio conceda la aprobación de la indicación así:

- Tratamiento de cáncer de seno receptor hormonal (HR) positivo, localmente avanzado o metastásico en mujeres posmenopáusicas de cualquier edad:
 - No tratadas previamente con terapia endocrina, o
 - Tratadas previamente con terapia endocrina (terapia antiestrogénica o inhibidor de aromatasas), independientemente de si su estatus posmenopáusicos ocurrió en forma natural o fue inducido artificialmente.
- En combinación con palbociclib para el tratamiento de cáncer de seno localmente avanzado o metastásico con receptores hormonales (HR) positivos, receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano (HER2) negativo, en mujeres con progresión de la enfermedad que recibieron terapia endocrina previa.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada y los argumentos presentados por el interesado en relación al concepto del Acta No. 01 de 2018 Segunda Parte SEMNNIMB, numeral 3.1.2.10., la Sala Especializada Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar las indicaciones únicamente así:

Nuevas indicaciones:

Tratamiento de cáncer de seno receptor hormonal (HR) positivo, localmente avanzado o metastásico en mujeres posmenopáusicas de cualquier edad, tratadas previamente con terapia endocrina (terapia antiestrogénica o inhibidor de aromatasas), independientemente de si su estatus posmenopáusicos ocurrió en forma natural o si fue inducido artificialmente.

Tratamiento alternativo de cáncer de seno receptor hormonal (HR) positivo, con receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano (HER2) negativo, localmente avanzado o metastásico en mujeres posmenopáusicas de cualquier edad, no tratadas previamente con terapia endocrina.

En combinación con palbociclib para el tratamiento de cáncer de seno localmente avanzado o metastásico con receptores hormonales (HR) positivos, receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano (HER2) negativo, en mujeres con progresión de la enfermedad que recibieron terapia endocrina previa.

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

3.1.2.10. XARELTO® 2,5 mg COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

Expediente : 20067147
Radicado : 20181009162 / 20181120067
Fecha : 15/06/2018
Interesado : Bayer Pharma A.G.

Composición:
Cada tableta recubierta contiene 2.5mg de Rivaroxabán Micronizado

Forma farmacéutica: Tabletas Recubiertas

Indicaciones:

Xarelto®, administrado en combinación con ácido acetilsalicílico (AAS) solo, o con AAS más clopidogrel o ticlopidina, está indicado en la prevención de eventos aterotrombóticos en pacientes adultos tras un síndrome coronario agudo (SCA) con biomarcadores cardíacos elevados.

Contraindicaciones:

Xarelto® está contraindicado en los pacientes con hipersensibilidad a rivaroxabán o a cualquier excipiente del comprimido.

Xarelto® está contraindicado en los pacientes con hemorragia activa, clínicamente significativa (p. ej., hemorragia intracraneal, hemorragia gastrointestinal).

Xarelto® está contraindicado en los pacientes con enfermedad hepática asociada a coagulopatía llevando a un riesgo de hemorragia clínicamente relevante. NO se ha establecido la seguridad y eficacia de xarelto® en mujeres embarazadas. LOS datos en animales demuestran que el rivaroxabán atraviesa la barrera placentaria. POR lo tanto, el uso de xarelto® está contraindicado durante el embarazo.

No se ha establecido la seguridad y eficacia de xarelto® en madres lactantes. LOS datos en animales indican que el rivaroxabán se secreta por la leche materna.

POR lo tanto, xarelto® sólo debe administrarse después de interrumpir la lactancia materna.

Precauciones: xarelto® se ha de usar con precaución en pacientes con insuficiencia renal moderada que reciben comedición que ocasiona concentraciones plasmáticas aumentadas de rivaroxabán.

En pacientes con insuficiencia renal severa, las concentraciones plasmáticas de rivaroxabán pueden aumentar significativamente (en promedio 1.6 veces) y ocasionar un riesgo aumentado de hemorragia.

Debido a los datos clínicos limitados, Xarelto® debería usarse con precaución en pacientes con $\text{crc} < 30\text{-}15$ ml/min.

No se dispone de datos clínicos en los pacientes con insuficiencia renal severa ($\text{crc} < 15$ ml/min). Por tanto, no se recomienda el uso de Xarelto® en estos pacientes.

Los pacientes con insuficiencia renal grave o riesgo hemorrágico aumentado y los pacientes que reciben tratamiento sistémico concomitante con antimicóticos azólicos o inhibidores de la proteasa del HIV se han de monitorizar cuidadosamente en cuanto a signos de complicaciones hemorrágicas después de la iniciación del tratamiento.

Esto puede realizarse por exámenes físicos regulares de los pacientes, observación estrecha del drenaje de la herida quirúrgica y determinaciones periódicas de hemoglobina.

Xarelto®, al igual que otros antitrombóticos, deberá emplearse con precaución en los pacientes con un riesgo aumentado de hemorragia, por ejemplo:

- Trastornos hemorrágicos congénitos o adquiridos.-hipertensión arterial grave y no controlada
- Enfermedad gastrointestinal ulcerosa activa. - ulceraciones gastrointestinales recientes. - retinopatía vascular. -hemorragia intracraneal o intracerebral reciente. - Anormalidades vasculares intracerebrales o intrarraquídeas. - cirugía reciente cerebral, espinal u oftalmológica. - bronquiectasia o antecedentes de hemorragia pulmonar.

Advertencias: Xarelto® no está recomendado en pacientes que reciben tratamiento sistémico concomitante con antimicóticos azólicos (p. ej. ketoconazol) o inhibidores de la proteasa del HIV (p. ej. ritonavir). Estos fármacos son potentes inhibidores de cyp3a4 y p-gp. Por tanto, estos fármacos pueden aumentar las

concentraciones plasmáticas de rivaroxabán hasta un grado clínicamente relevante (en promedio 2.6 veces) lo cual puede ocasionar un riesgo aumentado de hemorragia. Sin embargo, el antimicótico azólico fluconazol, un inhibidor moderado del cyp3a4, tiene menos efecto sobre la exposición a rivaroxabán y puede coadministrarse.

Xarelto® 2.5 mg dos veces al día se debe evitar en el tratamiento de pacientes con SCA que tengan antecedentes de accidente cerebrovascular o AIT. Se ha estudiado a pocos pacientes con SCA y antecedentes de accidente cerebrovascular o AIT pero los limitados datos de eficacia disponibles indican que es posible que estos pacientes no se beneficien con el tratamiento.

Solicitud: El interesado presenta ante la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al concepto del Acta No. 03 de 2018 SEMNNIMB, numeral 3.1.2.8., para continuar con la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- Modificación de dosificación
- Modificación de indicaciones
- Modificación de contraindicaciones
- Modificación de reacciones adversa
- Modificación de interacciones
- Inserto Versión CCDS 12
- Información para prescribir Versión CCDS 12

Después de un síndrome coronario agudo, el régimen de protección vascular recomendado es un comprimido de 2.5 mg de Xarelto® dos veces al día. Los pacientes también deberían tomar una dosis diaria de 75-100 mg de AAS o una dosis diaria de 75-100 mg de AAS más una dosis diaria de 75 mg de clopidogrel o una dosis diaria estándar de ticlopidina.

Se recomienda administrar el tratamiento al menos por 24 meses. Después del SCA, los pacientes continúan estando en riesgo alto de eventos cardiovasculares, por lo que podrían beneficiarse del tratamiento prolongado.

El tratamiento con Xarelto® 2.5 mg se debe iniciar tan pronto como sea posible después de la estabilización del evento índice de SCA (lo que incluye procedimientos de revascularización). Se debe comenzar la terapia con Xarelto® no antes de 24 horas después del ingreso hospitalario. Se debe iniciar Xarelto® 2.5 mg al momento en que normalmente se interrumpiría la anticoagulación parenteral.

Se debe tomar un comprimido de 2.5 mg de Xarelto® dos veces al día.

Los comprimidos de 2.5 mg de Xarelto® se pueden tomar con o sin alimentos.

Si olvida una dosis, el paciente debería continuar con la dosis habitual de 2.5 mg de Xarelto® según las recomendaciones, a la hora programada siguiente.

El régimen de dosificación vascular que se recomienda para pacientes con EAC o EAP es un comprimido de Xarelto® 2.5 mg dos veces al día en combinación con una dosis diaria de 75-100 mg de AAS

La terapia con Xarelto debe continuarse a largo plazo siempre y cuando el beneficio supere al riesgo.

En pacientes con un evento trombótico agudo o procedimiento vascular que requiere de terapia antiplaquetaria dual, la continuación de Xarelto 2.5 mg dos veces al día debe valorarse dependiendo del tipo de evento o procedimiento y régimen antiplaquetario. La seguridad y eficacia de Xarelto 2.5 mg dos veces al día en combinación con AAS más clopidogrel/ticlopidina se ha estudiado solamente en pacientes con SCA reciente. La terapia antiplaquetaria doble no se ha estudiado en combinación con Xarelto 2.5 mg dos veces al día en pacientes con EAC o EAP

En pacientes diagnosticados con EAC o EAP, el tratamiento con Xarelto® 2.5 mg dos veces al día en combinación con 75-100 mg de AAS una vez al día puede iniciarse en cualquier momento.

Un comprimido de Xarelto® 2.5 mg debe tomarse dos veces al día.

Los comprimidos de Xarelto® 2.5 mg pueden tomarse con o sin alimentos.

Si olvida una dosis, el paciente debe continuar con la dosis habitual de Xarelto® 2.5 mg según las recomendaciones, a la hora programada siguiente.

Nuevas indicaciones:

Xarelto® está indicado para la prevención de muerte de origen cardiovascular, infarto de miocardio y trombosis de prótesis endovascular (STENT) en pacientes que han sufrido un síndrome coronario agudo (SCA) (infarto del miocardio con o sin elevación del segmento ST o angina inestable) en combinación con ácido acetilsalicílico (AAS) solo, o con AAS más las tienopiridinas clopidogrel o ticlopidina.

Xarelto® está indicado para la prevención de eventos adversos mayores cardiacos (accidente cerebrovascular, infarto de miocardio y muerte cardiovascular), y para la prevención de la isquemia aguda de extremidades inferiores y mortalidad en pacientes con enfermedad arterial coronaria (EAC) o enfermedad arterial periférica (EAP) en combinación con Ácido acetil salicílico AAS.

Indicaciones:

Xarelto®, administrado en combinación con ácido acetilsalicílico (AAS) solo, o con AAS más clopidogrel o ticlopidina, está indicado en la prevención de eventos aterotrombóticos en pacientes adultos tras un síndrome coronario agudo (SCA) con biomarcadores cardiacos elevados.

Nuevas contraindicaciones, precauciones y advertencias:

Xarelto® no está recomendado en pacientes que reciben tratamiento sistémico concomitante con antimicóticos azólicos (por ejemplo, ketoconazol) o inhibidores de la proteasa del VIH (por ejemplo, ritonavir). Estos fármacos son potentes inhibidores de CYP3A4 y gp-P. Por tanto, estos fármacos pueden aumentar las concentraciones plasmáticas de rivaroxabán hasta un grado clínicamente relevante (en promedio 2.6 veces) lo cual puede ocasionar un riesgo aumentado de sangrado

Sin embargo, el antimicótico azólico fluconazol, un inhibidor moderado del CYP3A4, tiene menos efecto sobre la exposición a rivaroxabán y puede coadministrarse.

Xarelto® 2.5 mg dos veces al día se debe evitar en el tratamiento de pacientes con SCA que tengan antecedentes de accidente cerebrovascular o AIT. Se ha estudiado a pocos pacientes con SCA y antecedentes de accidente

cerebrovascular o AIT pero los limitados datos de eficacia disponibles indican que es posible que estos pacientes no se beneficien con el tratamiento.

Precauciones y Advertencias

Xarelto® se ha de usar con precaución en pacientes con insuficiencia renal moderada que reciben comedición causante de un aumento en las concentraciones plasmáticas de rivaroxabán.

En pacientes con insuficiencia renal severa, las concentraciones plasmáticas de rivaroxabán pueden aumentar significativamente (en promedio 1.6 veces) y ocasionar un riesgo aumentado de sangrado.

Debido a los datos clínicos limitados, Xarelto® debería usarse con precaución en pacientes con CrC <30 - 15 mL/min.

No se dispone de datos clínicos en los pacientes con insuficiencia renal severa (CrC <15 mL/min). Por tanto, no se recomienda el uso de Xarelto® en estos pacientes.

Los pacientes con insuficiencia renal severa o riesgo hemorrágico aumentado y los pacientes que reciben tratamiento sistémico concomitante con antimicóticos azólicos o inhibidores de la proteasa del VIH se han de monitorizar cuidadosamente en cuanto a signos de complicaciones hemorrágicas después de la iniciación del tratamiento.

Esto puede realizarse por exámenes físicos regulares de los pacientes, observación estrecha del drenaje de la herida quirúrgica y determinaciones periódicas de hemoglobina.

No se ha estudiado a pacientes con EAC o EAP con antecedente de accidente cerebrovascular hemorrágico o lacunar. En estos pacientes debe de evitarse el tratamiento con Xarelto® 2.5 mg dos veces al día en combinación con AAS.

No se ha estudiado a pacientes con EAC o EAP que han padecido un accidente cerebrovascular isquémico, no lacunar, durante el mes anterior. El tratamiento con Xarelto® 2.5 mg dos veces al día en combinación con AAS debe evitarse en el primer mes después del accidente cerebrovascular.

Xarelto®, al igual que otros antitrombóticos, deberá emplearse con precaución en los pacientes con un riesgo aumentado de sangrado, por ejemplo:

- Trastornos hemorrágicos congénitos o adquiridos
- Hipertensión arterial severa y no controlada

- Enfermedad gastrointestinal ulcerosa activa
- Ulceraciones gastrointestinales recientes
- Retinopatía vascular
- Sangrado intracraneal o intracerebral reciente
- Anormalidades vasculares intracerebrales o intrarraquídeas
- Cirugía reciente cerebral, espinal u oftalmológica
- Bronquiectasia o antecedentes de sangrado pulmonar

Debe tenerse precaución si los pacientes reciben tratamiento concomitante con fármacos que afectan a la hemostasia, como los antiinflamatorios no esteroideos (AINE), los inhibidores de la agregación plaquetaria u otros antitrombóticos, así como con los inhibidores selectivos de recaptación de serotonina (ISRS) y los inhibidores de recaptación de serotonina norepinefrina (IRSN).

Los pacientes en tratamiento con Xarelto® y AAS o con Xarelto® y AAS más clopidogrel/ticlopidina solamente deberían recibir tratamiento crónico concomitante con AINE si el beneficio compensa el riesgo de sangrado.

Puede considerarse un tratamiento profiláctico adecuado en aquellos pacientes que presenten riesgo de sufrir enfermedad ulcerosa gastrointestinal.

Cualquier descenso inexplicado de la hemoglobina o de la presión arterial deberá llevar a una búsqueda de un sitio de sangrado.

En pacientes con SCA, se investigó la eficacia y la seguridad de Xarelto® 2.5 mg dos veces al día en combinación con los agentes antiplaquetarios AAS solo o AAS más clopidogrel/ticlopidina. No se estudió el tratamiento en combinación con otros agentes antiplaquetarios, por ejemplo, prasugrel o ticagrelor y, por lo tanto, no se recomienda.

Cuando se aplica anestesia neuroaxial (epidural/espinal) o se realiza una punción lumbar en los pacientes tratados con antitrombóticos para la prevención de complicaciones tromboembólicas, tienen riesgo de presentar un hematoma epidural o medular, que puede causar parálisis a largo plazo.

El riesgo de estos incidentes aumenta más incluso por el uso de catéteres epidurales permanentes o por el uso concomitante de fármacos que afectan a la hemostasia. El riesgo también puede aumentar por la punción epidural o lumbar traumática o repetida.

Se debe vigilar con frecuencia en los pacientes la presencia de signos y síntomas de trastorno neurológico (por ejemplo, adormecimiento o debilidad de las

extremidades inferiores, o disfunción intestinal o vesical). Si se observan deficiencias neurológicas, son necesarios el diagnóstico y tratamiento urgentes.

El médico deberá tener en cuenta el posible beneficio frente al riesgo de intervención neuroaxial en los pacientes con tratamiento anticoagulante o que van a recibir anticoagulantes para trombopprofilaxis.

No hay experiencia clínica con el uso de Xarelto® 2.5 mg dos veces al día administrado con AAS solo o con AAS más clopidogrel o ticlopidina en estas situaciones.

Se debe evaluar el uso concomitante de inhibidores de la agregación plaquetaria e interrumpir dichos medicamentos según corresponda.

Si se requiere un procedimiento invasivo o intervención quirúrgica, se debería interrumpir la administración de Xarelto® 2.5 mg cuando menos 12 horas antes de la intervención, siempre y cuando sea posible y con base en el juicio clínico del médico.

Si un paciente que recibe de manera concomitante inhibidores de la agregación plaquetaria será sometido a cirugía electiva y no se desea el efecto antiplaquetario, se deberá interrumpir la administración de inhibidores de la agregación plaquetaria según las instrucciones de la información de prescripción del fabricante.

Si no se puede posponer el procedimiento, se debería evaluar el riesgo de sangrado contra la urgencia de la intervención.

Se debe reiniciar el tratamiento con Xarelto® tan pronto como sea posible después del procedimiento invasivo o la intervención quirúrgica, siempre que lo permita la situación clínica y que se haya establecido una hemostasia adecuada.

La seguridad y eficacia de Xarelto® no se ha estudiado en pacientes con válvulas protésicas cardíacas; por lo tanto, no hay datos que apoyen que Xarelto® proporciona anticoagulación adecuada en esta población de pacientes.

Xarelto® deberá utilizarse en las mujeres en edad fértil solo con medidas anticonceptivas efectivas.

No se ha observado efecto de prolongación del intervalo QTc con Xarelto®. Dado que este medicamento contiene lactosa, los pacientes con problemas hereditarios raros de intolerancia a la lactosa o a la galactosa (por ejemplo, deficiencia de lactasa de Lapp o mal absorción de glucosa-galactosa) no deberían tomar Xarelto®.

Nuevas reacciones adversas:

La seguridad de rivaroxabán ha sido evaluada en trece estudios de fase III incluyendo a 53,103 pacientes expuestos a rivaroxabán, como se enlista en la siguiente tabla:

El número de pacientes estudiado, dosis diaria total y la duración máxima de tratamiento en los estudios de fase III de Xarelto® se establecen a continuación:

*Pacientes expuestos a al menos una dosis de rivaroxabán

Indicación	Número de pacientes*	Dosis diaria total	Duración máxima del tratamiento
Prevención de tromboembolismo venoso (TEV) en pacientes adultos que se sometan a cirugía electiva de reemplazo de cadera o rodilla.	6,097	10 mg	39 días
Prevención de tromboembolismo venoso en pacientes no quirúrgicos médicamente enfermos	3,997	10 mg	39 días
Tratamiento de TVP, EP y prevención de TVP y EP recurrentes	6,790	Día 1 - 21: 30 mg Día 22 y en adelante: 20 mg Después de al menos 6 meses: 10 mg o 20 mg	21 meses
Prevención de accidente cerebrovascular y embolismo sistémico en pacientes con fibrilación auricular no valvular	7,750	20 mg	41 meses
Prevención de un evento aterotrombótico en pacientes después de un SCA.	10,225	5 mg o 10 mg respectivamente, coadministrado en combinación ya sea con AAS o AAS más clopidogrel o ticlopidina	31 meses
Prevención de accidente cerebrovascular, infarto de miocardio y muerte cardiovascular y prevención de isquemia aguda de extremidades inferiores y mortalidad en pacientes con enfermedad arterial coronaria (EAC) o enfermedad arterial periférica (EAP).	18,244	5 mg en combinación con AAS de 100 mg o solo 10 mg	47 meses

*Pacientes expuestos a al menos una dosis de rivaroxabán

Debido al mecanismo de acción farmacológico, Xarelto® puede asociarse con un aumento de riesgo de sangrando oculto o manifiesto de cualquier tejido y órgano que puede producir anemia posthemorrágica.

El riesgo de sangrado puede estar aumentado en algunos grupos de pacientes, por ejemplo, pacientes con hipertensión arterial severa no controlada y/o en tratamiento concomitante con fármacos que afectan a la hemostasia.

Los signos, síntomas y severidad (incluso desenlace mortal) variarán según la localización y el grado o la magnitud del sangrado y/o anemia.

Pueden presentarse complicaciones hemorrágicas como debilidad, palidez, mareos, cefalea o hinchazón inexplicada, disnea y shock inexplicado. En algunos casos, se han observado síntomas de isquemia cardiaca, como dolor torácico o angina de pecho, como consecuencia de la anemia.

Se han notificado de Xarelto® complicaciones conocidas, secundarias a sangrado mayor, como síndrome compartimental e insuficiencia renal por hipoperfusión. Por lo tanto, al evaluar el estado de cualquier paciente anticoagulado, deberá plantearse la posibilidad de un sangrado.

Las frecuencias de los EA reportados con Xarelto® se resumen en la tabla siguiente. Los eventos adversos se presentan en orden decreciente de severidad dentro de cada intervalo de frecuencia. Las frecuencias se definen como:

- Muy frecuentes ($\geq 1/10$),
- Frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$),
- Poco frecuentes ($\geq 1/1,000$ a $< 1/100$),
- Raras ($\geq 1/10,000$ a $< 1/1,000$)

Tabla 1: Todos los eventos adversos relacionados al fármaco, emergentes del tratamiento, reportados en pacientes en estudios fase III (RECORD 1-4 combinados, ROCKET AF, J-ROCKET, MAGELLAN, ATLAS, EINSTEIN (TVP /EP/Extension / CHOICE) y COMPASS*)

Clase de órgano o sistema (MedDRA)	Frecuentes	Poco frecuentes	Raros
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Anemia (incl. parámetros de laboratorio respectivos)	Trombocitosis (incl. aumento del recuento de plaquetas) ^A	
Trastornos cardiacos		Taquicardia	
Trastornos oculares	Sangrado ocular (incl. sangrado conjuntival)		

Tabla 1: Todos los eventos adversos relacionados al fármaco, emergentes del tratamiento, reportados en pacientes en estudios fase III (RECORD 1-4 combinados, ROCKET AF, J-ROCKET, MAGELLAN, ATLAS, EINSTEIN (TVP /EP/Extension / CHOICE) y COMPASS*)

Clase de órgano o sistema (MedDRA)	Frecuentes	Poco frecuentes	Raros
Trastornos gastrointestinales	Sangrado gingival Sangrado del tracto gastrointestinal (incl. sangrado rectal) Dolores gastrointestinales y abdominales Dispepsia Náuseas Estreñimiento ^A Diarrea Vómitos ^A	Sequedad de boca	
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Fiebre ^A Edema periférico Disminución general de energía y fuerza (incl. fatiga y astenia)	Sensación de malestar	Edema localizado ^A
Trastornos hepatobiliares		Disfunción hepática	Ictericia
Trastornos del sistema inmunológico		Reacción alérgica Dermatitis alérgica	
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones tras procedimientos terapéuticos	Sangrado después de la intervención (incl. anemia postoperatoria y sangrado de la herida) Contusión	Secreción por la herida ^A	Seudoaneurisma vascular ^C

Tabla 1: Todos los eventos adversos relacionados al fármaco, emergentes del tratamiento, reportados en pacientes en estudios fase III (RECORD 1-4 combinados, ROCKET AF, J-ROCKET, MAGELLAN, ATLAS, EINSTEIN (TVP /EP/Extension / CHOICE) y COMPASS*)

Clase de órgano o sistema (MedDRA)	Frecuentes	Poco frecuentes	Raros
Exploraciones complementarias	Aumento de las transaminasas	Aumento de la bilirrubina Aumento de la fosfatasa alcalina en sangre ^A Aumento de la LDH ^A Aumento de la lipasa ^A Aumento de la amilasa ^A Aumento de la GGT ^A	Aumento de la bilirrubina conjugada (con o sin aumento concomitante de la ALT)
Trastornos musculoesqueléticos, óseos y del tejido conectivo	Dolor en las extremidades ^A	Hemartrosis	Sangrado muscular
Trastornos del sistema nervioso	Mareos Cefalea	Sangrado cerebral e intracraneal Síncope	
Trastornos renales y urinarios	Sangrado del tracto urogenital (incl. hematuria y menorragia ^B) Insuficiencia renal (incl. aumento de la creatinina en la sangre, aumento de la urea en la sangre) ^A		
Trastornos del tracto respiratorio	Epistaxis Hemoptisis		

Tabla 1: Todos los eventos adversos relacionados al fármaco, emergentes del tratamiento, reportados en pacientes en estudios fase III (RECORD 1-4 combinados, ROCKET AF, J-ROCKET, MAGELLAN, ATLAS, EINSTEIN (TVP /EP/Extension / CHOICE) y COMPASS*)

Clase de órgano o sistema (MedDRA)	Frecuentes	Poco frecuentes	Raros
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Prurito (incl. casos poco frecuentes de prurito generalizado) Exantema Equimosis Sangrado cutáneo y subcutáneo	Urticaria	
Trastornos vasculares	Hipotensión Hematoma		

^A observado después de cirugía ortopédica mayor en las extremidades inferiores
^B observado en el tratamiento de TEV como muy frecuente en mujeres < 55 años
^C observado infrecuentemente en la terapia de prevención en el SCA (después de la intervención percutánea)
 * Se aplicó un enfoque selectivo previamente especificado para la recopilación de eventos adversos. Como la incidencia de reacciones adversas a la droga (RAD) no aumentó y no se identificaron nuevos RAD, los datos del estudio COMPASS no se incluyeron para el cálculo de frecuencia en esta tabla.

<La representación de los términos EA se basa en MedDRA, versión 20.0>.

Reacciones adversas: Potenciales reacciones adversas con frecuencia desconocida: riesgo de presentar Síndrome de Stevens-Johnson y agranulocitosis.

Observaciones posteriores a la comercialización
 Los siguientes eventos adversos se han reportado después de la comercialización en asociación temporal con el uso de Xarelto®.

Alteraciones del sistema inmunológico: angioedema y edema alérgico.

Alteraciones hepato biliares: Colestasis, Hepatitis (incluyendo lesión hepática).
 Trastornos linfáticos y sanguíneos: Trombocitopenia.

Nuevas interacciones:
 El uso concomitante de Xarelto® con inhibidores potentes del CYP 3A4 y de la gp-P puede llevar a una disminución de la depuración hepática y renal y, por lo tanto, puede aumentar significativamente la exposición sistémica.

La administración concomitante de Xarelto® con el ketoconazol, un antimicótico azólico, (400 mg una vez al día), un inhibidor potente del CYP 3A4 y de la gp-P, produjo un aumento de 2.6 veces del ABC media de rivaroxabán, en estado de equilibrio, y un aumento de 1.7 veces de la C_{máx} media de rivaroxabán, con aumentos significativos de sus efectos farmacodinámicos.

La administración concomitante de Xarelto® con ritonavir, un inhibidor de la proteasa del VIH (600 mg dos veces al día), un inhibidor potente del CYP 3A4 y de

la gp-P, produjo un aumento de 2.5 veces del ABC media de rivaroxabán y un aumento de 1.6 veces de la Cmáx media de rivaroxabán, con aumentos significativos de sus efectos farmacodinámicos.

Por lo tanto, Xarelto® no está recomendado en los pacientes que reciben tratamiento concomitante, por vía sistémica con antimicóticos azólicos o inhibidores de la proteasa del VIH

La claritromicina (500 mg dos veces al día), considerada como inhibidora potente del CYP 3A4 e inhibidora moderada de la gp-P, ocasionó un aumento de 1.5 veces del ABC media de rivaroxabán y un aumento de 1.4 veces de la Cmáx. Este aumento, próximo a la magnitud de la variabilidad normal del ABC y de la Cmáx, se considera no relevante clínicamente.

La eritromicina (500 mg cada 8 horas), que inhibe moderadamente el CYP 3A4 y la gp-P, produjo un aumento de 1.3 veces del ABC y la Cmáx medias de rivaroxabán. Este aumento está dentro de la magnitud de la variabilidad normal del ABC y de la Cmáx y se considera clínicamente no relevante.

El fluconazol (400 mg una vez al día), considerado como inhibidor moderado del CYP 3A4, ocasionó un aumento de 1.4 veces del ABC media de rivaroxabán y un aumento de 1.3 veces de la Cmáx media. Este aumento está dentro de la magnitud de la variabilidad normal del ABC y de la Cmáx y se considera clínicamente no relevante.

La administración concomitante de Xarelto® con rifampicina, un potente inductor del CYP 3A4 y de la gp-P, produjo una disminución aproximada del 50% del ABC media del rivaroxabán, con disminuciones paralelas de sus efectos farmacodinámicos.

El uso concomitante de Xarelto® con otros inductores potentes del CYP 3A4 (por ejemplo, fenitoína, carbamazepina, fenobarbital o hipérico) también puede causar una disminución de la concentración plasmática de rivaroxabán.

Se deben usar con cautela los inductores potentes del CYP 3A4 en pacientes con SCA, EAC o EAP tratados con 2.5 mg de Xarelto® dos veces al día.”

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, y dado que el interesado no presenta respuesta satisfactoria al concepto del Acta No. 03 de 2018 SEMNNIMB, numeral 3.1.2.8., la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda negar la modificación de las indicaciones ya que la evidencia allegada no permite demostrar el balance beneficio riesgo favorable para las variables

medidas de manera independiente, dado por ejemplo, el incremento del riesgo de sangrado mayor, en especial del tracto gastrointestinal.

La Sala recomienda aprobar únicamente los siguientes puntos para el producto de la referencia:

Nuevas precauciones y advertencias:

Xarelto® no está recomendado en pacientes que reciben tratamiento sistémico concomitante con antimicóticos azólicos (por ejemplo, ketoconazol) o inhibidores de la proteasa del VIH (por ejemplo, ritonavir). Estos fármacos son potentes inhibidores de CYP3A4 y gp-P. Por tanto, estos fármacos pueden aumentar las concentraciones plasmáticas de rivaroxabán hasta un grado clínicamente relevante (en promedio 2.6 veces) lo cual puede ocasionar un riesgo aumentado de sangrado

Sin embargo, el antimicótico azólico fluconazol, un inhibidor moderado del CYP3A4, tiene menos efecto sobre la exposición a rivaroxabán y puede coadministrarse.

Xarelto® 2.5 mg dos veces al día se debe evitar en el tratamiento de pacientes con SCA que tengan antecedentes de accidente cerebrovascular o AIT. Se ha estudiado a pocos pacientes con SCA y antecedentes de accidente cerebrovascular o AIT pero los limitados datos de eficacia disponibles indican que es posible que estos pacientes no se beneficien con el tratamiento.

Xarelto® se ha de usar con precaución en pacientes con insuficiencia renal moderada que reciben comedición causante de un aumento en las concentraciones plasmáticas de rivaroxabán.

En pacientes con insuficiencia renal severa, las concentraciones plasmáticas de rivaroxabán pueden aumentar significativamente (en promedio 1.6 veces) y ocasionar un riesgo aumentado de sangrado.

Debido a los datos clínicos limitados, Xarelto® debería usarse con precaución en pacientes con CrC <30 - 15 mL/min.

No se dispone de datos clínicos en los pacientes con insuficiencia renal severa (CrC <15 mL/min). Por tanto, no se recomienda el uso de Xarelto® en estos pacientes.

Los pacientes con insuficiencia renal severa o riesgo hemorrágico aumentado y los pacientes que reciben tratamiento sistémico concomitante con antimicóticos azólicos o inhibidores de la proteasa del VIH se han de monitorizar cuidadosamente en cuanto a signos de complicaciones hemorrágicas después de la iniciación del tratamiento.

Esto puede realizarse por exámenes físicos regulares de los pacientes, observación estrecha del drenaje de la herida quirúrgica y determinaciones periódicas de hemoglobina.

No se ha estudiado a pacientes con EAC o EAP con antecedente de accidente cerebrovascular hemorrágico o lacunar. En estos pacientes debe de evitarse el tratamiento con Xarelto® 2.5 mg dos veces al día en combinación con AAS.

No se ha estudiado a pacientes con EAC o EAP que han padecido un accidente cerebrovascular isquémico, no lacunar, durante el mes anterior. El tratamiento con Xarelto® 2.5 mg dos veces al día en combinación con AAS debe evitarse en el primer mes después del accidente cerebrovascular.

Xarelto®, al igual que otros antitrombóticos, deberá emplearse con precaución en los pacientes con un riesgo aumentado de sangrado, por ejemplo:

- Trastornos hemorrágicos congénitos o adquiridos
- Hipertensión arterial severa y no controlada
- Enfermedad gastrointestinal ulcerosa activa
- Ulceraciones gastrointestinales recientes
- Retinopatía vascular
- Sangrado intracraneal o intracerebral reciente
- Anormalidades vasculares intracerebrales o intrarraquídeas
- Cirugía reciente cerebral, espinal u oftalmológica
- Bronquiectasia o antecedentes de sangrado pulmonar

Debe tenerse precaución si los pacientes reciben tratamiento concomitante con fármacos que afectan a la hemostasia, como los antiinflamatorios no esteroideos (AINE), los inhibidores de la agregación plaquetaria u otros antitrombóticos, así como con los inhibidores selectivos de recaptación de serotonina (ISRS) y los inhibidores de recaptación de serotonina norepinefrina (IRSN).

Los pacientes en tratamiento con Xarelto® y AAS o con Xarelto® y AAS más clopidogrel/ticlopidina solamente deberían recibir tratamiento crónico concomitante con AINE si el beneficio compensa el riesgo de sangrado.

Puede considerarse un tratamiento profiláctico adecuado en aquellos pacientes que presenten riesgo de sufrir enfermedad ulcerosa gastrointestinal.

Cualquier descenso inexplicado de la hemoglobina o de la presión arterial deberá llevar a una búsqueda de un sitio de sangrado.

En pacientes con SCA, se investigó la eficacia y la seguridad de Xarelto® 2.5 mg dos veces al día en combinación con los agentes antiplaquetarios AAS solo o AAS más clopidogrel/ticlopidina. No se estudió el tratamiento en combinación con otros agentes antiplaquetarios, por ejemplo, prasugrel o ticagrelor y, por lo tanto, no se recomienda.

Cuando se aplica anestesia neuroaxial (epidural/espinal) o se realiza una punción lumbar en los pacientes tratados con antitrombóticos para la prevención de complicaciones tromboembólicas, tienen riesgo de presentar un hematoma epidural o medular, que puede causar parálisis a largo plazo.

El riesgo de estos incidentes aumenta más incluso por el uso de catéteres epidurales permanentes o por el uso concomitante de fármacos que afectan a la hemostasia. El riesgo también puede aumentar por la punción epidural o lumbar traumática o repetida.

Se debe vigilar con frecuencia en los pacientes la presencia de signos y síntomas de trastorno neurológico (por ejemplo, adormecimiento o debilidad de las extremidades inferiores, o disfunción intestinal o vesical). Si se observan deficiencias neurológicas, son necesarios el diagnóstico y tratamiento urgentes.

El médico deberá tener en cuenta el posible beneficio frente al riesgo de intervención neuroaxial en los pacientes con tratamiento anticoagulante o que van a recibir anticoagulantes para trombopprofilaxis.

No hay experiencia clínica con el uso de Xarelto® 2.5 mg dos veces al día administrado con AAS solo o con AAS más clopidogrel o ticlopidina en estas situaciones.

Se debe evaluar el uso concomitante de inhibidores de la agregación plaquetaria e interrumpir dichos medicamentos según corresponda.

Si se requiere un procedimiento invasivo o intervención quirúrgica, se debería interrumpir la administración de Xarelto® 2.5 mg cuando menos 12 horas antes de la intervención, siempre y cuando sea posible y con base en el juicio clínico del médico.

Si un paciente que recibe de manera concomitante inhibidores de la agregación plaquetaria será sometido a cirugía electiva y no se desea el efecto antiplaquetario, se deberá interrumpir la administración de inhibidores de la agregación plaquetaria según las instrucciones de la información de prescripción del fabricante.

Si no se puede posponer el procedimiento, se debería evaluar el riesgo de sangrado contra la urgencia de la intervención.

Se debe reiniciar el tratamiento con Xarelto® tan pronto como sea posible después del procedimiento invasivo o la intervención quirúrgica, siempre que lo permita la situación clínica y que se haya establecido una hemostasia adecuada.

La seguridad y eficacia de Xarelto® no se ha estudiado en pacientes con válvulas protésicas cardiacas; por lo tanto, no hay datos que apoyen que Xarelto® proporciona anticoagulación adecuada en esta población de pacientes.

Xarelto® deberá utilizarse en las mujeres en edad fértil solo con medidas anticonceptivas efectivas.

No se ha observado efecto de prolongación del intervalo QTc con Xarelto®. Dado que este medicamento contiene lactosa, los pacientes con problemas hereditarios raros de intolerancia a la lactosa o a la galactosa (por ejemplo, deficiencia de lactasa de Lapp o mal absorción de glucosa-galactosa) no deberían tomar Xarelto®.

Nuevas reacciones adversas:

La seguridad de rivaroxabán ha sido evaluada en trece estudios de fase III incluyendo a 53,103 pacientes expuestos a rivaroxabán, como se enlista en la siguiente tabla:

El número de pacientes estudiado, dosis diaria total y la duración máxima de tratamiento en los estudios de fase III de Xarelto® se establecen a continuación:

*Pacientes expuestos a al menos una dosis de rivaroxabán

Indicación	Número de pacientes*	Dosis diaria total	Duración máxima del tratamiento
Prevención de tromboembolismo venoso (TEV) en pacientes adultos que se sometan a cirugía electiva de reemplazo de cadera o rodilla.	6,097	10 mg	39 días
Prevención de tromboembolismo venoso en pacientes no quirúrgicos médicamente enfermos	3,997	10 mg	39 días
Tratamiento de TVP, EP y prevención de TVP y EP recurrentes	6,790	Día 1 - 21: 30 mg Día 22 y en adelante: 20 mg Después de al menos 6 meses: 10 mg o 20 mg	21 meses
Prevención de accidente cerebrovascular y embolismo sistémico en pacientes con fibrilación auricular no valvular	7,750	20 mg	41 meses
Prevención de un evento aterotrombótico en pacientes después de un SCA.	10,225	5 mg o 10 mg respectivamente, coadministrado en combinación ya sea con AAS o AAS más clopidogrel o ticlopidina	31 meses
Prevención de accidente cerebrovascular, infarto de miocardio y muerte cardiovascular y prevención de isquemia aguda de extremidades inferiores y mortalidad en pacientes con enfermedad arterial coronaria (EAC) o enfermedad arterial periférica (EAP).	18,244	5 mg en combinación con AAS de 100 mg o solo 10 mg	47 meses

*Pacientes expuestos a al menos una dosis de rivaroxabán

Debido al mecanismo de acción farmacológico, XARELTO® puede asociarse con un aumento de riesgo de sangrado oculto o manifiesto de cualquier tejido y órgano que puede producir anemia posthemorrágica.

El riesgo de sangrado puede estar aumentado en algunos grupos de pacientes, por ejemplo, pacientes con hipertensión arterial severa no controlada y/o en tratamiento concomitante con fármacos que afectan a la hemostasia.

Los signos, síntomas y severidad (incluso desenlace mortal) variarán según la localización y el grado o la magnitud del sangrado y/o anemia.

Pueden presentarse complicaciones hemorrágicas como debilidad, palidez, mareos, cefalea o hinchazón inexplicada, disnea y shock inexplicado. En algunos casos, se han observado síntomas de isquemia cardiaca, como dolor torácico o angina de pecho, como consecuencia de la anemia.

Se han notificado de Xarelto® complicaciones conocidas, secundarias a sangrado mayor, como síndrome compartimental e insuficiencia renal por

hipoperfusión. Por lo tanto, al evaluar el estado de cualquier paciente anticoagulado, deberá plantearse la posibilidad de un sangrado.

Las frecuencias de los EA reportados con Xarelto® se resumen en la tabla siguiente. Los eventos adversos se presentan en orden decreciente de severidad dentro de cada intervalo de frecuencia. Las frecuencias se definen como:

- Muy frecuentes ($\geq 1/10$),**
- Frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$),**
- Poco frecuentes ($\geq 1/1,000$ a $< 1/100$),**
- Raras ($\geq 1/10,000$ a $< 1/1,000$)**

Tabla 1: Todos los eventos adversos relacionados al fármaco, emergentes del tratamiento, reportados en pacientes en estudios fase III (RECORD 1-4 combinados, ROCKET AF, J-ROCKET, MAGELLAN, ATLAS, EINSTEIN (TVP /EP/Extension / CHOICE) y COMPASS*)

Clase de órgano o sistema (MedDRA)	Frecuentes	Poco frecuentes	Raros
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Anemia (incl. parámetros de laboratorio respectivos)	Trombocitosis (incl. aumento del recuento de plaquetas) ^A	
Trastornos cardiacos		Taquicardia	
Trastornos oculares	Sangrado ocular (incl. sangrado conjuntival)		

Tabla 1: Todos los eventos adversos relacionados al fármaco, emergentes del tratamiento, reportados en pacientes en estudios fase III (RECORD 1-4 combinados, ROCKET AF, J-ROCKET, MAGELLAN, ATLAS, EINSTEIN (TVP /EP/Extension / CHOICE) y COMPASS*)

Clase de órgano o sistema (MedDRA)	Frecuentes	Poco frecuentes	Raros
Trastornos gastrointestinales	Sangrado gingival Sangrado del tracto gastrointestinal (incl. sangrado rectal) Dolores gastrointestinales y abdominales Dispepsia Náuseas Estreñimiento ^A Diarrea Vómitos ^A	Sequedad de boca	
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Fiebre ^A Edema periférico Disminución general de energía y fuerza (incl. fatiga y astenia)	Sensación de malestar	Edema localizado ^A
Trastornos hepatobiliares		Disfunción hepática	Ictericia
Trastornos del sistema inmunológico		Reacción alérgica Dermatitis alérgica	
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones tras procedimientos terapéuticos	Sangrado después de la intervención (incl. anemia postoperatoria y sangrado de la herida) Contusión	Secreción por la herida ^A	Seudoaneurisma vascular ^C

Tabla 1: Todos los eventos adversos relacionados al fármaco, emergentes del tratamiento, reportados en pacientes en estudios fase III (RECORD 1-4 combinados, ROCKET AF, J-ROCKET, MAGELLAN, ATLAS, EINSTEIN (TVP /EP/Extension / CHOICE) y COMPASS*)

Clase de órgano o sistema (MedDRA)	Frecuentes	Poco frecuentes	Raros
Exploraciones complementarias	Aumento de las transaminasas	Aumento de la bilirrubina Aumento de la fosfatasa alcalina en sangre ^A Aumento de la LDH ^A Aumento de la lipasa ^A Aumento de la amilasa ^A Aumento de la GGT ^A	Aumento de la bilirrubina conjugada (con o sin aumento concomitante de la ALT)
Trastornos musculoesqueléticos, óseos y del tejido conectivo	Dolor en las extremidades ^A	Hemartrosis	Sangrado muscular
Trastornos del sistema nervioso	Mareos Cefalea	Sangrado cerebral e intracraneal Síncope	
Trastornos renales y urinarios	Sangrado del tracto urogenital (incl. hematuria y menorragia ^B) Insuficiencia renal (incl. aumento de la creatinina en la sangre, aumento de la urea en la sangre) ^A		
Trastornos del tracto respiratorio	Epistaxis Hemoptisis		

Tabla 1: Todos los eventos adversos relacionados al fármaco, emergentes del tratamiento, reportados en pacientes en estudios fase III (RECORD 1-4 combinados, ROCKET AF, J-ROCKET, MAGELLAN, ATLAS, EINSTEIN (TVP /EP/Extension / CHOICE) y COMPASS*)

Clase de órgano o sistema (MedDRA)	Frecuentes	Poco frecuentes	Raros
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Prurito (incl. casos poco frecuentes de prurito generalizado) Exantema Equimosis Sangrado cutáneo y subcutáneo	Urticaria	
Trastornos vasculares	Hipotensión Hematoma		

^A observado después de cirugía ortopédica mayor en las extremidades inferiores

^B observado en el tratamiento de TEV como muy frecuente en mujeres < 55 años

^C observado infrecuentemente en la terapia de prevención en el SCA (después de la intervención percutánea)

* Se aplicó un enfoque selectivo previamente especificado para la recopilación de eventos adversos. Como la incidencia de reacciones adversas a la droga (RAD) no aumentó y no se identificaron nuevos RAD, los datos del estudio COMPASS no se incluyeron para el cálculo de frecuencia en esta tabla.

<La representación de los términos EA se basa en MedDRA, versión 20.0>.

Reacciones adversas: Potenciales reacciones adversas con frecuencia desconocida: riesgo de presentar Síndrome de Stevens-Johnson y agranulocitosis.

Observaciones posteriores a la comercialización

Los siguientes eventos adversos se han reportado después de la comercialización en asociación temporal con el uso de Xarelto®.

Alteraciones del sistema inmunológico: angioedema y edema alérgico.

Alteraciones hepato biliares: Colestasis, Hepatitis (incluyendo lesión hepática).

Trastornos linfáticos y sanguíneos: Trombocitopenia.

Nuevas interacciones:

El uso concomitante de Xarelto® con inhibidores potentes del CYP 3A4 y de la gp-P puede llevar a una disminución de la depuración hepática y renal y, por lo tanto, puede aumentar significativamente la exposición sistémica.

La administración concomitante de Xarelto® con el ketoconazol, un antimicótico azólico, (400 mg una vez al día), un inhibidor potente del CYP 3A4 y de la gp-P, produjo un aumento de 2.6 veces del ABC media de rivaroxabán, en estado de equilibrio, y un aumento de 1.7 veces de la Cmáx media de rivaroxabán, con aumentos significativos de sus efectos farmacodinámicos.

La administración concomitante de Xarelto® con ritonavir, un inhibidor de la proteasa del VIH (600 mg dos veces al día), un inhibidor potente del CYP 3A4 y de la gp-P, produjo un aumento de 2.5 veces del ABC media de rivaroxabán y un aumento de 1.6 veces de la Cmáx media de rivaroxabán, con aumentos significativos de sus efectos farmacodinámicos.

Por lo tanto, Xarelto® no está recomendado en los pacientes que reciben tratamiento concomitante, por vía sistémica con antimicóticos azólicos o inhibidores de la proteasa del VIH

La claritromicina (500 mg dos veces al día), considerada como inhibidora potente del CYP 3A4 e inhibidora moderada de la gp-P, ocasionó un aumento de 1.5 veces del ABC media de rivaroxabán y un aumento de 1.4 veces de la Cmáx. Este aumento, próximo a la magnitud de la variabilidad normal del ABC y de la Cmáx, se considera no relevante clínicamente.

La eritromicina (500 mg cada 8 horas), que inhibe moderadamente el CYP 3A4 y la gp-P, produjo un aumento de 1.3 veces del ABC y la Cmáx medias de rivaroxabán. Este aumento está dentro de la magnitud de la variabilidad normal del ABC y de la Cmáx y se considera clínicamente no relevante.

El fluconazol (400 mg una vez al día), considerado como inhibidor moderado del CYP 3A4, ocasionó un aumento de 1.4 veces del ABC media de rivaroxabán y un aumento de 1.3 veces de la Cmáx media. Este aumento está dentro de la magnitud de la variabilidad normal del ABC y de la Cmáx y se considera clínicamente no relevante.

La administración concomitante de Xarelto® con rifampicina, un potente inductor del CYP 3A4 y de la gp-P, produjo una disminución aproximada del 50% del ABC media del rivaroxabán, con disminuciones paralelas de sus efectos farmacodinámicos.

El uso concomitante de Xarelto® con otros inductores potentes del CYP 3A4 (por ejemplo, fenitoína, carbamazepina, fenobarbital o hipérico) también puede causar una disminución de la concentración plasmática de rivaroxabán.

Se deben usar con cautela los inductores potentes del CYP 3A4 en pacientes con SCA, EAC o EAP tratados con 2.5 mg de Xarelto® dos veces al día.”

La Sala recomienda negar la modificación de dosificación para el producto de la referencia.

Finalmente, la Sala recomienda negar el inserto y la información para prescribir puesto que no se ajustan al presente concepto.

3.2 MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS

3.2.1 MOLÉCULAS NUEVAS

3.2.1.1. NEXOBRID

Expediente : 20111086
Radicado : 2016082163 / 2016164488 / 2017079366 / 20181100364
Fecha : 22/05/2018
Interesado : Avalon Pharmaceutical
Fabricante : MediWound Ltd

Composición:

Nexobrid (1:10)

El vial contiene 5 g de concentrado de enzimas proteolíticas enriquecidas en bromelaína, correspondientes a 0,09 g/g de concentrado de enzimas proteolíticas enriquecidas en bromelaína tras la mezcla (o 5 g/55 g de gel).

Las enzimas proteolíticas son una mezcla de enzimas del tallo de *Ananas comosus* (planta de la piña).

Forma farmacéutica: Polvo y gel para gel

Indicaciones: NexoBrid está indicado para la extracción de escaras en adultos con quemaduras térmicas de espesor parcial profundo y completo.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al principio activo, a la piña o a la papaína (ver también Advertencias y precauciones especiales de empleo) o a alguno de los excipientes

Precauciones y Advertencias:

El concentrado de enzimas proteolíticas enriquecidas en bromelaína se absorbe sistémicamente de las zonas quemadas.

No se recomienda el uso de NexoBrid en:

- quemaduras penetrantes en las que se encuentran expuestos, o podrían quedar expuestos durante el desbridamiento, materiales extraños (p. ej., implantes, marcapasos y derivaciones) y/o estructuras vitales (p. ej., vasos de gran calibre, ojos).
- quemaduras químicas.
- heridas contaminadas con sustancia radiactivas y otras sustancias peligrosas para evitar reacciones imprevisibles con el producto y un riesgo aumentado de diseminación de la sustancia nociva.

Uso en pacientes con enfermedad cardiopulmonar y pulmonar:

NexoBrid debe usarse con precaución en los pacientes con enfermedad cardiopulmonar y pulmonar, incluidos los traumatismos pulmonares por quemadura presuntos o confirmados. Deben observarse los principios generales de adecuado cuidado de las quemaduras durante el uso de NexoBrid. Esto incluye un apropiado recubrimiento de las heridas para el tejido expuesto.

Heridas para las que no existe experiencia o ésta es limitada:

No existe experiencia con el uso de NexoBrid en:

- las quemaduras perineales y genitales.
- las quemaduras eléctricas.

La información sobre el uso de NexoBrid es limitada en las quemaduras faciales.

NexoBrid debe usarse con precaución en estos pacientes.

Los datos farmacocinéticos para los pacientes con un ASCT mayor del 15% son limitados. Debido a consideraciones de seguridad, NexoBrid no debe aplicarse a más de un 15% del área de superficie corporal total (ASCT).

Prevención de las complicaciones en la herida:

En los estudios con NexoBrid, las heridas con restos dérmicos visibles se dejaron curar mediante epitelización espontánea. En varios casos, no se produjo una curación adecuada y fue preciso realizar autoinjertos en una fecha posterior, lo que conllevó retrasos significativos en el cierre de las heridas, que se asocian con un riesgo aumentado de complicaciones relacionadas con las mismas. Por lo tanto, en las heridas con zonas de espesor completo y las quemaduras profundas deben implantarse autoinjertos lo antes posible tras el desbridamiento con NexoBrid. También debe evaluarse con cuidado la implantación de cubiertas cutáneas permanentes (p. ej., autoinjertos) en las heridas de espesor parcial profundo poco tiempo después del desbridamiento con NexoBrid.

Tal como ocurre con los lechos desbridados quirúrgicamente, a fin de prevenir la desecación y/o la formación de pseudoescaras y/o las infecciones, la zona desbridada debe recubrirse de forma inmediata con apósitos o sustitutos cutáneos temporales o permanentes. Cuando se aplique una cubierta cutánea permanente (p. ej., un autoinjerto) o un sustituto cutáneo temporal (p. ej., un aloinjerto) a una zona recientemente desbridada mediante métodos enzimáticos, debe tenerse cuidado de limpiar y refrescar el lecho desbridado mediante, p. ej., cepillado o raspado para permitir la adherencia de los apósitos.

Protección ocular:

Debe evitarse el contacto directo con los ojos. Si existe riesgo de contacto ocular, los ojos del paciente deben protegerse con una pomada oftálmica grasa. En caso de exposición ocular, irrigue los ojos expuestos con abundante cantidad de agua durante al menos 15 minutos.

Reacciones de hipersensibilidad, exposición cutánea:

Existen datos clínicos limitados para evaluar la capacidad de sensibilización de NexoBrid.

En la bibliografía médica se han notificado reacciones alérgicas a la bromelaína (incluidas reacciones anafilácticas y otras reacciones de tipo inmediato con manifestaciones como broncoespasmo, angioedema, urticaria y reacciones mucosas y gastrointestinales). Se han notificado casos de presunta sensibilización tras exposición oral y tras exposición ocupacional repetida por vía aérea. Además, se ha notificado una reacción alérgica cutánea de tipo retardado (queilitis) tras exposición dérmica a largo plazo (enjuague bucal).

La capacidad de NexoBrid (un producto proteico) para causar sensibilización debe tenerse en cuenta cuando se reexponga a los pacientes a productos que contengan bromelaína en ocasiones posteriores. No se recomienda el uso de NexoBrid en lesiones por quemadura subsiguientes.

En caso de exposición cutánea, NexoBrid debe aclararse con agua para reducir la probabilidad de sensibilización cutánea.

Sensibilidad cruzada:

En la bibliografía médica se ha notificado sensibilidad cruzada entre la bromelaína y la papaína, así como las proteínas del látex (conocida como síndrome látex-fruta), el veneno de abeja y el polen de olivo.

Coagulopatía:

Se desconoce si la aplicación de NexoBrid tiene algún efecto clínicamente importante sobre la hemostasia.

En la bibliografía médica, se han notificado un aumento de la frecuencia cardiaca (incluida taquicardia), una reducción de la agregación plaquetaria y de las concentraciones plasmáticas de fibrinógeno y un moderado aumento de los tiempos de protrombina y parcial de tromboplastina como posibles efectos tras la administración oral de bromelaína. Los datos in vitro y en animales sugieren que la bromelaína puede favorecer también la fibrinólisis. Durante el desarrollo clínico de NexoBrid, no se observaron datos indicativos de un aumento de la tendencia a las hemorragias ni de sangrados en el lugar de desbridamiento.

NexoBrid debe usarse con precaución en los pacientes con trastornos de la coagulación, bajos recuentos plaquetarios y riesgo aumentado de hemorragias por otras causas como, p. ej., úlceras pépticas y sepsis.

Se debe monitorizar a los pacientes en busca de posibles signos de anomalías de la coagulación.

Monitorización:

Además de la monitorización habitual en los pacientes quemados (p. ej., constantes vitales, estado en cuanto a volumen/agua/electrolitos, recuento sanguíneo completo, albúmina sérica y concentraciones de enzimas hepáticas), los pacientes tratados con NexoBrid deben monitorizarse en busca de:

- Un aumento de la temperatura corporal.
- Signos de procesos inflamatorios e infecciosos locales y sistémicos.
- Situaciones que podrían precipitarse o empeorar como consecuencia de la premedicación analgésica (p. ej., dilatación gástrica, náuseas y riesgo de vómitos súbitos, estreñimiento) o de la profilaxis antibiótica (p. ej., diarrea).
- Signos de reacciones alérgicas locales o sistémicas.
- Efectos potenciales sobre la hemostasia.

Retirada de los medicamentos antibacterianos de uso tópico antes de la aplicación de NexoBrid

Todos los medicamentos antibacterianos de uso tópico deben retirarse antes de la aplicación de NexoBrid. Los restos de medicamentos antibacterianos pueden interferir con la actividad de NexoBrid reduciendo su eficacia.

Reacciones Adversas:

Resumen del perfil de seguridad:

Las reacciones adversas más frecuentemente notificadas en relación con el uso de NexoBrid son dolor local y pirexia/hipertermia transitoria. Cuando NexoBrid se utilizó en una pauta que incluía la analgesia preventiva recomendada tal como se emplea habitualmente para los cambios de apósitos de gran tamaño en los pacientes quemados, así como la impregnación con solución antibacteriana de la zona de tratamiento antes y después de la aplicación de NexoBrid, se notificó dolor en el 3,6% de los pacientes y pirexia/hipertermia en el 19,1%. La frecuencia del dolor y la pirexia/hipertermia fue mayor sin estas medidas de precaución

Tabla de reacciones adversas:

Las siguientes definiciones corresponden a la terminología de frecuencia utilizada a partir de ahora:

Muy frecuentes ($\geq 1/10$)

Frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$)

Poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$)

Raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$)

Muy raras ($< 1/10.000$)

Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Las frecuencias de las reacciones adversas indicadas a continuación reflejan el uso de NexoBrid para extraer la escara de quemaduras de espesor parcial profundo o completo en una pauta con profilaxis antibacteriana local, la analgesia recomendada y el recubrimiento de la zona lesional tras la aplicación de NexoBrid durante 4 horas con un apósito oclusivo para el confinamiento de NexoBrid en la herida.

El asterisco (*) indica que se proporciona información adicional sobre la reacción adversa correspondiente después de la lista de reacciones adversas.

Infecciones e infestaciones

Frecuentes: Infección de la herida

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo/Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos

Frecuentes: Complicación de la herida*

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración

Muy frecuentes: Pirexia/hipertermia*

Frecuentes: Dolor local

Descripción de reacciones adversas seleccionadas:

Pirexia/hipertermia:

En los estudios en los que se utilizó una impregnación rutinaria con solución antibacteriana de la zona de tratamiento antes y después de la aplicación de NexoBrid, se notificó pirexia o hipertermia en el 19,1% de los pacientes tratados con NexoBrid y en el 15,8% de los pacientes del grupo de control tratados de acuerdo con las pautas de cuidado estándar. En el grupo tratado con NexoBrid, el acontecimiento se clasificó como leve, moderado o grave en el 9,1%, el 9,1% y el 0% de los pacientes, respectivamente.

En los estudios sin impregnación con solución antibacteriana, se notificó pirexia o hipertermia en el 35,6% de los pacientes tratados con NexoBrid, frente al 18,6% de los pacientes del grupo de control. En el grupo tratado con NexoBrid, el acontecimiento se clasificó como leve, moderado o grave en el 30,0%, el 5,6% y el 1,1% de los pacientes, respectivamente.

Dolor:

En los estudios en los que la pauta de tratamiento con NexoBrid incluía la analgesia preventiva recomendada tal como se emplea habitualmente para los cambios de apósitos de gran tamaño en los pacientes quemados (ver sección Posología y forma de administración), se notificó dolor local en el 3,6% de los pacientes tratados con NexoBrid y en el 4,0% de los pacientes del grupo de control tratados de acuerdo con las pautas de cuidado estándar. En el grupo tratado con NexoBrid, el acontecimiento se clasificó como leve, moderado o grave en el 0,9%, el 0,9% y el 1,8% de los pacientes, respectivamente.

En los estudios en los que se administró analgesia según un régimen a demanda a los pacientes tratados con NexoBrid, se notificó dolor en el 23,3% de los pacientes tratados con NexoBrid y en el 11,4% de los pacientes del grupo de control. En el grupo tratado con NexoBrid, el acontecimiento se clasificó como leve, moderado o grave en el 6,7%, el 7,8% y el 8,9% de los pacientes, respectivamente.

Complicaciones de la herida:

En los estudios clínicos de fases 2 y 3, se notificaron ciertos tipos de complicaciones de la herida con mayor frecuencia en el grupo tratado con NexoBrid que en el tratado de acuerdo con las pautas de cuidados estándar (PCE) de los centros del estudio. Entre estos acontecimientos se encontraban: profundización o desecación (descomposición) de la herida en 5 pacientes (2,4%) con NexoBrid y en 0 con las PCE y fracaso (parcial) del injerto en 6 pacientes (2,9%) con NexoBrid y en 2 (1,6%) con las PCE.

Infecciones generales:

En los estudios clínicos de fases 2 y 3, se notificaron infecciones generales (no relacionadas con la herida, como, p. ej., infecciones del tracto urinario, infecciones víricas) con mayor frecuencia en el grupo tratado con NexoBrid (0,147 acontecimientos por paciente) que en el tratado de acuerdo con las PCE (0,079 acontecimientos por paciente).

Población pediátrica:

Sólo se dispone de datos de seguridad limitados con respecto al uso en la población pediátrica. De acuerdo con estos datos, se prevé que el perfil global de seguridad en niños de 4 o más años de edad y en adolescentes es similar al perfil en adultos.

Notificación de sospechas de reacciones adversas:

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento.

Interacciones:

No se han realizado estudios de interacciones con NexoBrid.

Se han notificado una reducción de la agregación plaquetaria y de las concentraciones plasmáticas de fibrinógeno y un moderado aumento de los tiempos de protrombina y parcial de tromboplastina como posibles efectos tras la administración oral de bromelaína. Los datos in vitro y en animales sugieren que la bromelaína puede favorecer también la fibrinólisis. Por lo tanto, es necesario obrar con precaución y realizar una monitorización cuando se prescriban medicamentos concomitantes que afecten a la coagulación.

NexoBrid, cuando se absorbe, es un inhibidor del citocromo P 450 2C8 (CYP2C8) y P 450 2C9 (CYP2C9). Esto debe tenerse en cuenta si se usa en pacientes tratados con sustratos de CYP2C8 (incluidos amiodarona, amodiaquina, cloroquina, fluvastatina, paclitaxel, pioglitazona, repaglinida, rosiglitazona, sorafenib y torasemida) y con sustratos de CYP2C9 (incluidos ibuprofeno, tolbutamida, glipizida, losartán, celecoxib, warfarina y fenitoína).

Los medicamentos antibacterianos de uso tópico (p. ej., sulfadiazina argéntica o povidona yodada) pueden reducir la eficacia de NexoBrid.

La bromelaína puede potenciar las acciones del fluorouracilo y la vincristina.

La bromelaína puede potenciar el efecto hipotensor de los IECA y, por consiguiente, causar una mayor reducción de la presión arterial de lo esperado. La bromelaína puede aumentar la somnolencia causada por algunos medicamentos (p. ej., benzodiazepinas, barbitúricos, narcóticos y antidepresivos).

Dosificación y Grupo Etario:

La aplicación de NexoBrid debe ser efectuada únicamente por profesionales sanitarios cualificados, en centros especializados en quemados.

Posología:

Se aplican 5 g de NexoBrid polvo en 50 g de gel por área quemada de 250 cm². NexoBrid no debe aplicarse a más de un 15% del área de Superficie Corporal Total (ASCT).

NexoBrid debe dejarse en contacto con la quemadura durante un periodo de 4 horas. La información sobre el uso de NexoBrid en zonas donde la escara persiste tras la primera aplicación es muy limitada.

No se recomienda una segunda aplicación subsiguiente.

Poblaciones especiales:

Insuficiencia renal:

No existe información sobre el uso de NexoBrid en los pacientes con insuficiencia renal.

Insuficiencia hepática:

No existe información sobre el uso de NexoBrid en los pacientes con insuficiencia hepática.

Pacientes de edad avanzada:

La experiencia con NexoBrid en los pacientes de edad avanzada (>65 años) es limitada. La evaluación del beneficio/riesgo debe incluir las consideraciones pertinentes a la mayor frecuencia de enfermedades concomitantes o de tratamientos con otros medicamentos en los ancianos. No es necesario ajustar la dosis.

Población pediátrica:

No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia de NexoBrid en niños y adolescentes menores de 18 años. Los datos actualmente disponibles están descritos en las secciones 4.8 y 5.1; sin embargo, no se puede hacer una recomendación posológica.

El uso de NexoBrid no está indicado en los pacientes menores de 18 años.

Vía de Administración: Tópico

Condición de Venta: Control especial

El interesado presenta ante la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas indicaciones y Medicamentos Biológicos de la comisión Recurso de Reposición frente a la Resolución No. 2017053349 emitido mediante Acta No. 01 de 2017, numeral 3.1.1.10 con el fin de que se revoque la decisión adoptada por medio de la resolución en mención y que en su lugar se apruebe la evaluación farmacológica solicitada.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada y los argumentos presentados por el interesado a razón del concepto del Acta No. 01 de 2017 SEMNNIMB, numeral 3.1.1.10., la Sala Especializada Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar la evaluación farmacológica para el producto de la referencia únicamente con la siguiente información:

Composición:

Nexobrid (1:10)

El vial contiene 5 g de concentrado de enzimas proteolíticas enriquecidas en bromelaína, correspondientes a 0,09 g/g de concentrado de enzimas proteolíticas enriquecidas en bromelaína tras la mezcla (o 5 g/55 g de gel).

Las enzimas proteolíticas son una mezcla de enzimas del tallo de *Ananas comosus* (planta de la piña).

Forma farmacéutica: Polvo y gel para gel

Indicaciones: NexoBrid está indicado para la extracción de escaras en adultos con quemaduras térmicas de espesor parcial profundo y completo.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al principio activo, a la piña o a la papaína o a alguno de los excipientes

Precauciones y Advertencias:

El concentrado de enzimas proteolíticas enriquecidas en bromelaína se absorbe sistémicamente de las zonas quemadas.

No se recomienda el uso de NexoBrid en:

- quemaduras penetrantes en las que se encuentran expuestos, o podrían quedar expuestos durante el desbridamiento, materiales extraños (p. ej., implantes, marcapasos y derivaciones) y/o estructuras vitales (p. ej., vasos de gran calibre, ojos).
- quemaduras químicas.
- heridas contaminadas con sustancia radiactivas y otras sustancias peligrosas para evitar reacciones imprevisibles con el producto y un riesgo aumentado de diseminación de la sustancia nociva.

Uso en pacientes con enfermedad cardiopulmonar y pulmonar:

NexoBrid debe usarse con precaución en los pacientes con enfermedad cardiopulmonar y pulmonar, incluidos los traumatismos pulmonares por quemadura presuntos o confirmados.

Deben observarse los principios generales de adecuado cuidado de las quemaduras durante el uso de NexoBrid. Esto incluye un apropiado recubrimiento de las heridas para el tejido expuesto.

Heridas para las que no existe experiencia o ésta es limitada:

No existe experiencia con el uso de NexoBrid en:

- las quemaduras perineales y genitales.
- las quemaduras eléctricas.

La información sobre el uso de NexoBrid es limitada en las quemaduras faciales.

NexoBrid debe usarse con precaución en estos pacientes.

Los datos farmacocinéticos para los pacientes con un ASCT mayor del 15% son limitados. Debido a consideraciones de seguridad, NexoBrid no debe aplicarse a más de un 15% del área de superficie corporal total (ASCT).

Prevención de las complicaciones en la herida:

En los estudios con NexoBrid, las heridas con restos dérmicos visibles se dejaron curar mediante epitelización espontánea. En varios casos, no se produjo una curación adecuada y fue preciso realizar autoinjertos en una fecha posterior, lo que conllevó retrasos significativos en el cierre de las heridas, que se asocian con un riesgo aumentado de complicaciones

relacionadas con las mismas. Por lo tanto, en las heridas con zonas de espesor completo y las quemaduras profundas deben implantarse autoinjertos lo antes posible tras el desbridamiento con NexoBrid. También debe evaluarse con cuidado la implantación de cubiertas cutáneas permanentes (p. ej., autoinjertos) en las heridas de espesor parcial profundo poco tiempo después del desbridamiento con NexoBrid.

Tal como ocurre con los lechos desbridados quirúrgicamente, a fin de prevenir la desecación y/o la formación de pseudoescaras y/o las infecciones, la zona desbridada debe recubrirse de forma inmediata con apósitos o sustitutos cutáneos temporales o permanentes. Cuando se aplique una cubierta cutánea permanente (p. ej., un autoinjerto) o un sustituto cutáneo temporal (p. ej., un aloinjerto) a una zona recientemente desbridada mediante métodos enzimáticos, debe tenerse cuidado de limpiar y refrescar el lecho desbridado mediante, p. ej., cepillado o raspado para permitir la adherencia de los apósitos.

Protección ocular:

Debe evitarse el contacto directo con los ojos. Si existe riesgo de contacto ocular, los ojos del paciente deben protegerse con una pomada oftálmica grasa.

En caso de exposición ocular, irrigue los ojos expuestos con abundante cantidad de agua durante al menos 15 minutos.

Reacciones de hipersensibilidad, exposición cutánea:

Existen datos clínicos limitados para evaluar la capacidad de sensibilización de NexoBrid.

En la bibliografía médica se han notificado reacciones alérgicas a la bromelaína (incluidas reacciones anafilácticas y otras reacciones de tipo inmediato con manifestaciones como broncoespasmo, angioedema, urticaria y reacciones mucosas y gastrointestinales). Se han notificado casos de presunta sensibilización tras exposición oral y tras exposición ocupacional repetida por vía aérea. Además, se ha notificado una reacción alérgica cutánea de tipo retardado (queilitis) tras exposición dérmica a largo plazo (enjuague bucal).

La capacidad de NexoBrid (un producto proteico) para causar sensibilización debe tenerse en cuenta cuando se reexponga a los pacientes a productos que contengan bromelaína en ocasiones posteriores. No se recomienda el uso de NexoBrid en lesiones por quemadura subsiguientes.

En caso de exposición cutánea, NexoBrid debe aclararse con agua para reducir la probabilidad de sensibilización cutánea.

Sensibilidad cruzada:

En la bibliografía médica se ha notificado sensibilidad cruzada entre la bromelaína y la papaína, así como las proteínas del látex (conocida como síndrome látex-fruta), el veneno de abeja y el polen de olivo.

Coagulopatía:

Se desconoce si la aplicación de NexoBrid tiene algún efecto clínicamente importante sobre la hemostasia.

En la bibliografía médica, se han notificado un aumento de la frecuencia cardíaca (incluida taquicardia), una reducción de la agregación plaquetaria y de las concentraciones plasmáticas de fibrinógeno y un moderado aumento de los tiempos de protrombina y parcial de tromboplastina como posibles efectos tras la administración oral de bromelaína. Los datos in vitro y en animales sugieren que la bromelaína puede favorecer también la fibrinólisis. Durante el desarrollo clínico de NexoBrid, no se observaron datos indicativos de un aumento de la tendencia a las hemorragias ni de sangrados en el lugar de desbridamiento.

NexoBrid debe usarse con precaución en los pacientes con trastornos de la coagulación, bajos recuentos plaquetarios y riesgo aumentado de hemorragias por otras causas como, p. ej., úlceras pépticas y sepsis.

Se debe monitorizar a los pacientes en busca de posibles signos de anomalías de la coagulación.

Monitorización:

Además de la monitorización habitual en los pacientes quemados (p. ej., constantes vitales, estado en cuanto a volumen/agua/electrolitos, recuento sanguíneo completo, albúmina sérica y concentraciones de enzimas hepáticas), los pacientes tratados con NexoBrid deben monitorizarse en busca de:

- Un aumento de la temperatura corporal.
- Signos de procesos inflamatorios e infecciosos locales y sistémicos.
- Situaciones que podrían precipitarse o empeorar como consecuencia de la premedicación analgésica (p. ej., dilatación gástrica, náuseas y riesgo de vómitos súbitos, estreñimiento) o de la profilaxis antibiótica (p. ej., diarrea).
- Signos de reacciones alérgicas locales o sistémicas.

- Efectos potenciales sobre la hemostasia.

Retirada de los medicamentos antibacterianos de uso tópico antes de la aplicación de NexoBrid

Todos los medicamentos antibacterianos de uso tópico deben retirarse antes de la aplicación de NexoBrid. Los restos de medicamentos antibacterianos pueden interferir con la actividad de NexoBrid reduciendo su eficacia.

Reacciones Adversas:

Resumen del perfil de seguridad:

Las reacciones adversas más frecuentemente notificadas en relación con el uso de NexoBrid son dolor local y pirexia/hipertermia transitoria. Cuando NexoBrid se utilizó en una pauta que incluía la analgesia preventiva recomendada tal como se emplea habitualmente para los cambios de apósitos de gran tamaño en los pacientes quemados, así como la impregnación con solución antibacteriana de la zona de tratamiento antes y después de la aplicación de NexoBrid, se notificó dolor en el 3,6% de los pacientes y pirexia/hipertermia en el 19,1%. La frecuencia del dolor y la pirexia/hipertermia fue mayor sin estas medidas de precaución

Tabla de reacciones adversas:

Las siguientes definiciones corresponden a la terminología de frecuencia utilizada a partir de ahora:

Muy frecuentes ($\geq 1/10$)

Frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$)

Poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$)

Raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$)

Muy raras ($< 1/10.000$)

Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Las frecuencias de las reacciones adversas indicadas a continuación reflejan el uso de NexoBrid para extraer la escara de quemaduras de espesor parcial profundo o completo en una pauta con profilaxis antibacteriana local, la analgesia recomendada y el recubrimiento de la zona lesional tras la aplicación de NexoBrid durante 4 horas con un apósito oclusivo para el confinamiento de NexoBrid en la herida.

El asterisco (*) indica que se proporciona información adicional sobre la reacción adversa correspondiente después de la lista de reacciones adversas.

Infecciones e infestaciones

Frecuentes: Infección de la herida

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo/Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos

Frecuentes: Complicación de la herida*

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración

Muy frecuentes: Pirexia/hipertermia*

Frecuentes: Dolor local

Descripción de reacciones adversas seleccionadas:

Pirexia/hipertermia:

En los estudios en los que se utilizó una impregnación rutinaria con solución antibacteriana de la zona de tratamiento antes y después de la aplicación de NexoBrid, se notificó pirexia o hipertermia en el 19,1% de los pacientes tratados con NexoBrid y en el 15,8% de los pacientes del grupo de control tratados de acuerdo con las pautas de cuidado estándar. En el grupo tratado con NexoBrid, el acontecimiento se clasificó como leve, moderado o grave en el 9,1%, el 9,1% y el 0% de los pacientes, respectivamente.

En los estudios sin impregnación con solución antibacteriana, se notificó pirexia o hipertermia en el 35,6% de los pacientes tratados con NexoBrid, frente al 18,6% de los pacientes del grupo de control. En el grupo tratado con NexoBrid, el acontecimiento se clasificó como leve, moderado o grave en el 30,0%, el 5,6% y el 1,1% de los pacientes, respectivamente.

Dolor:

En los estudios en los que la pauta de tratamiento con NexoBrid incluía la analgesia preventiva recomendada tal como se emplea habitualmente para los cambios de apósitos de gran tamaño en los pacientes quemados, se notificó dolor local en el 3,6% de los pacientes tratados con NexoBrid y en el 4,0% de los pacientes del grupo de control tratados de acuerdo con las pautas de cuidado estándar. En el grupo tratado con NexoBrid, el acontecimiento se clasificó como leve, moderado o grave en el 0,9%, el 0,9% y el 1,8% de los pacientes, respectivamente.

En los estudios en los que se administró analgesia según un régimen a demanda a los pacientes tratados con NexoBrid, se notificó dolor en el

23,3% de los pacientes tratados con NexoBrid y en el 11,4% de los pacientes del grupo de control. En el grupo tratado con NexoBrid, el acontecimiento se clasificó como leve, moderado o grave en el 6,7%, el 7,8% y el 8,9% de los pacientes, respectivamente.

Complicaciones de la herida:

En los estudios clínicos de fases 2 y 3, se notificaron ciertos tipos de complicaciones de la herida con mayor frecuencia en el grupo tratado con NexoBrid que en el tratado de acuerdo con las pautas de cuidados estándar (PCE) de los centros del estudio. Entre estos acontecimientos se encontraban: profundización o desecación (descomposición) de la herida en 5 pacientes (2,4%) con NexoBrid y en 0 con las PCE y fracaso (parcial) del injerto en 6 pacientes (2,9%) con NexoBrid y en 2 (1,6%) con las PCE.

Infecciones generales:

En los estudios clínicos de fases 2 y 3, se notificaron infecciones generales (no relacionadas con la herida, como, p. ej., infecciones del tracto urinario, infecciones víricas) con mayor frecuencia en el grupo tratado con NexoBrid (0,147 acontecimientos por paciente) que en el tratado de acuerdo con las PCE (0,079 acontecimientos por paciente).

Población pediátrica:

Sólo se dispone de datos de seguridad limitados con respecto al uso en la población pediátrica. De acuerdo con estos datos, se prevé que el perfil global de seguridad en niños de 4 o más años de edad y en adolescentes es similar al perfil en adultos.

Notificación de sospechas de reacciones adversas:

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento.

Interacciones:

No se han realizado estudios de interacciones con NexoBrid.

Se han notificado una reducción de la agregación plaquetaria y de las concentraciones plasmáticas de fibrinógeno y un moderado aumento de los tiempos de protrombina y parcial de tromboplastina como posibles efectos

tras la administración oral de bromelaína. Los datos in vitro y en animales sugieren que la bromelaína puede favorecer también la fibrinolisis. Por lo tanto, es necesario obrar con precaución y realizar una monitorización cuando se prescriban medicamentos concomitantes que afecten a la coagulación.

NexoBrid, cuando se absorbe, es un inhibidor del citocromo P 450 2C8 (CYP2C8) y P 450 2C9 (CYP2C9). Esto debe tenerse en cuenta si se usa en pacientes tratados con sustratos de CYP2C8 (incluidos amiodarona, amodiaquina, cloroquina, fluvastatina, paclitaxel, pioglitazona, repaglinida, rosiglitazona, sorafenib y torasemida) y con sustratos de CYP2C9 (incluidos ibuprofeno, tolbutamida, glipizida, losartán, celecoxib, warfarina y fenitoína).

Los medicamentos antibacterianos de uso tópico (p. ej., sulfadiazina argéntica o povidona yodada) pueden reducir la eficacia de NexoBrid.

La bromelaína puede potenciar las acciones del fluorouracilo y la vincristina. La bromelaína puede potenciar el efecto hipotensor de los IECA y, por consiguiente, causar una mayor reducción de la presión arterial de lo esperado.

La bromelaína puede aumentar la somnolencia causada por algunos medicamentos (p. ej., benzodiazepinas, barbitúricos, narcóticos y antidepresivos).

Dosificación y Grupo Etario:

La aplicación de NexoBrid debe ser efectuada únicamente por profesionales sanitarios cualificados, en centros especializados en quemados.

Posología:

Se aplican 5 g de NexoBrid polvo en 50 g de gel por área quemada de 250 cm².

NexoBrid no debe aplicarse a más de un 15% del área de Superficie Corporal Total (ASCT).

NexoBrid debe dejarse en contacto con la quemadura durante un periodo de 4 horas. La información sobre el uso de NexoBrid en zonas donde la escara persiste tras la primera aplicación es muy limitada.

No se recomienda una segunda aplicación subsiguiente.

Poblaciones especiales:

Insuficiencia renal:

No existe información sobre el uso de NexoBrid en los pacientes con insuficiencia renal.

Insuficiencia hepática:

No existe información sobre el uso de NexoBrid en los pacientes con insuficiencia hepática.

Pacientes de edad avanzada:

La experiencia con NexoBrid en los pacientes de edad avanzada (>65 años) es limitada. La evaluación del beneficio/riesgo debe incluir las consideraciones pertinentes a la mayor frecuencia de enfermedades concomitantes o de tratamientos con otros medicamentos en los ancianos. No es necesario ajustar la dosis.

Población pediátrica:

No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia de NexoBrid en niños y adolescentes menores de 18 años. Los datos actualmente disponibles están descritos en las secciones 4.8 y 5.1; sin embargo, no se puede hacer una recomendación posológica.

El uso de NexoBrid no está indicado en los pacientes menores de 18 años.

Vía de Administración: Tópico

Condición de Venta: Uso hospitalario

Norma farmacológica: 13.1.12.0.N.10

Adicionalmente, la Sala recomienda aprobar el inserto versión 01, June 30, 2014 para el producto de la referencia.

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. CEREBROLYSIN®

Expediente : 20120808
Radicado : 2016181995 / 20181001497 / 20181108098
Fecha : 31/05/2018
Interesado : Laboratorios Legrand S.A.
Fabricante : Ever Pharma Jena GmbH

Composición:

- Cada 1.0 mL de Solución Inyectable contiene: Concentrado de Cerebrolysin (preparación peptídica derivada de cerebro porcino) 215.2 mg.
- Cada 5.0 mL de Solución Inyectable contiene: Concentrado de Cerebrolysin (preparación peptídica derivada de cerebro porcino) 1076 mg.
- Cada 10.0 mL de Solución Inyectable contiene: Concentrado de Cerebrolysin (preparación peptídica derivada de cerebro porcino) 2152 mg.

Forma farmacéutica: Solución Inyectable

Indicaciones:

- Tratamiento a corto plazo de complicaciones posteriores a un accidente cerebrovascular
- Tratamiento a medio plazo en la demencia senil del tipo de Alzheimer leve a moderado y la demencia vascular

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad a cualquiera de los componentes del medicamento, epilepsia, trastornos renales severos.

Precauciones y advertencias: Se recomienda especial cuidado en casos de: Diátesis alérgica, Condiciones epilépticas y crisis convulsivas tónico-clónicas generalizadas (gran mal).

El tratamiento con Cerebrolysin puede producir un incremento en la frecuencia de los ataques epilépticos. Aunque no existen indicios de que Cerebrolysin produzca estrés renal, el producto no debe administrarse si se padece de insuficiencia renal severa.

Efectos sobre la capacidad para conducir vehículos y utilizar maquinaria: los ensayos clínicos realizados no evidencian efectos sobre la capacidad para conducir u operar maquinaria

Reacciones adversas: Enfermedades del Sistema inmune:

Muy raras (1/10000) Hipersensibilidad o reacciones alérgicas tales como reacciones de picazón cutáneas, reacciones inflamatorias locales, dolor de cabeza, dolor de cuello, dolor en las extremidades, fiebre, dolor lumbar, disnea, escalofríos y estado de shock.

Trastornos del metabolismo y de la nutrición:

Raras (> 1 / 10.000 - <1 / 1.000) pérdida de apetito

Desórdenes psiquiátricos

Raras (> 1 / 10.000 - <1 / 1.000)

Los efectos de activación deseados también se han asociado con agitación (agresión, confusión, insomnio).

Trastornos del sistema nervioso

Raras (> 1 / 10.000 - <1 / 1.000)

Si se inyectan con demasiada rapidez, pueden producirse mareos.

Muy raros (<1 / 10.000)

Se han notificado casos únicos de ataques grand mal y convulsiones tras la administración de Cerebrolysin®.

Trastornos cardiacos

Muy raros (<1 / 10.000)

Si se inyecta con demasiada rapidez, pueden producirse palpitaciones o arritmias.

Desórdenes gastrointestinales

Muy raros (<1 / 10.000)

Dispepsia, diarrea, estreñimiento, vómitos y náuseas.

Trastorno de la piel y del tejido subcutáneo

Raras (> 1 / 10.000 - <1 / 1.000)

Si se inyecta demasiado rápido, pueden producirse sensaciones de calor o sudoración. Prurito.

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración:

Muy raros (<1 / 10.000)

Se han descrito reacciones en el sitio de inyección, tales como eritema y ardor.

En un estudio casos raros (> 1 / 10.000, <1 / 1.000) de hiperventilación, hipertensión, hipotensión, cansancio, temblor, depresión, apatía, somnolencia y síntomas de la influenza (por ejemplo, resfriado, tos, infecciones de las vías respiratorias).

Como Cerebrolysin® se utiliza en los ancianos, y los efectos indeseables mencionados anteriormente son típicos de esta población de pacientes, también pueden observarse sin el consumo de drogas

Interacciones: Sobre la base del perfil farmacológico de Cerebrolysin®, se debe prestar especial atención a los posibles efectos aditivos cuando se usa junto con antidepresivos o inhibidores de MAO. En tales casos, se recomienda reducir la dosis del antidepresivo.

Cerebrolysin® no debe mezclarse con soluciones equilibradas de aminoácidos en una infusión

Vía de administración: Intramuscular (IM) o intravenosa (IV)

Dosificación y Grupo etario: Se pueden administrar dosis únicas de hasta 50 ml, pero se recomienda realizar un tratamiento continuado.

La duración óptima y recomendada del tratamiento comprende la administración diaria durante un total de 10-20 días.

Recomendaciones diarias / dosis diaria:

Trastornos cerebrales orgánicos, trastornos metabólicos y enfermedades neurodegenerativas (demencia) 5 a 30 ml/día

Trastornos post-apopléjicos 10 a 50 ml/ día

Trauma craneocerebral 10 a 50 ml/ día

Niños 1 a 2 ml/ día

La efectividad de la terapia se puede incrementar mediante la repetición de ciclos hasta obtener el mayor beneficio terapéutico. Después del ciclo de tratamiento inicial, la frecuencia de las dosis se puede reducir a 2 o 3 veces por semana. Por cada ciclo de tratamiento que se realice se debe discontinuar el tratamiento durante un ciclo de igual duración que los ciclos de tratamiento.

Se pueden administrar dosis de hasta 5 ml IM y hasta 10 ml IV sin diluir. Las dosis entre 10 ml hasta un máximo de 50 ml se recomiendan sólo como una vía Infusión intravenosa lenta después de la dilución con las soluciones de infusión estándar sugeridas. El volumen total recomendado de Cerebrolysin diluido en solución de infusión estándar debe ser de 100 ml. La duración de la infusión debe ser entre 15 y 60 minutos.

La compatibilidad durante 24 horas a temperatura ambiente en presencia de luz ha sido probada con las siguientes soluciones de infusión estándar:

- Solución de cloruro de sodio al 0,9% (9 mg de NaCl / ml)
- Solución de Ringer (Na + 153,98 mmol / l, Ca 2+ 2,74 mmol / l, K + 4,02 mmol / l, Cl - 163,48 mmol / l)
- Glucosa al 5%

Las vitaminas y los fármacos cardiovasculares pueden administrarse concomitantemente con Cerebrolysin®, pero los fármacos no deben mezclarse con Cerebrolysin® en la jeringa

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Solicitud: El interesado presenta ante la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora presenta alcance al concepto emitido mediante Acta No. 03 de 2018 SEMNNIMB con el fin de dar aclaración a los puntos de la mencionada acta y continuar con la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- Evaluación farmacológica
- Inserto allegado mediante radicado No. 2016181995
- Información Para Prescribir allegado mediante radicado No. 2016181995

CONCEPTO: Revisado el anexo al expediente radicado mediante número 20181108098 del 31/05/2018 por el interesado, la Sala Especializada de Moleculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora ratifica el concepto emitido mediante Acta No. 03 de 2018 SEMNNIMB, numeral 3.2.1.3., por cuanto lo presentado no permite establecer un balance beneficio riesgo favorable que desvirtúe el concepto emitido por la Sala.

3.2.1.3 ALXOID® Ácaros DP/DF 50%/50%

Expediente : 20120038
Radicado : 2016175287 / 2017059176 / 20181087346
Fecha : 04/05/2018
Interesado : Inmunotek Colombia S.A.S.

Composición:

Cada mL contiene extractos polimerizados alergénicos de los ácaros D. pteronyssinus y D. farinae (50%/50%). Vial A: 2.000 UT/ml y Vial B: 10.000 UT/ml.

Forma farmacéutica: Suspensión que contiene cantidades específicas de extractos polimerizados alergénicos como sustancia activa de la formulación, que se adsorben en hidróxido de aluminio, en solución salina isotónica que contiene 0,4% de fenol.

Indicaciones: Los productos Alxoid® están indicados en el tratamiento de enfermedades alérgicas respiratorias tipo I (mediadas por la IgE), tales como, rinitis, asma bronquial y conjuntivitis, causadas por diferentes alérgenos en pacientes adultos que presentan síntomas clínicamente relevantes diagnosticados mediante una prueba cutánea positiva y/o prueba de IgE específica

Contraindicaciones: No utilice los productos Alxoid®:

- Si es alérgico (hipersensible) a alguno de los excipientes de los productos Alxoid®.
- Si presenta agudización del asma en los tres días previos a la dosis.
- Si está tomando medicación β -bloqueante.
- Si presenta fiebre superior a 38,5° C.
- Si presenta enfermedades infecciosas activas (hepatitis vírica, tuberculosis, etc).
- Si padece enfermedades autoinmunes, inmunodeficiencias o enfermedades malignas.
- Si va a realizar cualquier actividad física intensa después de administrar la dosis.

Precauciones y advertencias:

Advertencias y precauciones especiales de empleo

Este tratamiento puede entrañar riesgo de choque anafiláctico por lo que deben seguirse durante toda la duración del mismo las siguientes normas:

1. No debe ser administrado en ningún caso en el domicilio del paciente.
2. Los productos ALXOID® deben administrarse en centros que dispongan de medios para proceder al tratamiento de un paciente que sufra un choque anafiláctico: reanimación cardiorrespiratoria y adrenalina parenteral.
3. El paciente permanecerá como mínimo 30 minutos en el centro donde se le administre el preparado alérgico después de cada una de las dosis aplicadas.
4. Comprobar que la vía de administración es la subcutánea. La presencia de sangre al aspirar es indicativa de una administración endovenosa. En estos casos, retirar la aguja y proceder a la inyección correcta en otro lugar.

Advertencias especiales

- Niños

No administrar a niños menores de 5 años.

- Embarazo y lactancia

No hay datos sobre la experiencia clínica para el uso de los productos ALXOID® en mujeres embarazadas ni durante la lactancia.

El tratamiento con los productos ALXOID® no debe iniciarse durante el embarazo. Si se produce el embarazo durante el tratamiento, el tratamiento puede continuar después de la evaluación de la condición general (incluyendo la función pulmonar) del paciente y las reacciones previas a la

administración de los productos ALXOID®. En pacientes con asma preexistente se recomienda una estrecha vigilancia durante el embarazo.

No se prevén efectos sobre los lactantes alimentados con leche materna.

Informar al médico si se está embarazada, cree que puede estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada o en periodo de lactancia. Su médico decidirá si el paciente debe recibir el preparado alergénico ALXOID®.

- **Deportistas**

No realizar ninguna actividad física intensa inmediatamente después de la administración de una dosis.

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

Los productos Alxoid® no tienen influencia sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.

Precauciones especiales de conservación

Los tratamientos deberán ser conservados bajo refrigeración (2 a 8 °C).

Evitar exposiciones prolongadas a temperaturas elevadas.

Mantener este producto fuera de la vista y del alcance de los niños.

Precauciones especiales de eliminación

Los preparados alergénicos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Preguntar al farmacéutico como deshacerse de los envases y de los productos que ya no se necesitan. De esta forma, ayudará a proteger el medio ambiente.

Reacciones adversas:

Los productos ALXOID® pueden producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufren. La frecuencia de los posibles efectos adversos enumerados a continuación se definen utilizando la siguiente clasificación: muy frecuentes (afectan a más de 1 de cada 10 pacientes), frecuentes (afectan a entre 1 y 10 de cada 100 pacientes), poco frecuentes (afectan a entre 1 y 10 de cada 1.000 pacientes), raros (afectan a entre 1 y 10 de cada 10.000 pacientes), muy raros (afectan a menos de 1 de cada 10.000 personas) y de frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Si el paciente nota algún efecto adverso no mencionado, informar al médico o farmacéutico.

En caso de reacción sistémica severa (ver más abajo), interrumpa el tratamiento e informe a su médico prescriptor.

Reacciones locales: Comunes

Consisten en la aparición de enrojecimiento, dolor y/o tumefacción en el lugar de la inyección. Suelen presentarse en los primeros 30 minutos (reacciones inmediatas) y/o entre los 30 min y 72 horas (reacciones tardías).

- Reacción local leve (Inmediata o tardía) de hasta 5-6 cm de diámetro es normal.
- Reacción local inmediata moderada, de 6-12 cm de diámetro: puede requerir tratamiento antihistamínico por vía oral.
- Reacción local inmediata severa, más de 12 cm de diámetro. Tratamiento antihistamínico por vía oral. Observar durante 60 minutos.
- Reacción local tardía, moderada o severa. Tienen siempre un carácter leve. Tratamiento: aplicación de una bolsa de hielo y/o corticoides tópicos.

Reacciones sistémicas moderadas: Poco frecuentes

Irritación óculo-nasal, estornudos, urticaria, angioedema, que aparecen desde 15 minutos hasta 4-6 horas después de la inyección subcutánea. En tales casos, se recomienda administrar antihistamínicos (orales o por vía intramuscular) especialmente en el caso de una urticaria y angioedema. Adicionalmente, pueden administrarse corticoides I.V. (40 mg de prednisolona). Esta terapéutica puede repetirse si fuera necesario. Si se produce un cierto grado de broncoespasmo, pueden utilizarse broncodilatadores.

Reacciones sistémicas severas: Muy raras

Se manifiestan antes de los 30 minutos posteriores a la dosis.

Asma (dificultad respiratoria) o urticaria/angioedema (ronchas en la piel) que aparecen a partir de los 5-10 minutos tras la inyección.

Tratamiento:

1. Adrenalina (1 mg/mL): 0,3 a 0,5 mg vía subcutánea o intramuscular.
2. Comprobar la tensión arterial y frecuencia cardíaca.
3. Administrar solución salina a través de un catéter intravenoso.
4. Antihistamínico: dexclorfeniramina maleato 5 mg/4-6 h (vía I.M. o I.V.)
5. Corticoides: hidrocortisona 100-200 mg o metilprednisolona 1-2 mg/kg (vía I.M.). En caso de asma leve-moderada, administrar además un β -2 agonista inhalado. En caso de asma severa (FEV1 < 50%), administrar además:
6. Adrenalina inhalada (especialmente si hay signos de edema de laringe y/o lengua): 0,5 ml de adrenalina (1 mg/mL) + 2,5 mL de solución salina (0,9%) aplicada con nebulizador, o bien adrenalina en spray hasta 10 pulsaciones.
7. Agonista β -2 (0,5 mg/mL) 0,25-0,5 mg vía I.V.

8. Teofilina (22 mg/mL) 200-400 mg vía I.V. (administrar en un plazo de 15 minutos), tener precaución con los pacientes que se someten a tratamiento de teofilina de liberación prolongada.

9. Considere la posibilidad de hospitalización en caso de shock retardado. Si se experimentan efectos adversos, consultar al médico o farmacéutico, incluso si se trata de efectos adversos no mencionados en este punto.

Interacciones: Interacciones medicamentosas y otras formas de interacción

- Los productos Alxoid® interactúan con medicamentos β -bloqueantes, por lo tanto, está contraindicado su uso en aquellos pacientes tratados con esta medicación.
- No hay datos disponibles sobre los posibles riesgos del uso de inmunoterapia simultánea con otros alérgenos durante el tratamiento con los productos ALXOID®.
- No se han descrito otras interacciones

Vía de administración: Vía subcutánea

Dosificación y Grupo Etario: Los productos ALXOID® están indicados para ser administrados por vía subcutánea. Deben ser administrados por profesionales sanitarios.

- Tratamiento de inicio:
Compruebe que su tratamiento posee 1 Vial A (2.000 UT/ml) y 1 ó 2 Viales B (10.000 UT/ml).

Comience su administración siempre con el de menor concentración Vial A (2.000UT/ml). La primera administración son 2 dosis con incremento de volumen (0,2 mL y 0,5 mL) en un intervalo de una semana. Una vez alcanzados los 0,5 ml (dosis máxima) del Vial A (2.000 UT/ml), se continua el tratamiento la semana siguiente con el Vial B (10.000 UT/ml) administrando 2 dosis con incremento de volumen (0,2 ml y 0,5 ml) en un intervalo de una semana entre ellos.

Una vez alcanzados los 0,5 ml (dosis máxima) del Vial B (10.000 UT/ml), las dosis se espaciaron mensualmente hasta terminar el vial. Esta pauta de dosificación requiere 3 semanas para alcanzar la máxima concentración.

- Tratamiento de continuación:
Compruebe que su tratamiento posee 1 o 2 Viales B (10.000 UT/ml). Comience la administración con cualquiera de ellos 0,5 mL a intervalos mensuales.

Estas pautas de dosificación son orientativas, se recomienda seguir la dosificación prescrita por su facultativo.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

El interesado presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2018003487 emitido mediante Acta No. 03 de 2017, numeral 3.2.1.1 y Acta No. 01 de 2018 primera parte SEMNNIMB, numeral 3.4.4 con el fin de continuar con el proceso de aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- Evaluación farmacológica.
- Inserto Allegado mediante radicado No. 2016175287

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada y dado que el interesado presentó respuesta satisfactoria al concepto emitido mediante Acta No. 01 de 2018 Primera Parte SEMNNIMB, numeral 3.4.4. y Acta No. 03 de 2017 SEMNNIMB, numeral 3.2.1.1., la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar la evaluación farmacológica para el producto Alxoid® Ácaros DP/DF 50%/50, con la siguiente información:

Composición:

Cada mL contiene extractos polimerizados alergénicos de los ácaros *D. pteronyssinus* y *D. farinae* (50%/50%). Vial A: 2.000 UT/ml y Vial B: 10.000 UT/ml.

Forma farmacéutica: Suspensión que contiene cantidades específicas de extractos polimerizados alergénicos como sustancia activa de la formulación, que se adsorben en hidróxido de aluminio, en solución salina isotónica que contiene 0,4% de fenol.

Indicaciones: Los productos Alxoid® están indicados en el tratamiento de enfermedades alérgicas respiratorias tipo I (mediadas por la IgE), tales como, rinitis, asma bronquial y conjuntivitis, causadas por diferentes alérgenos en pacientes adultos que presentan síntomas clínicamente relevantes diagnosticados mediante una prueba cutánea positiva y/o prueba de IgE específica

Contraindicaciones: No utilice los productos Alxoid®:

- Si es alérgico (hipersensible) a alguno de los excipientes de los productos Alxoid®.
- Si presenta agudización del asma en los tres días previos a la dosis.
- Si está tomando medicación β -bloqueante.
- Si presenta fiebre superior a 38,5° C.
- Si presenta enfermedades infecciosas activas (hepatitis vírica, tuberculosis, etc).
- Si padece enfermedades autoinmunes, inmunodeficiencias o enfermedades malignas.
- Si va a realizar cualquier actividad física intensa después de administrar la dosis.

Precauciones y advertencias:

Advertencias y precauciones especiales de empleo

Este tratamiento puede entrañar riesgo de choque anafiláctico por lo que deben seguirse durante toda la duración del mismo las siguientes normas:

1. No debe ser administrado en ningún caso en el domicilio del paciente.
2. Los productos ALXOID® deben administrarse en centros que dispongan de medios para proceder al tratamiento de un paciente que sufra un choque anafiláctico: reanimación cardiorrespiratoria y adrenalina parenteral.
3. El paciente permanecerá como mínimo 30 minutos en el centro donde se le administre el preparado alergénico después de cada una de las dosis aplicadas.
4. Comprobar que la vía de administración es la subcutánea. La presencia de sangre al aspirar es indicativa de una administración endovenosa. En estos casos, retirar la aguja y proceder a la inyección correcta en otro lugar.

Advertencias especiales

- Niños

No administrar a niños menores de 5 años.

- Embarazo y lactancia

No hay datos sobre la experiencia clínica para el uso de los productos ALXOID® en mujeres embarazadas ni durante la lactancia.

El tratamiento con los productos ALXOID® no debe iniciarse durante el embarazo. Si se produce el embarazo durante el tratamiento, el tratamiento puede continuar después de la evaluación de la condición

general (incluyendo la función pulmonar) del paciente y las reacciones previas a la administración de los productos ALXOID®. En pacientes con asma preexistente se recomienda una estrecha vigilancia durante el embarazo.

No se prevén efectos sobre los lactantes alimentados con leche materna.

Informar al médico si se está embarazada, cree que puede estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada o en periodo de lactancia. Su médico decidirá si el paciente debe recibir el preparado alergénico ALXOID®.

- **Deportistas**

No realizar ninguna actividad física intensa inmediatamente después de la administración de una dosis.

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

Los productos Alxoid® no tienen influencia sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.

Precauciones especiales de conservación

Los tratamientos deberán ser conservados bajo refrigeración (2 a 8 °C). Evitar exposiciones prolongadas a temperaturas elevadas.

Mantener este producto fuera de la vista y del alcance de los niños.

Precauciones especiales de eliminación

Los preparados alergénicos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Preguntar al farmacéutico como deshacerse de los envases y de los productos que ya no se necesitan. De esta forma, ayudará a proteger el medio ambiente.

Reacciones adversas:

Los productos ALXOID® pueden producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran. La frecuencia de los posibles efectos adversos enumerados a continuación se definen utilizando la siguiente clasificación: muy frecuentes (afectan a más de 1 de cada 10 pacientes), frecuentes (afectan a entre 1 y 10 de cada 100 pacientes), poco frecuentes (afectan a entre 1 y 10 de cada 1.000 pacientes), raros (afectan a entre 1 y 10 de cada 10.000 pacientes), muy raros (afectan a menos de 1 de cada 10.000 personas) y de frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Si el paciente nota algún efecto adverso no mencionado, informar al médico o farmacéutico.

En caso de reacción sistémica severa (ver más abajo), interrumpa el tratamiento e informe a su médico prescriptor.

Reacciones locales: Comunes

Consisten en la aparición de enrojecimiento, dolor y/o tumefacción en el lugar de la inyección. Suelen presentarse en los primeros 30 minutos (reacciones inmediatas) y/o entre los 30 min y 72 horas (reacciones tardías).

- Reacción local leve (Inmediata o tardía) de hasta 5-6 cm de diámetro es normal.
- Reacción local inmediata moderada, de 6-12 cm de diámetro: puede requerir tratamiento antihistamínico por vía oral.
- Reacción local inmediata severa, más de 12 cm de diámetro. Tratamiento antihistamínico por vía oral. Observar durante 60 minutos.
- Reacción local tardía, moderada o severa. Tienen siempre un carácter leve. Tratamiento: aplicación de una bolsa de hielo y/o corticoides tópicos.

Reacciones sistémicas moderadas: Poco frecuentes

Irritación óculo-nasal, estornudos, urticaria, angioedema, que aparecen desde 15 minutos hasta 4-6 horas después de la inyección subcutánea. En tales casos, se recomienda administrar antihistamínicos (orales o por vía intramuscular) especialmente en el caso de una urticaria y angioedema. Adicionalmente, pueden administrarse corticoides I.V. (40 mg de prednisolona). Esta terapéutica puede repetirse si fuera necesario. Si se produce un cierto grado de broncoespasmo, pueden utilizarse broncodilatadores.

Reacciones sistémicas severas: Muy raras

Se manifiestan antes de los 30 minutos posteriores a la dosis.

Asma (dificultad respiratoria) o urticaria/angioedema (ronchas en la piel) que aparecen a partir de los 5-10 minutos tras la inyección.

Tratamiento:

Adrenalina (1 mg/mL): 0,3 a 0,5 mg vía subcutánea o intramuscular.

Comprobar la tensión arterial y frecuencia cardiaca.

Administrar solución salina a través de un catéter intravenoso.

Antihistamínico: dexclorfeniramina maleato 5 mg/4-6 h (vía I.M. o I.V.)

Corticoides: hidrocortisona 100-200 mg o metilprednisolona 1-2 mg/kg (vía I.M.). En caso de asma leve-moderada, administrar además un β -2 agonista inhalado. En caso de asma severa (FEV1 < 50%), administrar además:

Adrenalina inhalada (especialmente si hay signos de edema de laringe y/o lengua): 0,5 ml de adrenalina (1 mg/mL) + 2,5 mL de solución salina (0,9%) aplicada con nebulizador, o bien adrenalina en spray hasta 10 pulsaciones.

Agonista β -2 (0,5 mg/mL) 0,25-0,5 mg vía I.V.

Teofilina (22 mg/mL) 200-400 mg vía I.V. (administrar en un plazo de 15 minutos), tener precaución con los pacientes que se someten a tratamiento de teofilina de liberación prolongada.

Considere la posibilidad de hospitalización en caso de shock retardado.

Si se experimentan efectos adversos, consultar al médico o farmacéutico, incluso si se trata de efectos adversos no mencionados en este punto.

Interacciones: Interacciones medicamentosas y otras formas de interacción

- Los productos Alxoid® interactúan con medicamentos β -bloqueantes, por lo tanto, está contraindicado su uso en aquellos pacientes tratados con esta medicación.
- No hay datos disponibles sobre los posibles riesgos del uso de inmunoterapia simultánea con otros alérgenos durante el tratamiento con los productos ALXOID®.
- No se han descrito otras interacciones

Vía de administración: Vía subcutánea

Dosificación y Grupo Etario: Los productos ALXOID® están indicados para ser administrados por vía subcutánea. Deben ser administrados por profesionales sanitarios.

- **Tratamiento de inicio:**
Compruebe que su tratamiento posee 1 Vial A (2.000 UT/ml) y 1 ó 2 Viales B (10.000 UT/ml).

Comience su administración siempre con el de menor concentración Vial A (2.000UT/ml). La primera administración son 2 dosis con incremento de volumen (0,2 mL y 0,5 mL) en un intervalo de una semana. Una vez alcanzados los 0,5 ml (dosis máxima) del Vial A (2.000 UT/ml), se continúa el tratamiento la semana siguiente con el Vial B (10.000 UT/ml) administrando 2 dosis con incremento de volumen (0,2 ml y 0,5 ml) en un intervalo de una semana entre ellos.

Una vez alcanzados los 0,5 ml (dosis máxima) del Vial B (10.000 UT/ml), las dosis se espaciaron mensualmente hasta terminar el vial. Esta pauta de dosificación requiere 3 semanas para alcanzar la máxima concentración.

- **Tratamiento de continuación:**
Compruebe que su tratamiento posee 1 o 2 Viales B (10.000 UT/ml). Comience la administración con cualquiera de ellos 0,5 mL a intervalos mensuales.

Estas pautas de dosificación son orientativas, se recomienda seguir la dosificación prescrita por su facultativo.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Norma Farmacológica: 18.5.0.0.N20

El inserto se niega por cuanto no solo debe contener la composición aprobada en la presente Acta.

Así mismo, el plan de gestión de riesgos debe presentarse junto con la solicitud de Registro Sanitario al grupo Farmacovigilancia de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos, ajustado a lo solicitado.

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.

3.2.2 MOLÉCULAS COMPETIDORAS

3.2.2.1. JIVI

Expediente : 20146404
Radicado : 20181117305
Fecha : 13/06/2018
Interesado : Bayer S.A
Fabricante : Bayer HealthCare LLC

Composición:

Cada vial contiene 500UI de Factor VIII antihemofílico pegilado

Cada vial contiene 1000UI de Factor VIII antihemofílico pegilado

Cada vial contiene 2000UI de Factor VIII antihemofílico pegilado

Forma farmacéutica: Polvo Liofilizado

Indicaciones: Tratamiento y profilaxis del sangrado en pacientes previamente tratados (PTPs) de ≥ 12 años de edad con hemofilia A .

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

Reacciones alérgicas conocidas a la proteína de ratón o de hámster

Precauciones y advertencias:

Advertencias y precauciones especiales de empleo

Hipersensibilidad

Es posible que se presenten reacciones de hipersensibilidad (incluyendo anafilaxis) con Jivi.

Se deberá informar a los pacientes acerca de los posibles signos tempranos de reacciones de hipersensibilidad, los cuales incluyen opresión en el pecho, mareo, hipotensión leve y náuseas durante la infusión y podrían progresar a reacciones anafilácticas. Se deberá instituir tratamiento sintomático y manejo para la hipersensibilidad según sea apropiado. De presentarse reacciones alérgicas o anafilácticas, la inyección/infusión deberá ser detenida inmediatamente. En caso de ocurrir anafilaxis se deberán observar los estándares médicos actuales para el tratamiento.

Las reacciones de hipersensibilidad también podrían relacionarse con anticuerpos contra PEG.

Inhibidores

La formación de anticuerpos neutralizantes contra el factor VIII (inhibidores) es una complicación conocida en el manejo de los individuos con hemofilia A. Tales inhibidores suelen ser inmunoglobulinas IgG dirigidas contra la actividad procoagulante del factor VIII, las cuales son cuantificadas en unidades Bethesda (UB) por mL de plasma usando el ensayo de Bethesda modificado. El riesgo de desarrollar inhibidores se correlaciona con la exposición al factor VIII —siendo más elevado dentro de los primeros 20 días de exposición— y con otros factores de tipo genético y ambiental. En raras ocasiones podrían desarrollarse inhibidores después de los primeros 100 días de exposición.

En general, todos los pacientes tratados con productos de factor de coagulación VIII deberán ser monitoreados cuidadosamente en cuanto al posible desarrollo de

inhibidores por medio de observaciones clínicas y pruebas de laboratorio apropiadas.

Respuesta inmunológica al polietilenglicol (PEG)

Se ha observado una respuesta inmunológica clínica asociada con anticuerpos contra PEG —la cual se ha manifestado en forma de síntomas de hipersensibilidad aguda y/o pérdida del efecto del fármaco— en los primeros 4 días de exposición, principalmente en pacientes menores de 6 años de edad (en 10 de 44 pacientes). Un paciente de ≥ 6 años de edad (1 de 163) desarrolló una reacción de hipersensibilidad en el cuarto día de exposición, misma que estuvo asociada con un incremento de los anticuerpos IgM contra PEG

La respuesta inmunológica clínica antes descrita fue transitoria y se presentó en ausencia de inhibidores de factor VIII. Los pacientes pudieron reanudar sin demora su anterior terapia eficaz con factor VIII.

De haber sospecha clínica de pérdida del efecto del fármaco, se recomienda realizar pruebas para inhibidores de factor VIII y de la recuperación del factor VIII.

Un nivel bajo de factor VIII después de la infusión en ausencia de inhibidores de factor VIII detectables indica que es probable que la pérdida del efecto del fármaco se deba a anticuerpos contra PEG. Jivi deberá ser discontinuado y se deberá cambiar a los pacientes a un producto de factor VIII que haya demostrado ser eficaz previamente.

Trastornos cardiovasculares

Los pacientes con hemofilia A con factores de riesgo cardiovascular o enfermedades cardiovasculares podrían presentar un riesgo de desarrollar eventos cardiovasculares igual al de los pacientes sin hemofilia una vez que la coagulación haya sido normalizada por el tratamiento con factor VIII.

Reacciones adversas:

Resumen del perfil de seguridad

Un total de 221 pacientes (148 pacientes de ≥ 12 años de edad y 73 pacientes de < 12 años de edad) constituyó la población para análisis de seguridad de tres estudios fundamentales de Fase 1 y 3 (un estudio de Fase 1 y dos estudios de Fase 3, estos últimos Protect VIII [excluyendo a los pacientes que sólo fueron tratados para cirugía excepto si hubo desarrollo de inhibidores] y Protect Kids). La mediana de permanencia de tiempo en el estudio para los 148 pacientes de ≥ 12 años de edad fue de 713 días. El número total de días de exposición fue de 18,432 con una mediana de 131 (rango: 1 a 309) por sujeto. La mediana de permanencia de tiempo en el estudio para los pacientes pediátricos de < 12 años

de edad fue de 237 días con un total de 3,219 días de exposición (mediana de 53 [rango: 1-68] por sujeto).

Las reacciones adversas reportadas más frecuentemente (frecuencia $\geq 5\%$) en los estudios clínicos en PTPs fueron cefalea, tos y pirexia.

Lista tabulada de reacciones adversas

Las reacciones adversas basadas en las experiencias derivadas de los estudios clínicos para Jivi se presentan a continuación en la Tabla 3 ordenadas por clase de sistema u órgano (SOC). Las frecuencias fueron evaluadas acorde a la siguiente convención: reacciones muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$ pacientes), poco frecuentes ($\geq 1/1,000$ a $< 1/100$ pacientes) infrecuentes ($\geq 1/10,000$ a $< 1/1,000$), muy infrecuentes ($< 1/10,000$) y de frecuencia desconocida (no estimable a partir de los datos disponibles).

Tabla 1: Lista tabulada de reacciones adversas

Clase de sistema u órgano estándar del diccionario MedDRA	Frecuencia		
	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes
Trastornos gastrointestinales		Dolor abdominal, Náuseas, Vómito	
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración		Reacciones en el lugar de inyección*, Pirexia	
Trastornos del sistema inmunológico		Hipersensibilidad	
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea	Mareo	Disgeusia
Trastornos psiquiátricos		Insomnio	
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		Tos	
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		Eritema**, Sarpullido***	Prurito
Trastornos vasculares			Enrojecimiento facial

*Incluye prurito en el lugar de inyección, sarpullido en el lugar de inyección y prurito en el lugar de punción de vaso.

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

La inmunogenicidad fue evaluada durante los estudios clínicos con Jivi (incluyendo los pacientes tratados sólo para cirugía) en 158 adolescentes (de ≥ 12 años de

edad) y adultos previamente tratados que presentaban diagnóstico de hemofilia A severa (FVIII <1%) y ≥ 150 días de exposición previos.

Inhibidores de factor VIII

No se presentaron casos de novo o confirmados de inhibidores de factor VIII. Se reportó un solo resultado positivo no confirmado de un título bajo de inhibidores de factor VIII (1.7 UB/mL) en un paciente adulto después de una cirugía.

Anticuerpos contra PEG

La inmunogenicidad contra PEG fue evaluada a través de ensayos de detección de anticuerpos contra PEG y de ensayos ELISA específicos para anticuerpos IgM contra PEG. Un paciente asmático (de 19 años de edad) presentó una reacción de hipersensibilidad clínica después de la infusión de Jivi en el día 4 de exposición. El sujeto reportó cefalea, dolor abdominal, dificultad respiratoria y enrojecimiento facial, todos los cuales se resolvieron después de administrarse tratamiento estándar para el asma. No fue necesaria una intervención médica adicional. El evento estuvo asociado con un incremento transitorio del título de anticuerpos IgM contra PEG, el cual fue negativo al ser evaluado nuevamente durante el seguimiento.

***Incluye sarpullido y sarpullido papular

Interacciones:

No han sido reportadas interacciones de factor de coagulación VIII con otros medicamentos.

Vía de administración: IV - Intravenosa

Dosificación y Grupo etario:

La dosis y duración de la terapia de sustitución para lograr la hemostasis deben ser individualizadas acorde a las necesidades del paciente (peso, severidad del trastorno de la función hemostática, sitio y grado/severidad del sangrado y nivel de factor VIII deseado).

El efecto clínico del factor VIII es el elemento más importante para evaluar la eficacia del tratamiento. Podría ser necesario administrar más Jivi del estimado para poder obtener resultados clínicos satisfactorios. Si la dosis calculada no logra producir los niveles esperados de factor VIII o si el sangrado no es controlado después de la administración de la dosis calculada, se deberá sospechar la presencia de un inhibidor circulante o de anticuerpos contra PEG en el paciente.

Cada vial de Jivi está etiquetado con la potencia de factor VIII expresada en UI. La potencia declarada en la etiqueta se basa en el ensayo cromogénico.

La dosis máxima total recomendada por infusión es de aproximadamente 6000 UI (redondeada al tamaño del vial).

Tratamiento a demanda

La dosis requerida de Jivi es determinada usando la siguiente fórmula:

Dosis requerida (UI) = peso corporal (kg) x elevación deseada del factor VIII (en % de la normalidad o en UI/dL) x recíproco de la recuperación esperada/observada.

La dosis necesaria para lograr la hemostasis depende del tipo y la severidad del episodio de sangrado.

En el caso de los siguientes eventos hemorrágicos la actividad de factor VIII no deberá caer por debajo del nivel de actividad en plasma dado (en % de la normalidad o en UI/dL) en el periodo correspondiente. La siguiente tabla puede utilizarse para guiar la dosificación en los episodios de sangrado.

Tabla 1: Guía para el tratamiento a demanda y el control de los episodios de sangrado en adolescentes y adultos

Grado de la hemorragia o del evento hemorrágico	Nivel requerido de actividad de factor VIII (% o UI/dL)	Frecuencia de administración (horas)	Duración de la terapia
Menor (por ejemplo, hemartrosis temprana, hemorragia muscular menor o sangrados orales)	20-40	Repetir cada 24-48 horas	Hasta que se resuelva el sangrado
Moderado (por ejemplo, hemartrosis, hemorragia muscular o hematoma más extensos)	30-60	Repetir la infusión cada 24-48 horas	Hasta que se resuelva el sangrado
Mayor (por ejemplo, hemorragias intracraneales, intraabdominales o intratorácicas, sangrado gastrointestinal, sangrado del sistema nervioso central, sangrado en los espacios retrofaringeo o retroperitoneal, sangrado en la vaina del músculo psoas-iliaco o hemorragia que ponga en peligro la vida o una extremidad)	60-100	Repetir la infusión cada 8-24 horas	Hasta que se resuelva el sangrado

Manejo perioperatorio

Se proporciona una guía para la dosificación de Jivi durante una cirugía (manejo perioperatorio) en la Tabla 2. Se deberá considerar mantener una actividad de factor VIII que caiga dentro de (o supere) el rango diana.

Tabla 2: Guía para el manejo perioperatorio (durante cirugía) en adolescentes y adultos

Tipo de cirugía	Nivel requerido de actividad de factor VIII (% o UI/dl)	Frecuencia de administración (horas)	Duración de la terapia (días)
Menor (por ejemplo, extracción dental)	30-60 (antes y después de la operación)	Cada 24 horas	Al menos 1 día hasta que haya sanado
Mayor (por ejemplo, cirugía intracaneal, intraabdominal, intratorácica o de reemplazo articular)	80-100 (antes y después de la operación)	Repetir dosis cada 12-24 horas	Hasta que la herida haya sanado adecuadamente y posteriormente por un mínimo de 7 días adicionales manteniendo una actividad de factor VIII de 30-60% (UI/dL)

Tratamiento profiláctico

Todas las decisiones de tratamiento para identificar los regímenes de tratamiento profiláctico apropiados deberán ser guiadas por el criterio clínico con base en las características y la respuesta al tratamiento del paciente individual.

El régimen para profilaxis es el siguiente:

- 45-60 UI/kg cada 5 días.

Con base en las características clínicas de los pacientes, el régimen para profilaxis también puede ser uno de los siguientes:

- 60 UI/kg cada 7 días o
- 30-40 UI/kg dos veces por semana.

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 por Decreto 1782
- Inserto allegado mediante radicado No. 20181117305
- Información para prescribir allegada mediante radicado No. 20181117305

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

Adicionalmente, la Sala considera que el interesado debe modificar la indicación para especificar que es para pacientes con hemofilia A severa (FVIII <1%) de acuerdo a los criterios de inclusión del estudio presentado e

incluir “no está indicado para el tratamiento de la enfermedad de von Willebrand”.

3.2.2.2. CRUSIA - ENOXAPARINA SODICA INYECTABLE 20mg/0,2mL
CRUSIA - ENOXAPARINA SODICA INYECTABLE 40mg/0,4mL
CRUSIA - ENOXAPARINA SODICA INYECTABLE 60mg/0,6mL
CRUSIA - ENOXAPARINA SODICA INYECTABLE 80mg/0,8mL

Expediente : 20124769
Radicado : 2017036834 / 2017118626/ 20181089100 / 20181046818
Fecha : 18/08/2017
Interesado : Proclin Pharma S.A
Fabricante : Rovi Contract Manufacturing, SL (Rovi CM)

Composición:

-Cada jeringa precargada contiene: - Enoxaparina sódica: 20 mg (equivalente a 2.000 UI) - Agua para preparaciones inyectables c.s.p. 0,2 mL

-Cada jeringa precargada contiene: - Enoxaparina sódica: 40 mg (equivalente a 4.000 UI) - Agua para preparaciones inyectables c.s.p. 0,4 mL

- Cada jeringa precargada contiene: - Enoxaparina sódica: 60 mg (equivalente a 6.000 UI) - Agua para preparaciones inyectables c.s.p. 0,6 mL

- Cada jeringa precargada contiene: - Enoxaparina sódica: 80 mg (equivalente a

Forma farmacéutica: Solución inyectable.

Indicaciones: Enoxaparina sódica es una heparina de bajo peso molecular [LMWH] indicada en:

1. Profilaxis de tromboembolismo venoso en pacientes quirúrgicos sometidos a cirugía ortopédica o cirugía general y en pacientes no quirúrgicos inmovilizados, cuya situación pueda definirse como de riesgo moderado o elevado. La profilaxis de la trombosis venosa profunda (TVP) en la cirugía abdominal, cirugía de reemplazo de cadera, cirugía de reemplazo de rodilla o en pacientes médicos con movilidad severamente limitada durante la enfermedad aguda. (Enoxaparina sódica 20 mg y Enoxaparina sódica 40 mg).

2. Prevención de la coagulación en el circuito de circulación extracorpórea en la hemodiálisis. (Enoxaparina sodica 60 mg 6.000 UI; Enoxaparina sodica 80 mg)

3. Tratamiento de la trombosis venosa profunda establecida (con o sin embolia pulmonar). Tratamiento ambulatorio de la trombosis venosa profunda aguda sin embolia pulmonar, cuando se administra conjuntamente con warfarina sódica. (Enoxaparina sódica 60 mg; Enoxaparina 80 mg)

4. Tratamiento de las complicaciones isquémicas de la angina inestable e infarto de miocardio sin onda Q, administrada conjuntamente con ácido acetilsalicílico (aspirina). (Enoxaparina sodica 60 mg; Enoxaparina sodica 80 mg)

5. Tratamiento de Infarto Agudo de Miocardio con Elevación del segmento ST (IAMcEST) incluyendo pacientes que van a ser tratados farmacológicamente o sometidos a Intervención Coronaria Percutánea (ICP).

Contraindicaciones:

1. Hipersensibilidad a la enoxaparina sódica, a la heparina o a cualquiera de los demás componentes de este medicamento.

2. Hipersensibilidad a la heparina o sus derivadas incluyendo otras heparinas de bajo peso molecular o productos de cerdo

3. Trombocitopenia con una prueba in vitro positiva para anticuerpo antiplaquetario en presencia de enoxaparina sódica

4. Hemorragias intensas activas o condiciones de alto riesgo de hemorragia incontrolada, incluyendo ictus hemorrágico reciente.

5. Historia de trombocitopenia o trombosis secundaria a la enoxaparina.

6. Endocarditis séptica.

Precauciones y advertencias:

1. No administrar por vía intramuscular.

2. Hemorragias:

Como con cualquier otro anticoagulante, puede producirse sangrado en cualquier parte del cuerpo. En caso de sangrado, debe investigarse el origen de la hemorragia e instaurarse el tratamiento adecuado.

3. No intercambiar CRUSIA con otras heparinas de bajo peso molecular dado que difieren en su proceso de fabricación, pesos moleculares, actividades antiXa específicas, unidades y dosis, y consecuentemente, en su farmacocinética y actividades biológicas asociadas (por ej. actividad anti-IIa, e interacciones

plaquetarias). Se requiere, por lo tanto, especial atención y cumplimiento de las instrucciones específicas de uso proporcionadas por el laboratorio.

4. Al igual que otros anticoagulantes, la inyección de enoxaparina debe usarse con extrema precaución en las situaciones con aumento de riesgo de hemorragia, tales como alteraciones de la coagulación, insuficiencia hepática, historia de úlcera péptica, hipertensión arterial grave no controlada, retinopatía hipertensiva o diabética, anestesia espinal o epidural, permanencia de catéteres intratecales o postoperatorio inmediato oftalmológico o neurológico, uso concomitante de medicación que tenga efecto sobre la homeostasis.

5. Anestesia espinal/epidural: En pacientes sometidos a anestesia espinal/epidural o a punción lumbar, la administración de enoxaparina sódica con fines profilácticos se ha asociado raramente a la aparición de hematomas neuroaxiales, con el resultado final de parálisis prolongada o permanente. Este riesgo se incrementa por el uso de enoxaparina sódica a dosis elevadas, por el uso de catéteres epidurales o espinales postoperatorios, la administración concomitante de medicamentos con efecto sobre la coagulación como antiinflamatorios no esteroídicos (AINES), antiagregantes plaquetarios o anticoagulantes, y por las punciones neuroaxiales traumáticas o repetidas o en pacientes con un historial de cirugía espinal o deformidad espinal.

- Para reducir el riesgo potencial de sangrado asociado al uso concomitante de enoxaparina sódica y la anestesia/analgesia epidural o espinal, se deberá considerar el perfil farmacocinético del fármaco. La inserción y retirada del catéter se realizará mejor cuando el efecto anticoagulante de la enoxaparina sea bajo; sin embargo, no se conoce el tiempo exacto para alcanzar un efecto anticoagulante lo suficientemente bajo.

- A la hora de decidir el intervalo de tiempo que debe transcurrir entre la administración de enoxaparina y la inserción o retirada de un catéter espinal/epidural, deben tenerse en cuenta las características del paciente y del producto, debiendo de transcurrir al menos 2 horas después de la administración de enoxaparina a dosis más bajas (20 mg una vez al día, 30 mg una vez o dos veces al día o 40 mg una vez al día), y al menos 24 horas después de la administración a dosis superiores (0,75 mg/kg dos veces al día, 1 mg/kg dos veces al día, o 1,5 mg/kg una vez al día). Los niveles Anti-Xa aún son detectables en estos puntos de tiempo, y este retraso no es una garantía de que el hematoma neuroaxial será evitado. Los pacientes que reciban la dosis de 0,75 mg/kg dos veces al día o la dosis de 1 mg/kg dos veces al día no deben recibir la segunda dosis de enoxaparina en el régimen "dos veces al día" para permitir un retraso mayor antes de la inserción o retirada del catéter. Igualmente, aunque no se puede realizar una recomendación específica para programar una dosis posterior de enoxaparina

después de la retirada del catéter, se debe considerar el retraso de la siguiente dosis durante al menos 4 horas, basándose en una evaluación del riesgo-beneficio considerando tanto el riesgo para trombosis como el riesgo de sangrado, en el contexto del procedimiento y los factores de riesgo del paciente.

- Para pacientes con aclaramiento de creatinina. $<30\text{ml/min}$, son necesarias consideraciones adicionales debido a que la eliminación de enoxaparina es más prolongada; se debe considerar duplicar el tiempo de retirada de un catéter, al menos 24 horas para la dosis más baja de enoxaparina prescrita (20 mg una vez al día) y al menos 48 horas para la dosis más alta (1 mg/kg/día).

- Si bajo criterio médico se decide administrar tratamiento anticoagulante durante un procedimiento anestésico espinal/epidural o punción lumbar, se debe controlar de forma frecuente al paciente para detectar precozmente cualquier signo o síntoma de déficit neurológico, como dolor lumbar, déficit sensorial y motor (entumecimiento y debilidad de extremidades inferiores) y trastornos funcionales del intestino o vejiga. El personal de enfermería debe ser entrenado para detectar tales signos y síntomas. Asimismo, se advertirá a los pacientes que informen inmediatamente al médico o personal de enfermería si experimentan cualquiera de los síntomas antes descritos.

- Si se sospecha la aparición de algún signo o síntoma sugestivo de hematoma espinal o epidural deben realizarse las pruebas diagnósticas con carácter de urgencia e instaurar el tratamiento adecuado, incluyendo la descompresión medular.

6. Hemorragia en pacientes de edad avanzada En pacientes de edad avanzada, no se observó aumento de la tendencia a la hemorragia, a las dosis usadas en la profilaxis. En pacientes de edad avanzada (especialmente los pacientes con edad igual o mayor de 80 años) puede aumentar el riesgo de complicaciones hemorrágicas a la dosis terapéutica. Se recomienda una cuidadosa monitorización clínica.

7. Insuficiencia renal En pacientes con insuficiencia renal, existe un aumento de la exposición a la Enoxaparina sódica, con la consecuente elevación del riesgo de hemorragia. En pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina 30 mL/min) se recomienda ajustar la posología tanto profiláctica como terapéutica, ya que la exposición a enoxaparina sódica está significativamente aumentada en estos pacientes. Aunque no se requiere ningún ajuste posológico en paciente con insuficiencia renal moderada (aclaramiento de creatinina $30\text{-}50\text{mL/min}$) y leve (aclaramiento de creatinina $50\text{ a }80\text{mL/min}$), se recomienda monitorización clínica.

8. Pacientes de bajo peso: En mujeres de bajo peso corporal (menos de 45 kg) y en hombres de bajo peso corporal (menos de 57 kg) se ha observado un aumento de la exposición a enoxaparina sódica a las dosis usadas en la profilaxis (no ajustadas según el peso), lo cual puede aumentar el riesgo de hemorragia. Por lo tanto se recomienda una cuidadosa monitorización clínica en estos pacientes.

9. Pacientes obesos: Los pacientes obesos tienen un mayor riesgo de sufrir tromboembolismo. No se ha determinado completamente la seguridad y eficacia de las dosis profilácticas en pacientes obesos (IMC > 30 kg/m²) y no existe ningún consenso para el ajuste de la dosis. Estos pacientes deben ser observados cuidadosamente para detectar signos y síntomas de tromboembolismo.

10. Procedimientos de revascularización coronaria percutánea para minimizar el riesgo de hemorragia después de la instrumentación vascular durante el tratamiento de la angina inestable e infarto de miocardio sin onda Q y en infarto agudo miocardio con elevación del segmento ST, se han de respetar de forma exacta los intervalos posológicos de tiempo recomendados para Enoxaparina sódica. Es importante conseguir la hemostasis en el lugar de la punción tras llevar a cabo la ICP. En caso de utilizar un dispositivo de cierre, se puede quitar la guía inmediatamente. Si se emplea un método de compresión manual, debe quitarse la guía 6 horas después de la última inyección de Enoxaparina endovenoso/SC. Si el tratamiento con Enoxaparina continúa, la siguiente dosis programada no debe administrarse antes de 6 a 8 horas después de la retirada de la guía. La zona donde se ha realizado el proceso debe observarse para detectar signos de hemorragia o formación de hematomas.

11. Válvulas protésicas cardíacas

El uso de Enoxaparina sódica como trombopprofilaxis en pacientes con prótesis valvulares cardíacas no ha sido suficientemente estudiado. Se han notificado casos aislados de trombosis en prótesis valvulares cardíacas en pacientes en los que se administró enoxaparina como profilaxis. Ciertos factores confusos, incluyendo patologías de base y falta de datos clínicos limitan la evaluación de estos casos. Algunos de estos casos se dieron en embarazadas en las que las trombosis condujeron a un desenlace fatal tanto para la madre como para el feto. Las mujeres embarazadas con prótesis valvulares cardíacas pueden tener un mayor riesgo de tromboembolismo.

12. Mujeres embarazadas con válvulas protésicas cardíacas el uso de Enoxaparina sódica como trombopprofilaxis en mujeres embarazadas con prótesis valvulares cardíacas no ha sido suficientemente estudiado. En un ensayo clínico en el que se administró enoxaparina sódica (1 mg/kg dos veces al día) a 8 mujeres embarazadas con válvulas protésicas cardíacas para reducir el riesgo de tromboembolismo, 2 de ellas desarrollaron coágulos que bloquearon la válvula que

condujeron al desenlace fatal tanto para la madre como para el feto. Se han notificado casos aislados en post-comercialización de trombosis en mujeres embarazadas con prótesis valvulares cardíacas en los que se administró enoxaparina como trombo profilaxis. Las mujeres embarazadas con prótesis valvulares cardíacas pueden tener un mayor riesgo de tromboembolismo.

13. Pruebas de laboratorio

En las dosis empleadas para la profilaxis del tromboembolismo venoso, la enoxaparina sódica no modifica de forma significativa las pruebas de tiempo de sangrado y coagulación sanguínea global, ni afecta a la agregación plaquetaria o la unión de fibrinógeno a plaquetas. A dosis más elevadas, pueden aparecer incrementos en el tiempo de tromboplastina parcial activada (PTT) y en el tiempo de coagulación activado (ACT). Los aumentos de PTT y ACT no se correlacionan de forma lineal con el incremento de actividad antitrombótica de enoxaparina sódica y por tanto no son adecuados ni fiables para la monitorización de la actividad de Enoxaparina sódica.

14. Monitorización del recuento de plaquetas: Con las heparinas de bajo peso molecular también existe el riesgo de trombocitopenia inducida por la heparina y mediada por anticuerpos. Estas trombopenias aparecen habitualmente entre el día 5 y 21 después del comienzo del tratamiento con enoxaparina. Por lo tanto, es recomendable efectuar un recuento de plaquetas antes del comienzo de la terapia y después regularmente a lo largo del tratamiento con enoxaparina. En la práctica, ante cualquier descenso significativo (30 a 50 % del valor inicial) del recuento de plaquetas el tratamiento con enoxaparina debe interrumpirse inmediatamente e instaurarse otra terapia de sustitución. En pacientes con historia de trombocitopenia tras un tratamiento con heparina, con o sin trombosis, la enoxaparina debe ser utilizada con extrema precaución. El riesgo de trombocitopenia inducida por heparina puede durar varios años. Si se sospecha de trombocitopenia inducida por heparina, un test in vitro de agregación plaquetaria tiene un valor predictivo limitado. La decisión de utilizar enoxaparina en tales casos debe realizarse consultando con un experto en el campo.

Reacciones adversas:

Se ha evaluado la enoxaparina en más de 15.000 pacientes que recibieron enoxaparina en ensayos clínicos. Estos incluyeron 1.776 para profilaxis de trombosis venosa profunda sometidos a cirugía ortopédica o abdominal en pacientes con riesgo de complicaciones tromboembólicas, 1.169 para la profilaxis de trombosis venosa profunda en pacientes no quirúrgicos con patología aguda y movilidad gravemente restringida, 559 para el tratamiento de la trombosis venosa profunda con o sin embolismo pulmonar, 1.578 para el tratamiento de angina inestable e infarto de miocardio sin onda Q y 10.176 para el tratamiento del infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST. El régimen posológico de

enoxaparina sódica administrado en estos ensayos clínicos varía dependiendo de las indicaciones. La dosis de enoxaparina sódica fue de 40 mg SC una vez al día para la profilaxis de la trombosis venosa profunda después de cirugía o pacientes no quirúrgicos con patología aguda y movilidad gravemente restringida. En el tratamiento de la trombosis venosa profunda (TVP) con o sin embolismo pulmonar (EP), los pacientes que recibían enoxaparina fueron tratados con una dosis de 1 mg/kg SC cada 12 horas o con una dosis de 1,5 mg/kg SC una vez al día. En los estudios clínicos para el tratamiento de angina inestable e infarto de miocardio sin onda Q, la dosis fue de 1 mg/kg SC cada 12 horas y en el estudio clínico para el tratamiento del infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST, el régimen posológico de enoxaparina sódica fue de 30 mg IV en bolo, seguido de 1 mg/kg SC cada 12 horas.

Las reacciones adversas observadas en estos estudios clínicos y notificados en la experiencia post-comercialización se detallan a continuación.

Las frecuencias se definen de la siguiente forma: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $<1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $<1/100$); raras ($\geq 1/10.000$ a $<1/1.000$); muy raras ($<1/10.000$) o frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Las reacciones adversas pos comercialización están designadas con una frecuencia “no conocida”.

Hemorragias:

En estudios clínicos, las hemorragias fueron la reacción más frecuentemente notificada. Éstas incluyeron hemorragias mayores, notificadas como máximo en el 4,2 % de los pacientes (pacientes quirúrgicos). Algunos de estos casos tuvieron un desenlace fatal.

Al igual que otros anticoagulantes, la hemorragia puede suceder en presencia de factores de riesgo asociados tales como: lesiones orgánicas susceptibles de sangrar, procesos invasivos o algunas asociaciones medicamentosas que afectan la hemostasia.

Trastornos vasculares:

Profilaxis en pacientes quirúrgicos: Muy frecuentes: Hemorragia*. Raras: Hemorragia retroperitonea1

Profilaxis en Pacientes no quirúrgicos: Frecuentes: Hemorragia

Tratamiento en pacientes TVP con o sin EP: Muy frecuentes: Hemorragia*.

Poco frecuentes: Hemorragia intracraneal, hemorragia retroperitoneal.

Tratamiento en pacientes con angina inestable e infarto de miocardio (IM) sin onda Q:

Frecuentes: Hemorragia*. Raras: Hemorragia retroperitoneal.

Tratamiento en pacientes con IAMEST agudo: Frecuentes: Hemorragia*. Poco

Frecuentes: Hemorragia intracraneal, hemorragia retroperitoneal.

Tales como hematoma, equimosis en sitio diferente al lugar de administración, hematoma con herida, hematuria, epistaxis y hemorragia gastrointestinal.

1En pacientes quirúrgicos, las complicaciones hemorrágicas se consideraron mayores: (1) si la hemorragia causó un evento clínico significativo, o (2) si estaban acompañadas por una disminución de la hemoglobina > 2 g/dL o transfusión de 2 o más unidades de productos sanguíneos. Las hemorragias retroperitoneales e intracraneales siempre se consideraron como mayores.

Trombocitopenia y trombocitosis:

Trastornos de la sangre y del sistema linfático:

Profilaxis en pacientes quirúrgicos: Muy frecuentes: Trombocitosis*. Frecuentes: Trombocitopenia.

Profilaxis en pacientes no quirúrgicos: Poco frecuentes: Trombocitopenia.

Tratamiento en pacientes TVP con o sin EP: Muy frecuentes: Trombocitosis*.

Frecuentes: Trombocitopenia.

Tratamiento en pacientes con angina inestable e infarto (FM) de miocardio sin onda Q: Poco frecuentes: Trombocitopenia.

Tratamiento en pacientes con IAMEST agudo: Frecuentes: Trombocitosis*,

Trombocitopenia. Muy raras: Trombocitopenia, Inmunoalérgica.

* Incremento de plaquetas > 400 g/L

Otras reacciones adversas clínicamente relevantes:

Estas reacciones se describen a continuación, independientemente de las indicaciones, por clasificación de órganos del sistema, y enumeradas en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

Todas las indicaciones:

Trastornos del sistema inmunológico: Frecuentes: Reacción alérgica Raras: Reacción anafilactoide / anafiláctica.

Trastornos hepatobiliares: Muy frecuentes: Aumento de enzimas hepáticas (principalmente transaminasas).

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: Frecuentes: Urticaria, prurito, eritema.

Poco frecuentes: Dermatitis bullosa.

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración: Frecuentes: Hematoma en el punto de inyección, dolor en el punto de inyección, otras reacciones en el punto de inyección*

Poco frecuentes: Irritación local; necrosis cutánea en el punto de inyección.

Exploraciones complementarias: Raras: Hipercaliemia.

Tales como edema en el punto de inyección, hemorragia, hipersensibilidad, inflamación, masa, dolor o reacción (no especificado de otra forma)

** Niveles de transaminasas > 3 veces del límite superior de normalidad.

Experiencia post-comercialización:

Se han identificado las siguientes reacciones adversas durante el uso de Enoxaparina sódica después de su autorización. Las reacciones adversas derivan de notificaciones espontáneas y por tanto, la frecuencia es "no conocida" (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Trastornos del sistema inmunológico. Reacción anafilactoide/anafiláctica incluyendo shock.

Trastornos del sistema nervioso

Dolor de cabeza.

Trastornos vasculares

Se han notificado casos de hematoma intradural (o hematoma neuroaxial) con el uso concomitante de Enoxaparina sódica y anestesia intradural/epidural o punción intradural. Estas reacciones resultaron en diversos grados de daños neurológicos a largo plazo o en parálisis permanente.

Trastornos de la sangre y del tejido linfático

Anemia hemorrágica

Casos de trombocitopenia inmunoalérgica con trombosis; en algunos de ellos la trombosis se complicó con infartos de órganos o isquemia de las extremidades.

Eosinofilia.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Vasculitis cutánea, necrosis cutánea normalmente sobrevenida en el punto de inyección (estos fenómenos habitualmente son precedidos por la aparición de púrpura o de placas eritomasas, infiltradas y dolorosas).

Se debe suspender el tratamiento con enoxaparina sódica:

- Nódulos en el lugar de inyección (nódulos inflamados, que no consisten en un enquistamiento de enoxaparina).

Estos problemas desaparecen en unos días y no debe interrumpirse el tratamiento por ellos.

Alopecia.

Trastornos hepatobiliares:

- Lesión hepática hepatocelular
- Lesión hepática colestásica.

Trastornos músculo esqueléticos y del tejido conjuntivo:

- Osteoporosis después del tratamiento a largo plazo (mayor de 3 meses).

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

Interacciones: Se recomienda, antes del tratamiento con Enoxaparina sódica, interrumpir la utilización de aquellos fármacos que afecten a la hemostasia a menos que estén estrictamente indicados.

Sustancias que interfieren los mecanismos de la coagulación:

- Ácido acetilsalicílico, otros salicilatos y antiinflamatorios no esteroides (vía sistémica), incluido ketorolaco.
- Anticoagulantes orales y trombolíticos.
- Glucocorticoides (vía sistémica): la administración de enoxaparina aumenta el riesgo hemorrágico propio de la corticoterapia a altas dosis o en tratamientos prolongados.

Inhibidores de la agregación plaquetaria:

- Ticlopidina, dipyridamol, sulfpirazona.
- Dextrano 40 (vía parenteral), clopidogrel.
- Otros agentes antiplaquetarios como son los antagonistas IIa/IIIa Si la asociación de estos medicamentos y enoxaparina sódica es necesaria se recomienda proceder a una estrecha monitorización clínica y de laboratorio

Vía de administración: Subcutánea – Intravenosa y Hemodiálisis

Dosificación y Grupo etario:

Advertencia: Las diferentes heparinas de bajo peso molecular no son necesariamente equivalentes. En consecuencia, se debe respetar la dosificación y el modo de empleo específico de cada una de estas especialidades farmacéuticas. Un miligramo de enoxaparina tiene una actividad anti-Xa de 100 UI, aproximadamente.

Profilaxis de la enfermedad tromboembólica venosa:

1. En pacientes quirúrgicos: En pacientes con riesgo moderado de tromboembolismo (por ejemplo en cirugía abdominal), la posología recomendada de Enoxaparina es de 20 mg (2.000 UI) una vez al día, en inyección subcutánea. La primera inyección se efectuará alrededor de 2 horas antes de la intervención. En los pacientes de alto riesgo tromboembólico (por ejemplo en cirugía ortopédica), la posología recomendada de Enoxaparina administrada por inyección subcutánea será de 40 mg (4.000 UI) una vez al día, administrando la primera inyección 12 horas antes de la intervención, la duración de la profilaxis coincidirá con la duración del riesgo tromboembólico venoso, según la estimación del médico. Los datos clínicos apoyan su utilización durante un periodo máximo de 4 semanas.

Para recomendaciones especiales en lo referente a los intervalos de dosis para anestesia espinal/epidural y procedimientos de revascularización coronaria percutánea.

2. En pacientes no quirúrgicos: En pacientes de riesgo moderado la posología será de 20 mg (2.000 UI) una vez al día, en inyección subcutánea, y en pacientes de riesgo elevado de 40 mg (4.000 UI) una vez al día en inyección subcutánea.

La duración del tratamiento coincidirá con la duración del riesgo tromboembólico venoso, según la estimación del médico. Como norma general, se considera necesario mantener el tratamiento de 7 a 10 días, en base a los datos de los estudios clínicos realizados, que incluyeron únicamente pacientes inmovilizados por enfermedad aguda.

En condiciones normales, una dosis profiláctica de 20 mg (2.000 UI) o 40 mg (4.000 UI) no modifica las pruebas de coagulación, por lo que se hace innecesaria la monitorización rutinaria de dichas pruebas.

Prevención de la coagulación en el circuito de circulación extracorpórea en la hemodiálisis:

En los pacientes sometidos a sesiones de hemodiálisis repetidas, la prevención de la coagulación en el circuito de circulación extracorpórea se obtiene inyectando

una dosis de 0,6 a 1 mg/kg (60 - 100 UI/kg) en la línea arterial del circuito de diálisis, al comienzo de la sesión [0,8 a 1 mg (80- 100 UI/kg) para los casos de flujos bajos, unipunción, o diálisis superior a 4 horas]. En general, para un paciente tipo de unos 60 kg de peso, una dosis de 40 mg (4.000 UI) es eficaz y bien tolerada. En caso de aparición de anillos de fibrina, se practicará una nueva inyección de 0,5 a 1 mg/kg (50 - 100 UI/kg), en función del tiempo que reste hasta el final de la diálisis.

- En pacientes de alto riesgo hemorrágico (en particular diálisis pre o postoperatorias), o que presenten un síndrome hemorrágico en evolución, las sesiones de diálisis se podrán efectuar utilizando una dosis de 0,4 - 0,5 mg/kg (40 - 50 UI/kg) (bipunción) o de 0,5 - 0,75 mg/kg (50 -75 UI/kg) (unipunción).

Tratamiento de la trombosis venosa profunda establecida (con o sin embolia pulmonar):

La administración de Enoxaparina sódica debe realizarse por vía subcutánea, inyectando o bien una vez al día 1,5 mg/kg de peso o bien 1 mg/kg de peso (100 UI/kg) dos veces al día, tanto en los pacientes hospitalizados como ambulatorios, la terapia con Warfarina sódica debe iniciarse cuando sea apropiado (usualmente dentro de las 72 horas de iniciado Enoxaparina sódica). En pacientes con trastornos tromboembólicos complicados se recomienda la dosis de 1 mg/kg de peso dos veces al día. La duración del tratamiento es, generalmente, de 10 días. Salvo contraindicación expresa, debe iniciarse tratamiento anticoagulante por vía oral lo antes posible y continuar el tratamiento con Enoxaparina hasta que se haya alcanzado el efecto anticoagulante terapéutico (2 a 3 de INR).

Tratamiento de angina inestable e infarto de miocardio sin onda Q:

La dosis recomendada de Enoxaparina sodica es 1 mg/kg de peso (100 UI/kg) cada 12 horas, por vía subcutánea y administrada conjuntamente con aspirina por vía oral (de 100-325 mg una vez al día, a menos que este contraindicado).

En estos pacientes debe prescribirse el tratamiento con Enoxaparina sódica durante un mínimo de 2 días y continuar hasta la estabilización clínica. La duración máxima del tratamiento es 8 días.

Tratamiento Infarto de Miocardio Agudo con elevación del segmento ST:

La dosis recomendada de Enoxaparina sódica es un único bolo de 30 mg administrado por vía endovenosa más una dosis de 1 mg/kg por vía subcutánea (SC), seguido de la administración de 1 mg/kg por vía subcutánea cada 12 horas (un máximo de 100 mg sólo para cada una de las dos primeras dosis SC, seguido de 1 mg/kg SC para las dosis siguientes). Para la dosificación en pacientes de edad igual o superior a 75 años, ver la sección de Pacientes de edad avanzada en Observaciones generales. Todos los pacientes deben recibir aspirina tan pronto

como se detecta que tienen STEMI, y deben ser mantenidos con 75 a 325 mg una vez al día, a menos que esté contraindicado.

Cuándo se administre conjuntamente con un trombolítico (fibrino específico o no-fibrino específico), Enoxaparina sódica deberá ser administrado entre 15 minutos antes y 30 minutos después de la administración del trombolítico. Enoxaparina sódica puede administrarse de forma concomitante con ácido acetilsalicílico (aspirina).

La duración recomendada del tratamiento con Enoxaparina sódica es de 8 días como máximo o hasta el alta del hospital (lo que suceda primero).

Para pacientes sometidos a una Intervención Coronaria Percutánea (ICP): si la última dosis de Enoxaparina sódica SC fue administrada dentro de las 8 horas anteriores al inflado del globo, no es necesario la administración de ninguna dosis adicional. Si la última dosis SC fue administrada en el periodo anterior a las 8 horas previas al inflado de globo, debe ser administrado un bolo vía endovenosa de 0,3 mg/kg de Enoxaparina sódica.

Observaciones generales:

Las jeringas precargadas están listas para su empleo y no deben ser purgadas antes de la inyección.

Pacientes de edad avanzada: Para el tratamiento del IAMEST en pacientes con edad mayor o igual a 75 años no administrar inicialmente el bolo por vía endovenosa. Iniciar el tratamiento con 0,75 mg/kg por SC cada 12 horas (sólo para las dos primeras dosis un máximo de 75 mg SC, seguido de 0,75 mg/kg SC para las siguientes dosis).

Para el resto de indicaciones no se necesita ninguna reducción de la dosis, a menos que la función renal esté alterada.

Niños: la seguridad y la eficacia de la Enoxaparina en niños no han sido establecidas.

Insuficiencia hepática: en estos pacientes no se necesita ningún ajuste posológico a las dosis usadas en la profilaxis.

Insuficiencia renal:

- En pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina <30m/min) se requiere un ajuste posológico, según se indica a continuación, ya que la exposición a la Enoxaparina se incrementa significativamente en estos pacientes.

Se recomiendan los siguientes ajustes posológicos en el tratamiento de la trombosis venosa profunda establecida y en el tratamiento de la angina inestable e infarto agudo de miocardio sin onda Q, e infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST:

Tratamiento de la trombosis venosa profunda establecida:

- Posología estándar:
1,5 mg/kg SC una vez al día.
1 mg/kg SC dos veces al día.
- Insuficiencia renal grave:
1 mg/kg SC una vez al día.
1 mg/kg SC una vez al día

Tratamiento de angina inestable e infarto de miocardio sin onda Q:

- Posología estándar: 1 mg/kg SC dos veces al día
- Insuficiencia renal grave: 1 mg/kg SC una vez al día.

Tratamiento del IAMEST agudo en pacientes < 75 años:

- Posología estándar: 30 mg bolo endovenoso más una dosis de 1 mg/kg SC seguido de 1 mg/kg SC dos veces al día (máximo 100 mg para cada una de las dos primeras dosis SC)
- Insuficiencia renal grave: 30 mg bolo endovenoso más una dosis de 1 mg/kg SC seguido de 1 mg/kg SC una vez al día (máximo 100 mg sólo para la primera dosis SC).

Tratamiento del IAMEST agudo en pacientes ≥ 75 años

- Posología estándar: 0,75 mg/kg SC dos veces al día sin administrar bolo IV inicial (máximo 75 mg para cada una de las dos primeras dosis SC).
- Insuficiencia renal grave: 1mg/kg SC una vez al día sin administrar bolo endovenoso inicial (máximo 100 mg sólo para la primera dosis SC).

Se recomiendan los siguientes ajustes posológicos en la profilaxis de la enfermedad tromboembólica venosa.

- Posología estándar: 40 mg SC una vez al día
- Insuficiencia renal grave: 20 mg SC una vez al día.
- Posología estándar: 20 mg SC una vez al día - Insuficiencia renal grave: 20 mg SC una vez al día.

Estos ajustes posológicos recomendados, no afectan a la indicación de hemodiálisis.

- Insuficiencia renal leve o moderada Aunque no se necesita ningún ajuste posológico en pacientes con insuficiencia renal moderada (aclaramiento de

creatinina 30-50 ml/min) o leve (aclaramiento de creatinina 50 - 80 ml/min), se recomienda una monitorización clínica cuidadosa.

- Anestesia espinal/epidural Para pacientes que estén recibiendo anestesia espinal/epidural: Anestesia espinal/epidural.

Forma de Administración:

- Inyección subcutánea: Enoxaparina sódica se administra en forma de inyección subcutánea para la profilaxis de la enfermedad tromboembólica venosa, tratamiento de la trombosis venosa profunda (con o sin embolia pulmonar), tratamiento de la angina inestable e infarto agudo de miocardio sin onda Q y tratamiento del infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST.

-Técnica para la inyección subcutánea: La inyección debe ser administrada preferiblemente cuando el paciente esté acostado. Enoxaparina sódica se administra por inyección subcutánea profunda. Cuando se usan jeringas precargadas de 20 mg y 40 mg no expulse la burbuja de aire de la jeringa previamente a la inyección, para evitar la pérdida de fármaco. La administración debe ser de forma alterna entre la izquierda y derecha de la pared abdominal anterolateral o posterolateral. La aguja debe ser introducida en toda su longitud de forma suave y verticalmente en un doblez de piel formado entre el pulgar y el índice. El doblez de la piel no debe ser liberado hasta que la inyección sea completa. No frote el sitio de inyección después de la administración.

- Inyección IV en bolo: Para el tratamiento del infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST. El tratamiento se inicia con una sola inyección vía endovenosa en bolo e inmediatamente seguido por una inyección subcutánea.

- Técnica de Inyección para bolo intravenoso (sólo para la indicación de IAMEST agudo): Enoxaparina sódica debe ser administrada a través de una línea intravenosa. No debe ser mezclado ni co-administrado con otros fármacos. Para evitar la posible mezcla de Enoxaparina sódica con otros medicamentos, el acceso intravenoso escogido debe ser limpiado con una cantidad suficiente de solución salina o de dextrosa de forma previa y posteriormente a la administración del bolo de Enoxaparina sódica para así limpiar el puerto del fármaco. Enoxaparina sódica puede ser administrado con seguridad en una solución salina normal (0,9%) o 5% dextrosa en agua.

- Para el bolus inicial de 30 mg, utilizando una jeringa precargada y graduada de Enoxaparina sódica, desechar el volumen sobrante de manera que queden únicamente 30 mg (0,3 ml) en la jeringa. Entonces la dosis de 30 mg puede inyectarse directamente en la línea intravenosa.

- Para pacientes sometidos a una Intervención Coronaria Percutánea (ICP), si la última dosis SC fue administrada en el periodo anterior a las 8 horas previas al inflado de globo, debe ser administrado un bolo vía endovenosa de 0,3 mg/kg.

Se recomienda diluir el fármaco en 3 mg/ml para asegurar con exactitud el pequeño volumen que debe inyectarse.

Para obtener una solución de 3 mg/ml, utilizando una jeringa precargada de 60 mg de enoxaparina sódica, se recomienda utilizar una bolsa de infusión de 50 ml (i.e. usando o una solución salina normal (0,9%) o 5% de dextrosa en agua) de la siguiente manera: Extraer 30 ml de la bolsa de perfusión con una jeringa y deséchelo. Inyecte la totalidad del contenido de la jeringa de 60 mg de enoxaparina sódica en los restantes 20 ml de la bolsa. Agitar suavemente el contenido de la bolsa. Extraiga con una jeringa el volumen requerido de solución diluida en la línea intravenosa. Una vez realizada la dilución, el volumen a inyectar se calcula utilizando la siguiente fórmula (Volumen de solución diluida (ml) = Peso del paciente (kg) x 0,1) o utilizando la tabla de abajo. Se recomienda preparar la dilución inmediatamente justo antes de su uso.

Peso (kg)	Dosis requerida (0,3 mg/kg) (mg)	Volumen a inyectar cuando está diluida hasta una concentración final de 3 mg/ml (ml)
45	13,5	4,5
50	15	5
55	16,5	5,5
60	18	6
65	19,5	6,5
70	21	7
75	22,5	7,5
80	24	8
85	25,5	8,5
90	27	9
95	28,5	9,5
100	30	10

Inyección línea arterial: Se administra a través de la línea arterial de un circuito de diálisis para la prevención de la formación de un trombo en la circulación extra-corpórea durante hemodiálisis.

No debe ser administrado vía intramuscular.

La jeringa precargada está lista para su uso inmediato. El uso de una jeringa de tuberculina o equivalente está recomendado cuando se usan frascos de dosis múltiples para asegurar la retirada del volumen apropiado del medicamento.

Condición de venta: Venta con fórmula médica / Uso Institucional

Historial comercial: N/A

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora recurso de reposición contra la resolución 2018004103 en el sentido de que revocar el concepto por el cual se niega la aprobación de la evaluación farmacológica para los productos crusia - enoxaparina sodica inyectable 20mg/0,2ml, crusia - enoxaparina sodica inyectable 40mg/0,4ml, crusia - enoxaparina sodica inyectable 60mg/0,6ml, crusia - enoxaparina sodica inyectable 80mg/0,8ml.

Adicionalmente el interesado presenta carta con radicado de correspondencia No. 20181046818

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, y dado que el interesado presenta respuesta al concepto del Acta No. 04 de 2017 SEMNNIMB, numeral 3.2.2.3., y dado información completa incluyendo la prueba PF4 la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda aprobar la evaluación farmacológica del producto, únicamente con la siguiente información:

Indicaciones:

Enoxaparina sódica es una heparina de bajo peso molecular [LMWH] indicada en:

- **Profilaxis de enfermedad tromboembólica venosa (ETV), en particular cuando puede estar asociada con cirugía ortopédica o general.**
- **Profilaxis del tromboembolismo en pacientes médicos confinados a cama debido a una enfermedad aguda incluyendo insuficiencia cardíaca, falla respiratoria, infección severa y enfermedades reumáticas.**
- **Tratamiento de trombosis venosa profunda (TVP), con o sin embolismo pulmonar.**
- **Tratamiento de angina inestable y del infarto de miocardio sin onda Q, administrado concomitantemente con aspirina.**
- **Prevención de la formación de trombos en la circulación extracorpórea durante la hemodiálisis.**

- Tratamiento del infarto agudo de miocardio con la elevación del ST.

Contraindicaciones:

- Hipersensibilidad a la enoxaparina sódica, a la heparina o sus derivados incluyendo otras Heparinas de Bajo Peso Molecular.
- Sangrado importante activo y condiciones con un alto riesgo de hemorragia no controlable, incluyendo accidente cerebro vascular hemorrágico reciente.
- Endocarditis séptica.
- Antecedentes de trombocitopenia inmunitaria inducida por heparina (HIT) durante los últimos 100 días o en presencia de anticuerpos circulantes.

Precauciones y Advertencias:

1. No administrar por vía intramuscular.

2. Hemorragias:

Como con cualquier otro anticoagulante, puede producirse sangrado en cualquier parte del cuerpo. En caso de sangrado, debe investigarse el origen de la hemorragia e instaurarse el tratamiento adecuado. La enoxaparina sódica, igual que cualquier otra terapia anticoagulante, debe usarse con precaución en condiciones que aumenten el potencial de sangrado, como:

- desórdenes de la hemostasis
- historia de úlcera péptica
- accidente isquémico reciente
- hipertensión arterial severa no controlada
- retinopatía diabética
- neurocirugía o cirugía oftalmológica reciente
- uso concomitante de medicaciones que afecten la hemostasis.

3. No intercambiar Enoxaparina sódica con otras heparinas de bajo peso molecular dado que difieren en su proceso de fabricación, pesos moleculares, actividades antiXa específicas, unidades y dosis, y consecuentemente, en su farmacocinética y actividades biológicas asociadas (por ej. actividad anti-IIa, e interacciones plaquetarias). Se requiere, por lo tanto, especial atención y cumplimiento de las instrucciones específicas de uso proporcionadas por el laboratorio.

4. Al igual que otros anticoagulantes, la inyección de enoxaparina debe usarse con extrema precaución en las situaciones con aumento de riesgo de hemorragia, tales como alteraciones de la coagulación, insuficiencia hepática, historia de úlcera péptica, hipertensión arterial grave no controlada, retinopatía hipertensiva o diabética, anestesia espinal o epidural, permanencia de catéteres intratecales o postoperatorio inmediato oftalmológico o neurológico, uso concomitante de medicación que tenga efecto sobre la homeostasis.

5. Anestesia espinal/epidural: En pacientes sometidos a anestesia espinal/epidural o a punción lumbar, la administración de enoxaparina sódica con fines profilácticos se ha asociado raramente a la aparición de hematomas neuroaxiales, con el resultado final de parálisis prolongada o permanente. Este riesgo se incrementa por el uso de enoxaparina sódica a dosis elevadas, por el uso de catéteres epidurales o espinales postoperatorios, la administración concomitante de medicamentos con efecto sobre la coagulación como antiinflamatorios no esteroídicos (AINES), antiagregantes plaquetarios o anticoagulantes, y por las punciones neuroaxiales traumáticas o repetidas o en pacientes con un historial de cirugía espinal o deformidad espinal.

- Para reducir el riesgo potencial de sangrado asociado al uso concomitante de enoxaparina sódica y la anestesia/analgesia epidural o espinal, se deberá considerar el perfil farmacocinético del fármaco. La inserción y retirada del catéter se realizará mejor cuando el efecto anticoagulante de la enoxaparina sea bajo; sin embargo, no se conoce el tiempo exacto para alcanzar un efecto anticoagulante lo suficientemente bajo.

- A la hora de decidir el intervalo de tiempo que debe transcurrir entre la administración de enoxaparina y la inserción o retirada de un catéter espinal/epidural, deben tenerse en cuenta las características del paciente y del producto, debiendo de transcurrir al menos 2 horas después de la administración de enoxaparina a dosis más bajas (20 mg una vez al día, 30 mg una vez o dos veces al día o 40 mg una vez al día), y al menos 24 horas después de la administración a dosis superiores (0,75 mg/kg dos veces al día, 1 mg/kg dos veces al día, o 1,5 mg/kg una vez al día). Los niveles Anti-Xa aún son detectables en estos puntos de tiempo, y este retraso no es una garantía de que el hematoma neuroaxial será evitado. Los pacientes que reciban la dosis de 0,75 mg/kg dos veces al día o la dosis de 1 mg/kg dos veces al día no deben recibir la segunda dosis de enoxaparina en el régimen "dos veces al día" para permitir un retraso mayor antes de la inserción o retirada del catéter.

Igualmente, aunque no se puede realizar una recomendación específica para programar una dosis posterior de enoxaparina después de la retirada del catéter, se debe considerar el retraso de la siguiente dosis durante al menos 4 horas, basándose en una evaluación del riesgo-beneficio considerando tanto el riesgo para trombosis como el riesgo de sangrado, en el contexto del procedimiento y los factores de riesgo del paciente. Para pacientes con depuración de creatinina $<30\text{mL}/\text{minuto}$, son necesarias consideraciones adicionales porque la eliminación de enoxaparina es más prolongada, considerar el doble del tiempo para la remoción del catéter, en al menos 24 horas para la dosis más baja prescrita de enoxaparina (30mg una vez al día) y el al menos 48 horas para la dosis más alta (1mg/kg/día).

- Si bajo criterio médico se decide administrar tratamiento anticoagulante durante un procedimiento anestésico espinal/epidural o punción lumbar, se debe controlar de forma frecuente al paciente para detectar precozmente cualquier signo o síntoma de déficit neurológico, como dolor lumbar, déficit sensorial y motor (entumecimiento y debilidad de extremidades inferiores) y trastornos funcionales del intestino o vejiga. El personal de enfermería debe ser entrenado para detectar tales signos y síntomas. Asimismo, se advertirá a los pacientes que informen inmediatamente al médico o personal de enfermería si experimentan cualquiera de los síntomas antes descritos.

- Si se sospecha la aparición de algún signo o síntoma sugestivo de hematoma espinal o epidural deben realizarse las pruebas diagnósticas con carácter de urgencia e instaurar el tratamiento adecuado, incluyendo la descompresión medular.

- Hemorragia en pacientes de edad avanzada

En pacientes de edad avanzada, no se observó aumento de la tendencia a la hemorragia, a las dosis usadas en la profilaxis. En pacientes de edad avanzada (especialmente los pacientes con edad igual o mayor de 80 años) puede aumentar el riesgo de complicaciones hemorrágicas a la dosis terapéutica. Se recomienda una cuidadosa monitorización clínica.

-Insuficiencia renal

En pacientes con insuficiencia renal, existe un aumento de la exposición a la Enoxaparina sódica, con la consecuente elevación del riesgo de hemorragia. Ya que la exposición a la enoxaparina sódica está incrementada significativamente en los pacientes con insuficiencia renal severa (Depuración de creatinina $<30\text{ mL}/\text{min}$), se recomienda reajustar las dosis tanto para las dosis en los rangos terapéutico y profiláctico. Aunque no se recomienda ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve

(depuración de creatinina 50-80 mL/min) y moderada (depuración de creatinina 30-50 mL/min) se aconseja un cuidadoso monitoreo clínico.

Bajo peso

Se ha observado un incremento en la exposición a la enoxaparina sódica con dosis profilácticas (sin ajuste por peso) en mujeres de bajo peso (< 45 kg) y en hombres de bajo peso (<57 kg), lo que puede favorecer un mayor riesgo de sangrado. Por lo tanto, se recomienda un cuidadoso monitoreo clínico en estos pacientes.

Pacientes obesos

Los pacientes obesos tienen un mayor riesgo de tromboembolismo. La seguridad y eficacia de dosis profilácticas en pacientes obesos (IMC > 30 kg/m²) aún no ha sido determinada plenamente y no hay consenso sobre el ajuste de la dosis. Estos pacientes deben ser observados cuidadosamente para detectar signos y síntomas de tromboembolismo.

-Procedimientos de revascularización coronaria percutánea

Para minimizar el riesgo de hemorragia después de la instrumentación vascular durante el tratamiento de la angina inestable e infarto de miocardio sin onda Q y en infarto agudo miocardio con elevación del segmento ST, se han de respetar de forma exacta los intervalos posológicos de tiempo recomendados para Enoxaparina sódica.

Es importante conseguir la Hemostasis en el lugar de la punción tras llevar a cabo la ICP. En caso de utilizar un dispositivo de cierre, se puede quitar la guía inmediatamente. Si se emplea un método de compresión manual, debe quitarse la guía 6 horas después de la última inyección de Enoxaparina endovenoso/SC. Si el tratamiento con Enoxaparina continúa, la siguiente dosis programada no debe administrarse antes de 6 a 8 horas después de la retirada de la guía. La zona donde se ha realizado el proceso debe observarse para detectar signos de hemorragia o formación de hematomas.

-Válvulas protésicas cardíacas

El uso de Enoxaparina sódica como tromboprolifaxis en pacientes con prótesis valvulares cardíacas no ha sido suficientemente estudiado. Se han notificado casos aislados de trombosis en prótesis valvulares cardíacas en pacientes en los que se administró enoxaparina como profilaxis. Ciertos factores confusos, incluyendo patologías de base y falta de datos clínicos limitan la evaluación de estos casos. Algunos de estos casos se dieron en embarazadas en las que las trombosis condujeron a un desenlace fatal tanto

para la madre como para el feto. Las mujeres embarazadas con prótesis valvulares cardíacas pueden tener un mayor riesgo de tromboembolismo.

-Mujeres embarazadas con válvulas protésicas cardíacas

El uso de Enoxaparina sódica como trombopprofilaxis en mujeres embarazadas con prótesis valvulares cardíacas no ha sido suficientemente estudiado. En un ensayo clínico en el que se administró enoxaparina sódica (1 mg/kg dos veces al día) a 8 mujeres embarazadas con válvulas protésicas cardíacas para reducir el riesgo de tromboembolismo, 2 de ellas desarrollaron coágulos que bloquearon la válvula que condujeron al desenlace fatal tanto para la madre como para el feto. Se han notificado casos aislados en post-comercialización de trombosis en mujeres embarazadas con prótesis valvulares cardíacas en los que se administró enoxaparina como trombopprofilaxis. Las mujeres embarazadas con prótesis valvulares cardíacas pueden tener un mayor riesgo de tromboembolismo.

-Pruebas de laboratorio:

En las dosis empleadas para la profilaxis del tromboembolismo venoso, la enoxaparina sódica no modifica de forma significativa las pruebas de tiempo de sangrado y coagulación sanguínea global, ni afecta a la agregación plaquetaria o la unión de fibrinógeno a plaquetas. A dosis más elevadas, pueden aparecer incrementos en el tiempo de tromboplastina parcial activada (PTT) y en el tiempo de coagulación activado (ACT). Los aumentos de PTT y ACT no se correlacionan de forma lineal con el incremento de actividad antitrombótica de enoxaparina sódica y por tanto no son adecuados ni fiables para la monitorización de la actividad de Enoxaparina sódica.

-Monitorización del recuento de plaquetas

Con las heparinas de bajo peso molecular también existe el riesgo de trombocitopenia inducida por la heparina y mediada por anticuerpos. Estas trombopenias aparecen habitualmente entre el día 5 y 21 después del comienzo del tratamiento con enoxaparina. Por lo tanto, es recomendable efectuar un recuento de plaquetas antes del comienzo de la terapia y después regularmente a lo largo del tratamiento con enoxaparina. En la práctica, ante cualquier descenso significativo (30 a 50 % del valor inicial) del recuento de plaquetas el tratamiento con enoxaparina debe interrumpirse inmediatamente e instaurarse otra terapia de sustitución.

El uso de enoxaparina sódica en pacientes con antecedentes de trombocitopenia inmunitaria inducida por heparina (HIT) durante los últimos 100 días o en presencia de anticuerpos circulantes está contraindicado. Los anticuerpos circulantes pueden persistir varios años. La enoxaparina sódica

debe ser utilizada con extrema precaución en pacientes con antecedentes de trombocitopenia inducida por heparina (HIT) (más de 100 días) sin la presencia de anticuerpos circulantes. La decisión de utilizar enoxaparina sódica en tales casos debe realizarse luego de evaluar el riesgo/beneficio y luego de considerar otros tratamientos alternativos no heparínicos.

El uso de enoxaparina sódica en pacientes con antecedentes de trombocitopenia inmunitaria inducida por heparina (HIT) durante los últimos 100 días o en presencia de anticuerpos circulantes está contraindicado. Los anticuerpos circulantes pueden persistir varios años. La enoxaparina sódica debe ser utilizada con extrema precaución en pacientes con antecedentes de trombocitopenia inducida por heparina (HIT) (más de 100 días) sin la presencia de anticuerpos circulantes. La decisión de utilizar enoxaparina sódica en tales casos debe realizarse luego de evaluar el riesgo/beneficio y luego de considerar otros tratamientos alternativos no heparínicos.

Embarazo y lactancia

Embarazo

Dado que no hay estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas y porque los estudios en animales no siempre son predictivos de la respuesta humana, este medicamento se debe usar durante el embarazo sólo si el médico ha establecido una necesidad imperiosa.

Lactancia

Como precaución, las madres amamantando que reciben enoxaparina sódica deben ser advertidas que eviten la lactancia.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La enoxaparina no tiene efecto sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.

Reacciones adversas

Se ha evaluado la enoxaparina en más de 15.000 pacientes que recibieron enoxaparina en ensayos clínicos.

Estos incluyeron 1.776 para profilaxis de trombosis venosa profunda sometidos a cirugía ortopédica o abdominal en pacientes con riesgo de complicaciones tromboembólicas, 1.169 para la profilaxis de trombosis venosa profunda en pacientes no quirúrgicos con patología aguda y movilidad gravemente restringida, 559 para el tratamiento de la trombosis venosa profunda con o sin embolismo pulmonar, 1.578 para el tratamiento de angina inestable e infarto de miocardio sin onda Q y 10.176 para el tratamiento del infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST.

El régimen posológico de enoxaparina sódica administrado en estos ensayos clínicos varía dependiendo de las indicaciones. La dosis de enoxaparina sódica fue de 40 mg SC una vez al día para la profilaxis de la trombosis venosa profunda después de cirugía o pacientes no quirúrgicos con patología aguda y movilidad gravemente restringida. En el tratamiento de la trombosis venosa profunda (TVP) con o sin embolismo pulmonar (EP), los pacientes que recibían enoxaparina fueron tratados con una dosis de 1 mg/kg SC cada 12 horas o con una dosis de 1,5 mg/kg SC una vez al día. En los estudios clínicos para el tratamiento de angina inestable e infarto de miocardio sin onda Q, la dosis fue de 1 mg/kg SC cada 12 horas y en el estudio clínico para el tratamiento del infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST, el régimen posológico de enoxaparina sódica fue de 30 mg IV en bolo, seguido de 1 mg/kg SC cada 12 horas.

Las reacciones adversas observadas en estos estudios clínicos y notificados en la experiencia post-comercialización se detallan a continuación.

Las frecuencias se definen de la siguiente forma: muy frecuentes (> 1/10); frecuentes (> 1/100 a 1/1.000 a 1/10.000 a 2 g/dL o transfusión de 2 o más unidades de productos sanguíneos. Las reacciones adversas postcomercialización están designadas con una frecuencia “no conocida”.

Hemorragias:

En estudios clínicos, las hemorragias fueron la reacción más frecuentemente notificada.

Éstas incluyeron hemorragias mayores, notificadas como máximo en el 4,2 % de los pacientes (pacientes quirúrgicos). Algunos de estos casos tuvieron un desenlace fatal.

Al igual que otros anticoagulantes, la hemorragia puede suceder en presencia de factores de riesgo asociados tales como: lesiones orgánicas susceptibles de sangrar, procesos invasivos o algunas asociaciones medicamentosas que afectan la hemostasia.

Trastornos vasculares:

Profilaxis en pacientes quirúrgicos:

Muy frecuentes: Hemorragia*.

Raras: Hemorragia retroperitoneal

Profilaxis en Pacientes no quirúrgicos: Frecuentes: Hemorragia

Tratamiento en pacientes TVP con o sin EP:

Muy frecuentes: Hemorragia*.

Poco frecuentes: Hemorragia intracraneal, hemorragia retroperitoneal.

Tratamiento en pacientes con angina inestable e infarto de miocardio (IM) sin onda Q:

Frecuentes: Hemorragia*.

Raras: Hemorragia retroperitoneal.

**Tratamiento en pacientes con IAMEST agudo: Frecuentes: Hemorragia*.
Poco**

Frecuentes: Hemorragia intracraneal, hemorragia retroperitoneal.

Tales como hematoma, equimosis en sitio diferente al lugar de administración, hematoma con herida, hematuria, epistaxis y hemorragia gastrointestinal.

En pacientes quirúrgicos, las complicaciones hemorrágicas se consideraron mayores: (1) si la hemorragia causó un evento clínico significativo, o (2) si estaban acompañadas por una disminución de la hemoglobina > 2 g/dL o transfusión de 2 o más unidades de productos sanguíneos. Las hemorragias retroperitoneales e intracraneales siempre se consideraron como mayores.

Trombocitopenia y trombocitosis:

Trastornos de la sangre y del sistema linfático:

Profilaxis en pacientes quirúrgicos:

Muy frecuentes: Trombocitosis*.

Frecuentes:

Trombocitopenia.

Profilaxis en pacientes no quirúrgicos: Poco frecuentes: Trombocitopenia.

Tratamiento en pacientes TVP con o sin EP: Muy frecuentes: Trombocitosis*.

Frecuentes: Trombocitopenia.

Tratamiento en pacientes con angina inestable e infarto (FM) de miocardio sin onda Q:

Poco frecuentes: Trombocitopenia.

Tratamiento en pacientes con IAMEST agudo:

Frecuentes: Trombocitosis*,

Trombocitopenia.

Muy raras: Trombocitopenia, Inmunoalérgica.

*** Incremento de plaquetas > 400 g/L**

Otras reacciones adversas clínicamente relevantes:

Estas reacciones se describen a continuación, independientemente de las indicaciones, por clasificación de órganos del sistema, y enumeradas en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

Todas las indicaciones:

Trastornos del sistema inmunológico: Frecuentes: Reacción alérgica Raras: Reacción anafilactoide / anafiláctica.

Trastornos hepatobiliares: Muy frecuentes: Aumento de enzimas hepáticas (principalmente transaminasas).

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:

Frecuentes: Urticaria, prurito, eritema.

Poco frecuentes: Dermatitis bullosa.

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración:

Frecuentes:

Hematoma en el punto de inyección, dolor en el punto de inyección, otras reacciones en el punto de inyección*

Poco frecuentes: Irritación local; necrosis cutánea en el punto de inyección.

Exploraciones complementarias:

Raras: Hipercalemia.

Tales como edema en el punto de inyección, hemorragia, hipersensibilidad, inflamación, masa, dolor o reacción (no especificado de otra forma)

**** Niveles de transaminasas > 3 veces del límite superior de normalidad.**

Experiencia post-comercialización:

Se han identificado las siguientes reacciones adversas durante el uso de Enoxaparina sódica después de su autorización. Las reacciones adversas derivan de notificaciones espontáneas y por tanto, la frecuencia es "no conocida" (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Trastornos del sistema inmunológico.

Reacción anafilactoide/anafiláctica incluyendo shock.

Trastornos del sistema nervioso

Dolor de cabeza.

Trastornos vasculares

Se han notificado casos de hematoma intradural (o hematoma neuroaxial) con el uso concomitante de Enoxaparina sódica y anestesia intradural/epidural o punción intradural. Estas reacciones resultaron en diversos grados de daños neurológicos a largo plazo o en parálisis permanente.

Trastornos de la sangre y del tejido linfático:
Anemia hemorrágica

Casos de trombocitopenia inmunoalérgica con trombosis; en algunos de ellos la trombosis se complicó con infartos de órganos o isquemia de las extremidades.
Eosinofilia.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:
Vasculitis cutánea, necrosis cutánea normalmente sobrevenida en el punto de inyección (estos fenómenos habitualmente son precedidos por la aparición de púrpura o de placas eritomasas, infiltradas y dolorosas).

Se debe suspender el tratamiento con enoxaparina sódica:
- Nódulos en el lugar de inyección (nódulos inflamados, que no consisten en un enquistamiento de enoxaparina).
Estos problemas desaparecen en unos días y no debe interrumpirse el tratamiento por ellos.

Alopecia.

Trastornos hepatobiliares:
- Lesión hepática hepatocelular
- Lesión hepática colestásica.

Trastornos músculo esqueléticos y del tejido conjuntivo:
- Osteoporosis después del tratamiento a largo plazo (mayor de 3 meses).

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

Interacciones:

Se recomienda, antes del tratamiento con Enoxaparina sódica, interrumpir la utilización de aquellos fármacos que afecten a la hemostasia a menos que estén estrictamente indicados.

Sustancias que interfieren los mecanismos de la coagulación:

- Ácido acetilsalicílico, otros salicilatos y antiinflamatorios no esteroides (vía sistémica), incluido ketorolaco.
- Anticoagulantes orales y trombolíticos.
- Glucocorticoides (vía sistémica): la administración de enoxaparina aumenta el riesgo hemorrágico propio de la corticoterapia a altas dosis o en tratamientos prolongados.

Inhibidores de la agregación plaquetaria:

- Ticlopidina, dipyridamol, sulfpirazona.
- Dextrano 40 (vía parenteral), clopidogrel.
- Otros agentes antiplaquetarios como son los antagonistas IIa/IIIa.

Si la asociación de estos medicamentos y enoxaparina sódica es necesaria se recomienda proceder a una estrecha monitorización clínica y de laboratorio.

Dosificación y Grupo Etario:

Un miligramo de enoxaparina tiene una actividad anti Xa de 100 UI, aproximadamente.

GENERAL

A) Profilaxis de la Enfermedad Tromboembólica venosa

En pacientes quirúrgicos:

En pacientes con riesgo moderado de tromboembolismo (por ejemplo, en cirugía abdominal), la posología recomendada de enoxaparina sódica es de 20 mg ó 40 mg (2.000 UI o 4.000UI respectivamente) una vez al día, en inyección subcutánea. La primera inyección se efectuará alrededor de 2 horas antes de la intervención.

En los pacientes de alto riesgo tromboembólico (por ejemplo, en cirugía ortopédica), la posología recomendada de enoxaparina administrada por inyección subcutánea, será de 40 mg (4.000 UI) una vez al día, administrando la primera inyección 12 horas antes de la intervención.

El tratamiento con enoxaparina se prescribe usualmente por un período de 7 a 10 días. Un tratamiento más prolongado puede ser apropiado en algunos pacientes y el tratamiento debe continuarse por el tiempo en que persista el riesgo de tromboembolismo venoso y hasta que el paciente se vuelva ambulatorio.

La terapia continuada con 40 mg una vez al día, por 3 semanas después de la terapia inicial ha resultado beneficiosa en cirugía ortopédica.

Para recomendaciones especiales en lo referente a los intervalos de dosis para Anestesia Espinal / Epidural y Procedimientos de Revascularización Coronaria Percutánea: Ver Advertencias y Precauciones.

B) En Pacientes No Quirúrgicos (Pacientes Médicos)

La dosis recomendada de enoxaparina sódica es de 40 mg, una vez al día, por inyección subcutánea. El tratamiento con enoxaparina sódica se prescribe por un mínimo de 6 días y se continúa hasta que el paciente pase a ser ambulatorio, por un máximo de 14 días.

En condiciones normales, una dosis profiláctica de 20 mg (2.000 UI) o 40 mg (4.000 UI) no modifica las pruebas de coagulación, por lo que se hace innecesaria la monitorización rutinaria de dichas pruebas.

C) Tratamiento de la Trombosis Venosa Profunda Establecida (con o sin Embolia Pulmonar):

La administración debe realizarse por vía subcutánea, inyectando o bien una vez al día 1,5 mg/kg de peso; o bien 1 mg/kg de peso (100 UI/kg) dos veces al día. En pacientes con trastornos tromboembólicos complicados se recomienda la dosis de 1 mg/kg de peso dos veces al día. La duración del tratamiento es, generalmente, de 10 días. Salvo contraindicación expresa, debe iniciarse tratamiento anticoagulante por vía oral lo antes posible y continuar el tratamiento con enoxaparina hasta que se haya alcanzado el efecto anticoagulante terapéutico (2 a 3 de INR).

D) Prevención de la Trombosis Extracorpórea durante la Hemodiálisis

La dosis recomendada es de 1 mg/kg de enoxaparina sódica.

En pacientes con alto riesgo de hemorragia, la dosis deberá reducirse a 0,5 mg/kg para el doble acceso vascular o a 0,75 mg/kg para el acceso vascular único.

Durante la hemodiálisis, la enoxaparina debe ser introducida en la línea arterial del circuito al inicio de la sesión de diálisis. El efecto de esta dosis es usualmente suficiente para una sesión de 4 horas; sin embargo, en caso de que se encuentren anillos de fibrina, por ejemplo, después de sesiones más prolongadas de lo normal, una dosis adicional de 0,5 -1 mg/kg puede ser administrada.

E) Tratamiento de Angina Inestable y del Infarto de Miocardio Sin Onda Q

La dosis recomendada es 1 mg/kg de peso (100 UI/kg) cada 12 horas, por vía subcutánea y administrada conjuntamente con ácido acetil salicílico por vía oral (de 100-325 mg una vez al día). En estos pacientes debe prescribirse el

tratamiento con enoxaparina sódica durante un mínimo de 2 días y continuar hasta la estabilización clínica. La duración máxima del tratamiento es 8 días.

F) Tratamiento del Infarto Agudo de Miocardio con Elevación del Segmento ST

La dosis recomendada es un único bolo de 30 mg administrado por vía endovenosa más una dosis de 1mg/kg por vía subcutánea (SC), seguido de la administración de 1 mg/kg por vía subcutánea cada 12 horas (un máximo de 100 mg sólo para cada una de las dos primeras dosis SC, seguido de 1 mg/kg SC para las dosis siguientes). Para la dosificación en pacientes de edad igual o superior a 75 años, ver la sección de Pacientes de edad avanzada. Cuando se administre conjuntamente con un trombolítico (fibrino específico o no-fibrino específico), deberá ser administrado entre 15 minutos antes y 30 minutos después de la administración del trombolítico. Puede administrarse de forma concomitante con ácido acético salicílico.

La duración recomendada del tratamiento es de 8 días como máximo o hasta el alta del hospital (lo que suceda primero). Para pacientes sometidos a una Intervención Coronaria Percutánea (ICP): si la última dosis SC fue administrada dentro de las 8 horas anteriores al inflado del globo, no es necesario la administración de ninguna dosis adicional. Si la última dosis SC fue administrada en el periodo anterior a las 8 horas previas al inflado de globo, debe ser administrado un bolo vía endovenosa de 0,3 mg/kg.

Observaciones generales:

Las jeringas precargadas están listas para su empleo y no deben ser purgadas antes de la inyección.

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada:

Para el tratamiento del IAMEST en pacientes con edad mayor o igual a 75 años, no administrar inicialmente el bolo por vía endovenosa. Iniciar el tratamiento con 0,75 mg/kg SC cada 12 horas (sólo para las dos primeras dosis un máximo de 75 mg SC, seguido de 0,75 mg/kg SC para las siguientes dosis). Para el resto de indicaciones no se necesita ninguna reducción de la dosis, a menos que la función renal esté alterada.

Población Pediátrica:

La seguridad y eficacia de la enoxaparina en niños no han sido establecidas.

Insuficiencia renal:

Insuficiencia Renal severa: En pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina <30mL/min) se requiere un ajuste posológico, según se indica a continuación, ya que la exposición a la enoxaparina se incrementa significativamente en estos pacientes.

Los siguientes ajustes de dosis son recomendados para dosis dentro del rango terapéutico:

Tratamiento de la Trombosis venosa profunda establecida	
Posología estándar	Insuficiencia renal grave
1 mg/kg SC dos veces al día	1 mg/kg SC una vez al día
1.5 mg/kg SC una vez al día	1 mg/kg SC una vez al día
Tratamiento de angina inestable e infarto de miocardio sin onda Q	
Posología estándar	Insuficiencia renal grave
1 mg/kg SC dos veces al día	1 mg/kg SC una vez al día
Tratamiento del IAMEST agudo en pacientes < 75 años	
Posología estándar	Insuficiencia renal grave
30 mg bolo endovenoso más una dosis de 1 mg/kg SC seguido de 1mg/kg SC dos veces al día (máximo 100 mg para cada una de las dos primeras dosis SC)	30 mg bolo endovenoso más una dosis de 1 mg/kg SC seguido de 1mg/kg SC una vez al día (máximo 100 mg sólo para la primera dosis SC)
Tratamiento del IAMEST agudo en pacientes ≥ 75 años	
Posología estándar	Insuficiencia renal grave
0,75 mg/kg SC dos veces al día sin administrar bolo IV inicial (máximo 75 mg para cada una de las dos primeras dosis SC)	1 mg/kg SC una vez al día sin administrar bolo endovenoso inicial (máximo 100 mg sólo para la primera dosis SC)

Se recomiendan los siguientes ajustes de la dosis para los rangos profilácticos de la enfermedad tromboembólica venosa:

Dosificación estándar	Insuficiencia renal grave
40 mg SC una vez al día	20 mg SC una vez al día
20 mg SC una vez al día	20 mg SC una vez al día

Los ajustes de la dosis recomendada no aplican para la indicación de hemodiálisis.

Insuficiencia renal leve y moderada: Aunque no se recomienda un ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia renal moderada (depuración de creatinina 30 a 50 mL/min) o leve aclaración de creatinina 50 a 80 mL/min), se recomienda monitorización clínica cuidadosa.

Anestesia espinal/epidural: Para pacientes que reciben anestesia espinal / epidural.

Insuficiencia hepática: En ausencia de estudios clínicos, se debe tener cautela en pacientes con deterioro de la función hepática.

Administración

Inyección subcutánea:

Enoxaparina sódica se administra por inyección subcutánea para la prevención de la enfermedad tromboembólica venosa, tratamiento de trombosis venosa profunda, tratamiento de angina inestable e infarto del miocardio sin elevación del segmento ST (sin onda Q) y tratamiento de infarto del miocardio con elevación del segmento ST.

Inyección IV en bolo:

Para el infarto del miocardio con elevación del segmento ST, el tratamiento se debe iniciar con una inyección IV en bolo, seguida inmediatamente por una inyección subcutánea.

Inyección en la línea arterial:

El medicamento se administra a través de la línea arterial en un circuito de diálisis para la prevención de la formación de trombos en la circulación extracorpórea durante la hemodiálisis.

No se debe administrar por vía intramuscular.

Técnica para inyección subcutánea: ver instrucciones de uso al final del prospecto/inserto.

Técnica de inyección intravenosa en bolo (para indicación en IMEST solamente):

Enoxaparina sódica se debe administrar a través de una línea intravenosa. No se debe mezclar ni coadministrar con otros medicamentos. Para evitar la posible mezcla de enoxaparina sódica con otros medicamentos, el acceso intravenoso elegido debe lavarse con una cantidad suficiente de solución salina o dextrosa antes y luego de la administración intravenosa en bolo de enoxaparina sódica para limpiar la línea de restos de medicamentos.

Enoxaparina sódica se puede administrar con seguridad junto con solución salina normal (NaCl 0,9%) o dextrosa 5% en agua.

Bolo inicial de 30 mg

Para el bolo inicial de 30 mg, utilizando una jeringa prellenada graduada de enoxaparina sódica, expulse el volumen en exceso para mantener sólo 30

mg (0,3 mL) dentro de la jeringa. La dosis de 30 mg puede ser luego administrada directamente dentro de la línea intravenosa.

Bolo adicional para PCI cuando la última administración SC fue aplicada más de 8 horas antes del inflado del balón.

Para pacientes que son manejados con Intervención Coronaria Percutánea (ICP), debe administrarse un bolo IV adicional de 0,3 mg/kg si la última administración SC se aplicó más de 8 horas antes del inflado del balón.

Con el propósito de asegurar la exactitud del pequeño volumen a ser inyectado, se recomienda diluir el medicamento hasta 3 mg/mL.

Para obtener una solución de 3 mg/mL, utilizando una jeringa prellenada de enoxaparina sódica de 60 mg, se recomienda usar una bolsa de infusión de 50 mL (por ejemplo, usando ya sea solución salina normal (0,9%) o dextrosa al 5% en agua) como sigue:

Retire con una jeringa 30 mL de la bolsa de infusión y deseche el líquido. Inyecte el contenido completo de la jeringa prellenada de enoxaparina sódica de 60 mg dentro de los 20 mL que aún permanecen en la bolsa. Mezcle cuidadosamente el contenido de la bolsa. Retire el volumen de solución diluida necesario con una jeringa para administrarlo a través de la línea intravenosa.

Después de realizada la dilución, el volumen a ser inyectado puede calcularse usando la siguiente fórmula [Volumen de solución diluida (mL) = Peso del paciente (kg) x 0,1] o utilizando la tabla que aparece a continuación. Se recomienda preparar la dilución inmediatamente antes de usarla.

Volumen a inyectar a través de la línea intravenosa después de que se realiza la dilución:

Peso [Kg]	Dosis requerida (0,3 mg/kg) [mg]	Volumen a inyectar cuando se diluye a una concentración final de 3 mg/mL [mL]
45	13,5	4,5
50	15	5
55	16,5	5,5
60	18	6
65	19,5	6,5
70	21	7
75	22,5	7,5
80	24	8

85	25,5	8,5
90	27	9
95	28,5	9,5
100	30	10

El uso de una jeringa de tuberculina o equivalente está recomendado cuando se usan frascos de dosis múltiples para asegurar la retirada del volumen apropiado del medicamento.

Vía de Administración: Subcutánea / Intraarterial / Intravenosa

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Norma Farmacológica: 17.3.1.0.N10

Adicionalmente, la Sala niega el inserto y la información para prescribir puesto que no se ajustan al presente concepto.

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

3.2.2.3 BISINTEX

Expediente : 20143846

Radicado : 20181076807 / 20181108672 / 20181084863 / 20181085432 / 20181114023 / 20181123822

Fecha : 08/06/2018

Interesado : Laboratorio Franco Colombiano Lafrancol S.A.S

Fabricante : Biocon Limited

Composición:

Cada vial contiene polvo liofilizado con 150 mg de trastuzumab.

Cada vial contiene polvo liofilizado con 440 mg de trastuzumab.

Forma farmacéutica: Polvo liofilizado

Indicaciones: Cáncer de mama:

Adyuvante en el tratamiento de cáncer de mama:

El trastuzumab se indica para el tratamiento adyuvante de cáncer de mama que sobre-expresa el HER2+ positivo.

- Como adyuvante de un régimen de tratamiento consistente en doxorubicina, ciclofosfamida y paclitaxel o docetaxel.
- Como adyuvante en un régimen de tratamiento con docetaxel y carboplatino.
- Como agente único después de la terapia multimodal basada en antraciclinas.

Cáncer de mama metastásico:

Trastuzumab está indicado para el tratamiento de pacientes con cáncer de mama metastásico que tienen tumores que sobre-expresan el receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano (HER2).

- En combinación: con paclitaxel para el tratamiento de primera línea del cáncer de mama metastásico con sobreexpresión de HER2
- Como agente único: tratamiento del cáncer de mama HER2+, en pacientes que han recibido uno o más regímenes de quimioterapia para enfermedad metastásica.

Otras indicaciones de Trastuzumab:

- Cáncer de Mama Temprano (CMT)
- Cáncer gástrico metastásico (CGM): Tratamiento de pacientes que sobre-expresan HER2+, con diagnóstico de cáncer gástrico metastásico o adenocarcinoma de la unión gastroesofágica, que no han recibido tratamiento previo para enfermedad metastásica, en combinación con cisplatino y capecitabina o 5-fluorouracilo.

Contraindicaciones: Antecedentes de hipersensibilidad al principio activo o sus excipientes.

Precauciones y advertencias:

Cardiomiopatía:

El trastuzumab puede causar hipertensión, disfunción cardíaca ventricular izquierda, arritmias, insuficiencia cardíaca incapacitante, cardiomiopatía y/o muerte de origen cardiogénico. También puede causar una disminución asintomática en la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI).

Entre los pacientes que reciben trastuzumab como agente único o como terapia combinada, hay un aumento de 4-6 veces en la incidencia de disfunción miocárdica sintomática, en comparación con aquellos que no reciben trastuzumab. La incidencia absoluta más alta ocurre cuando se administra trastuzumab con una antraciclina.

Suspender el trastuzumab cuando hay una disminución absoluta $\geq 16\%$ de la FEVI a partir de los valores previos al tratamiento, o un valor de la FEVI por debajo de los límites considerados normales, y una disminución absoluta $\geq 10\%$ de la FEVI a partir de los valores previos al tratamiento. No se ha estudiado la seguridad de

continuar o reanudar el trastuzumab en pacientes con disfunción cardíaca ventricular izquierda inducida por trastuzumab.

Los pacientes que reciben antraciclina, después de suspender el trastuzumab, tiene un mayor riesgo de disfunción cardíaca.

Monitorización Cardíaca:

Por lo anterior se recomienda llevar a cabo una evaluación cardiaca exhaustiva, incluyendo la historia, el examen físico y la determinación de la FEVI mediante ecocardiograma o escaneo con MUGA.

Se recomienda el siguiente esquema:

- Medir la FEVI inicial, inmediatamente antes del inicio del trastuzumab
- Medir la FEVI cada 3 meses, durante y después de la finalización de trastuzumab.
- Repetir la medición de la FEVI a intervalos de 4 semanas si se suspende el trastuzumab por disfunción cardiaca ventricular izquierda significativa.

- Medir la FEVI cada 6 meses, durante al menos 2 años después de finalizar el trastuzumab como componente de la terapia adyuvante.

Reacciones a la infusión:

Se pueden manifestar como un complejo de síntomas que se caracteriza por: fiebre y escalofríos, en ocasiones náuseas, vómitos, dolor en los sitios del tumor, cefalea, hipotensión, erupción cutánea, astenia mareos y disnea.

Toxicidad Pulmonar:

Se puede presentar toxicidad pulmonar grave y fatal.

La toxicidad pulmonar incluye disnea, neumonitis intersticial, infiltrados pulmonares, derrames pleurales, insuficiencia pulmonar e hipoxia, edema pulmonar no cardiogénico, fibrosis pulmonar y síndrome de dificultad respiratoria aguda.

Toxicidad embriofetal:

El Trastuzumab puede causar daño fetal si se administra a una mujer embarazada. En su utilización clínica, el uso durante el embarazo se asoció con casos de oligohidramnios que se puede asociar con hipoplasia pulmonar, anomalías esqueléticas y muerte neonatal.

Toxicidad hematológica:

Se ha reportado exacerbación de neutropenia inducida por quimioterapia, la incidencia de neutropenia grado 3-4, y de neutropenia febril, fue mayor en pacientes que recibieron trastuzumab en combinación con quimioterapia mielosupresora, en comparación con aquellos que recibieron solo quimioterapia.

Reacciones adversas:

- Cardiomiopatía.
- Reacciones a la infusión.
- Toxicidad Embrionaria y Fetal.
- Toxicidad Pulmonar.
- Toxicidad hematológica: Exacerbación de Neutropenia inducida por quimioterapia.

Otras reacciones adversas reportadas:

Fiebre, náuseas, vómitos, diarrea, infecciones, aumento de la tos, cefalea, fatiga, disnea, erupción cutánea, neutropenia, anemia y mialgia.

Interacciones:

Los pacientes que reciben antraciclina, después de suspender el trastuzumab pueden tener un mayor riesgo de disfunción cardíaca debido al largo período de eliminación del trastuzumab. Se recomienda evitar la administración de antraciclina hasta por 7 meses, después de suspender el trastuzumab. Si se utilizan antraciclinas con trastuzumab, la función cardíaca debe ser cuidadosamente monitoreada.

Las concentraciones medias de trastuzumab en suero, cuando se administraron en combinación con paclitaxel, se elevaron consistentemente aproximadamente 1,5 veces en comparación con las concentraciones séricas de trastuzumab usadas en combinación con antraciclina más ciclofosfamida. En estudios con primates, la administración de trastuzumab con paclitaxel dio como resultado una reducción en la eliminación de trastuzumab. Los niveles séricos de trastuzumab en combinación con cisplatino, doxorubicina o epirubicina más ciclofosfamida no sugirieron ninguna interacción.

Vía de administración:

Intravenosa.

Nota: No se debe administrar en bolo IV.

Dosificación y Grupo etario:

Nota importante:

La prueba de HER2 es obligatoria antes del inicio de la terapia con trastuzumab. Trastuzumab debe administrarse como infusión intravenosa. No administrar como un bolo intravenoso.

Posología:

Cáncer de mama metastásico:

Programación semanal

Dosis de Carga:

La dosis de carga inicial recomendada es de 4 mg/kg de peso corporal. Trastuzumab se administra como una infusión intravenosa de 90 minutos. Los pacientes deben ser observados por fiebre y escalofríos u otros síntomas asociados a la infusión.

La interrupción de la infusión puede ayudar a controlar tales síntomas. La infusión puede reanudarse cuando los síntomas disminuyan.

Dosis subsiguientes:

La dosis semanal recomendada de trastuzumab es de 2 mg/kg de peso corporal. Si la dosis anterior fue bien tolerada, la dosis se puede administrar como una infusión de 30 minutos. Los pacientes deben ser observados por fiebre y escalofríos u otros síntomas asociados a la infusión.

Programación cada 3 semanas:

Dosis de carga inicial de 8 mg/kg seguido por 6 mg/kg de peso corporal 3 semanas más tarde y luego 6 mg/kg repetidos a intervalos de 3 semanas administrados como infusiones durante aproximadamente 90 minutos. Si la dosis anterior fue bien tolerada, la dosis se puede administrar como una infusión de 30 minutos.

NOTA: Si el paciente omite una dosis de trastuzumab en una semana o menos, debe administrarse la dosis habitual de trastuzumab (6 mg/kg) lo antes posible (no esperar hasta el siguiente ciclo planeado). Posteriormente se administrarán dosis de mantenimiento de 6 mg/kg cada 3 semanas, de acuerdo con el esquema anterior.

Si el paciente omite una dosis de trastuzumab por más de una semana, debe administrarse una dosis de re-carga (8 mg/kg durante aproximadamente 90 minutos). Posteriormente se deben administrar dosis de mantenimiento de 6 mg/kg cada 3 semanas a partir de ese punto.

Reducción de la dosis:

No se realizaron reducciones en la dosis de trastuzumab durante los ensayos clínicos. Los pacientes pueden continuar con la terapia con trastuzumab durante períodos de mielosupresión reversible inducida por quimioterapia, pero deben ser monitoreados cuidadosamente para descartar complicaciones de la neutropenia durante este tiempo. Se deben seguir las instrucciones específicas para reducir o mantener la dosis de quimioterapia.

Cáncer de mama temprano:

La prueba de HER2 es obligatoria antes del inicio de la terapia con trastuzumab. Trastuzumab debe administrarse como infusión intravenosa. No administrar en forma de bolo.

Programación semanal:

Dosis de carga: La dosis inicial recomendada es de 4 mg/kg de peso corporal. Trastuzumab se administra como una infusión intravenosa de 90 minutos. Los pacientes deben ser observados por fiebre y escalofríos u otros síntomas asociados a la infusión. La interrupción de la infusión puede ayudar a controlar tales síntomas. La infusión puede reanudarse cuando los síntomas disminuyen.

Dosis subsiguientes:

La dosis semanal recomendada de trastuzumab es de 2 mg/kg de peso corporal. Si la dosis anterior fue bien tolerada, la dosis se puede administrar como una infusión de 30 minutos. Los pacientes deben ser observados por fiebre y escalofríos, u otros síntomas asociados a la infusión.

Programación cada 3 semanas:

Dosis de carga inicial de 8 mg/kg, seguido por 6 mg/kg de peso corporal 3 semanas más tarde y luego, 6 mg/kg repetidos a intervalos de 3 semanas administrados como infusiones durante aproximadamente 90 minutos. Si la dosis anterior fue bien tolerada, la dosis se puede administrar como una infusión de 30 minutos.

NOTA: Si el paciente omite una dosis de trastuzumab por una semana o menos, entonces se debe administrar la dosis habitual de trastuzumab (6 mg/kg) lo antes posible (no espere hasta el siguiente ciclo planeado). Posteriormente se administrarán dosis de mantenimiento de 6 mg/kg cada 3 semanas, de acuerdo con el esquema anterior. Si el paciente omite una dosis de trastuzumab por más de una semana, debe administrarse una dosis de re-carga (8 mg/kg durante aproximadamente 90 minutos). Posteriormente se deben administrar una dosis de mantenimiento de 6 mg/kg cada 3 semanas a partir de ese punto.

Reducción de la dosis:

No se realizaron reducciones en la dosis de trastuzumab durante los ensayos clínicos. Los pacientes pueden continuar con la terapia con trastuzumab durante períodos de mielosupresión reversible inducida por quimioterapia, pero deben ser monitoreados cuidadosamente para evaluar las complicaciones de la neutropenia durante este tiempo. Se deben seguir las instrucciones específicas para reducir o mantener la dosis de quimioterapia.

Cáncer gástrico metastásico:

Secuencia cada 3 semanas:

La dosis de carga inicial recomendada es de 8mg/kg de peso corporal. La dosis de mantenimiento recomendada a intervalos de tres semanas es de 6mg/kg de peso corporal, comenzando tres semanas después de la dosis de carga.

Cáncer de mama y cáncer gástrico:

Duración del tratamiento:

Los pacientes con cáncer de mama o cáncer gástrico deben ser tratados con trastuzumab hasta la progresión de la enfermedad. Los pacientes con cáncer de mama deben ser tratados con trastuzumab durante 1 año o hasta la recurrencia de la enfermedad, lo que ocurra primero.

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
- Información para prescribir allegada mediante radicado No. 20181076807

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

En cuanto al plan de gestión del riesgo, se debe establecer un plan de farmacovigilancia activa para los riesgos identificados potenciales e información faltante del producto y allegar material educativo.

3.2.2.4 REUMAB

Expediente : 20134762
Radicado : 2017144401 / 20181009410
Fecha : 19/01/2018
Interesado : Laboratorios Legrand S.A.
Fabricante : Reliance Life Sciences Pvt. LTD

Composición:

Cada jeringa Prellenada contiene Adalimumab 40mg/0.8mL

Cada jeringa Prellenada contiene Adalimumab 20mg/0.4mL

Forma farmacéutica:

Solución inyectable

Indicaciones:

Adultos: Indicado para reducir los signos y síntomas e inhibir la progresión del daño estructural en pacientes adultos con artritis reumatoide moderada a severamente activa que no han respondido satisfactoriamente a uno o más agentes antirreumáticos modificadores de enfermedad (ARME).

Puede emplearse solo o en combinación con metotrexato y otros agentes ARME. Artritis psoriática y artritis temprana.

Espondilitis anquilosante.

Espondiloartritis axial no radiográfica (espondiloartritis axial sin evidencia radiográfica de ea). Adalimumab está indicado para reducir los signos y síntomas en pacientes con espondiloartritis axial activa, no radiográfica, quienes tienen respuesta inadecuada, son intolerantes o tienen contraindicación para recibir aines.

Tratamiento de la psoriasis en placa crónica moderada a severa. Inhibición de la progresión del daño estructural y mejora en la función física en pacientes con artritis psoriática.

En pacientes con enfermedad de Crohn que no han respondido a la terapia convencional o han perdido respuesta o son intolerantes al infliximab.

Adalimumab ha demostrado curación de la mucosa y cierre de la fístula en forma completa en pacientes con enfermedad de Crohn moderada a severa ileocolónica.

Adalimumab induce y mantiene la respuesta clínica a largo plazo y la remisión en pacientes con la enfermedad de Crohn moderada a severa, Adalimumab reduce el riesgo de rehospitalización y cirugía relacionada con la enfermedad de Crohn.

Adalimumab está indicado para el tratamiento de colitis ulcerativa activa, de moderada a severa, en pacientes adultos que han tenido una respuesta inadecuada a la terapia convencional, incluyendo corticosteroides y 6-mercaptopurina (6-mp) o azatioprina (aza), o quienes son intolerantes a esas terapias o tienen contraindicaciones médicas para dichas terapias.

Pediatría: Artritis idiopática juvenil

Artritis idiopática juvenil poliarticular. Adalimumab está indicado para reducir los signos y síntomas de la artritis idiopática juvenil poliarticular (PJA, por sus siglas en inglés) activa, de moderada a severa, en pacientes de 2 años de edad y mayores. Adalimumab puede usarse solo o en combinación con metotrexato. Adalimumab está indicado para reducir los signos y síntomas e inducir y mantener

la remisión clínica en pacientes pediátricos, de 6 años de edad y mayores, con enfermedad de crohn activa de moderada a severa que han tenido una respuesta inadecuada a la terapia convencional.

Artritis relacionada con entesitis: Adalimumab está indicado para el tratamiento de artritis relacionada con entesitis, en pacientes de 6 años de edad y mayores, que han tenido una respuesta inadecuada, o que son intolerantes a la terapia convencional.

Psoriasis en placa en pediatría Adalimumab está indicado para el tratamiento de pacientes con psoriasis en placa crónica y severa, en niños y adolescentes a partir de los 4 años de edad que han tenido una respuesta inadecuada o que son candidatos inapropiados para terapia tópica o fototerapia.

En adultos: Hidradenitis supurativa: Adalimumab está indicado para el tratamiento de hidradenitis supurativa activa de moderada a severa (acné inverso) en pacientes adultos con respuesta inadecuada a la terapia sistémica convencional de la HS.

Adalimumab está indicado para el tratamiento de uveítis no infecciosa intermedia, posterior y panuveítis en pacientes adultos, en pacientes adultos que no han respondido previamente a la terapia con corticoides.

Contraindicaciones:

Adalimumab no debe administrarse a pacientes con hipersensibilidad conocida al adalimumab o a cualquiera de sus componentes.

El Adalimumab está contraindicado en pacientes con tuberculosis activa u otra infección severa (tal como sepsis o infecciones oportunistas) y en case de fallas moderadas a severas del corazón (NYHA clase III / IV).

Precauciones y advertencias:

Riesgo de infección por legionella y listeria•

Los bloqueadores TNF α pueden disminuir la capacidad del sistema inmunológico para combatir infecciones.

Los pacientes deben informar a su médico si está siendo tratado por una infección o si tienen infecciones que reaparecen.

Los pacientes deben leer la guía del medicamento que acompaña a su receta para un bloqueador de TNF α .

Los pacientes deben comunicarse con su profesional de la salud si tienen preguntas o inquietudes acerca de los bloqueadores de TNF α .

Los pacientes tratados con bloqueadores de TNF α están en mayor riesgo de desarrollar infecciones graves que pueden afectar múltiples órganos produciendo así una hospitalización o incluso la muerte.

El riesgo de infección con los patógenos bacterianos legionella y listeria se debe añadir a las advertencias para toda la clase de los bloqueadores del TNF.

Los riesgos y los beneficios de los bloqueadores TNF se deben considerar antes de iniciar el tratamiento en pacientes con infección crónica o recurrente y en pacientes con condiciones subyacentes que puedan predisponer a la infección.

Pacientes mayores de 65 años de edad y los pacientes que toman inmunosupresores concomitantes pueden estar en mayor riesgo de infección.

Antes de iniciar los bloqueadores de TNF α y periódicamente durante el tratamiento, los pacientes deben ser evaluados para la tuberculosis activa y prueba de la infección latente.

Los pacientes deben ser monitorizados para detectar signos y síntomas de las infecciones graves mientras está tomando bloqueadores TNF α .

La terapia empírica anti fúngica debe ser considerada en pacientes con riesgo de infecciones fúngicas invasivas que desarrollan una enfermedad sistémica grave.

Los profesionales sanitarios deben animar a los pacientes a leer la guía del medicamento que acompaña a su receta para un bloqueador de TNF.

Episodios Neurológicos: Los antagonistas del TNF, incluyendo Adalimumab, se han asociado en casos raros con la nueva aparición o exacerbación de síntomas clínicos y/o evidencia radiográfica de enfermedad desmielinizante del sistema nervioso central, incluyendo la esclerosis múltiple, neuritis óptica y la enfermedad desmielinizante periférica, incluyendo el síndrome de Guillain Barré. Los médicos deben tener precaución en considerar el uso de Adalimumab en pacientes con trastornos desmielinizantes del sistema nervioso central, preexistentes o de reciente aparición; la discontinuación de Adalimumab debe ser considerada si alguno de estos trastornos se desarrolla.

Hay una asociación conocida entre uveítis intermedia y trastornos centrales desmielinizantes. Una evaluación neurológica deber ser llevada a cabo en pacientes con uveítis intermedia no infecciosa antes de la iniciación de la terapia

con Adalimumab para evaluar trastornos centrales desmielinizantes pre-existentes.

Reacciones adversas:

Aunque los bloqueadores de TNF son generalmente bien tolerados, la existencia de cualquier inconveniente para el uso.

De estos agentes debe considerarse antes del comienzo de la terapia. La terapia Antagonista de TNF se asocia comúnmente con la inducción de autoanticuerpos, incluyendo anti-dsDNA

Anticuerpos; Sin embargo, el lupus inducido por TNF no es muy común. La afectación cutánea, Renal y cerebral puede ocurrir más frecuentemente que el lupus clásico inducido por fármacos.

Los efectos secundarios más comunes de estas terapias son las reacciones en el lugar de la inyección subcutánea (El eritema local y la hinchazón suelen desaparecer dentro de las 24 h, y pueden ser disminuido por los antihistamínicos), o reacciones de infusión con infliximab;

No es necesario detener el tratamiento y estos efectos secundarios no interfieren con la eficacia de los fármacos. Desarrollo de Anticuerpos antiquméricos fármaco - humanos (HACA, infliximab) o anticuerpos humanos anticuerpos antihumanos (HAHA, etanercept / adalimumab) es un problema para las terapias de TNF.

La incidencia de la producción de HACA a infliximab es aproximadamente del 10% y aparece asociada con menores concentraciones séricas de infliximab y una incidencia ligera a las reacciones de infusión.

La terapia concomitante con dosis bajas de MTX disminuyó la aparición de este anticuerpo. El menor desarrollo de anticuerpos HAHA se ha observado en respuesta al etanercept con una incidencia de aproximadamente el 5%. El tratamiento con anti-TNF- α puede utilizarse en pacientes con VIH sin enfermedad avanzada con enfermedad reumática asociada.

El uso de bloqueadores de TNF- α en pacientes con HBV o HCV se asoció con una transaminitis transitoria, pero parecía ser seguro en general.

En general, los efectos secundarios más comunes de Adalimumab son reacciones en el lugar de la inyección.

Adalimumab aumenta el riesgo de infecciones graves poco frecuentes. Existe un doble riesgo de Infecciones por el uso de adalimumab. No debe utilizarse durante los períodos de infección activa.

Su complicación infecciosa más notable es la reactivación de la tuberculosis. El screening de Tuberculosis debe estar de acuerdo con las normas del país y pueden o no incluir la prueba de proteína derivada o radiografía de tórax. Los hongos profundos y otras infecciones graves y atípicas pueden también ser promovidas por el adalimumab.

Se ha asociado con poca frecuencia a erupciones cutáneas.

Los efectos secundarios raros incluyen: empeoramiento o inicio de insuficiencia cardíaca congestiva, síndrome de tipo lupus, la promoción del linfoma, las citopenias médicamente significativas y el empeoramiento de Esclerosis múltiple / enfermedad neurológica. Se ha informado de pancitopenia y Transaminas con el uso de adalimumab, lo que sugiere que el monitoreo de pruebas de laboratorio en sangre, el recuento de la función hepática, al menos intermitentemente es útil. En pacientes con cualquiera de los anteriores problemas, su uso debe ser cuidadosamente considerado.

En el estudio clínico de (adalimumab), se notificaron 72 eventos adversos. La proporción de pacientes que recibieron adalimumab vs referencia fue de 4 a 1.

Este es el cuadro resumen de los eventos adversos que se presentaron en el estudio clínico.

Sistema Corporal	Término	Número de eventos
Sujetos con al menos un evento adverso		32 (38.10%) 72
Desordenes de la sangre y sistemas linfáticos		3 (3.57%) 3
	Anemia	1 (1.19%) 1
	Leucocitocis	1 (1.19%) 1
	Pancitopenia	1 (1.19%) 1
Enfermedades cardiacas		2 (2.38%) 2
	Infarto del miocardio	1 (1.19%) 1
	Taquicardia	1 (1.19%) 1
Enfermedades del oído y laberinto		1 (1.19%) 1
	Vértigo	1 (1.19%) 1
Enfermedades del		1 (1.19%) 1

ojo		
	Ojo seco	1 (1.19%) 1
Enfermedad gastrointestinal		4 (4.76%) 4
	Gastritis	1 (1.19%) 1
	Úlcera en labio	1 (1.19%) 1
	Gastritis reflujo	1 (1.19%) 1
	Estomatitis	1 (1.19%) 1
Enfermedad general y condiciones en el sitio de administración		7 (8.33%) 11
	Reacción en el sitio de inyección	1 (1.19%) 1
	Hinchazón local	1 (1.19%) 1
	pirexia	5 (5.95%) 9
Infecciones e Infestaciones		15 (17.86%) 23
	Sinusitis aguda	1 (1.19%) 2
	Apendicitis	1 (1.19%) 1
	Celulitis	1 (1.19%) 1
	Fiebre por dengue	1 (1.19%) 2
	Eritema induratum	1 (1.19%) 1
	Gastroenteritis	1 (1.19%) 1
	Herpes zoster	1 (1.19%) 1
	Sepsis neutropenica	1 (1.19%) 1
	Tuberculosis pulmonar	1 (1.19%) 2
	Infección del tracto respiratorio	1 (1.19%) 2
	Tuberculosis	1 (1.19%) 1
	Infección del tracto respiratorio superior	1 (1.19%) 2
	Infección del tracto urinario	4 (4.76%) 6
Investigaciones		1 (1.19%) 2
	Aumento de alanina aminotransferasa	1 (1.19%) 2
	Incremento transaminasas	2 (2.38%) 3
Enfermedades del metabolismo y nutrición		5 (5.95%) 9
	Diabetes mellitus	2 (2.38%) 4
	Dislipidemia	1 (1.19%) 2
	Hiperuricemia	1 (1.19%) 2
	Deficiencia de	1 (1.19%) 1

	vitamina D	
Enfermedades de tejidos conectivos y musculoesqueléticos		1 (1.19%) 2
	Dolor de cuello	1 (1.19%) 2
Desordenes psiquiátricos		1 (1.19%) 2
	ansiedad	1 (1.19%) 1
	Depresión	1 (1.19%) 1
Desordenes urinarios y renales		2 (2.38%) 4
	Nefrolitiasis	1 (1.19%) 2
	Nefropatía urinaria	1 (1.19%) 2
Desordenes del mediastino y torácicos		2 (2.38%) 2
	Tos	1 (1.19%) 1
	Disnea	1 (1.19%) 1
Desordenes de la piel y tejidos		2 (2.38%) 3
	Masa de la piel	1 (1.19%) 1
	urticaria	1 (1.19%) 1

Interacciones:

Abatacept, tocilizumab: Puede producirse un aumento de la tasa de infección. La terapia concomitante no es recomendada Si ocurre la coadministración, vigilar de cerca los signos de infección.

Anakinra: No utilizar en combinación; Mayor riesgo de infecciones graves y neutropenia.

Vacunas vivas: No administrar simultáneamente.

Metotrexato: Reduce el aclaramiento aparente de (adalimumab); Sin embargo, el ajuste en la dosis de cualquiera de los fármacos no parecen necesarios.

Rituximab: Se ha observado una tasa más alta de infección grave en pacientes con AR tratados con Rituximab y recibir posteriormente un bloqueador de TNF (por ejemplo, adalimumab).

No hay suficiente información para proporcionar recomendaciones para el uso simultáneo de (adalimumab) y otros productos biológicos.

Vía de administración: Reumab (adalimumab) se administra por inyección subcutánea

Dosificación y Grupo etario:

Artritis reumatoide, espondilitis anquilosante, artritis psoriásica

Para adultos, 40 mg por vía subcutánea cada dos semanas. Metotrexato, glucocorticoides, salicilatos, fármacos antiinflamatorios no esteroideos, analgésicos u otras modificaciones de la enfermedad.

Pueden administrarse concomitantemente. Se utiliza para la artritis reumatoide de moderada a grave, en monoterapia o en combinación con metotrexato en artritis psoriásica (PSA) y espondilitis anquilosante (AS).

En el tratamiento de la artritis reumatoide, algunos pacientes que no toman metotrexato concomitante pueden derivar beneficios adicionales de aumentar la frecuencia de dosificación a 40 mg cada semana.

Dosis pediátrica habitual para la artritis idiopática juvenil

La dosis recomendada en pacientes de 2 años de edad y mayores con artritis idiopática juvenil poliarticular (JIA) se basa en el peso como se muestra a continuación. El metotrexato (MTX), glucocorticoides, AINEs y / o analgésicos pueden continuar durante el tratamiento con REUMAB (adalimumab).

Tabla de Dosis para artritis juvenil idiopática

Pacientes (2 años de edad o mayores)	Dosis
10Kg a 15Kg	10mg cada semana siguiente
15 a 30Kg	20mg cada semana siguiente (20mg en jeringa prellenada)
≥30Kg	40mg a la semana siguiente

Adalimumab no se ha estudiado en pacientes con artritis idiopática juvenil poliarticular (JIA) de menos de 2 años de edad o en pacientes con un peso inferior a 10 kg.

Dosis habitual de adultos para la enfermedad de Crohn

- Dosis inicial: 160 mg por vía subcutánea el día 1 (administrada en cuatro inyecciones de 40 mg en un día o dos inyecciones de 40 mg por día durante dos días consecutivos), seguida de 80 mg dos semanas después (día 15).
- Dosis de mantenimiento: dos semanas después (día 29) - Comenzar una dosis de mantenimiento de 40 mg cada dos semanas.

Aminosalicilatos y / o corticosteroides pueden continuar durante el tratamiento. Azatioprina, 6- Mercaptopurina (6-MP) o MTX durante el tratamiento si es

necesario. No se ha establecido tratamiento más allá de un año en la enfermedad de Crohn.

Dosis pediátrica habitual para la enfermedad de Crohn (6 años de edad y mayores)

El régimen de dosis recomendada para pacientes pediátricos de 6 años de edad y mayores con enfermedad de Crohn (CD) se basa en el peso corporal como se muestra a continuación:

Tabla Dosis en pacientes pediátricos a partir de los 6 años para enfermedad de Crohn.

Paciente pediátrico	Dosis de Inducción	Dosis de mantenimiento a partir de la semana 4 (Día 29)
17Kg a 40Kg	80mg en el día 1 (administrado como dos inyecciones de 40mg en un día); y 40mg dos semanas después (en día 15)	20mg cada siguiente semana
≥40Kg	160mg en día 1 (administrado como 4 inyecciones al día por dos días consecutivos); y 80mg dos semanas después (en día 15) (administrado como dos inyecciones de 40mg en un día)	40mg cada semana siguiente

Dosis habitual de adultos para la colitis ulcerosa

- Dosis inicial: 160 mg por vía subcutánea el día 1 (administrada en cuatro inyecciones de 40 mg en un día o dos inyecciones de 40 mg por día durante dos días consecutivos), seguida de 80 mg dos semanas después (día 15)
- Dosis de mantenimiento: Dos semanas después (Día 29): Comience una dosis de mantenimiento de 40 mg cada dos semanas.

Aminosalicilatos y / o corticosteroides pueden continuar durante el tratamiento. La azatioprina, la 6-mercaptopurina (6-MP) o el MTX pueden continuar durante el tratamiento si es necesario. El tratamiento en la colitis ulcerosa sólo debe continuar en pacientes con evidencia de remisión clínica de ocho semanas (Día 57) de la terapia.

Psoriasis de placa

La dosis recomendada para pacientes adultos con psoriasis en placas es una dosis inicial de 80 mg, seguida de 40 mg administrados una vez cada semana, comenzando una semana después de la dosis inicial. El uso de Adalimumab en la psoriasis de placa crónica moderada a severa más allá de un año no se ha evaluado.

Consideraciones generales para la administración

AdaliRel (adalimumab) está diseñado para su uso bajo la guía y supervisión de un médico. Un paciente puede autoinyectarse AdaliRel (adalimumab) si un médico determina que es apropiado, y con seguimiento médico, según sea necesario, después de un entrenamiento adecuado en pacientes subcutáneos

Técnica de inyección.

La solución en la jeringa precargada debe ser cuidadosamente inspeccionada visualmente para detectar partículas y decoloración antes de la administración subcutánea. Si se encuentran partículas y decoloraciones el producto no debe utilizarse.

AdaliRel (adalimumab) no contiene conservantes; Por lo tanto, las porciones no utilizadas del medicamento restante de la jeringa deben ser desechadas. La cubierta de la aguja de la jeringa contiene caucho seco (látex), que no debe ser manipulado por personas sensibles a esta sustancia.

Los pacientes que usen la jeringa precargada deben recibir instrucciones para inyectar la cantidad completa en la jeringa (0,8 ml), que proporciona 40 mg de AdaliRel (adalimumab), de acuerdo con las instrucciones proporcionadas.

Se debe instruir a los pacientes (15 kg a <30 kg) que usan la jeringa pre-llenada pediátrica o sus cuidadores para que inyecten la cantidad completa en la jeringa (0,4 ml), que proporciona 20 mg de AdaliRel (adalimumab), según la Indicaciones proporcionadas. Los sitios de inyección deben ser rotados y las inyecciones nunca deben administrarse en áreas donde la piel esté blanda, magullada, roja o dura

Condición de venta: Venta con fórmula médica.

Historial comercial: India: (Aprobado por la Autoridad Regulatoria desde junio de 2015).

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. 2017144401

- Información para prescribir allegada mediante radicado No. 2017144401

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

Así mismo, la Sala solicita al interesado:

-Allegar los resultados de las variables del estudio anexado hasta la semana 34 que incluya datos de inmunogenicidad.

-Justificar el cálculo de tamaño de muestra y tiempo de seguimiento para la medición de los parámetros de seguridad y eficacia.

-Justificar cuales fueron las razones de una muerte en el brazo del medicamento prueba.

-Allegar datos completos de farmacocinética donde se determinen los parámetros farmacocinéticos primarios AUC y Cmax con sus intervalos de equivalencia

-Justificar el por qué los estudios preclínicos no son comparativos con el producto innovador.

Adicionalmente, la Sala solicita se debe corregir la redacción, traducción y presentación de la información farmacológica presentada y volver a enviarla.

En cuanto a la dosificación de mantenimiento en psoriasis debe corregirse en la información para prescribir, el inserto y toda la información que la contenga.

En cuanto al plan de gestión del riesgo, la Sala considera que se debe:

-Incluir en riesgos potenciales leucoencefalopatía multifocal progresiva, síndrome de leucoencefalopatía posterior reversible, esclerosis lateral amiotrófica, contemplados para el inovador y las estrategias para monitorizar en su programa de farmacovigilancia.

-Continuar con la monitorización de errores de medicación y uso off label en sus programas de farmacovigilancia.

-Implementar medidas de farmacovigilancia activa para monitorización de riesgos en los pacientes sometidos al producto.

-Adjuntar programa de educación a prescriptores y pacientes.

**3.2.2.5. BEVAX® 100mg /4mL CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA INFUSIÓN
BEVAX® 400 mg/16 MI CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA INFUSIÓN**

Expediente : 20129484
Radicado : 2017090237 / 2017105854 / 2017123712 / 20181130706
Fecha : 29/06/2018
Interesado : Exeltis S.A.S.
Fabricante : PharmADN S.A

Composición:

Cada vial de 4mL contiene 100mg de Bevacizumab

Cada vial de 16mL contiene 400mg de Bevacizumab

Forma farmacéutica: Solución concentrada para infusión intravenosa

Indicaciones: Cáncer colo-rectal metastásico CCM:

Bevax® esta indicado para el tratamiento de primera línea en pacientes adultos con carcinoma metastásico de colon o recto en combinación con quimioterapia basada en fluoropirimidinas.

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

En combinación con quimioterapia basada en platino, Bevax® esta indicado, para el tratamiento de 1° línea de pacientes adultos con carcinoma pulmonar de células no pequeñas avanzado, no reseccable, metastásico o recurrente, de histología no escamoso.

En combinación con Erlotinib, está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes con (CPCNP no escamoso avanzado, metastásico o recidivante e irreseccable con mutaciones activadoras del gen EGFR

Cáncer de células renales avanzado y/o metastásico:

BEVAX® esta indicado para el tratamiento de 1° línea en pacientes adultos con cáncer de células renales avanzado y/o metastásico, en combinación con interferón alfa-2A (INF).

Glioblastoma:

Bevax® está indicado para el tratamiento de glioblastoma con enfermedad progresiva posterior a terapia previa.

Cancer de ovario epitelial:

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

Cáncer de cuello uterino persistente, recurrente o metastásico:

BEVAX® está indicado para el tratamiento de pacientes adultas con carcinoma persistente, recurrente o metastásico de cuello uterino, en combinación ya sea con paclitaxel y cisplatino o bien paclitaxel y topotecan.

Contraindicaciones:

- Hipersensibilidad al principio activo o a cualquiera de los excipientes de la formulación;
- Hipersensibilidad a productos derivados de células de ovario de hamster chino (CHO), o a otros anticuerpos recombinantes humanos o humanizados.
- Bevax® está contraindicado en los pacientes con metástasis no tratadas en el sistema nervioso central (SNC).
- Pacientes en Embarazo

Precauciones y advertencias:

Advertencias

Fístulas y perforaciones gastrointestinales (GI): Durante el tratamiento con Bevacizumab los pacientes pueden tener incrementado el riesgo de perforación gastrointestinal y/o perforación de la vesícula biliar. El proceso inflamatorio intra-abdominal en pacientes con carcinoma metastásico de colon podría ser un factor de riesgo para perforaciones gastrointestinales, por lo que se debe tener precaución cuando se trate a estos pacientes.

La presentación típica puede incluir dolor abdominal, náuseas, vómitos, estreñimiento y fiebre. La perforación puede verse complicada por absceso abdominal, fístula y la necesidad de llevar a cabo ostomía. La mayoría de los casos aparecieron en los primeros 50 días del inicio de tratamiento con bevacizumab.

Se debe evitar el uso de bevacizumab en pacientes con cáncer de ovario con afectación recto-sigmoidea o pélvica tras estudio de imagen con TAC o con síntomas clínicos de obstrucción intestinal.

La radiación previa es un factor de riesgo para la perforación GI en pacientes con cáncer de cuello uterino persistente.

El tratamiento debe interrumpirse de forma permanente en aquellos pacientes que presenten perforación gastrointestinal.

Fístulas GI-vaginales

Los pacientes bajo tratamiento con bevacizumab por cáncer de cérvix persistente, recurrente o metastásico tienen más riesgo de fístulas entre la vagina y cualquier parte del tracto GI.

La radiación previa es un factor de riesgo importante para el desarrollo de fístula GI vaginal

Fístulas no-GI

Los pacientes pueden tener un riesgo aumentado de desarrollar fístulas durante el tratamiento con Bevacizumab. En caso de fístula traqueoesofágica (TE) o cualquier fístula de Grado 4 se debe interrumpir permanentemente el tratamiento. En otras fístulas internas que no se presenten en el tracto GI también debe considerarse la interrupción del tratamiento con el antiangiogénico.

Complicaciones en la cicatrización

Bevacizumab podría dificultar la cicatrización. Se notificaron complicaciones en la cicatrización de heridas graves, incluso complicaciones anastomóticas con resultado mortal.

En pacientes que hayan sido sometidos a cirugía mayor, deben aguardarse al menos 28 días para iniciar tratamiento con bevacizumab o bien hasta que la herida quirúrgica haya cicatrizado completamente. En caso de pacientes en tratamiento con el monoclonal que presenten complicaciones en la cicatrización debe interrumpirse la administración de bevacizumab.

Raramente se han reportado casos de fascitis necrotizante, incluso mortales. En pacientes que desarrollen esta patología debe suspenderse el tratamiento con bevacizumab.

Hemorragia

Los pacientes tratados con Bevacizumab tienen mayor riesgo de hemorragia, especialmente hemorragia asociada al tumor. Suspender el bevacizumab a pacientes que desarrollen hemorragia de grado 3 ó 4 durante la terapia

Se deben monitorizar los pacientes con signos y síntomas de hemorragia en el SNC, y suspender el tratamiento con Bevacizumab en casos de hemorragia intracraneal.

Por lo tanto, se debe tener precaución antes de iniciar la terapia en pacientes con diátesis hemorrágica congénita, coagulopatía adquirida o en aquellos que estaban recibiendo dosis completas de anticoagulantes para el tratamiento del tromboembolismo antes del inicio de la terapia. Sin embargo, los pacientes que desarrollaron trombosis venosa durante el tratamiento y fueron tratados con warfarina aparentemente no tuvieron una mayor incidencia de hemorragia de Grado 3 o mayor.

Hemorragia pulmonar/hemoptisis

Los pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas, tratados con Bevacizumab pueden tener riesgo de hemorragia pulmonar/hemoptisis grave, en algunos casos mortal. No deben tratarse con Bevacizumab pacientes con hemorragia pulmonar/hemoptisis reciente (> 2,5 ml de sangre roja). Se debe interrumpir permanentemente el tratamiento con bevacizumab en pacientes que desarrollen hemorragia severa durante la terapia.

Síndrome de Encefalopatía Reversible Posterior (SERP):

Se han notificado casos raros de pacientes tratados con Bevacizumab que han desarrollado signos y síntomas que concuerdan con el SERP, trastorno neurológico raro que puede presentarse, entre otros, con los siguientes signos y síntomas: convulsiones, cefalea, estado mental alterado, alteraciones visuales, o ceguera cortical, con o sin hipertensión asociada. Un diagnóstico del SERP requiere confirmación mediante técnicas de imagen cerebral, preferiblemente resonancia magnética (RMN).

En estos pacientes se recomienda realizar el tratamiento específico sintomático incluyendo el control de la hipertensión, junto con la interrupción del tratamiento con Bevacizumab. Se desconoce la seguridad de la reiniciación de la terapia con Bevacizumab en pacientes que hayan experimentado SERP previamente.

Precauciones

Hipertensión

Se ha observado una mayor incidencia de hipertensión en pacientes tratados con Bevacizumab. Según la información disponible hay probabilidades que la incidencia de hipertensión sea dependiente de la dosis. Es necesario tener controlada la presión arterial, antes de comenzar el tratamiento con Bevacizumab y hacer monitoreo de la tensión arterial durante la terapia, para corregir desvíos. El tratamiento con Bevacizumab debe interrumpirse de forma permanente si la hipertensión clínicamente significativa no se puede controlar adecuadamente con el tratamiento antihipertensivo, o si el paciente desarrolla crisis hipertensivas o encefalopatía hipertensiva.

Se sugiere evitar los diuréticos para evitar la hipertensión en aquellos pacientes que reciban un tratamiento de quimioterapia basada en cisplatino.

Proteinuria:

Los pacientes con antecedentes de hipertensión pueden tener un mayor riesgo de proteinuria durante el tratamiento con Bevacizumab. Existen datos que sugieren que la proteinuria puede estar relacionada con la dosis. Se sugiere monitorizar la proteinuria mediante el empleo de tiras reactivas urinarias, antes y después de la terapia. En caso de proteinuria de grado 4 (sdme. Nefrótico), interrumpir de forma permanente el bevacizumab.

En los estudios clínicos, la incidencia de proteinuria fue mayor en los pacientes tratados con Bevacizumab en combinación con quimioterapia que en los que recibieron quimioterapia sola.

Tromboembolismo arterial

El tratamiento de bevacizumab junto a quimioterapia podría predisponer a tromboembolismo arterial (accidente cerebrovascular, ataque isquémico transitorio e infarto de miocardio)

Tener especial precaución en los pacientes tratados con Bevacizumab junto con quimioterapia que tengan antecedentes de tromboembolismo arterial, diabetes o sean mayores de 65 años. Suspender el tratamiento en los pacientes que sufran reacciones tromboembólicas arteriales.

Tromboembolismo venoso

Existe riesgo de sufrir reacciones tromboembólicas venosas, incluyendo embolismo pulmonar en pacientes bajo tratamiento con Bevacizumab.

Pueden tener riesgo incrementado a esta reacción mujeres con cáncer de cérvix persistente, recurrente o metastásico tratados con bevacizumab en combinación con paclitaxel y cisplatino.

Suspender el tratamiento con bevacizumab a pacientes que presenten reacciones tromboembólicas que amenacen la vida (grado 4) incluyendo el embolismo pulmonar. Los pacientes con reacciones tromboembólicas \leq grado 3 requieren una monitorización rigurosa.

Insuficiencia cardiaca congestiva (ICC)

En los ensayos clínicos se notificaron reacciones relacionadas con ICC. Los acontecimientos oscilaron desde la disminución asintomática en la fracción de eyección del ventrículo izquierdo hasta la ICC sintomática, requiriendo tratamiento u hospitalización. Se debe tener precaución cuando se trate con Bevacizumab a pacientes con enfermedad cardiovascular clínicamente significativa como por ejemplo enfermedad arterial coronaria preexistente, o insuficiencia cardiaca congestiva preexistente.

Neutropenia e infecciones:

En pacientes tratados con algunos regímenes de quimioterapia mielotóxica junto con Bevacizumab se ha observado un aumento de la incidencia de neutropenia grave, neutropenia febril o infección asociada o no a neutropenia grave (incluyendo casos mortales), en comparación con pacientes tratados sólo con quimioterapia. Esto se ha observado principalmente en tratamientos basados en la combinación con platino o taxanos en el tratamiento del CPNM y en combinación con paclitaxel y topotecan en cáncer de cérvix persistente, recurrente o metastásico.

Reacciones de hipersensibilidad / reacciones a la perfusión

Existe el riesgo de que los pacientes presenten reacciones a la infusión o reacciones de hipersensibilidad. Se recomienda una observación estrecha del paciente durante y después de la administración de bevacizumab, al igual que con cualquier otra infusión de un anticuerpo monoclonal humanizado. Si apareciera una reacción, interrumpir la infusión y administrar los tratamientos médicos adecuados. No se considera necesario administrar premedicación de forma sistemática.

Osteonecrosis del maxilar (ONM)

Se han notificado casos de ONM en pacientes oncológicos tratados con Bevacizumab, la mayoría de los cuales habían recibido tratamiento previo o concomitante con bifosfonatos por vía intravenosa y en estos casos la ONM es un riesgo identificado.

Se debe proceder con precaución cuando se administran simultánea o secuencialmente Bevacizumab y bifosfonatos por vía intravenosa.

Los procesos dentales invasivos también están identificados como un factor de riesgo. Antes de comenzar el tratamiento con Bevacizumab se debe considerar llevar a cabo un examen dental y una apropiada odontología preventiva. En aquellos pacientes que hayan recibido previamente o que estén recibiendo bifosfonatos por vía intravenosa, se deben evitar los procesos dentales invasivos, siempre que sea posible

Uso intravítreo: Alteraciones oculares. Tras el uso de la preparación de la solución para uso no aprobado intravítreo se han notificado eventos adversos luego del uso por vía intravítrea de bevacizumab fraccionado. Estos fueron pérdida permanente de la visión, endoftalmitis (infecciosa y estéril), inflamación intraocular (uveítis, vitritis), desprendimiento de retina, desgarro del epitelio pigmentoso de la retina, aumento de la presión intraocular, hemorragia conjuntival, hemorragia vítrea o hemorragia retinal, partículas flotantes en vítreo, hiperemia ocular, molestia o dolor ocular.

Efectos sistémicos tras uso intravítreo no aprobado

Tras un tratamiento anti-VEGF intravítreo se ha demostrado una reducción de la concentración del VEGF circulante. Se han notificado reacciones adversas sistémicas incluyendo hemorragias no oculares y reacciones tromboembólicas arteriales seguidos de la administración.

Insuficiencia ovárica/ fertilidad

Bevacizumab puede afectar a la fertilidad de la mujer por insuficiencia ovárica. Por lo tanto, antes de comenzar el tratamiento con Bevacizumab se debe conversar con las mujeres en edad fértil sobre este riesgo y eventualmente prever estrategias para mantener la fertilidad.

Reacciones adversas:

En diferentes estudios clínicos llevados a cabo con Bevacizumab en tumores de órgano sólido se ha observado el siguiente perfil de seguridad, del que se describen como principales hallazgos:

Reacciones adversas graves seleccionadas:

- Perforaciones gastrointestinales: en ensayos clínicos se han reportado fístulas gastrointestinales de todos los grados con una incidencia de hasta el 2%, según el tipo de cáncer. Se reportaron como casos graves de perforación con una incidencia variable entre 1 y 3,2%, notificándose un desenlace mortal en aproximadamente la tercera parte de los casos graves, que representa entre el 0,2% y 1% de todos los pacientes tratados con bevacizumab.

En un estudio en pacientes con cáncer de cérvix persistente, con antecedentes de radiación previa la incidencia de fístulas gastrointestinales-vaginales en el grupo tratado con bevacizumab fue del 8,3% y 0,9% en el grupo control. En otro estudio que combinó el antiVEGF con quimioterapia, fue mayor en pacientes con recurrencia de la enfermedad en campo previamente radiado (16,7%) vs pacientes con recurrencia de la enfermedad fuera de este campo. Los paciente que desarrollaron este tipo de fistula pueden tener obstrucción intestinal y requerir ostomía derivativa.

- Hemorragia, incluyendo hemorragia pulmonar/hemoptisis, más frecuente en pacientes con cáncer de pulmón no microcítico, sobre todo en histología escamosa.

En CPCNP no escamoso se presentó con una frecuencia de hasta el 9% en pacientes tratados con bevacizumab en conjunto con quimioterapia, siendo hasta de un 2,3% la incidencia las reacciones grado 3 a 5. La hemorragia pulmonar o hemoptisis grave o masiva puede presentarse repentinamente, y hasta las 2/3 partes tuvo desenlace fatal.

Se reportaron hemorragias gastrointestinales (incluso hemorragia rectal y melena) en pacientes con cáncer colorectal, que fueron evaluadas como asociadas al tumor; así mismo hemorragias asociadas en SNC en pacientes con metastásis cerebrales.

Las hemorragias mucocutáneas se presentaron en hasta un 50% de los pacientes tratados con bevacizumab, siendo la presentación clínica más común la epistaxis grado 1, de menos de 5 minutos de duración, que resolvió sin tratamiento médico ni cambios en el esquema de tratamiento de bevacizumab.

- Tromboembolismo arterial: Se observó aumento de reacciones tromboembólicas arteriales que incluyeron accidentes cerebrovasculares, infartos de miocardio, ataque isquémico transitorio y otras reacciones tromboembólicas arteriales. Con incidencia mayor en los pacientes que recibieron Bevacizumab en combinación con quimioterapia en comparación con aquellos que sólo recibieron quimioterapia. La incidencia global de estas reacciones fue globalmente de hasta 3,8% y hasta 1,7% en brazo control, con desenlace fatal en 0,8% y 0,5% respectivamente en ambos brazos.

Fueron reportados accidentes cerebrovasculares (incluyendo ataques isquémicos transitorios) en hasta el 2,3% de los pacientes tratados con bevacizumab en combinación con quimioterapia comparado con el 0,5% de los pacientes tratatados con quimioterapia sola. Se notificó infarto de miocardio en el 1,4% de los pacientes tratados con Bevacizumab en combinación con quimioterapia comparado con el 0,7% de los pacientes tratados con quimioterapia sola.

La incidencia de manifestaciones tromboembólicas arteriales fue algo superior:

11% (11/100) de los pacientes comparado con el 5,8% (6/104) en el grupo de quimioterapia control, en un ensayo clínico en pacientes con cáncer colorrectal metastásico que no pudieran recibir irinotecán, en el que se evaluó Bevacizumab en combinación con 5-fluorouracilo/ácido folínico.

Se describirán a continuación otras de las reacciones adversas serias notificadas:

Fístulas no-GI: El tratamiento con bevacizumab se ha asociado con casos graves de fístulas incluyendo reacciones con desenlace mortal.

En varias indicaciones se observaron casos poco frecuentes ($\geq 0,1\%$ y $< 1\%$) de fístulas en otras partes del organismo diferentes del tracto gastrointestinal (p. ej. fístulas broncopleurales y biliares). También se han notificado fístulas durante la experiencia post-comercialización.

Éstas fueron notificadas en diferentes tiempos de tratamiento (desde la primera semana hasta luego del primer año desde el inicio del tratamiento) siendo en su mayoría dentro de los 6 primeros meses.

Cicatrización de heridas:

Si bien en los ensayos clínicos no se incluyeron pacientes sometidos a cirugía mayor en los últimos 28 días, estudios en carcinoma metastásico de colon o recto, incorporaron pacientes que habían sido sometidos a cirugía mayor entre los 28 y los 60 días antes de iniciar el tratamiento con bevacizumab, y en ellos no se observó incremento del riesgo de hemorragia postoperatoria ni complicaciones en la cicatrización de heridas. Se observó que si los pacientes estaban siendo tratados con bevacizumab, en el momento de la cirugía, presentaban un aumento del riesgo de hemorragia postoperatoria o complicaciones en la cicatrización de heridas en los 60 días siguientes a la cirugía mayor. La incidencia osciló entre el 10% (4/40) y el 20% (3/15).

Se han notificado complicaciones graves en la cicatrización de heridas, incluyendo complicación de una anastomosis, algunas de las cuales con resultado de muerte. En los estudios de cáncer de mama localmente recidivante y metastásico se observaron complicaciones en la cicatrización de heridas de grado severas incluso fatales, hasta en un 1,1% de los pacientes tratados con bevacizumab comparado con hasta un 0,9% de los pacientes en los brazos control.

En ensayos clínicos de cáncer de ovario, se observaron complicaciones en la cicatrización de heridas de Grado 3-5 hasta en un 1,2% de los pacientes del brazo de bevacizumab frente al 0,1% del brazo control.

Hipertensión:

Se notificó un incremento en la incidencia de hipertensión de diferente severidad en todos los ensayos clínicos, representando hasta un 42,1% en los pacientes tratados con bevacizumab comparado con hasta un 14% en los pacientes tratados con el comparador. La hipertensión de grado 3 y 4 (requiriendo medicamento antihipertensivo oral) se produjo en 0,4% al 17,9% de los pacientes tratados con Bevacizumab. La crisis hipertensiva se produjo en hasta un 1,0% de los pacientes tratados con bevacizumab y quimioterapia comparado con hasta el 0,2% de los pacientes tratados con la misma quimioterapia sola (NCI-CTCAE v.3).

En general, la hipertensión se controló adecuadamente con antihipertensivos orales tales como IECA, diuréticos, y bloqueantes cálcicos. Raramente se requirió suspender el tratamiento con anti VEGF u hospitalización. Se han notificado casos muy raros de encefalopatía hipertensiva, algunos de los cuales fueron mortales.

No existe una correlación entre el riesgo de hipertensión asociada al tratamiento con bevacizumab y las características basales de los pacientes, la enfermedad subyacente o la terapia concomitante.

Síndrome de Encefalopatía Reversible Posterior (SRP): Trastorno neurológico raro, con características clínicas inespecíficas, cuyas manifestaciones clínicas son inespecíficas y pueden incluir: convulsiones, dolor de cabeza, alteraciones del estado mental, alteraciones visuales, o ceguera cortical, con o sin hipertensión asociada. El diagnóstico de SERP requiere confirmación imagenológica, preferentemente resonancia magnética. (RM)

En pacientes que desarrollan SERP, se recomienda un reconocimiento temprano de los síntomas, con un tratamiento oportuno de los síntomas específicos, incluyendo control de la hipertensión (si está asociado con hipertensión grave no controlada), además de interrumpir el tratamiento con bevacizumab. Los síntomas normalmente se resuelven o mejoran en los días posteriores a la interrupción del tratamiento, aunque algunos pacientes han experimentado algunas secuelas neurológicas. Se desconoce si es seguro reiniciar el tratamiento con bevacizumab en pacientes que hayan experimentado previamente SERP.

Se reportaron 8 casos de SERP, en ensayos clínicos. Dos de los cuales no tuvieron confirmación por resonancia.

Proteinuria:

En los ensayos clínicos con bevacizumab se han notificado casos de proteinuria entre un 0,7% y 38% de los pacientes tratados, con severidad variable desde clínicamente asintomática, transitoria, indicios de proteinuria hasta síndrome nefrótico, siendo la gran mayoría de los casos proteinuria leve. Los casos severos

o medicamento significantes fueron hasta de un 8,1% de los pacientes tratados. Los casos de mayor severidad, amenazantes para la vida (síndrome nefrótico) se observó en hasta el 1,4% de los pacientes tratados. La proteinuria observada en los ensayos clínicos no se asoció a insuficiencia renal y rara vez requirió la interrupción permanente del tratamiento. Se recomienda hacer pruebas de proteinuria antes de comenzar el tratamiento con bevacizumab. En la mayoría de los ensayos clínicos se suspendió el tratamiento con bevacizumab cuando los niveles de proteinuria superaban los 2g/ 24 h hasta la recuperación a valores inferiores.

Hemorragias asociadas al tumor:

La hemorragia pulmonar/hemoptisis grave o masiva se ha observado principalmente en ensayos en pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas. Los posibles factores de riesgo incluyen histología de células escamosas, tratamiento con fármacos antirreumáticos/antiinflamatorios, tratamiento con anticoagulantes, radioterapia previa, tratamiento con anti VEGF, historial médico previo de aterosclerosis, localización del tumor central y cavitación de tumores antes o durante el tratamiento.

Las únicas variables que mostraron una correlación estadísticamente significativa con la hemorragia fueron el tratamiento con bevacizumab y la histología de células escamosas. Posteriormente los pacientes con CPCNP con un tipo histológico diagnosticado de células escamosas o con histología de tipo celular mixto con predominio de células escamosas se excluyeron de los ensayos fase III mientras que sí se incluyeron pacientes con histología tumoral desconocida. En este caso se observó hemorragia de diferente severidad en hasta el 9% en los pacientes tratados con bevacizumab + quimioterapia comparado con el 5% en los pacientes tratados únicamente con quimioterapia. Las reacciones de moderadas a severas (Grado 3-5) se han observado en hasta el 2,3% de los pacientes tratados con la combinación comparado con <1% con quimioterapia sola. La hemorragia pulmonar/hemoptisis grave o masiva puede presentarse de forma repentina y hasta dos tercios de las hemorragias pulmonares graves tuvieron un desenlace mortal.

En pacientes con cáncer colorrectal se han notificado hemorragias gastrointestinales, incluyendo hemorragia rectal y melena, y se evaluaron como hemorragias asociadas al tumor.

También se observaron casos raros de hemorragias asociadas al tumor en otros tipos y localizaciones tumorales, incluyendo casos de hemorragia en el sistema nervioso central (SNC) en pacientes con metástasis en el SNC .

No se evaluó de manera prospectiva en los ensayos clínicos aleatorizados la incidencia de hemorragia en el SNC en pacientes con metástasis no tratadas localizadas en el SNC que recibieron bevacizumab.

En un análisis exploratorio retrospectivo de los datos de 13 ensayos aleatorizados finalizados en pacientes con distintos tipos de tumores; 3 pacientes de 91 (3,3%) con metástasis cerebral experimentaron hemorragia del SNC (todas de grado 4) cuando fueron tratados con bevacizumab, en comparación con 1 caso (grado 5) de 96 pacientes (1%) cuando no fueron tratados con bevacizumab.

En dos ensayos posteriores en pacientes con metástasis cerebral tratadas (que incluyeron alrededor de 800 pacientes), cuando se realizó el análisis de seguridad provisional se notificó un caso de grado 2 de hemorragia en el SNC (1,2%) en los 83 pacientes tratados con bevacizumab (NCI-CTCAE v.3).

Durante todos los ensayos clínicos, se observó hemorragia mucocutánea hasta en un 50% de los pacientes tratados con bevacizumab. Lo más frecuente fueron casos de epistaxis de grado 1 según la escala NCI-CTCAE v.3 que duraron menos de 5 minutos, se resolvieron sin necesidad de tratamiento médico y no requirieron ningún cambio en el régimen de tratamiento con bevacizumab. Los datos clínicos de seguridad sugieren que la incidencia de hemorragias mucocutáneas menores (p.ej. epistaxis) puede ser dependiente de la dosis.

Asimismo, con menor frecuencia se produjeron reacciones hemorrágicas mucocutáneas menores en otras localizaciones, tales como hemorragia gingival o hemorragia vaginal.

Tromboembolismo venoso:

La incidencia de esta reacción en los ensayos clínicos fue similar en los pacientes tratados con Bevacizumab en combinación con quimioterapia (2,8 a 17,3%) y en los que sólo recibieron quimioterapia control (3,2 a 15,6%). Las reacciones tromboembólicas venosas incluyen trombosis venosa profunda, embolismo pulmonar y tromboflebitis.

Se han notificado reacciones tromboembólicas venosas severas a graves (Grado 3-5 NCI-CTCAE v.3) en hasta un 7,8% de los pacientes tratados con quimioterapia + bevacizumab en comparación con hasta un 4,9% en pacientes tratados con quimioterapia sola (en todas las indicaciones, excluyendo cáncer de cérvix persistente, recurrente o metastásico).

La incidencia de esta reacción adversa severa a grave fue superior en un ensayo clínico en pacientes con cáncer de cérvix persistente, recurrente o metastásico, en

el que se han reportado hasta en un 15,6% de los pacientes tratados con Bevacizumab en combinación con paclitaxel y cisplatino comparado con hasta el 7,0% de los pacientes tratados con paclitaxel y cisplatino.

Los pacientes que ya padecieron una reacción tromboembólica venosa pueden tener un riesgo mayor de recurrencia con el tratamiento con bevacizumab en combinación con quimioterapia que con quimioterapia solamente.

Insuficiencia cardiaca congestiva (ICC):

En los ensayos clínicos con Bevacizumab, se observó insuficiencia cardiaca congestiva (ICC) en todas las indicaciones de cáncer estudiadas hasta la fecha, aunque tuvo lugar predominantemente en pacientes con cáncer de mama metastásico. En cuatro ensayos con cáncer de mama metastásico se notificó hasta en un 3,5% de los pacientes tratados con Bevacizumab en combinación con quimioterapia ICC de Grado 3 o superior (NCI-CTCAE v.3) en comparación con hasta un 0,9% en los brazos control.

Tras la terapia clínica apropiada, se observó una mejoría de los síntomas y/o de la función ventricular izquierda en la mayoría de los pacientes que desarrollaron ICC durante los ensayos en cáncer de mama metastásico.

En la mayoría de los ensayos clínicos con Bevacizumab, se excluyeron los pacientes con ICC preexistente de grado II-IV de la NYHA (New York Heart Association), por lo tanto, no se dispone de información relacionada con el riesgo de agravamiento de la ICC en esta población.

La exposición previa a antraciclinas y/o la radiación previa sobre la pared torácica puede ser un posible factor de riesgo para el desarrollo de ICC.

En un ensayo clínico de pacientes con linfoma difuso de células B grandes, se observó un incremento de la incidencia de ICC cuando recibieron bevacizumab con una dosis acumulada de doxorubicina superior a 300 mg/m². Este ensayo clínico fase III comparó rituximab/ ciclofosfamida/ doxorubicina/vincristina/ prednisona (R-CHOP) más bevacizumab con R-CHOP sin bevacizumab. Mientras que la incidencia de ICC fue, en ambos brazos, superior a la observada previamente para la terapia de doxorubicina, la tasa fue mayor en el grupo de R-CHOP con bevacizumab. Estos resultados sugieren que se debería considerar una observación clínica estrecha con evaluaciones cardiológicas apropiadas en aquellos pacientes expuestos a dosis de doxorubicina acumuladas mayores de 300 mg/ m² cuando se combine con bevacizumab.

Reacciones de hipersensibilidad / reacciones a la perfusión:

En algunos ensayos clínicos, se notificaron reacciones anafilácticas y de tipo anafilactoide con mayor frecuencia en los pacientes que habían recibido Bevacizumab en combinación con quimioterapia que en los que habían recibido quimioterapia sola. La incidencia de estas reacciones en algunos ensayos clínicos con Bevacizumab es frecuente (hasta un 5% en los pacientes tratados con bevacizumab).

Infecciones:

Se notificaron infecciones de grado 3-5 en hasta el 24% de los pacientes de ensayo clínico con cáncer de cuello uterino persistente, recurrente o metastásico tratados con Bevacizumab en combinación con paclitaxel y topotecan

Insuficiencia ovárica/fertilidad:

En un ensayo clínico de bevacizumab en pacientes con cáncer de colon, se evaluó en 295 mujeres premenopáusicas la incidencia de nuevos casos de insuficiencia ovárica, definida como amenorrea de 3 o más meses, nivel de FSH \geq 30 mUI/mL y un valor negativo de β -HCG para test de embarazo. Se notificaron 39% de nuevos casos de insuficiencia ovárica en los pacientes de grupo mFOLFOX-6+ bevacizumab en comparación con el 2,6% de nuevos casos en el grupo que recibió mFOLFOX-6. Tras la suspensión del tratamiento con bevacizumab un 86,2% de estas mujeres recuperó la función ovárica. Se desconoce el efecto a largo plazo del tratamiento con bevacizumab en la fertilidad.

Anomalías de laboratorio

El tratamiento con bevacizumab podría asociarse a disminución del recuento de neutrófilos, disminución del recuento de glóbulos blancos y la presencia de proteínas en la orina. A través de los ensayos clínicos, en pacientes tratados con Bevacizumab, se presentaron las siguientes anomalías de laboratorio de Grado 3 y 4 (NCI-CTCAE v.3) con al menos un 2% de diferencia en comparación con los grupos control correspondientes: hiperglucemia, disminución de la hemoglobina, hipopotasemia, hiponatremia, disminución del recuento de glóbulos blancos, aumento de la razón internacional normalizada (RIN).

Reacciones adversas observadas globalmente con mayor frecuencia en pacientes tratados con Bevacizumab (con una incidencia mayor al 10% y al menos el doble que la incidencia en el grupo control) son epistaxis, cefalea, hipertensión, rinitis, proteinuria, alteración del gusto, piel seca, hemorragia rectal, alteraciones lacrimales, dolor dorsal, dermatitis exfoliativa. Algunas de estas reacciones son comunes con la quimioterapia, sin embargo bevacizumab podría exacerbarlas, como ejemplos se describen el síndrome de eritrodisestesia con doxorubicina liposomal pegilada o capecitabina, o el síndrome sensorial neuropático con paclitaxel u oxiplatino o desórdenes ungueales o alopecia con paclitaxel.

En los ensayos clínicos bevacizumab fue discontinuado por reacciones adversas entre un 8,4 y 21% de los pacientes.

Las reacciones adversas que se enumeran a continuación se clasifican por frecuencia en las siguientes categorías: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ y $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ y $< 1/100$), raras ($\geq 1/10.000$ y $< 1/1.000$), muy raras ($< 1/10.000$), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)

Se describen a continuación las reacciones adversas atribuidas a Bevacizumab en combinación con diferentes regímenes de quimioterapia, en múltiples indicaciones y clasificadas por frecuencia. La relación causal de éstas con Bevacizumab se determinó por:

- En reacciones de cualquier severidad (Grado 1-5 NCI-CTCAE) diferencia del 10% en entre los brazos de tratamiento en ensayos clínicos o al menos con una diferencia del 2% de reacciones Grado 3-5 (NCI-CTCAE)
- Estudios de seguridad a partir de la comercialización.
- La notificación espontánea,
- Los estudios epidemiológicos/no intervencionales o los estudios observacionales,
- O a través de la evaluación de notificaciones de casos individuales.

Infecciones e infestaciones: frecuentes: Sepsis, Celulitis, Abscesos, d, Infección, Infección en el tracto urinario. Rara: Fascitis necrosante

Trastornos de la sangre y del sistema linfático: muy frecuentes: Neutropenia febril, Leucopenia, Neutropenia, Trombocitopenia. Frecuentes: Anemia, Linfopenia

Trastornos del sistema inmunológico: Frecuentes: Hipersensibilidad, reacciones a la perfusión a, b, d

Trastornos del metabolismo y de la nutrición: Muy frecuentes: anorexia. Frecuentes: Deshidratación

Trastornos del sistema nervioso: Muy frecuentes: Neuropatía sensorial periférica, b, Disartria, cefalea, disgeusia. Frecuentes: accidente cerebrovascular, Síncope, Somnolencia. Rara: Síndrome de encefalopatía posterior reversible a, b, c Muy raras: Encefalopatía hipertensiva.

Trastornos cardiacos: Frecuentes: Insuficiencia cardiaca congestiva, a, b, Taquicardia supraventricular.

Trastornos vasculares: Muy frecuentes: Hipertensión, a, b, Tromboembolismo venoso b, d. Frecuentes: tromboembolismo (arterial) b, d, Hemorragia, b, d, Trombosis venosa profunda. Frecuencia no conocida: Microangiopatía trombótica renal a, b

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos: Muy frecuentes: disnea, rinitis. Frecuentes: Hemorragia pulmonar/ Hemoptisis, b, d, embolia pulmonar, Epistaxis, Disnea, Hipoxia, Disfonía a. Frecuencia no conocida: Hipertensión pulmonar, Perforación del tabique nasal a.

Trastornos gastrointestinales: muy frecuentes: Hemorragia rectal, Estomatitis, Estreñimiento, Diarrea, Náuseas, Vómitos, Dolor abdominal. Frecuentes: Perforación gastrointestinal b,d, perforación íleo intestinal, Obstrucción intestinal, Fístulas rectovaginalesc,d, Trastorno gastrointestinal, Proctalgia. Frecuencia no conocida: Úlcera gastrointestinal a.

Trastornos hepatobiliares: Frecuencia no conocida: Perforación de la vesícula biliarb,c.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: Muy Frecuentes: Complicaciones en la cicatrización de heridasb,d, Dermatitis exfoliativa, piel seca, decoloración de la piel. Frecuentes: sdme de eritrodisestesia palmoplantar.

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo: Muy Frecuente: artralgia. Frecuentes: Fístulaa,b Mialgia, Debilidad muscular, Dolor de espalda. Frecuencia no conocida: Osteonecrosis mandibular a,b.

Trastornos renales y urinarios: Muy Frecuentes: proteinuriab, d

Trastornos del aparato reproductor: Muy Frecuentes: Insuficiencia ovárica, Frecuente: dolor pélvico. Trastornos congénitos, familiares y genéticos: Frecuencia desconocida: anomalías fetalesa,b

Trastornos generales y alt. de lugar de administración: muy frecuentes: astenia, fatiga, fiebre, dolor, inflamación de la mucosa. Frecuentes: letargia.

Investigaciones: muy frecuente: pérdida de peso.

a- Ampliación de información en sección reacciones adversas en etapa de comercialización

b- Términos que describen un concepto médico (no una sola afección). Este conjunto de términos médicos puede implicar la misma fisiopatología subyacente (ej. Reacciones tromboembólicas arteriales: Puede incluir accidente cerebrovascular, infarto de miocardio, accidente isquémico transitorio y otras)

c- Basado en subestudio

d- Ampliación de información en sección de reacciones adversas graves.

e- En la descripción de fístula GI-vaginal el tipo recto-vaginal es el más frecuente

Se describen a continuación las reacciones adversas graves presentadas tras el uso de bevacizumab en diferentes indicaciones y con diversos regímenes de quimioterapia. Se define como reacción adversa grave a aquellas grado 3 a 5 de NCI-CTCAE, con al menos una diferencia del 2% en comparación con el brazo control. Además se incluyen reacciones consideradas clínicamente significativas o graves.

Infecciones e infestaciones: frecuentes: sepsis, celulitis, abscesoa,b, infección, infección en el tracto urinario. Frecuencia no conocida: fascitis necrosante

Trastornos de la sangre y del sistema linfático: muy frecuentes: neutropenia febril, leucopenia, Neutropenia, trombocitopenia. Frecuentes: Anemia, Linfopenia.

Trastornos del sistema inmunológico: Frecuencia no conocida: hipersensibilidad, reacciones a la perfusión

Trastornos del metabolismo y de la nutrición: Frecuentes: deshidratación

Trastornos del sistema nervioso: Muy frecuentes: neuropatía sensorial periférica, Frecuentes: accidente cerebrovascular, síncope, somnolencia, cefalea. Frecuencia no conocida: síndrome de encefalopatía posterior reversible a,b,c, encefalopatía hipertensiva.

Trastornos cardiacos: Frecuentes: Insuficiencia cardíaca congestiva, b, taquicardia supraventricular.

Trastornos vasculares: Muy frecuentes: hipertensión, b. Frecuentes: tromboembolismo (arterial) a,b, hemorragia, a,b, tromboembolismo (venoso) a,b, trombosis venosa profunda . Frecuencia no conocida: microangiopatía trombótica renal b,c.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos: Frecuentes: hemorragia pulmonar/ hemoptisis, a,b , embolia pulmonar, epistaxis, disnea, hipoxia. Frecuencia no conocida: hipertensión pulmonar, perforación del tabique nasal.

Trastornos gastrointestinales: muy frecuentes: diarrea, náuseas, vómitos, dolor abdominal. Frecuentes: perforación intestinal, íleo, obstrucción intestinal, fístulas rectovaginales, d, trastorno gastrointestinal, estomatitis, proctalgia. Frecuencia no conocida: perforación gastrointestinal, a,b, úlcera gastrointestinal c, hemorragia rectal.

Trastornos hepatobiliares: Frecuencia no conocida: perforación de la vesícula biliar, b,c.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: Frecuentes: complicaciones en la cicatrización de heridas, a,b, síndrome de eritrodismestesia palmoplantar.

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo: Frecuentes: fístula, a,b, mialgia, artralgia, debilidad muscular, dolor de espalda. Frecuencia no conocida: osteonecrosis mandibular b,c.

Trastornos renales y urinarios: Frecuentes: proteinuria

Trastornos del aparato reproductor: Frecuentes: dolor pélvico. Frecuencia desconocida: insuficiencia ovárica

Trastornos congénitos, familiares y genéticos: Frecuencia desconocida: anomalías fetales

Trastornos generales y alt. de lugar de administración: muy frecuentes: astenia, fatiga. Frecuentes: dolor, letargia, inflamación de la mucosa.

Reacciones posteriores a la comercialización (entre paréntesis se indica frecuencia obtenida de datos de los ensayos clínicos)

Infecciones e Infestaciones: Fascitis necrosante, generalmente secundaria a complicaciones de la cicatrización, perforación gastrointestinal o formación de fístula (raro)

Trastornos del sistema inmunológico: Reacciones de hipersensibilidad y reacciones a la perfusión (frecuencia no conocida) con las siguientes manifestaciones posibles: disnea/dificultad respiratoria, rubefacción/enrojecimiento/erupción, hipotensión o hipertensión, desaturación de oxígeno, dolor torácico, escalofríos y náuseas/vómitos

Trastornos del sistema nervioso: Encefalopatía hipertensiva (muy rara)

Síndrome de Encefalopatía Reversible Posterior (rara)

Trastornos vasculares: Microangiopatía trombótica renal, que podría manifestarse clínicamente como proteinuria (frecuencia no conocida) con y sin uso concomitante de sunitinib.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos: Perforación del septum nasal (no conocida), Hipertensión pulmonar (no conocida), Disfonía (frecuente).

Trastornos gastrointestinales: Úlcera gastrointestinal (no conocida).

Trastornos hepato biliares: Perforación de la vesicular biliar (no conocida)

Trastornos musculoesqueléticos y de tejido conectivo: Se han notificado casos de osteonecrosis del maxilar (ONM) en pacientes tratados con Bevacizumab, la mayoría de los cuales aparecieron en pacientes que tenían factores de riesgo identificados de ONM, en concreto la exposición a bisfosfonatos por vía intravenosa y/o antecedentes de enfermedad dental que requirió de procesos dentales invasivos

Trastornos congénitos, familiares y genéticos: Se han observado casos de anomalías fetales en mujeres tratadas con bevacizumab solo o en combinación con quimioterápicos embriotóxicos conocidos.

Interacciones: Efecto de agentes antineoplásicos en la farmacocinética de bevacizumab

No fueron observadas interacciones farmacocinéticas clínicamente relevantes en la farmacocinética de Bevacizumab con la administración concomitante de quimioterapia según los resultados de un análisis de farmacocinética poblacional. En los pacientes tratados con Bevacizumab en monoterapia no hubo diferencias estadísticamente significativas ni clínicamente relevantes en el aclaramiento de Bevacizumab en comparación con los pacientes tratados con Bevacizumab en combinación con interferón alfa 2a u otras quimioterapias (IFL, 5-FU/LV, carboplatino/paclitaxel, capecitabina, doxorubicina o cisplatino/gemcitabina).

Efecto de bevacizumab en la farmacocinética de otros agentes antineoplásicos

Los resultados de diferentes ensayos de interacción farmacológica demostraron que bevacizumab no tiene un efecto significativo en la farmacocinética de irinotecán ni de su metabolito activo SN38, tampoco en la de capecitabina ni de sus metabolitos, ni en la de oxaliplatino.

Tampoco bevacizumab tuvo efecto significativo en la farmacocinética del interferón alfa-2a.

Bevacizumab no tiene un efecto significativo en la farmacocinética de cisplatino en pac. con CPCNP no escamoso, pero no pueden extraerse conclusiones respecto a la FC de gemcitabina en esa patología.

Combinación de bevacizumab y maleato de sunitinib

En pacientes con carcinoma de células renales metastásico, tratados con bevacizumab y sunitinib podría presentarse anemia hemolítica microangiopática (fragmentación de glóbulos rojos, anemia y trombocitopenia). El acontecimiento es reversible tras la retirada de la medicación.

Combinación con tratamientos basados en platino o taxanos

En pacientes tratados con bevacizumab asociado a platinos o taxanos se ha observado aumento en las tasas de neutropenia grave, neutropenia febril, o infección con o sin neutropenia grave (incluyendo algunos casos mortales).

Radioterapia

No se han establecido la seguridad y la eficacia de la administración concomitante de radioterapia y Bevacizumab.

Anticuerpos monoclonales dirigidos al EGFR en combinación con diferentes regímenes de

Bevacizumab. En cáncer de células renales no sería conveniente la asociación de ambos anticuerpos ya que aumentaría la toxicidad con descenso en la supervivencia global.

Vía de administración: Intravenosa

Dosificación y Grupo etario:

La dosis necesaria de Bevacizumab® depende del tipo de patología a tratar y del peso corporal. La dosis sugerida puede variar según la indicación entre 5mg, 7,5mg, 10mg y 15 mg por kilogramo de peso corporal. Bevacizumab puede administrarse con una frecuencia bisemanal o trisemanal. El número de infusiones va a depender de cómo está respondiendo el paciente al tratamiento (ver Posología). Bevacizumab® es una solución que debe prepararse para su administración. (ver Modo Preparación). La vía de administración es intravenosa, únicamente como infusión. No debe administrarse como bolo endovenoso. La primera dosis debe hacerse en 90 minutos y luego este tiempo puede reducirse según tolerabilidad.

Posología:

Carcinoma de colon o recto metastásico:

Dosis sugerida de Bevax® en pacientes adultos con cáncer colo-rectal 5 ó 10 mg/kg de peso corporal, administrado como infusión intravenosa, una vez cada 2 semanas o bien 7,5mg/kg o 15mg/kg de peso corporal administrados cada 3 semanas.

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

Cáncer de pulmón de células no pequeñas (CPCNP) Dosis de Bevax recomendada: 7,5 ó 15 mg/kg de peso corporal, administrados una vez cada 3 semanas. Se administra en combinación con quimioterapia basada en platino, hasta 6 ciclos, luego se continúa con Bevax® hasta que la enfermedad progrese o hasta toxicidad inaceptable.

Cáncer de células renales avanzado y/o metastásico: Dosis recomendada de Bevax®: 10 mg/kg de peso corporal, administrado como infusión intravenosa, una vez cada 2 semanas Se sugiere mantener el tratamiento hasta progresión de la enfermedad que motivo la prescripción, o hasta toxicidad inaceptable.

Glioblastoma (grado IV/OMS): Dosis recomendada de Bevax®: 10 mg/kg de peso corporal, administrado como infusión intravenosa, una vez cada 2 semanas. Se sugiere mantener el tratamiento hasta progresión de la enfermedad que motivo la prescripción, o hasta que se presente toxicidad inaceptable.

Cáncer de ovario epitelial:

Tratamiento de 1° línea: La dosis recomendada de Bevax® es 15 mg/kg de peso corporal, administrado como infusión intravenosa, una vez cada 3 semanas, en combinación con carboplatino y paclitaxel, durante 6 ciclos, seguido de monoterapia con BEVAX® hasta progresión de la enfermedad que motivo la prescripción, toxicidad inaceptable o un máximo de 15 meses.

Tratamiento de la enfermedad recurrente, platino sensible: Dosis recomendada de Bevax® es de 15 mg/kg de peso corporal, administrado como infusión intravenosa, una vez cada 3 semanas, en combinación con carboplatino y gemcitabina, durante 6 ciclos y luego como monoterapia hasta 10 ciclos de tratamiento, o hasta progresión de la enfermedad que motivó la prescripción, o toxicidad inaceptable.

Tratamiento de la enfermedad recurrente, platino resistente: Dosis recomendada de Bevax® es de 10 mg/kg de peso corporal, administrado como infusión intravenosa, una vez cada 2 semanas, en combinación con paclitaxel, topotecan

(semanal) o doxorubicina liposomal pegilada, hasta progresión de la enfermedad que motivó la prescripción, o toxicidad inaceptable. Cuando se administra bevacizumab con topotecan (dado de días 1 a 5, cada 3 semanas), deben administrarse 15mg/kg de peso corporal de Bevax®.

Cáncer de cuello uterino persistente, recurrente o metastásico:
Bevax® se administra en combinación con paclitaxel y cisplatino o carboplatino, o con paclitaxel y topotecán.

La dosis recomendada de Bevax® es de 15 mg/kg de peso corporal administrada como infusión intravenosa una vez cada 3 semanas. Se recomienda continuar con el tratamiento hasta progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable

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

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2018001179 emitido mediante Acta No. 04 de 2017, numeral 3.2.2.5, con el fin de continuar con el proceso de aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia.

- Evaluación farmacológica
- Inserto Versión 01 de 02 de Junio de 2017
- Información para prescribir Versión 01 de 02 de Junio de 2017

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada completa radicada como respuesta a auto y quen en la misma no presenta respuesta satisfactoria al requerimiento emitido en el Acta No. 04 de 2017 SEMNNIMB, numeral 3.2.2.5, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda negar la evaluación farmacológica para el producto de la referencia teniendo en cuenta que:

- El interesado no presenta los resultados finales del estudio completo.
- La justificación del tamaño de la muestra no responde las dudas en cuanto a los parametros de eficacia y seguridad.
- No allega los datos de los parámetros escogidos en el estudio farmacocinético multidosis.

3.2.3 RENOVAACIONES

3.2.3.1. BOTOX® 100 U

Expediente : 45122
Radicado : 20181108566
Fecha : 31/05/2018
Interesado : Allergan de Colombia S.A

Composición: Cada vial contiene 100U de clostridium botulinum toxina tipo A (equivalente en peso a 4,80 nanogramos de neurotoxina)

Forma farmacéutica: Polvo estéril para reconstituir a solución inyectable

Indicaciones:

Tratamiento de la hiperactividad muscular en las siguientes patologías:

Oftalmología:

- Blefaroespasma esencial benigno o asociado a distonía
- Estrabismo
- Distonía focal.

Neurología:

- Coadyuvante o alternativo en parálisis cerebral
- Tremor esencial que no ha respondido a otros tratamientos orales
- Espasticidad
- Distonías
- Mioclonías que cursen con fenómenos distónicos
- Espasmo hemifacial;
- Cefalea tensional;
- Torticolis espasmódica.

Urología:

- Hiperactividad del musculo detrusor de la vejiga.

Otorrinolaringología:

- Temblor palatal esencial;
- Disfonía espasmódica.

Dermatología:

- Hiperhidrosis refractaria a tratamientos convencionales.

Traumatología/Ortopedia:

- Coadyuvante en padecimientos espásticos;
- Dolor de cuello y espina dorsal asociado a contracturas patológicas que no han respondido a ninguna otra medida terapéutica
- Bruxismo temporo-maxilar.

Proctología: Fisura anal.

Gastroenterología: Acalasia en casos de que no pueda hacerse dilatación neumática o cirugía;

Tratamiento de líneas faciales hiperfuncionales, manejado por médicos entrenados en el uso correcto del producto.

Alternativo en la profilaxis del dolor de cabeza en migraña crónica

Solicitud para la indicación en Líneas Faciales:

Se solicita la indicación en Líneas Faciales sea expresada como:

Tratamiento de líneas faciales hiperfuncionales, manejado por médicos entrenados en el uso correcto del producto.

Lo anterior como medida de minimización de riesgo y con el fin de permitir que solo los médicos que sean entrenados en el correcto uso del producto sean los autorizados para la aplicación del mismo, garantizando el uso seguro del medicamento.

Contraindicaciones:

Botox® está contraindicado:

En individuos con hipersensibilidad conocida a la toxina botulínica tipo A o a cualquiera de sus excipientes.

En presencia de infección en el sitio (o sitios) de inyección propuesto(s). BOTOX® para el tratamiento de hiperactividad del músculo detrusor de la vejiga, disfunción de la vejiga, está también contraindicado en:

- Pacientes con infección aguda del tracto urinario.
- Pacientes con retención urinaria aguda quienes no se realizan rutinariamente limpieza con autocateterización intermitente (CIC).

Precauciones y advertencias:

General

La anatomía relevante y cualesquiera alteraciones de la anatomía debidas a procedimientos quirúrgicos previos deben ser ponderadas antes de administrar Botox®. Debe evitarse la inyección de Botox® en estructuras anatómicas vulnerables.

Eventos adversos serios incluyendo resultados fatales han sido reportados en pacientes que habían recibido tratamiento con Botox® inyectado directamente en las glándulas salivares, la región oro-lingualfaringea, esófago y estómago. Algunos pacientes tenían preexistencia de disfagia o debilidad significativa.

Se ha reportado neumotórax asociado con el procedimiento de inyección después de la administración de Botox® cerca del tórax.⁵⁶ Es necesario tener precaución al inyectarlo cerca del pulmón, particularmente de los ápices.

Se deberá tener precaución al usar Botox® en presencia de inflamación en el sitio (o sitios) de inyección propuesto(s) o cuando haya debilidad excesiva o atrofia en el músculo objetivo.

Como se espera con cualquier procedimiento de inyección, Ha habido reportes de dolor localizado, inflamación, parestesia, hipoestesia, sensibilidad, hinchazón/edema, eritema, infección localizada, sangrado y/o formación de hematomas en asociación con la inyección. El dolor y/o la ansiedad relacionados con la aguja han traído consigo respuestas vasovagales que han incluido hipotensión sintomática transitoria y síncope.

Reacciones de Hipersensibilidad:

Reacciones serias y/o inmediatas de hipersensibilidad tales como, anafilaxis y enfermedad del suero han sido reportadas en raras ocasiones, como también lo han sido otras manifestaciones de hipersensibilidad incluyendo urticaria, edema de tejidos blandos y disnea. Algunas de estas reacciones han sido reportadas después del uso de Botox® ya sea por si solo o en conjunción con otros productos asociados con reacciones similares.⁵⁸ De presentarse una reacción de esta naturaleza, no se deberán administrar más inyecciones y se deberá instituir una terapia medica apropiada en forma inmediata. Se reportó un caso fatal de anafilaxis en el cual el paciente murió después de que se le inyectara Botox® diluido inapropiadamente en 5 mL de lidocaína al 1%. La causalidad de Botox®, de la lidocaína o de ambos no ha sido determinado.

Trastornos Neurológicos Preexistentes:

Se deberá tener precaución extrema al administrar Botox® a individuos con enfermedades neuropáticas motoras periféricas (p. ej., esclerosis lateral amiotrófica o neuropatía motora) o con trastornos de la conexión neuromuscular (p. ej., miastenia grave o síndrome de Lambert-Eaton). Los pacientes con trastornos de la conexión neuromuscular pueden llegar a presentar un incremento del riesgo de efectos sistémicos clínicamente significativos (incluyendo disfagia severa y afectación respiratoria), al recibir dosis típicas de Botox®. Ha habido casos raros de administración de toxina botulínica a pacientes con trastornos,

conocidos o no conocidos, de la conjunción neuromuscular, en los cuales los pacientes han mostrado sensibilidad extrema a los efectos sistémicos de las dosis clínicas típicas.⁶³ En algunos de estos casos, la disfagia ha durado varios meses y ha hecho necesario colocar un tubo de alimentación gástrica.⁶⁴⁻⁶⁵ Al ser expuestos a dosis sumamente elevadas, los pacientes con trastornos neurológicos (p. ej., parálisis cerebral pediátrica o espasticidad del adulto) también pueden llegar a presentar un aumento del riesgo de efectos sistémicos clínicamente significativos.

Efectos adversos distantes del sitio de inyección:

Datos de seguridad obtenidos después de la comercialización para Botox® y otras toxinas botulínicas aprobadas sugieren que, en ciertos casos, es posible que los efectos de la toxina sean observados en lugares distantes del sitio de inyección. Los síntomas concordantes con el mecanismo de acción de la toxina botulínica han sido reportados horas a semanas después de la inyección y han incluido debilidad muscular, ptosis, diplopía, visión borrosa, debilidad facial, disfagia, trastornos del habla y de la deglución, estreñimiento, neumonía por aspiración, dificultad para respirar y depresión respiratoria. Es probable que el riesgo de presentar síntomas sea mayor en los niños tratados para espasticidad, pero los síntomas también pueden presentarse en pacientes con condiciones y comorbilidades subyacentes que los predispondrían a padecer dichos síntomas, incluyendo a adultos tratados para espasticidad y otras condiciones, y en pacientes que son tratados con dosis elevadas.⁶⁶ La dificultad para deglutir y para respirar pueden amenazar la vida y se ha reportado la muerte, aunque no se ha establecido una asociación causal definitiva con Botox®.

Se deberá aconsejar a los pacientes o cuidadores que busquen atención médica inmediata de surgir trastornos de la deglución, del habla o de tipo respiratorio.

Sistema Cardiovascular:

Ha habido reportes de eventos adversos que han involucrado al sistema cardiovascular después de la administración de Botox®, incluyendo arritmia e infarto del miocardio, algunos de ellos con desenlace fatal. Algunos de los pacientes en cuestión presentaban factores de riesgo incluyendo enfermedad cardiovascular preexistente. Se desconoce la relación exacta de estos eventos con Botox®.

Crisis Convulsivas:

Se han reportado crisis convulsivas de nueva aparición o recurrentes, típicamente en pacientes con predisposición para presentar estos eventos. La relación exacta entre estos eventos y la inyección con Botox® no ha sido establecida. Los reportes en niños correspondieron predominantemente a pacientes con parálisis cerebral tratados para espasticidad.

Inmunogenicidad:

La formación de anticuerpos neutralizantes de la toxina botulínica tipo A pueden reducir la efectividad del tratamiento con Botox® al inactivar la actividad biológica de la toxina. Los factores críticos para la formación de anticuerpos neutralizantes no han sido bien caracterizados. El potencial de formación de anticuerpos se puede minimizar inyectando las dosis efectivas más bajas, administradas con el mayor intervalo posible entre inyecciones.

Albúmina Humana:

Este producto contiene albumina sérica humana, un derivado de la sangre humana. Con base en procesos eficaces de selección de donantes y manufactura del producto, este conlleva un riesgo extremadamente remoto de transmisión de enfermedades virales. El riesgo teórico de transmisión de enfermedad de Creutzfeldt-Jakob (CJD) también es considerado como extremadamente remoto. No se han identificado casos de transmisión de enfermedades virales o CJD en asociación con la albúmina.

Blefaroespasmos/ Espasmo hemifacial:

La reducción del parpadeo después de la inyección de Botox® en el músculo orbicular del ojo puede traer consigo exposición de la córnea, defectos epiteliales persistentes y ulceración de la córnea, especialmente en pacientes con trastornos del nervio craneal VII. Se ha presentado un caso de perforación de la córnea en un ojo afáquico que hizo necesario un injerto de córnea debido a este efecto. Se deberá efectuar una evaluación cuidadosa de la sensación de la córnea en los ojos previamente operados y evitar la inyección en el área del párpado medial inferior para evitar ectropión, así como tratar eficazmente todo defecto epitelial. Puede que esto haga necesario el uso de gotas protectoras, ungüentos o lentes de contacto blandos terapéuticos o el cierre del ojo con un parche u otros medios. Debido a la actividad anticolinérgica de la toxina botulínica, se deberá tener precaución al tratar a pacientes con riesgo de glaucoma por cierre angular, incluyendo a pacientes con ángulos anatómicamente estrechos.

Estrabismo:

Botox® no es eficaz para el estrabismo paralítico crónico excepto para reducir la contractura del antagonista en conjunción con reparación quirúrgica. La eficacia de Botox® en desviaciones de más de 50 dioptrías de prisma, en el estrabismo restrictivo, en el síndrome de Duane con debilidad del recto lateral y en el estrabismo secundario causado por recesión quirúrgica excesiva previa del antagonista es dudosa. Puede que para aumentar la eficacia sea necesario realizar múltiples inyecciones a través del tiempo. Durante la administración de Botox® para el tratamiento del estrabismo se han presentado hemorragias retrobulbares suficientes para afectar la circulación retinal, como consecuencia de penetraciones de la aguja en la órbita. Se recomienda tener acceso a instrumentos

apropiados para examinar y descomprimir la órbita. También se han presentado penetraciones del globo ocular por las agujas. Deberá disponerse de un oftalmoscopio para diagnosticar esta condición. Puede que la inducción de parálisis en uno o más músculos extraoculares produzca desorientación espacial, visión doble o señalización pasada (“past-pointing”). Cubrir el ojo afectado puede aliviar estos síntomas.

Distonía Cervical:

La disfagia es un evento adverso reportado comúnmente después del tratamiento de pacientes con distonía cervical, con todos los tipos de toxinas botulínicas. Se deberá informar a los pacientes con distonía cervical sobre la posibilidad de experimentar disfagia que puede ser leve, pero podría ser severa. Puede que la disfagia persista por dos a tres semanas después de la inyección, pero se ha reportado una duración de hasta 5 meses después de la inyección. Como consecuencia de la disfagia existe el potencial de que se presente aspiración, disnea y, ocasionalmente, la necesidad de alimentación con tubo. En casos raros se ha reportado disfagia seguida de neumonía por aspiración y muerte.

Las inyecciones en el elevador de la escapula pueden asociarse con un aumento del riesgo de infección de las vías respiratorias superiores y disfagia. La disfagia ha contribuido a una disminución de la ingesta de alimento y agua que ha traído consigo pérdida de peso y deshidratación. Puede que los pacientes con disfagia subclínica presenten un mayor riesgo de experimentar disfagia más severa después de una inyección de Botox®.

Limitar la dosis inyectada en ambos músculos esternocleidomastoideos a menos de 100 U puede reducir la incidencia de disfagia.⁸³ Se ha reportado que los pacientes con menor masa muscular en el cuello o los pacientes que reciben inyecciones bilaterales en los esternocleidomastoideos presentan mayor riesgo de disfagia. La disfagia es atribuible a la difusión localizada de la toxina a la musculatura esofágica. Se deberá aconsejar a los pacientes o cuidadores que busquen atención médica inmediata de surgir trastornos de la deglución, del habla o de tipo respiratorio.

Espasticidad focal asociada con parálisis cerebral pediátrica y espasticidad focal de las extremidades superiores e inferiores asociada con accidente cerebrovascular en adultos:

Botox® es un tratamiento para espasticidad focal que solo ha sido estudiado en asociación con regímenes de atención estándar usuales y no tiene por propósito reemplazar dichas opciones de tratamiento. No es probable que Botox® sea eficaz para mejorar el rango de movimiento en una articulación afectada por una contractura fija.

No se debe usar Botox® para el tratamiento de la espasticidad focal de las extremidades inferiores en pacientes adultos que han sufrido un accidente cerebrovascular si no se espera que la reducción en el tono muscular produzca una función mejorada (por ejemplo, mejora en la marcha), o mejoría de los síntomas (por ejemplo, reducción del dolor) o facilite los cuidados que se le prestan al paciente.

Se debe proceder con cautela cuando se tratan pacientes con espasticidad secundaria a un accidente cerebrovascular los cuales pueden correr un mayor riesgo de sufrir caídas. Se debe proceder con cautela cuando se usa Botox® para el tratamiento de la espasticidad focal en las extremidades inferiores en pacientes geriátricos que han sufrido un accidente cerebrovascular con comorbilidades significativas y solo se debe iniciar el tratamiento si se considera que los beneficios superan los potenciales riesgos.

Ha habido reportes espontáneos raros de muerte, en ocasiones asociada con neumonía por aspiración, en niños con parálisis cerebral severa después del tratamiento con toxina botulínica. Se deberá tener precaución al tratar a pacientes pediátricos que presentan debilidad neurológica significativa, disfagia o un historial reciente de neumonía por aspiración o enfermedad pulmonar.

Disfonía espasmódica:

En general, el tratamiento de la disfonía espasmódica con Botox® deberá ser evitado en pacientes que habrán de someterse a una cirugía electiva que requerirá anestesia general, ya que Botox® relaja las cuerdas vocales, lo cual potencialmente incrementa el riesgo de aspiración perioperatoria, etc. Se recomienda que este procedimiento sea llevado a cabo por médicos apropiadamente capacitados y en instalaciones preparadas para manejar el estridor reflejo que se llegara a presentar asociado con el procedimiento.

Hiperhidrosis:

Hiperhidrosis primaria de las axilas: Los pacientes deberán ser evaluados para detectar potenciales causas de hiperhidrosis secundaria (p. ej., hipertiroidismo o feocromocitoma) a fin de evitar el tratamiento sintomático de la hiperhidrosis sin diagnóstico y/o tratamiento de la enfermedad subyacente.

Hiperactividad del músculo detrusor de la vejiga:

Disfunción de la vejiga

Se debe tener las precauciones médicas adecuadas al realizar la cistoscopia. En pacientes que no están cateterizados, el volumen de orina residual después de evacuar debe evaluarse 2 semanas después del tratamiento y periódicamente como es medicamento apropiado hasta 12 semanas.

A los pacientes se les debe instruir para que contacten su médico en caso de experimentar dificultades al evacuar ya que puede ser necesaria la cateterización. Debido al riesgo de retención urinaria, solamente deben ser considerados para el tratamiento los pacientes que estén dispuestos o sean aptos para iniciar cateterización post-tratamiento, en caso que se requiera.

Hiperactividad Neurogénica del Detrusor

En estos pacientes, se puede presentar disreflexia autonómica asociado con el procedimiento, la cual podría hacer necesaria una terapia médica pronta.

Líneas Faciales Hiperfuncionales:

Arrugas en la parte superior del rostro – frente, canto lateral y glabellares: La reducción del parpadeo causada por la inyección de Botox® en el músculo orbicular del ojo puede ocasionar exposición de la córnea, defectos epiteliales persistentes y ulceración de la córnea, especialmente en pacientes con trastornos del nervio craneal VII. Se deberá tener precaución al utilizar tratamiento con Botox® en pacientes con inflamación en el sitio de inyección, asimetría facial pronunciada, ptosis, dermatocalasis excesiva, cicatrices dérmicas profundas o piel sebácea gruesa, o imposibilidad de disminuir sustancialmente las líneas glabellares extendiéndolas físicamente.

Alternativo en la Profilaxis del Dolor de Cabeza en Migraña Crónica:

Consulte las Advertencias y Precauciones precedentes, las cuales incluyen información específica para las inyecciones en cabeza y cuello, ya que los sitios de inyección son similares

Reacciones adversas:

General

En general, las reacciones adversas se presentan dentro de los primeros días posteriores a la inyección y, si bien suelen ser transitorias, pueden llegar a durar varios meses (o más tiempo en casos raros).

La debilidad muscular local representa la acción farmacológica esperada de la toxina botulínica en el tejido muscular. Sin embargo, se ha reportado debilidad de los músculos adyacentes y/o de músculos distantes del sitio de inyección.

Tal como cabe esperar para cualquier procedimiento de inyección, ha habido reportes de dolor localizado, inflamación, parestesia, hipoestesia, sensibilidad, hinchazón/edema, eritema, infección localizada, sangrado y/o formación de hematomas en asociación con la inyección. El dolor y/o la ansiedad relacionados

con la aguja han traído consigo respuestas vasovagales que han incluido hipotensión sintomática transitoria y síncope.

Experiencia de estudios clínicos

Reacciones adversas – frecuencia por indicación:

A continuación, se presenta la frecuencia de reacciones adversas documentada durante los estudios clínicos para cada indicación. La frecuencia es definida de la siguiente manera: muy comunes ($\geq 1/10$), comunes ($\geq 1/100$, $< 1/10$), poco comunes ($\geq 1/1,000$, $< 1/100$) raros ($\geq 1/10,000$, $< 1/1,000$) y muy raros ($< 1/10,000$).

Blefaroespasma / espasmo hemifacial:

Los datos de seguridad fueron recopilados a partir de estudios clínicos controlados y de estudios abiertos que incluyeron a 1732 pacientes tratados con BOTOX®. Se reportaron las siguientes reacciones adversas: 6,93 Trastornos del sistema nervioso: Poco comunes: Mareos, parálisis facial; Trastornos oculares; Muy común: Ptosis del párpado; Comunes: Queratitis punteada, lagofthalmos, ojo seco, fotofobia, irritación ocular, aumento del lagrimeo; Poco comunes: Queratitis, ectropión, diplopía, entropión, visión borrosa; Raros: Edema de los párpados; Muy raros: Queratitis ulcerativa, defecto epitelial corneal, perforación corneal. Trastornos de la piel y de los tejidos subcutáneos; Común: Equimosis; Poco común: Sarpullido.

Trastornos generales y condiciones en el sitio de administración: Poco común: Fatiga.

Estrabismo:

En los datos de seguridad recopilados a partir de estudios clínicos controlados, los cuales incluyeron a aproximadamente 2058 pacientes tratados con Botox®, se reportaron las siguientes reacciones adversas: Trastornos oculares: Muy comunes: Ptosis del párpado, trastorno del movimiento ocular; Poco comunes: Hemorragias retrobulbares oculares, penetración en el ojo, pupila de Holmes-Adie ; Raros: Hemorragia vítrea.

Distonía:

Los datos de seguridad fueron recopilados a partir de un estudio doble ciego controlado con placebo que incluyó a 231 pacientes tratados con Botox®. Se reportaron las siguientes reacciones adversas: Infecciones e infestaciones: Comunes: Rinitis, infección del tracto respiratorio superior. Trastornos del sistema nervioso: Comunes: Mareos, hipertonia, hipoestesia, somnolencia, cefalea. Trastornos oculares; Poco comunes: Diplopía, ptosis del párpado. Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos: Poco comunes: Disnea. Trastornos gastrointestinales: Muy común: Disfagia; Comunes: Boca seca, náuseas.

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo: Muy común: Debilidad muscular; Común: Rigidez musculoesquelética. Trastornos generales y condiciones en el sitio de administración: Muy común: Dolor; Comunes: Astenia, malestar, síndrome similar a resfriado; Poco común: Pirexia

Espasticidad de las extremidades superiores asociada a Parálisis Cerebral Pediátrica: Se reportaron las siguientes reacciones adversas en 74 niños tratados para espasticidad de las extremidades superiores: Infecciones e infestaciones: Comunes: Influenza, neumonía. Trastornos del sistema nervioso: Comunes: Torpeza, hipoquinesia. Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo: Comunes: Debilidad muscular, espasmos musculares, dedo en gatillo. Trastornos renales y urinarios: Común: Poliuria. Trastornos gastrointestinales: Comunes: Vómito. Lesión, envenenamiento y complicaciones de procedimientos: Comunes: Dislocación de articulación, caída, contusión. Trastornos generales y condiciones en el sitio de administración: Muy común: Molestia en el sitio de inyección; Comunes: Formación de hematomas en el sitio de inyección, dolor en el sitio de inyección

Espasticidad de las extremidades inferiores asociada a Parálisis Cerebral Pediátrica: Se reportaron las siguientes reacciones adversas en los datos de seguridad recopilados a partir de dos estudios doble ciego, aleatorizados y controlados con placebo y de un estudio de extensión abierto, los cuales incluyeron a aproximadamente 304 pacientes tratados con Botox®: Infecciones e infestaciones: Muy comunes: Infección viral, infección del oído.

Trastornos del sistema nervioso: Comunes: Somnolencia, alteración de la marcha, parestesia. Trastornos de la piel y de los tejidos subcutáneos: Común: Sarpullido. Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo: Comunes: Mialgia, debilidad muscular, dolor en extremidad. Trastornos renales y urinarios: Común: Incontinencia urinaria. Lesión, envenenamiento y complicaciones de procedimientos: Comunes: Caída. Trastornos generales y condiciones en el sitio de administración: Comunes: Malestar, dolor en el sitio de inyección, astenia

Espasticidad focal de las extremidades superiores asociada con accidente cerebrovascular en adultos: Se reportaron las siguientes reacciones adversas en los datos de seguridad recopilados a partir de estudios doble ciego y abiertos que incluyeron a 339 pacientes tratados con Botox®: Trastornos del sistema nervioso: Común: Hipertonía; Poco comunes: Hipoestesia, cefalea, parestesia. Trastornos vasculares: Poco comunes: Hipotensión ortostática. Trastornos gastrointestinales: Poco comunes: Náuseas. Trastornos de la piel y de los tejidos subcutáneos: Comunes: Equimosis; Poco comunes: Dermatitis, prurito, sarpullido. Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo: Comunes: Dolor en extremidad, debilidad muscular; Poco comunes: Artralgia, bursitis. Trastornos generales y

condiciones en el sitio de administración: Comunes: Dolor en el sitio de inyección, pirexia, enfermedad similar a influenza; Poco comunes: Astenia, dolor, hipersensibilidad en el sitio de inyección, malestar.

Espasticidad focal de las extremidades inferiores asociada con accidente cerebrovascular en adultos: Las siguientes reacciones adversas, se reportaron con mayor frecuencia ($\geq 1\%$) en los pacientes tratados con Botox® y con mayor frecuencia que por pacientes tratados con placebo en ensayos clínicos doble ciego controlados por placebo para el tratamiento de la espasticidad de las extremidades inferiores en adultos.

Trastornos generales y condiciones en el sitio de administración: Común: Edema periférico.

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo: Comunes: Artralgia, rigidez musculoesquelética.

Trastornos de la piel y de los tejidos subcutáneos: Común: Sarpullido.

No se observó cambio en el perfil de seguridad general con la administración de dosis repetidas.

Disfonía espasmódica: Se reportaron las siguientes reacciones adversas en los datos de seguridad recopilados a partir de los estudios clínicos con Botox®: Trastornos del sistema nervioso: Muy común: Disfonía. Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos: Comunes: Aspiración, estridor; Poco comunes: Tos. Trastornos gastrointestinales: Muy común: Disfagia; Poco común: Náuseas. Trastornos generales y condiciones en el sitio de administración: Común: Dolor; Poco común: Enfermedad similar a influenza.

Hiperhidrosis: Hiperhidrosis axilar primaria: Se reportaron las siguientes reacciones adversas en los datos de seguridad recopilados a partir de estudios doble ciego y abiertos, los cuales incluyeron a 397 pacientes tratados con Botox®: Trastornos del sistema nervioso: Comunes: Cefalea, parestesia.

Trastornos vasculares: Común: Sofocos. Trastornos gastrointestinales: Común: Náuseas. Trastornos de la piel y de los tejidos subcutáneos: Comunes: Hiperhidrosis, olor anormal de la piel, prurito, nódulo subcutáneo, alopecia. Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo: Común: Dolor en extremidad. Trastornos generales y condiciones en el sitio de administración: Muy común: Dolor en el sitio de inyección; Comunes: Dolor, edema en el sitio de inyección, hemorragia en el sitio de inyección, hipersensibilidad en el sitio de inyección, irritación en el sitio de inyección, astenia. Nota: Se reportó un incremento de la sudoración no axilar en 4.5% de los pacientes, dentro del mes

posterior a la inyección sin que se observara un patrón en lo que se refiere a los sitios anatómicos afectados. Se observó una resolución en aproximadamente 30% de los pacientes dentro de un periodo de cuatro meses.

En un estudio abierto de Botox® (50 U por axila) en pacientes adolescentes de 12 a 17 años de edad (n = 144), los eventos adversos más comunes (reportados en >3% de los pacientes) incluyeron amigdalitis (3.5%), nasofaringitis (4.9%) e infección del tracto respiratorio superior (21.5%). Las reacciones adversas de dolor en el sitio de inyección en hiperhidrosis fueron reportadas en dos pacientes cada uno. El perfil de seguridad de Botox® para el tratamiento de la hiperhidrosis en adolescentes fue similar al observado en la población adulta.

Hiperactividad del músculo detrusor de la vejiga:

Vejiga Hiperactiva:

Las siguientes tasas fueron reportadas de los ensayos clínicos pivotaes doble-ciego, placebo-controlados, fase 3, durante el ciclo de tratamiento completo con BOTOX® 100 U:

Infecciones e infestaciones: Muy comunes: Infección del tracto urinario. Comunes: Bacteriuria. Trastornos renales y urinarios Muy comunes: Disuria. Comunes: Retención urinaria, polaquiuria. Investigaciones: Comunes: volumen de orina residual*

*PVR elevado no requiere cateterización

Las reacciones adversas relacionadas al procedimiento que se presentaron con una frecuencia común fueron disuria y hematuria.

La cateterización fue iniciada en el 6.5% después del tratamiento con Botox® 100 Unidades en comparación con 0.4% en el grupo placebo.

No se observaron cambios en el perfil general de seguridad con dosis repetidas.

Hiperactividad Neurogénica del Detrusor:

Se reportaron las siguientes tasas con Botox® (200 U) durante el ciclo de tratamiento completo (duración media de la exposición: 44 semanas) de los estudios clínicos doble ciego, placebo controlados: Infecciones e infestaciones: Muy común: Infección del tracto urinario. Trastornos psiquiátricos: Común: Insomnio. Trastornos gastrointestinales: Común: Estreñimiento. Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo: Comunes: Debilidad muscular, espasmo muscular. Trastornos renales y urinarios: Muy común: Retención urinaria; Comunes: Hematuria*, disuria*, divertículo de la vejiga. Trastornos generales y condiciones en el sitio de administración: Comunes: Fatiga, alteración de la marcha. Lesión, envenenamiento y complicaciones de procedimientos: Comunes: Disreflexia autonómica*, caída.*

*Reacciones adversas relacionadas con los procedimientos

No se observó un cambio del perfil de seguridad general con la administración de dosis repetidas.

No se observó una diferencia de la tasa anual de exacerbaciones de MS (número de eventos de exacerbación de MS por año-paciente) (Botox® = 0.23, placebo = 0.20) en los pacientes con MS enrolados en los estudios esenciales.

De los pacientes sin cateterización en la línea basal antes del tratamiento, se inició cateterización en 38.9% después del tratamiento con Botox® (200 U) en comparación con 17.3% con el placebo.

Alternativo en la Profilaxis del Dolor de Cabeza en Migraña Crónica

Los datos de seguridad fueron recopilados a partir de dos estudios doble ciego controlados con placebo que incluyeron a 687 pacientes tratados con BOTOX®. Se reportaron las siguientes reacciones adversas: Trastornos del sistema nervioso: Comunes: Cefalea, migraña, parestia facial. Trastornos oculares: Comunes: Ptosis del párpado. Trastornos gastrointestinales: Poco comunes: Disfagia. Trastornos generales y condiciones en el sitio de administración: Comunes: Dolor en el sitio de inyección. Trastornos de la piel y de los tejidos subcutáneos: Comunes: Prurito, salpullido; Poco comunes: Dolor de la piel. Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo: Comunes: Dolor del cuello, rigidez musculoesquelética, debilidad muscular, mialgia, dolor musculoesquelético, espasmos musculares, tirantez muscular; Poco comunes: Dolor en la mandíbula.

Se reportó migraña (incluyendo empeoramiento de migraña) en 3.8% de los pacientes tratados con Botox® y 2.6% de quienes recibieron un placebo, típicamente dentro del primer mes posterior al tratamiento. Estas reacciones no volvieron a presentarse en forma constante con los ciclos de tratamiento subsecuentes y la incidencia general disminuyó con las repeticiones del tratamiento. La tasa de discontinuaciones debidas a eventos adversos en estos estudios de Fase 3 fue de 3.8% con Botox® vs. 1.2% con placebo.

Líneas faciales Hiperfuncionales:

Líneas glabellares: Se reportaron los siguientes eventos adversos en los datos de seguridad recopilados a partir de dos estudios doble ciego, multicéntricos y controlados con placebo que incluyeron a 405 pacientes tratados con Botox®: Trastornos del sistema nervioso: Comunes: Cefalea, parestesia. Trastornos oculares: Común: Ptosis del párpado. Trastornos gastrointestinales: Común: Náuseas. Trastornos de la piel y de los tejidos subcutáneos: Comunes: Eritema, tirantez de la piel. Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo: Común: Debilidad muscular. Trastornos generales y condiciones en el sitio de administración: Comunes: Dolor facial, edema en el sitio de inyección, equimosis, dolor en el sitio de inyección, irritación en el sitio de inyección.

Frente: Se reportaron las siguientes reacciones adversas en los datos de seguridad recopilados a partir de los estudios clínicos en pacientes tratados con Botox®: Trastornos del sistema nervioso: Muy común: Cefalea. Trastornos oculares: Muy común: Edema de los párpados. Trastornos generales y condiciones en el sitio de administración: Muy comunes: Formación de hematomas en el sitio de inyección, prurito en el sitio de aplicación, dolor facial

Canto lateral: Se reportaron las siguientes reacciones adversas en los datos de seguridad recopilados a partir de los estudios clínicos en pacientes tratados con Botox®: Trastornos del sistema nervioso: Comunes: Cefalea: Trastornos oculares: Comunes: Ptosis del párpado, edema del párpado; Raros: Diplopía. Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo: Raros: Debilidad muscular. Trastornos generales y condiciones en el sitio de administración: Muy común: Formación de hematomas en el sitio de inyección; Comunes: Dolor facial

No se reportaron eventos adversos con la administración simultánea de 44U para el tratamiento de las líneas de patas de gallo y líneas glabellares.

Experiencia post-marketing

Después del tratamiento con Botox®, ha habido raros reportes espontáneos de muerte, algunos asociados con disfagia, neumonía, y/o otras debilidades significativas. Reacciones graves y/o inmediatas de hipersensibilidad como, anafilaxis y enfermedad del suero, han sido reportadas en raras ocasiones, como también lo han sido otras manifestaciones de hipersensibilidad incluyendo urticaria, edema de tejidos blandos y disnea. Algunas de estas reacciones han sido reportadas después del uso de Botox® ya sea por si solo o en conjunción con otros productos asociados con reacciones similares. Se reportó un caso fatal de anafilaxis en el cual el paciente murió después de que se le inyectara Botox® diluido inapropiadamente en 5 mL de lidocaína al 1%. El papel causal de Botox®, de la lidocaína o de ambos no ha sido determinado.

Ha habido reportes raros de eventos adversos relacionados con el sistema cardiovascular (incluyendo arritmia e infarto del miocardio, algunos de ellos con desenlace fatal) después del tratamiento con Botox®. Algunos de los pacientes en cuestión presentaban factores de riesgo incluyendo enfermedad cardiovascular.

También se han reportado crisis convulsivas de nueva aparición o recurrentes después del tratamiento con Botox®, típicamente en pacientes con predisposición para sufrir estos eventos.

Se ha reportado glaucoma por cierre angular en muy raras ocasiones después del tratamiento con Botox® para blefarospasmo.

Se ha reportado lagofthalmos después de la inyección con Botox® en las líneas glabellares o en las patas de gallo.

La siguiente lista incluye reacciones medicamentosas adversas u otros eventos adversos medicamente relevantes que han sido reportados desde que el fármaco fue comercializado: denervación/atrofia muscular, depresión respiratoria y/o insuficiencia respiratoria, disnea y neumonía por aspiración, disartria, boca seca, estrabismo, neuropatía periférica, dolor abdominal, diarrea, náuseas, vómito, pirexia, anorexia, visión borrosa, alteración visual, hipoacusia, tinnitus, vértigo, parálisis facial, paresia facial, plexopatía braquial, radiculopatía, síncope, hipoestesia, malestar, mialgia, miastenia grave, parestesia, sarpullido, eritema multiforme, prurito, dermatitis psoriasiforme, hiperhidrosis y alopecia incluyendo madarosis, ojo seco y espasmos/contracciones musculares involuntarias localizadas

Vía de administración: Botox® está indicado para uso intramuscular, intradérmico o intradetrusor de acuerdo al uso indicado

Dosificación y Grupo etario:

General

Botox® debe ser administrado solo por médicos con la calificación apropiada y con experiencia en el tratamiento y en el uso del equipo necesario.

Los niveles de dosis óptimos y el número de sitios de inyección por músculo no han sido establecidos para todas las indicaciones. La dosis exacta y el número de sitios de inyección deberán ser determinados de acuerdo con las necesidades del paciente con base en el tamaño, el número y la ubicación de los músculos involucrados, en la severidad de la enfermedad, en la presencia de debilidad muscular local, en la respuesta al tratamiento previo y en la condición médica del paciente.

Como con cualquier tratamiento con medicamento, la administración inicial en un paciente sin experiencia previa al tratamiento deberá comenzar con la dosis más baja recomendada. Si fuese necesario, dicha dosis puede ser incrementada gradualmente en tratamientos subsecuentes hasta alcanzar la dosis máxima generalmente estudiada o indicada.

En general, BOTOX® no deberá ser inyectado con una frecuencia mayor a un tratamiento cada tres meses. Se deben seguir las indicaciones específicas con respecto a la dosis y a la administración. Si bien no hay datos disponibles derivados de estudios clínicos controlados acerca del tratamiento concurrente de múltiples indicaciones, en general, como consideración practica al tratar a

pacientes adultos (incluyendo el tratamiento para múltiples indicaciones), la dosis acumulativa máxima no deberá exceder 400 U en un intervalo de 3 meses. En el tratamiento de paciente pediátricos, la dosis acumulativa máxima en un intervalo de 3 meses, generalmente no deberá exceder 8 U/kg de peso corporal o 300 U, eligiendo el menor de los dos valores. Los resultados clínicos (incluyendo los riesgos) para dosis más elevadas en los diferentes grupos de edad no han sido establecidos completamente.

El termino “Unidad” (U) en el cual se basa la dosis es una medición específica de la actividad de la toxina que es propia de la formulación de toxina botulínica tipo A de Allergan. Por lo tanto, las U utilizadas para describir la actividad de BOTOX® son diferentes de las utilizadas para describir la actividad de otras preparaciones de toxina botulínica y las U representativas de la actividad de BOTOX®, no son intercambiables con las U de otros productos.

Las dosis para los pacientes mayores de 65 años son las mismas que para los adultos más jóvenes. La administración inicial deberá comenzar con la dosis más baja recomendada para la indicación específica.

La seguridad y eficacia de BOTOX® no ha sido establecida en niños menores de 2 años, para la indicación de espasticidad de las extremidades superiores e inferiores asociada con parálisis cerebral, en niños menores de 12 años para las indicaciones de blefaroespasma, espasmo hemifacial, estrabismo, disfonía espasmódica o hiperhidrosis, en pacientes menores de 16 años para la indicación de distonía cervical ni en pacientes menores de 18 años para las indicaciones de espasticidad de las extremidades superiores e inferiores asociada con accidente cerebrovascular, cefaleas en migraña crónica, vejiga hiperactiva, hiperactividad neurogénica del detrusor o arrugas en la parte superior del rostro.

Blefaroespasma:

La dosis recomendada inicial es de 1.25 a 2.5 U (volumen de 0.05 mL a 0.1 mL en cada sitio) inyectadas en el orbicular medial y lateral del párpado superior y en el orbicular lateral del párpado inferior.

Puede que el evitar la inyección cerca del elevador palpebral superior reduzca la incidencia de ptosis del párpado. Puede que el evitar la inyección en el párpado inferior medial (reduciendo así la difusión al oblicuo inferior) reduzca la incidencia de diplopía. Puede presentarse con frecuencia equimosis en los tejidos blandos de los párpados. Ello puede ser minimizado aplicando presión ligera al sitio de inyección inmediatamente después de la administración.

La dosis inicial no deberá exceder 25 U por ojo. En las sesiones de tratamiento sucesivas, la dosis puede ser incrementada al doble en comparación con la dosis

administrada previamente, si se considera que la respuesta al tratamiento inicial fue insuficiente (definida como un efecto que dura menos de dos meses). Sin embargo en la mayoría de las situaciones, parece haber un aumento mínimo del beneficio al inyectar más de 5 U por sitio.

En general, la dosis acumulativa de BOTOX® para el tratamiento del blefaroespasma no deberá exceder 200 U en un periodo de 2 meses.

Espasmo Hemifacial:

Los pacientes con espasmo hemifacial o trastornos del nervio craneal VII deberán ser tratados como los pacientes con blefaroespasma unilateral, inyectándose otros músculos faciales afectados (corrugador, cigomático mayor, orbicular de la boca) según sea necesario. En general, la dosis acumulativa de BOTOX® para el tratamiento de espasmo hemifacial no deberá exceder 200 U en un periodo de 2 meses.

Estrabismo:

BOTOX® debe ser inyectado, en los músculos extraoculares, siendo necesaria orientación electromiográfica. Para preparar el ojo para una inyección de BOTOX®, se recomienda la administración de varias gotas de un anestésico local y un descongestionante ocular varios minutos antes de la inyección.

Dosis iniciales: utilícnese las dosis más bajas para el tratamiento de desviaciones leves y dosis más elevadas para desviaciones más pronunciadas.

1. Para músculos verticales y para estrabismo horizontal de menos de 20 dioptrías de prisma: 1.25 a 2.5 U (0.05 a 0.10 mL) en cualquier músculo individual dado.
2. Para estrabismo horizontal de 20 a 50 dioptrías de prisma: 2.5 a 5 U (0.10 a 0.20 mL) en cualquier músculo individual dado.
3. Para parálisis del nervio craneal VI que persiste durante un mes o más: 1.25 a 2.5 U (0.05 a 0.10 mL) en el recto medial.6,10-12

Las dosis iniciales de BOTOX® suelen inducir parálisis de los músculos inyectados una a dos semanas después de la inyección. La intensidad de la parálisis se incrementa durante la primera semana. La parálisis dura 2 a 6 semanas y se resuelve gradualmente a lo largo de un periodo similar. Las correcciones excesivas de más de 6 meses de duración han sido raras.

Aproximadamente la mitad de los pacientes tratados necesitará dosis adicionales debido a una respuesta clínica inadecuada del músculo después de la dosis inicial o debido a factores mecánicos tales como restricciones o desviaciones altas, o a la falta de fusión motora binocular para estabilizar la alineación. Se recomienda que los pacientes sean valorados 7-14 días después de cada inyección para

evaluar el efecto de la dosis aplicada. Las dosis subsecuentes para los pacientes que experimenten parálisis completa del músculo objetivo deberán ser comparables a la dosis inicial. Las dosis subsecuentes para los pacientes que experimenten parálisis incompleta del músculo objetivo pueden ser incrementadas hasta dos veces, en comparación con la dosis administrada previamente. No se deberán administrar nuevas inyecciones hasta que los efectos de la dosis anterior hayan desaparecido, como lo evidencia el retorno de la función del músculo inyectado y de los músculos adyacentes.

La dosis máxima recomendada en forma de una inyección única para cualquier músculo individual determinado es de 25 U. El volumen recomendado de inyección de BOTOX® para el tratamiento del estrabismo es de 0.05 mL a 0.15 mL por músculo.

Distonía Cervical:

El tratamiento de la distonía cervical puede incluir, aunque sin limitarse a, la inyección de BOTOX® en el esternocleidomastoideo, el elevador de la escápula, los escalenos, el esplenio de la cabeza, el semiespinal, el largo y/o el trapecio o trapecios. En caso de haber cualquier dificultad para aislar los músculos individuales, las inyecciones deberán ser realizadas por un médico experimentado empleando asistencia electromiográfica.

En un estudio clínico controlado, las dosis variaron entre 95 y 360 U (con una media aproximada de 240 U). Como es el caso con cualquier tratamiento con un fármaco, la dosis inicial en un paciente sin experiencia previa al tratamiento deberá comenzar con la dosis más baja recomendada. No se deberán administrar más de 50 U en un sitio individual determinado. Puede que el limitar la dosis total inyectada en los músculos esternocleidomastoideos a 100 U o menos reduzca la incidencia de disfagia. El número óptimo de sitios de inyección depende del tamaño del músculo.

Por lo general, la mejoría clínica suele tener lugar dentro de las primeras dos semanas después de la inyección. El beneficio clínico máximo suele presentarse antes de que transcurran seis semanas después de la inyección. No se recomienda que los intervalos de tratamiento sean menores a dos meses. La duración del efecto benéfico reportada en estudios clínicos ha mostrado una variación sustancial (de 2 a 32 semanas) y típicamente ha sido de 12 a 16 semanas, aproximadamente. En general, la dosis acumulativa máxima para distonía cervical no deberá exceder 360 U en un intervalo de 3 meses.

Espasticidad focal asociada a Parálisis Cerebral Pediátrica

Antes de la inyección de Botox® deberá realizarse identificación de los objetivos del tratamiento y de los músculos específicos responsables del patrón limitante de espasticidad. Es necesario un examen clínico para evaluar a los músculos en un patrón de espasticidad focal y es posible que el uso de electromiografía, ultrasonido muscular o estimulación eléctrica aumente la precisión de las inyecciones de Botox®.

En pacientes pediátricos, la máxima dosis acumulativa en un intervalo de 3 meses por lo general no debe exceder 8.0 U/kg de peso corporal o 300 U, eligiendo el menor de los dos valores.

En estudios clínicos para el tratamiento de la espasticidad de las extremidades superiores, la dosis por músculo varió entre 0.5 y 2.0 U/kg de peso corporal en las extremidades superiores por sesión de tratamiento. La dosis total varió entre 3.0 y 8.0 U/kg de peso corporal y no excedió de 300 Unidades dividido entre los músculos seleccionados en cualquier sesión de tratamiento. En estudios clínicos para el tratamiento de la deformidad en pie equino, la dosis por músculo varió de 2.0 a 4.0 Unidades/kg de peso corporal en las extremidades inferiores por sesión de tratamiento. La dosis total fue de 4.0 U/kg de peso corporal o 200 Unidades (la que fuera menor) dividida entre uno o dos sitios en el músculo gastrocnemio medial y lateral de una o las dos piernas en cualquier sesión de tratamiento¹. Puede que, después de la inyección inicial en el músculo gastrocnemio, sea necesario considerar incluir al tibial anterior o al tibial posterior para una mejoría adicional de la posición del pie al golpear el talón y al permanecer de pie.

La siguiente tabla busca suministrar lineamientos de dosificación para la inyección de Botox® en el tratamiento de la espasticidad focal en niños de 2 años y mayores.

Músculos de extremidad Superior	Dosis en unidades/kg/músculo	Número de inyecciones por Músculo
Biceps Braquial	0.5 - 2.0	2-4 sitios
Braquialis	0.5 - 2.0	1-2 sitios
Braquiorradial	0.5 - 2.0	1-2 sitios
Flexor ulnar del carpo	0.5 - 2.0	1-2 sitios
Flexor radial del carpo	0.5 - 2.0	1-2 sitios
Pronador Redondo	0.5 - 2.0	1-2 sitios
Pronador cuadrado	0.5 - 2.0	1-2 sitios
Flexor profundo de los dedos	0.5 - 2.0	1 sitio
Flexor superficial de los dedos	0.5 - 2.0	1 sitio
Flexor largo del pulgar	0.5 - 2.0	1 sitio
Flexor corto del pulgar	0.5 - 2.0	1 sitio
Oponente del pulgar	0.5 - 2.0	1 sitio
Aductor del pulgar	0.5 - 2.0	1 sitio

Músculos de extremidad inferior	Dosis en unidades/kg/músculo	Número de inyecciones por Músculo
Aductores de la cadera (aductor largo, aductor corto, aductor magno, isquiotibiales mediales)	4.0	2 sitios
Gastrocnemio	2.0	1-2 sitios
Medial	2.0	1-2 sitios
Lateral		

Por lo general, la mejoría clínica se presenta dentro de las dos primeras semanas después de la inyección. Se deberán administrar nuevas dosis cuando el efecto clínico de una inyección previa haya disminuido, pero típicamente la frecuencia de inyección no deberá exceder un tratamiento cada tres meses. El grado de espasticidad muscular en el momento de la reinyección puede llegar a hacer necesarias alteraciones de la dosis de Botox® y de los músculos a inyectar.

Espasticidad focal de las extremidades superiores asociada con accidente cerebrovascular en adultos:

En estudios clínicos controlados y abiertos se utilizaron las siguientes dosis para los músculos individuales (dosis máxima total de 400 U por sesión de tratamiento):

Músculo	Dosis Total; Número de Sitios
Biceps braquial	100 – 200 U; 1 a 4 sitios
Flexor profundo de los dedos	15 – 50 U; 1-2 sitios
Flexor superficial de los dedos	15 – 50 U; 1-2 sitios
Flexor radial del carpo	15 – 60 U; 1-2 sitios
Flexor ulnar del carpo	10 – 50 U; 1-2 sitios
Aductor del pulgar	20 U; 1-2 sitios
Flexor largo del pulgar	20 U; 1-2 sitios

En estudios clínicos controlados, abiertos y en estudios no controlados se administraron dosis que usualmente variaron entre 200 y 240 U en los músculos flexores y de la muñeca (las cuales fueron divididas entre los músculos seleccionados) en una sesión de tratamiento dada.

En estudios clínicos controlados, la mejoría del tono muscular se presentó dentro de las primeras dos semanas, observándose por lo general el efecto pico dentro de un periodo de 4 a 6 semanas. En un estudio de continuación abierto no controlado, la mayoría de los pacientes recibió una nueva inyección después de un intervalo de 12 a 16 semanas, cuando el efecto sobre el tono muscular había

disminuido. Los pacientes en cuestión recibieron hasta cuatro inyecciones (con una dosis acumulativa máxima de 960 U) a lo largo de 54 semanas. Si el médico tratante lo considera apropiado, es posible administrar nuevas dosis cuando el efecto de una inyección previa haya disminuido. Por lo general, las nuevas inyecciones no deberán ser administradas antes de 12 semanas. El grado y el patrón de espasticidad muscular en el momento de la reinyección pueden llegar a hacer necesarias alteraciones de la dosis de Botox® y de los músculos a inyectar. Se deberá utilizar la dosis eficaz más baja.

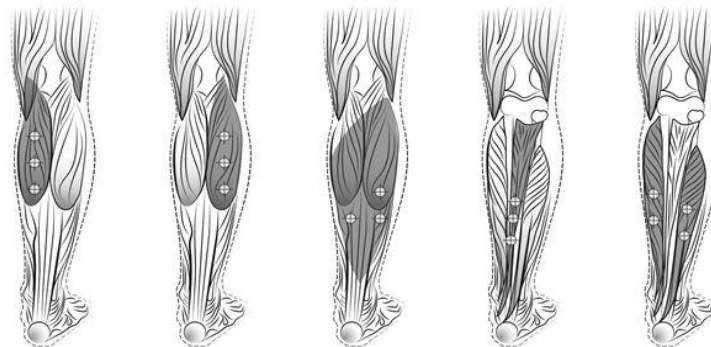
Espasticidad Focal de las extremidades inferiores asociada con accidente cerebrovascular en adultos:

La dosis recomendada para el tratamiento de la espasticidad de las extremidades inferiores que involucra el tobillo y dedos del pie en adultos es de 300 U – 400 U, distribuidas en 5 músculos (ver tabla y figura a continuación). Si el médico tratante lo considera apropiado, se puede repetir el tratamiento con Botox® cuando el efecto de una inyección previa haya disminuido, pero no antes de que hayan transcurrido 12 semanas desde la administración de la inyección anterior.

Tabla: Dosificación de Botox® por músculo para espasticidad de las extremidades inferiores en adultos.

Músculo	Dosis recomendada Dosis total; Número de Sitios
Gastrocnemio Cabeza medial Cabeza lateral	75 Unidades; 3 sitios 75 Unidades; 3 sitios
Soleo	75 Unidades; 3 sitios
Tibial Posterior	75 Unidades; 3 sitios
Flexor hallucis longus	50 Unidades; 2 sitios
Flexor digitorum longus	50 Unidades; 2 sitios

Figura: Sitios de inyección para espasticidad de las extremidades inferiores en adultos



Disfonía Espasmódica:

A menos que la inyección sea realizada bajo visualización directa, se utiliza una aguja electromiográfica recubierta con Teflón y la inyección es realizada empleando orientación electromiográfica. Para la disfonía espasmódica aductora, la dosis inicial recomendada es de 1.0 a 2.5 U en un volumen de 0.1 mL inyectado en cada músculo tiroaritenideo. En los tratamientos subsecuentes, la dosis puede ser ajustada alterando la concentración de acuerdo a las características del paciente y de la respuesta a la terapia previa. Puede que en ocasiones un paciente necesite hasta 3 U por cuerda vocal. Sin embargo, con el paso de los años de tratamiento, muchos pacientes han reducido su dosis hasta una dosis tan baja como 0.2 U por músculo tiroaritenideo.

Para el tratamiento de la disfonía espasmódica abductora se suelen inyectar 2.0 a 5.0 U de BOTOX® unilateralmente en un músculo cricoaritenideo posterior a través de un abordaje transcricicoideo, supraticricicoideo o retrocricicoideo lateral.

La inyección suele ser administrada con el paciente en posición supina y con una almohada pequeña colocada bajo los hombros para mejorar la exposición laríngea. Para la disfonía espasmódica aductora se identifican los puntos de referencia de la superficie laríngea, incluyendo el cartílago tiroides y cricoides, y en particular el pequeño hueco de la membrana cricotiroidea. La identificación precisa de los puntos de referencia es una parte crítica de este procedimiento y puede llegar a resultar difícil en los individuos con cuello grueso.

También para el tratamiento de la disfonía espasmódica aductora, la aguja de registro EMG es avanzada en la línea media a través de la membrana cricotiroidea, dirigiendo la aguja en dirección rostral y con un ángulo aproximado de 30° en dirección lateral hacia el músculo tiroaritenideo designado. Para un procedimiento bilateral, la aguja es redirigida hacia el músculo contralateral correspondiente. Una vez dentro del músculo, la actividad electromiográfica de inserción es audible y la colocación puede ser confirmada pidiendo al paciente que articule una “e”. Una vez confirmada la colocación de la aguja se inyecta la dosis requerida de BOTOX® en un volumen de 0.1 mL (por lo general sin exceder 5 U).

En todos los casos de disfonía espasmódica abductora, se deberá realizar una endoscopia antes de cada tratamiento para evaluar la actividad dinámica de cada cuerda vocal y el tamaño de la vía aérea al nivel de la glotis. Típicamente se elige al músculo cricoaritenideo posterior (PCA) del lado más activo para la terapia. Se deberá utilizar un abordaje retrocricicoideo en el cual la aguja de inyección, la cual contiene entre 2 y 5 U de BOTOX® en un volumen de 0.1 mL, es dirigida hacia el PCA describiendo una curva al nivel del cartílago cricoides para posicionarla detrás de la laringe. La laringe puede ser rotada lateralmente en el lado apropiado para mejorar el acceso. Para confirmar la colocación de la aguja, el paciente inhala con fuerza para activar el PCA, lo cual produce un patrón de interferencia

EMG característico. A continuación se efectúa la inyección de BOTOX®. Se recomienda realizar exclusivamente inyecciones unilaterales en cada sesión de tratamiento. La determinación del PCA que debe ser inyectado en una sesión de tratamiento dada es realizada a través de una revisión endoscópica previa. Las sesiones de tratamiento son llevadas a cabo exclusivamente cuando la cuerda no inyectada presenta suficiente movimiento para prevenir estridor en el caso de que la cuerda inyectada se vuelva inmóvil. Ocasionalmente, un paciente con disfonía espasmódica abductora presentará un aumento de la actividad del músculo cricotiroideo —la cual también puede ser evaluada por EMG— y posiblemente se beneficiará de inyecciones suplementarias en dicho músculo.

Por lo general, el efecto pico es observado dentro de los 7 días posteriores a una inyección.

Hiperhidrosis:

Hiperhidrosis axilar primaria: La dosis inicial recomendada es de 50 U de BOTOX® es inyectada intradérmicamente utilizando una aguja calibre 30 en alícuotas de 0.1 a 0.2 mL distribuidas uniformemente en múltiples sitios (10-15) con una separación aproximada de 1-2 cm entre si dentro del área hiperhidrótica de cada axila. El área hiperhidrótica puede ser definida utilizando técnicas de tinción estándar, por ejemplo, la prueba de yodo-almidón de Minor. BOTOX® es reconstituido con solución salina al 0.9% libre de preservantes (100 U/4 mL). 4,30-35 Cada dosis es inyectada a una profundidad aproximada de 2 mm y en un Angulo de 45 grados respecto a la superficie de la piel con el lado del bisel hacia arriba para minimizar la filtración y para asegurar que el líquido inyectado permanezca dentro de la dermis.

Por lo general, la mejoría clínica suele presentarse dentro de la primera semana posterior a la inyección. La duración media de la respuesta después de tratamientos repetidos (hasta 4 tratamientos en pacientes tratados con 50 U de BOTOX®) fue de 6-8 meses.

Es posible administrar una nueva inyección de BOTOX® cuando el efecto clínico de una inyección previa haya disminuido y el médico tratante lo considere necesario. Las inyecciones no deberán ser repetidas con una frecuencia que exceda un tratamiento cada dos meses.

Hiperactividad del Músculo Detrusor de la Vejiga:

Trastornos de la vejiga

Los pacientes no deberán presentar infección en el tracto urinario antes del tratamiento. Deberán administrarse antibióticos profilácticos 1-3 días antes del tratamiento, en el día del tratamiento, y 1-3 días después del tratamiento.

Generalmente se recomienda que los pacientes discontinúen el tratamiento antiplaquetario al menos tres días antes del procedimiento de inyección. Los pacientes con terapia anti-coagulante deben ser controlados adecuadamente para disminuir el riesgo de sangrado.

Vejiga Hiperactiva:

Debe realizarse una instilación intravesical de anestésico local diluido con o sin sedación antes de la inyección, de conformidad con la práctica local. Si se realiza una instilación local de anestésico, la vejiga debe ser drenada e irrigada con solución salina estéril antes de la inyección.

La dosis recomendada es 100 Unidades de BOTOX®. La dilución recomendada es 100 Unidades/10 mL con solución salina no preservada 0.9%. Elimine cualquier sobrante de solución salina. BOTOX® reconstituido (100 Unidades/10 mL) es inyectado en el músculo detrusor por medio de un cistoscopio flexible o rígido, evitando el trígono. La vejiga debe ser instilada con suficiente solución salina para lograr una adecuada visualización para las inyecciones, pero debe evitarse la sobredistensión.

La aguja de inyección deberá llenarse con aproximadamente 1 mL de BOTOX® reconstituido antes de iniciar las inyecciones (dependiendo de la longitud de la aguja) para remover el aire atrapado. La aguja deberá ser insertada aproximadamente 2 mm en el detrusor y se deberán realizar 20 inyecciones de 0.5 mL cada una (para un volumen total de 10 mL) con una separación aproximada de 1 cm entre sí (vea la figura). Para la inyección final, se deberá inyectar aproximadamente 1 mL de solución salina normal estéril para administrar la dosis completa. Después de la administración de las inyecciones, la solución salina utilizada para la visualización de la pared de la vejiga no deberá ser drenada para que los pacientes puedan demostrar su capacidad de evacuar antes de abandonar la clínica. El paciente deberá ser observado durante 30 minutos como mínimo después de las inyecciones y hasta que haya ocurrido una evacuación espontánea.

La mejoría clínica puede presentarse dentro de un periodo de 2 semanas. Los pacientes deberán ser considerados para una nueva administración cuando el efecto clínico de las inyecciones previas haya disminuido (la duración media, en estudios clínicos de Fase 3, fue de 166 días [~24 semanas]), pero no antes de 3 meses después de la administración anterior, en la vejiga.

La duración general media de la respuesta fue ~212 días (~30 semanas) basado en los pacientes que recibieron tratamientos únicamente con BOTOX® 100 Unidades de los estudios pivotaes a través del estudio de extensión abierto (N=438).

Hiperactividad Neurogénica del Detrusor:

Es posible utilizar una instilación intravesical de un anestésico local diluido con o sin sedación, o anestesia general antes de la inyección de conformidad con la práctica local. Si se lleva a cabo una instilación de un anestésico local, la vejiga deberá ser drenada e irrigada con solución salina estéril antes de la inyección. La dosis recomendada es de 200 U de BOTOX®.

Botox® 100 U:

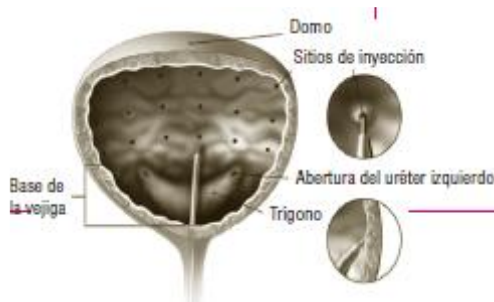
Reconstituya dos viales de 100 U de BOTOX® con 6 mL de solución salina al 0.9% libre de preservantes cada uno y mezcle suavemente el contenido de cada vial. Extraiga 4 mL de cada vial a dos jeringas de 10 mL. Extraiga los 2 mL restantes de cada vial a una tercera jeringa de 10 mL. Complete la reconstitución añadiendo 6 mL de solución salina al 0.9% libre de preservantes a cada una de las jeringas de 10 mL y mezcle con cuidado. Siguiendo el procedimiento anterior se obtendrán tres jeringas de 10 mL que contendrán 10 mL (~67 U) cada una, para un total de 200 U de BOTOX® reconstituido. Utilice el producto inmediatamente después de su reconstitución en la jeringa. Deseche toda solución salina no utilizada.

BOTOX® reconstituido (200 U/30 mL) es inyectado en el músculo detrusor por medio de un cistoscopio flexible o rígido evitando el trígono. La vejiga deberá ser instilada con suficiente solución salina para obtener una visualización adecuada para las inyecciones, pero se deberá evitar una distensión excesiva.

La aguja de inyección deberá ser llenada con aproximadamente 1 mL, antes del inicio de las inyecciones (dependiendo de la longitud de la aguja) para eliminar todo aire presente. La aguja deberá ser insertada aproximadamente 2 mm en el detrusor y se deberán realizar 30 inyecciones de 1 mL cada una (para un volumen total de 30 mL) con una separación aproximada de 1 cm entre sí (vea la figura). Para la inyección final, se deberá inyectar aproximadamente 1 mL de solución salina normal estéril para administrar la dosis completa. Después de la administración de las inyecciones, la solución salina utilizada para la visualización de la pared de la vejiga deberá ser drenada. El paciente deberá ser observado durante 30 minutos como mínimo después de las inyecciones.

La mejoría clínica puede presentarse dentro de un periodo de 2 semanas. Los pacientes deberán ser considerados para una nueva administración cuando el efecto clínico de las inyecciones previas haya disminuido (la duración media, en estudios clínicos de Fase 3, fue de 256-295 días o 36-42 semanas para BOTOX® 200 U), pero no antes de 3 meses después de la administración anterior, en la vejiga. La duración general de la respuesta media fue de 253 días (~36 semanas) basado en los pacientes que recibieron tratamiento únicamente con BOTOX® 200

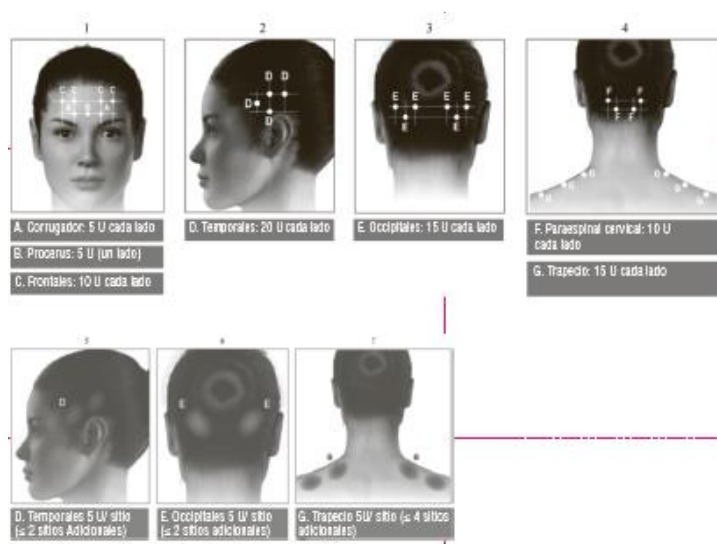
Unidades a partir de los estudios pivotales, a través del estudio de extensión abierto (N=174).



Alternativo en la Profilaxis del Dolor de Cabeza en Migraña Crónica

La dilución recomendada es de 100 unidades/2 mL, con una concentración final de 5 unidades por 0.1 mL. La dosis recomendada para tratar la migraña crónica es de 155 a 195 unidades administradas intramuscularmente (IM) utilizando una aguja calibre 30 estéril de 0.5 pulgadas en inyecciones de 0.1 mL (5 unidades) por sitio. Las inyecciones deberán ser divididas entre 7 áreas específicas de los músculos de la cabeza/cuello según se especifica en la siguiente tabla. Puede ser necesario utilizar una aguja de 1 pulgada en la región del cuello en el caso de los pacientes con músculos del cuello gruesos. Con excepción del músculo procerus, el cual deberá ser inyectado en un sitio (línea media), todos los músculos deberán ser inyectados bilateralmente utilizando la dosis mínima por músculo señalada en la siguiente tabla, ubicándose la mitad del número de sitios de inyección en el lado derecho y la otra mitad en el lado izquierdo de la cabeza y el cuello. Se recomienda repetir el tratamiento cada 12 semanas. De haber una ubicación (o ubicaciones) del dolor predominante(s), es posible administrar inyecciones adicionales en uno o ambos lados en un máximo de 3 grupos de músculos específicos (occipital, temporal y trapecio) hasta alcanzar la dosis máxima por músculo indicada en la siguiente tabla.

Sitios recomendados de inyección para la migraña crónica:



Dosis de BOTOX® por Músculo para la Migraña Crónica

Área de la Cabeza/Cuello	Dosis Recomendada Número Total de Unidades (número de sitios de inyección IM ^a)
Corrugador ^b	10 unidades (2 sitios)
Frontal ^b	20 unidades (4 sitios)
Procer	5 unidades (1 sitio)
Occipital ^b	30 unidades (6 sitios); máximo: 40 unidades (hasta 8 sitios)
Temporal ^b	40 unidades (8 sitios); máximo: 50 unidades (hasta 10 sitios)
Grupo de músculos paraespinales cervicales ^b	20 unidades (4 sitios)
Trapecio ^b	30 unidades (6 sitios); máximo: 50 unidades (hasta 10 sitios)
Rango de Dosis Total:	155 unidades a 195 unidades

a Cada sitio de inyección IM = 0.1 mL = 5 unidades de BOTOX®

b Dosis distribuida bilateralmente en el caso de la dosis mínima

Líneas Faciales Hiperfuncionales:

Líneas glabellares: BOTOX® reconstituido (50 U/1.25 mL o 100 U/2.5 mL) es inyectado utilizando una aguja calibre 30 estéril. Se administra un volumen de 0.1 mL (4 U) en cada uno de los cinco sitios de inyección: dos inyecciones en cada músculo corrugador y una inyección en el músculo procerus para una dosis total de 20 U.

A fin de reducir la incidencia de ptosis, evítense las inyecciones cerca del músculo elevador palpebral superior, particularmente en los pacientes con complejos

depresores del entrecejo de mayor tamaño. Las inyecciones en la parte medial del corrugador y en la parte central de la ceja deberán ser aplicadas al menos 1 cm por encima del reborde óseo supraorbitario.

La mejoría de las líneas verticales entre las cejas (líneas glabellares) suele comenzar dentro de un periodo de 1 a 2 días, incrementándose en intensidad durante la primera semana posterior al tratamiento. La duración del efecto es de aproximadamente 3-4 meses en la mayoría de los pacientes. En algunos pacientes se ha reportado una duración del efecto de hasta 6 meses. La frecuencia de tratamiento no deberá exceder un tratamiento cada tres meses.

Líneas en la frente: Botox® reconstituido (50 U/1.25 mL ó 100 U/2.5 mL) es inyectado utilizando una aguja calibre 30 estéril. Por lo general se inyectan 2-6 U intramuscularmente en cada uno de los 4 sitios de inyección en el musculo frontal (cada 1-2 cm a lo largo de cualquiera de los lados de un pliegue profundo de la piel de la frente, 2-3 cm por encima de la ceja) para una dosis total de hasta 24 U.

Líneas Laterales del canthus (patas de gallo): Botox® reconstituido (50 U/1.25 mL ó 100 U/2.5 mL) es inyectado utilizando una aguja calibre 30 estéril. Por lo general se deben inyectar 2-6 U bilateralmente en cada uno de los sitios de inyección (1-3 sitios) a una profundidad de 2-3 mm lateralmente con respecto al reborde orbitario lateral, donde se observa la mayoría de las líneas de una sonrisa forzada.

Las inyecciones deben ser aplicadas al menos 1 cm fuera de la órbita ósea y no deben ser aplicadas en la parte medial de la línea vertical que atraviesa al canto lateral, ni tampoco cerca del margen inferior del cigoma.

Todas las indicaciones

En ausencia del efecto deseado después de la primera sesión de tratamiento (es decir, ausencia de mejoría clínica significativa con respecto a la línea basal antes de que transcurra un mes después de la inyección), se deberán tener en consideración las siguientes acciones:

- Verificación clínica del efecto de la toxina sobre el músculo (o músculos) inyectado(s), lo cual puede incluir un examen electromiográfico por parte de un especialista experimentado en electromiografía.
- Análisis de las potenciales causas de la falta de efecto, por ejemplo, selección inapropiada de los músculos a inyectar, dosis insuficiente, técnica de inyección deficiente, contractura fija, debilidad relativa de los músculos antagonistas y/o formación de anticuerpos neutralizantes contra la toxina;

- Reevaluación de la idoneidad del tratamiento con toxina botulínica tipo A.

Para la segunda sesión de tratamiento, en ausencia de efectos no deseados después de la primera sesión de tratamiento, el médico deberá tener en consideración lo siguiente:

- Ajuste de la dosis tomando en cuenta el análisis de la falla del tratamiento previo;
 - Uso de orientación EMG según sea apropiado;
 - Mantenimiento de un intervalo de tres meses entre las dos sesiones de tratamiento.
- En caso de falla en el tratamiento o una disminución del efecto después de un nuevo tratamiento, tomando en cuenta los ajustes de la dosis y los objetivos de las inyecciones, se deberán tener en consideración métodos de tratamiento alternativos.

Uso en embarazo y lactancia

Embarazo

No hay datos adecuados sobre el uso de toxina botulínica tipo A en mujeres embarazadas. Estudios en animales han mostrado toxicidad reproductiva. Se desconoce el riesgo potencial para los seres humanos. Botox® no deberá ser utilizado durante el embarazo a menos que los beneficios superen claramente a los riesgos potenciales. Si se determina que el uso de Botox® es necesario durante el embarazo o la paciente se embaraza durante el tratamiento con Botox®, se le deberá advertir acerca de los riesgos potenciales.

Lactancia

No hay información que indique si Botox® es o no eliminado en la leche materna. No se recomienda utilizar Botox® durante la lactancia.

Uso pediátrico

Ha habido reportes espontáneos raros de muerte, en ocasiones asociada con neumonía por aspiración, en niños con parálisis cerebral severa después del tratamiento con toxina botulínica. No se ha establecido una asociación causal con BOTOX® en estos casos. Ha habido reportes posteriores a la comercialización sumamente raros de posibles efectos distantes del sitio de inyección en pacientes pediátricos con comorbilidades, predominantemente con parálisis cerebral, que han recibido >8 U/kg. Se deberá tener precaución extrema al tratar a pacientes pediátricos con debilidad neurológica significativa, disfagia o historial reciente de neumonía por aspiración o enfermedad pulmonar.

La seguridad y la eficacia de Botox® no han sido establecidas en niños menores de 2 años para la indicación de parálisis cerebral, en niños menores de 12 años para las indicaciones de blefaroespasma, espasmo hemifacial, estrabismo, disfonía espasmódica o hiperhidrosis,4 en pacientes menores de 16 años para la indicación de distonía cervical ni en pacientes menores de 18 años para las indicaciones de espasticidad de las extremidades202 superiores e inferiores asociada con accidente cerebrovascular, cefaleas en migraña crónica, vejiga hiperactiva, hiperactividad neurogénica del detrusor o arrugas faciales del tercio superior.

Uso geriátrico

En general, los estudios clínicos de Botox® no identifican diferencias en la respuesta entre los pacientes ancianos y los más jóvenes. La selección de la dosis para un paciente de edad avanzada deberá ser cuidadosa, comenzando usualmente en el extremo inferior del rango de dosis.

Para información específica sobre la indicación, consultar la Sección 4 cuando aplique

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. 20181108566

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 vial contiene 100U de clostridium botulinum toxina tipo A (equivalente en peso a 4,80 nanogramos de neurotoxina)

Forma farmacéutica: Polvo estéril para reconstituir a solución inyectable

Indicaciones:

Tratamiento de la hiperactividad muscular en las siguientes patologías:

Oftalmología:

- Blefaroespasma esencial benigno o asociado a distonía
- Estrabismo
- Distonía focal.

Neurología:

- Coadyuvante o alternativo en parálisis cerebral
- Tremor esencial que no ha respondido a otros tratamientos orales
- Espasticidad
- Distonías
- Mioclonías que cursen con fenómenos distónicos
- Espasmo hemifacial;
- Cefalea tensional;
- Torticolis espasmódica.

Urología:

- Hiperactividad del musculo detrusor de la vejiga.

Otorrinolaringología:

- Temblor palatal esencial;
- Disfonía espasmódica.

Dermatología:

- Hiperhidrosis refractaria a tratamientos convencionales.

Traumatología/Ortopedia:

- Coadyuvante en padecimientos espásticos;
- Dolor de cuello y espina dorsal asociado a contracturas patológicas que no han respondido a ninguna otra medida terapéutica
- Bruxismo temporo-maxilar.

Proctología: Fisura anal.

Gastroenterología: Acalasia en casos de que no pueda hacerse dilatación neumática o cirugía;

Tratamiento de líneas faciales hiperfuncionales, manejado por médicos entrenados en el uso correcto del producto.

Alternativo en la profilaxis del dolor de cabeza en migraña crónica

Contraindicaciones:

Botox® está contraindicado:

En individuos con hipersensibilidad conocida a la toxina botulínica tipo A o a cualquiera de sus excipientes.

En presencia de infección en el sitio (o sitios) de inyección propuesto(s). BOTOX® para el tratamiento de hiperactividad del músculo detrusor de la vejiga, disfunción de la vejiga, está también contraindicado en:

- Pacientes con infección aguda del tracto urinario.
- Pacientes con retención urinaria aguda quienes no se realizan rutinariamente limpieza con autocateterización intermitente (CIC).

Precauciones y advertencias:

General

La anatomía relevante y cualesquiera alteraciones de la anatomía debidas a procedimientos quirúrgicos previos deben ser ponderadas antes de administrar Botox®. Debe evitarse la inyección de Botox® en estructuras anatómicas vulnerables.

Eventos adversos serios incluyendo resultados fatales han sido reportados en pacientes que habían recibido tratamiento con Botox® inyectado directamente en las glándulas salivares, la región oro-lingualfaringea, esófago y estómago. Algunos pacientes tenían preexistencia de disfagia o debilidad significativa.

Se ha reportado neumotórax asociado con el procedimiento de inyección después de la administración de Botox® cerca del tórax.⁵⁶ Es necesario tener precaución al inyectarlo cerca del pulmón, particularmente de los ápices.

Se deberá tener precaución al usar Botox® en presencia de inflamación en el sitio (o sitios) de inyección propuesto(s) o cuando haya debilidad excesiva o atrofia en el músculo objetivo.

Como se espera con cualquier procedimiento de inyección, Ha habido reportes de dolor localizado, inflamación, parestesia, hipoestesia, sensibilidad, hinchazón/edema, eritema, infección localizada, sangrado y/o formación de hematomas en asociación con la inyección. El dolor y/o la ansiedad relacionados con la aguja han traído consigo respuestas vasovagales que han incluido hipotensión sintomática transitoria y síncope.

Tratamiento de líneas faciales hiperfuncionales, manejado por médicos entrenados en el uso correcto del producto.

Reacciones de Hipersensibilidad:

Reacciones serias y/o inmediatas de hipersensibilidad tales como, anafilaxis y enfermedad del suero han sido reportadas en raras ocasiones, como también lo han sido otras manifestaciones de hipersensibilidad incluyendo urticaria, edema de tejidos blandos y disnea. Algunas de estas reacciones han sido reportadas después del uso de Botox® ya sea por si solo o en conjunción con otros productos asociados con reacciones similares.⁵⁸ De presentarse una reacción de esta naturaleza, no se deberán administrar más inyecciones y se deberá instituir una terapia medica apropiada en forma inmediata. Se reportó un caso fatal de anafilaxis en el cual el paciente murió después de que se le inyectara Botox® diluido inapropiadamente en 5 mL de lidocaína al 1%. La causalidad de Botox®, de la lidocaína o de ambos no ha sido determinado.

Trastornos Neurológicos Preexistentes:

Se deberá tener precaución extrema al administrar Botox® a individuos con enfermedades neuropáticas motoras periféricas (p. ej., esclerosis lateral amiotrófica o neuropatía motora) o con trastornos de la conexión neuromuscular (p. ej., miastenia grave o síndrome de Lambert-Eaton). Los pacientes con trastornos de la conexión neuromuscular pueden llegar a presentar un incremento del riesgo de efectos sistémicos clínicamente significativos (incluyendo disfagia severa y afectación respiratoria), al recibir dosis típicas de Botox®. Ha habido casos raros de administración de toxina botulínica a pacientes con trastornos, conocidos o no conocidos, de la conjunción neuromuscular, en los cuales los pacientes han mostrado sensibilidad extrema a los efectos sistémicos de las dosis clínicas típicas.⁶³ En algunos de estos casos, la disfagia ha durado varios meses y ha hecho necesario colocar un tubo de alimentación gástrica.⁶⁴⁻⁶⁵ Al ser expuestos a dosis sumamente elevadas, los pacientes con trastornos neurológicos (p. ej., parálisis cerebral pediátrica o espasticidad del adulto) también pueden llegar a presentar un aumento del riesgo de efectos sistémicos clínicamente significativos.

Efectos adversos distantes del sitio de inyección:

Datos de seguridad obtenidos después de la comercialización para Botox® y otras toxinas botulínicas aprobadas sugieren que, en ciertos casos, es posible que los efectos de la toxina sean observados en lugares distantes del sitio de inyección. Los síntomas concordantes con el mecanismo de acción de la toxina botulínica han sido reportados horas a semanas después de la inyección y han incluido debilidad muscular, ptosis, diplopía, visión borrosa, debilidad facial, disfagia, trastornos del habla y de la deglución, estreñimiento, neumonía por aspiración, dificultad para respirar y depresión respiratoria. Es probable que el riesgo de presentar síntomas sea mayor en los niños tratados para espasticidad, pero los síntomas también pueden

presentarse en pacientes con condiciones y comorbilidades subyacentes que los predispondrían a padecer dichos síntomas, incluyendo a adultos tratados para espasticidad y otras condiciones, y en pacientes que son tratados con dosis elevadas.⁶⁶ La dificultad para deglutir y para respirar pueden amenazar la vida y se ha reportado la muerte, aunque no se ha establecido una asociación causal definitiva con Botox®.

Se deberá aconsejar a los pacientes o cuidadores que busquen atención médica inmediata de surgir trastornos de la deglución, del habla o de tipo respiratorio.

Sistema Cardiovascular:

Ha habido reportes de eventos adversos que han involucrado al sistema cardiovascular después de la administración de Botox®, incluyendo arritmia e infarto del miocardio, algunos de ellos con desenlace fatal. Algunos de los pacientes en cuestión presentaban factores de riesgo incluyendo enfermedad cardiovascular preexistente. Se desconoce la relación exacta de estos eventos con Botox®.

Crisis Convulsivas:

Se han reportado crisis convulsivas de nueva aparición o recurrentes, típicamente en pacientes con predisposición para presentar estos eventos. La relación exacta entre estos eventos y la inyección con Botox® no ha sido establecida. Los reportes en niños correspondieron predominantemente a pacientes con parálisis cerebral tratados para espasticidad.

Inmunogenicidad:

La formación de anticuerpos neutralizantes de la toxina botulínica tipo A pueden reducir la efectividad del tratamiento con Botox® al inactivar la actividad biológica de la toxina. Los factores críticos para la formación de anticuerpos neutralizantes no han sido bien caracterizados. El potencial de formación de anticuerpos se puede minimizar inyectando las dosis efectivas más bajas, administradas con el mayor intervalo posible entre inyecciones.

Albúmina Humana:

Este producto contiene albúmina sérica humana, un derivado de la sangre humana. Con base en procesos eficaces de selección de donantes y manufactura del producto, este conlleva un riesgo extremadamente remoto de transmisión de enfermedades virales. El riesgo teórico de transmisión de enfermedad de Creutzfeldt-Jakob (CJD) también es considerado como extremadamente remoto. No se han identificado casos de transmisión de enfermedades virales o CJD en asociación con la albúmina.

Blefaroespasma/ Espasmo hemifacial:

La reducción del parpadeo después de la inyección de Botox® en el músculo orbicular del ojo puede traer consigo exposición de la córnea, defectos epiteliales persistentes y ulceración de la córnea, especialmente en pacientes con trastornos del nervio craneal VII. Se ha presentado un caso de perforación de la córnea en un ojo afáquico que hizo necesario un injerto de córnea debido a este efecto. Se deberá efectuar una evaluación cuidadosa de la sensación de la córnea en los ojos previamente operados y evitar la inyección en el área del parpado medial inferior para evitar ectropión, así como tratar eficazmente todo defecto epitelial. Puede que esto haga necesario el uso de gotas protectoras, ungüentos o lentes de contacto blandos terapéuticos o el cierre del ojo con un parche u otros medios. Debido a la actividad anticolinérgica de la toxina botulínica, se deberá tener precaución al tratar a pacientes con riesgo de glaucoma por cierre angular, incluyendo a pacientes con ángulos anatómicamente estrechos.

Estrabismo:

Botox® no es eficaz para el estrabismo paralítico crónico excepto para reducir la contractura del antagonista en conjunción con reparación quirúrgica. La eficacia de Botox® en desviaciones de más de 50 dioptrías de prisma, en el estrabismo restrictivo, en el síndrome de Duane con debilidad del recto lateral y en el estrabismo secundario causado por recesión quirúrgica excesiva previa del antagonista es dudosa. Puede que para aumentar la eficacia sea necesario realizar múltiples inyecciones a través del tiempo. Durante la administración de Botox® para el tratamiento del estrabismo se han presentado hemorragias retrobulbares suficientes para afectar la circulación retinal, como consecuencia de penetraciones de la aguja en la órbita. Se recomienda tener acceso a instrumentos apropiados para examinar y descomprimir la órbita. También se han presentado penetraciones del globo ocular por las agujas. Deberá disponerse de un oftalmoscopio para diagnosticar esta condición. Puede que la inducción de parálisis en uno o más músculos extraoculares produzca desorientación espacial, visión doble o señalización pasada (“past-pointing”). Cubrir el ojo afectado puede aliviar estos síntomas.

Distonía Cervical:

La disfagia es un evento adverso reportado comúnmente después del tratamiento de pacientes con distonía cervical, con todos los tipos de toxinas botulínicas. Se deberá informar a los pacientes con distonía cervical sobre la posibilidad de experimentar disfagia que puede ser leve, pero podría ser severa. Puede que la disfagia persista por dos a tres semanas después de la inyección, pero se ha reportado una duración de hasta 5 meses después de la inyección. Como consecuencia de la disfagia existe el potencial de que se presente aspiración, disnea y, ocasionalmente, la

necesidad de alimentación con tubo. En casos raros se ha reportado disfagia seguida de neumonía por aspiración y muerte.

Las inyecciones en el elevador de la escapula pueden asociarse con un aumento del riesgo de infección de las vías respiratorias superiores y disfagia. La disfagia ha contribuido a una disminución de la ingesta de alimento y agua que ha traído consigo pérdida de peso y deshidratación. Puede que los pacientes con disfagia subclínica presenten un mayor riesgo de experimentar disfagia más severa después de una inyección de Botox®.

Limitar la dosis inyectada en ambos músculos esternocleidomastoideos a menos de 100 U puede reducir la incidencia de disfagia.⁸³ Se ha reportado que los pacientes con menor masa muscular en el cuello o los pacientes que reciben inyecciones bilaterales en los esternocleidomastoideos presentan mayor riesgo de disfagia. La disfagia es atribuible a la difusión localizada de la toxina a la musculatura esofágica. Se deberá aconsejar a los pacientes o cuidadores que busquen atención médica inmediata de surgir trastornos de la deglución, del habla o de tipo respiratorio.

Espasticidad focal asociada con parálisis cerebral pediátrica y espasticidad focal de las extremidades superiores e inferiores asociada con accidente cerebrovascular en adultos:

Botox® es un tratamiento para espasticidad focal que solo ha sido estudiado en asociación con regímenes de atención estándar usuales y no tiene por propósito reemplazar dichas opciones de tratamiento. No es probable que Botox® sea eficaz para mejorar el rango de movimiento en una articulación afectada por una contractura fija.

No se debe usar Botox® para el tratamiento de la espasticidad focal de las extremidades inferiores en pacientes adultos que han sufrido un accidente cerebrovascular si no se espera que la reducción en el tono muscular produzca una función mejorada (por ejemplo, mejora en la marcha), o mejoría de los síntomas (por ejemplo, reducción del dolor) o facilite los cuidados que se le prestan al paciente.

Se debe proceder con cautela cuando se tratan pacientes con espasticidad secundaria a un accidente cerebrovascular los cuales pueden correr un mayor riesgo de sufrir caídas. Se debe proceder con cautela cuando se usa Botox® para el tratamiento de la espasticidad focal en las extremidades inferiores en pacientes geriátricos que han sufrido un accidente cerebrovascular con comorbilidades significativas y solo se debe iniciar el

tratamiento si se considera que los beneficios superan los potenciales riesgos.

Ha habido reportes espontáneos raros de muerte, en ocasiones asociada con neumonía por aspiración, en niños con parálisis cerebral severa después del tratamiento con toxina botulínica. Se deberá tener precaución al tratar a pacientes pediátricos que presentan debilidad neurológica significativa, disfagia o un historial reciente de neumonía por aspiración o enfermedad pulmonar.

Disfonía espasmódica:

En general, el tratamiento de la disfonía espasmódica con Botox® deberá ser evitado en pacientes que habrán de someterse a una cirugía electiva que requerirá anestesia general, ya que Botox® relaja las cuerdas vocales, lo cual potencialmente incrementa el riesgo de aspiración perioperatoria, etc. Se recomienda que este procedimiento sea llevado a cabo por médicos apropiadamente capacitados y en instalaciones preparadas para manejar el estridor reflejo que se llegara a presentar asociado con el procedimiento.

Hiperhidrosis:

Hiperhidrosis primaria de las axilas: Los pacientes deberán ser evaluados para detectar potenciales causas de hiperhidrosis secundaria (p. ej., hipertiroidismo o feocromocitoma) a fin de evitar el tratamiento sintomático de la hiperhidrosis sin diagnóstico y/o tratamiento de la enfermedad subyacente.

Hiperactividad del músculo detrusor de la vejiga:

Disfunción de la vejiga

Se debe tener las precauciones médicas adecuadas al realizar la cistoscopia. En pacientes que no están cateterizados, el volumen de orina residual después de evacuar debe evaluarse 2 semanas después del tratamiento y periódicamente como es medicamento apropiado hasta 12 semanas.

A los pacientes se les debe instruir para que contacten su médico en caso de experimentar dificultades al evacuar ya que puede ser necesaria la cateterización. Debido al riesgo de retención urinaria, solamente deben ser considerados para el tratamiento los pacientes que estén dispuestos o sean aptos para iniciar cateterización post-tratamiento, en caso que se requiera.

Hiperactividad Neurogénica del Detrusor

En estos pacientes, se puede presentar disreflexia autonómica asociado con el procedimiento, la cual podría hacer necesaria una terapia médica pronta.

Líneas Faciales Hiperfuncionales:

Arrugas en la parte superior del rostro – frente, canto lateral y glabellares: La reducción del parpadeo causada por la inyección de Botox® en el músculo orbicular del ojo puede ocasionar exposición de la córnea, defectos epiteliales persistentes y ulceración de la córnea, especialmente en pacientes con trastornos del nervio craneal VII. Se deberá tener precaución al utilizar tratamiento con Botox® en pacientes con inflamación en el sitio de inyección, asimetría facial pronunciada, ptosis, dermatocalasis excesiva, cicatrices dérmicas profundas o piel sebácea gruesa, o imposibilidad de disminuir sustancialmente las líneas glabellares extendiéndolas físicamente.

Alternativo en la Profilaxis del Dolor de Cabeza en Migraña Crónica:

Consulte las Advertencias y Precauciones precedentes, las cuales incluyen información específica para las inyecciones en cabeza y cuello, ya que los sitios de inyección son similares

Reacciones adversas:

General

En general, las reacciones adversas se presentan dentro de los primeros días posteriores a la inyección y, si bien suelen ser transitorias, pueden llegar a durar varios meses (o más tiempo en casos raros).

La debilidad muscular local representa la acción farmacológica esperada de la toxina botulínica en el tejido muscular. Sin embargo, se ha reportado debilidad de los músculos adyacentes y/o de músculos distantes del sitio de inyección.

Tal como cabe esperar para cualquier procedimiento de inyección, ha habido reportes de dolor localizado, inflamación, parestesia, hipoestesia, sensibilidad, hinchazón/edema, eritema, infección localizada, sangrado y/o formación de hematomas en asociación con la inyección. El dolor y/o la ansiedad relacionados con la aguja han traído consigo respuestas vasovagales que han incluido hipotensión sintomática transitoria y síncope.

Experiencia de estudios clínicos

Reacciones adversas – frecuencia por indicación:

A continuación, se presenta la frecuencia de reacciones adversas documentada durante los estudios clínicos para cada indicación. La frecuencia es definida de la siguiente manera: muy comunes ($\geq 1/10$), comunes ($\geq 1/100$, $< 1/10$), poco comunes ($\geq 1/1,000$, $< 1/100$) raros ($\geq 1/10,000$, $< 1/1,000$) y muy raros ($< 1/10,000$).

Blefaroespasma / espasmo hemifacial:

Los datos de seguridad fueron recopilados a partir de estudios clínicos controlados y de estudios abiertos que incluyeron a 1732 pacientes tratados con BOTOX®. Se reportaron las siguientes reacciones adversas: 6,93 Trastornos del sistema nervioso: Poco comunes: Mareos, parálisis facial; Trastornos oculares; Muy común: Ptosis del párpado; Comunes: Queratitis punteada, lagofthalmos, ojo seco, fotofobia, irritación ocular, aumento del lagrimeo; Poco comunes: Queratitis, ectropión, diplopía, entropión, visión borrosa; Raros: Edema de los párpados; Muy raros: Queratitis ulcerativa, defecto epitelial corneal, perforación corneal. Trastornos de la piel y de los tejidos subcutáneos; Común: Equimosis; Poco común: Sarpullido.

Trastornos generales y condiciones en el sitio de administración: Poco común: Fatiga.

Estrabismo:

En los datos de seguridad recopilados a partir de estudios clínicos controlados, los cuales incluyeron a aproximadamente 2058 pacientes tratados con Botox®, se reportaron las siguientes reacciones adversas: Trastornos oculares: Muy comunes: Ptosis del párpado, trastorno del movimiento ocular; Poco comunes: Hemorragias retrobulbares oculares, penetración en el ojo, pupila de Holmes-Adie ; Raros: Hemorragia vítrea.

Distonía:

Los datos de seguridad fueron recopilados a partir de un estudio doble ciego controlado con placebo que incluyó a 231 pacientes tratados con Botox®. Se reportaron las siguientes reacciones adversas: Infecciones e infestaciones: Comunes: Rinitis, infección del tracto respiratorio superior. Trastornos del sistema nervioso: Comunes: Mareos, hipertonia, hipoestesia, somnolencia, cefalea. Trastornos oculares; Poco comunes: Diplopía, ptosis del párpado. Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos: Poco comunes: Disnea. Trastornos gastrointestinales: Muy común: Disfagia; Comunes: Boca seca, náuseas. Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo: Muy común: Debilidad muscular; Común: Rigidez musculoesquelética. Trastornos generales y condiciones en el sitio de administración: Muy común: Dolor; Comunes: Astenia, malestar, síndrome similar a resfriado; Poco común: Pirexia

Espasticidad de las extremidades superiores asociada a Parálisis Cerebral Pediátrica: Se reportaron las siguientes reacciones adversas en 74 niños tratados para espasticidad de las extremidades superiores: Infecciones e infestaciones: Comunes: Influenza, neumonía. Trastornos del sistema

nervioso: Comunes: Torpeza, hipoquinesia. Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo: Comunes: Debilidad muscular, espasmos musculares, dedo en gatillo. Trastornos renales y urinarios: Común: Poliuria. Trastornos gastrointestinales: Comunes: Vómito. Lesión, envenenamiento y complicaciones de procedimientos: Comunes: Dislocación de articulación, caída, contusión. Trastornos generales y condiciones en el sitio de administración: Muy común: Molestia en el sitio de inyección; Comunes: Formación de hematomas en el sitio de inyección, dolor en el sitio de inyección

Espasticidad de las extremidades inferiores asociada a Parálisis Cerebral Pediátrica: Se reportaron las siguientes reacciones adversas en los datos de seguridad recopilados a partir de dos estudios doble ciego, aleatorizados y controlados con placebo y de un estudio de extensión abierto, los cuales incluyeron a aproximadamente 304 pacientes tratados con Botox®: Infecciones e infestaciones: Muy comunes: Infección viral, infección del oído.

Trastornos del sistema nervioso: Comunes: Somnolencia, alteración de la marcha, parestesia. Trastornos de la piel y de los tejidos subcutáneos: Común: Sarpullido. Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo: Comunes: Mialgia, debilidad muscular, dolor en extremidad. Trastornos renales y urinarios: Común: Incontinencia urinaria. Lesión, envenenamiento y complicaciones de procedimientos: Comunes: Caída. Trastornos generales y condiciones en el sitio de administración: Comunes: Malestar, dolor en el sitio de inyección, astenia

Espasticidad focal de las extremidades superiores asociada con accidente cerebrovascular en adultos: Se reportaron las siguientes reacciones adversas en los datos de seguridad recopilados a partir de estudios doble ciego y abiertos que incluyeron a 339 pacientes tratados con Botox®: Trastornos del sistema nervioso: Común: Hipertonía; Poco comunes: Hipoestesia, cefalea, parestesia. Trastornos vasculares: Poco comunes: Hipotensión ortostática. Trastornos gastrointestinales: Poco comunes: Náuseas. Trastornos de la piel y de los tejidos subcutáneos: Comunes: Equimosis; Poco comunes: Dermatitis, prurito, sarpullido. Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo: Comunes: Dolor en extremidad, debilidad muscular; Poco comunes: Artralgia, bursitis. Trastornos generales y condiciones en el sitio de administración: Comunes: Dolor en el sitio de inyección, pirexia, enfermedad similar a influenza; Poco comunes: Astenia, dolor, hipersensibilidad en el sitio de inyección, malestar.

Espasticidad focal de las extremidades inferiores asociada con accidente cerebrovascular en adultos: Las siguientes reacciones adversas, se reportaron con mayor frecuencia ($\geq 1\%$) en los pacientes tratados con Botox® y con mayor frecuencia que por pacientes tratados con placebo en ensayos clínicos doble ciego controlados por placebo para el tratamiento de la espasticidad de las extremidades inferiores en adultos.

Trastornos generales y condiciones en el sitio de administración: Común: Edema periférico.

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo: Comunes: Artralgia, rigidez musculoesquelética.

Trastornos de la piel y de los tejidos subcutáneos: Común: Sarpullido.

No se observó cambio en el perfil de seguridad general con la administración de dosis repetidas.

Disfonía espasmódica: Se reportaron las siguientes reacciones adversas en los datos de seguridad recopilados a partir de los estudios clínicos con Botox®: **Trastornos del sistema nervioso:** Muy común: Disfonía. **Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos:** Comunes: Aspiración, estridor; Poco comunes: Tos. **Trastornos gastrointestinales:** Muy común: Disfagia; Poco común: Náuseas. **Trastornos generales y condiciones en el sitio de administración:** Común: Dolor; Poco común: Enfermedad similar a influenza.

Hiperhidrosis: Hiperhidrosis axilar primaria: Se reportaron las siguientes reacciones adversas en los datos de seguridad recopilados a partir de estudios doble ciego y abiertos, los cuales incluyeron a 397 pacientes tratados con Botox®: **Trastornos del sistema nervioso:** Comunes: Cefalea, parestesia.

Trastornos vasculares: Común: Sofocos. **Trastornos gastrointestinales:** Común: Náuseas. **Trastornos de la piel y de los tejidos subcutáneos:** Comunes: Hiperhidrosis, olor anormal de la piel, prurito, nódulo subcutáneo, alopecia. **Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo:** Común: Dolor en extremidad. **Trastornos generales y condiciones en el sitio de administración:** Muy común: Dolor en el sitio de inyección; Comunes: Dolor, edema en el sitio de inyección, hemorragia en el sitio de inyección, hipersensibilidad en el sitio de inyección, irritación en el sitio de inyección, astenia. **Nota:** Se reportó un incremento de la sudoración no axilar en 4.5% de los pacientes, dentro del mes posterior a la inyección sin que se observara un patrón en lo que se refiere a los sitios anatómicos afectados.

Se observó una resolución en aproximadamente 30% de los pacientes dentro de un periodo de cuatro meses.

En un estudio abierto de Botox® (50 U por axila) en pacientes adolescentes de 12 a 17 años de edad (n = 144), los eventos adversos más comunes (reportados en >3% de los pacientes) incluyeron amigdalitis (3.5%), nasofaringitis (4.9%) e infección del tracto respiratorio superior (21.5%). Las reacciones adversas de dolor en el sitio de inyección en hiperhidrosis fueron reportadas en dos pacientes cada uno. El perfil de seguridad de Botox® para el tratamiento de la hiperhidrosis en adolescentes fue similar al observado en la población adulta.

Hiperactividad del músculo detrusor de la vejiga:

Vejiga Hiperactiva:

Las siguientes tasas fueron reportadas de los ensayos clínicos pivotaes doble-ciego, placebo-controlados, fase 3, durante el ciclo de tratamiento completo con BOTOX® 100 U:

Infecciones e infestaciones: Muy comunes: Infección del tracto urinario. Comunes: Bacteriuria. Trastornos renales y urinarios Muy comunes: Disuria. Comunes: Retención urinaria, polaquiuria. Investigaciones: Comunes: volumen de orina residual*

*PVR elevado no requiere cateterización

Las reacciones adversas relacionadas al procedimiento que se presentaron con una frecuencia común fueron disuria y hematuria.

La cateterización fue iniciada en el 6.5% después del tratamiento con Botox® 100 Unidades en comparación con 0.4% en el grupo placebo.

No se observaron cambios en el perfil general de seguridad con dosis repetidas.

Hiperactividad Neurogénica del Detrusor:

Se reportaron las siguientes tasas con Botox® (200 U) durante el ciclo de tratamiento completo (duración media de la exposición: 44 semanas) de los estudios clínicos doble ciego, placebo controlados: Infecciones e infestaciones: Muy común: Infección del tracto urinario. Trastornos psiquiátricos: Común: Insomnio. Trastornos gastrointestinales: Común: Estreñimiento. Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo: Comunes: Debilidad muscular, espasmo muscular. Trastornos renales y urinarios: Muy común: Retención urinaria; Comunes: Hematuria*, disuria*, divertículo de la vejiga. Trastornos generales y condiciones en el sitio de administración: Comunes: Fatiga, alteración de la marcha. Lesión, envenenamiento y complicaciones de procedimientos: Comunes: Disreflexia autonómica*, caída.*

*Reacciones adversas relacionadas con los procedimientos

No se observó un cambio del perfil de seguridad general con la administración de dosis repetidas.

No se observó una diferencia de la tasa anual de exacerbaciones de MS (número de eventos de exacerbación de MS por año-paciente) (Botox® = 0.23, placebo = 0.20) en los pacientes con MS enrolados en los estudios esenciales.

De los pacientes sin cateterización en la línea basal antes del tratamiento, se inició cateterización en 38.9% después del tratamiento con Botox® (200 U) en comparación con 17.3% con el placebo.

Alternativo en la Profilaxis del Dolor de Cabeza en Migraña Crónica

Los datos de seguridad fueron recopilados a partir de dos estudios doble ciego controlados con placebo que incluyeron a 687 pacientes tratados con BOTOX®. Se reportaron las siguientes reacciones adversas: Trastornos del sistema nervioso: Comunes: Cefalea, migraña, paresia facial. Trastornos oculares: Comunes: Ptosis del párpado. Trastornos gastrointestinales: Poco comunes: Disfagia. Trastornos generales y condiciones en el sitio de administración: Comunes: Dolor en el sitio de inyección. Trastornos de la piel y de los tejidos subcutáneos: Comunes: Prurito, salpullido; Poco comunes: Dolor de la piel. Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo: Comunes: Dolor del cuello, rigidez musculoesquelética, debilidad muscular, mialgia, dolor musculoesquelético, espasmos musculares, tirantez muscular; Poco comunes: Dolor en la mandíbula.

Se reportó migraña (incluyendo empeoramiento de migraña) en 3.8% de los pacientes tratados con Botox® y 2.6% de quienes recibieron un placebo, típicamente dentro del primer mes posterior al tratamiento. Estas reacciones no volvieron a presentarse en forma constante con los ciclos de tratamiento subsecuentes y la incidencia general disminuyó con las repeticiones del tratamiento. La tasa de discontinuaciones debidas a eventos adversos en estos estudios de Fase 3 fue de 3.8% con Botox® vs. 1.2% con placebo.

Líneas faciales Hiperfuncionales:

Líneas glabellares: Se reportaron los siguientes eventos adversos en los datos de seguridad recopilados a partir de dos estudios doble ciego, multicéntricos y controlados con placebo que incluyeron a 405 pacientes tratados con Botox®: Trastornos del sistema nervioso: Comunes: Cefalea, parestesia. Trastornos oculares: Común: Ptosis del párpado. Trastornos gastrointestinales: Común: Náuseas. Trastornos de la piel y de los tejidos subcutáneos: Comunes: Eritema, tirantez de la piel. Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo: Común: Debilidad muscular.

Trastornos generales y condiciones en el sitio de administración: Comunes: Dolor facial, edema en el sitio de inyección, equimosis, dolor en el sitio de inyección, irritación en el sitio de inyección.

Frente: Se reportaron las siguientes reacciones adversas en los datos de seguridad recopilados a partir de los estudios clínicos en pacientes tratados con Botox®: Trastornos del sistema nervioso: Muy común: Cefalea. Trastornos oculares: Muy común: Edema de los párpados. Trastornos generales y condiciones en el sitio de administración: Muy comunes: Formación de hematomas en el sitio de inyección, prurito en el sitio de aplicación, dolor facial

Canto lateral: Se reportaron las siguientes reacciones adversas en los datos de seguridad recopilados a partir de los estudios clínicos en pacientes tratados con Botox®: Trastornos del sistema nervioso: Comunes: Cefalea: Trastornos oculares: Comunes: Ptosis del párpado, edema del párpado; Raros: Diplopía. Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo: Raros: Debilidad muscular. Trastornos generales y condiciones en el sitio de administración: Muy común: Formación de hematomas en el sitio de inyección; Comunes: Dolor facial

No se reportaron eventos adversos con la administración simultánea de 44U para el tratamiento de las líneas de patas de gallo y líneas glabellares.

Experiencia post-marketing

Después del tratamiento con Botox®, ha habido raros reportes espontáneos de muerte, algunos asociados con disfagia, neumonía, y/o otras debilidades significativas. Reacciones graves y/o inmediatas de hipersensibilidad como, anafilaxis y enfermedad del suero, han sido reportadas en raras ocasiones, como también lo han sido otras manifestaciones de hipersensibilidad incluyendo urticaria, edema de tejidos blandos y disnea. Algunas de estas reacciones han sido reportadas después del uso de Botox® ya sea por si solo o en conjunción con otros productos asociados con reacciones similares. Se reportó un caso fatal de anafilaxis en el cual el paciente murió después de que se le inyectara Botox® diluido inapropiadamente en 5 mL de lidocaína al 1%. El papel causal de Botox®, de la lidocaína o de ambos no ha sido determinado.

Ha habido reportes raros de eventos adversos relacionados con el sistema cardiovascular (incluyendo arritmia e infarto del miocardio, algunos de ellos con desenlace fatal) después del tratamiento con Botox®. Algunos de los

pacientes en cuestión presentaban factores de riesgo incluyendo enfermedad cardiovascular.

También se han reportado crisis convulsivas de nueva aparición o recurrentes después del tratamiento con Botox®, típicamente en pacientes con predisposición para sufrir estos eventos.

Se ha reportado glaucoma por cierre angular en muy raras ocasiones después del tratamiento con Botox® para blefaroespasmos.

Se ha reportado lagofthalmos después de la inyección con Botox® en las líneas glabellares o en las patas de gallo.

La siguiente lista incluye reacciones medicamentosas adversas u otros eventos adversos medicamento relevantes que han sido reportados desde que el fármaco fue comercializado: denervación/atrofia muscular, depresión respiratoria y/o insuficiencia respiratoria, disnea y neumonía por aspiración, disartria, boca seca, estrabismo, neuropatía periférica, dolor abdominal, diarrea, náuseas, vómito, pirexia, anorexia, visión borrosa, alteración visual, hipoacusia, tinnitus, vértigo, parálisis facial, paresia facial, plexopatía braquial, radiculopatía, síncope, hipoestesia, malestar, mialgia, miastenia grave, parestesia, sarpullido, eritema multiforme, prurito, dermatitis psoriasiforme, hiperhidrosis y alopecia incluyendo madarosis, ojo seco y espasmos/contracciones musculares involuntarias localizadas

Vía de administración: Botox® está indicado para uso intramuscular, intradérmico o intradetrusor de acuerdo al uso indicado

Dosificación y Grupo etario:

General

Botox® debe ser administrado solo por médicos con la calificación apropiada y con experiencia en el tratamiento y en el uso del equipo necesario.

Los niveles de dosis óptimos y el número de sitios de inyección por músculo no han sido establecidos para todas las indicaciones. La dosis exacta y el número de sitios de inyección deberán ser determinados de acuerdo con las necesidades del paciente con base en el tamaño, el número y la ubicación de los músculos involucrados, en la severidad de la enfermedad, en la presencia de debilidad muscular local, en la respuesta al tratamiento previo y en la condición médica del paciente.

Como con cualquier tratamiento con medicamento, la administración inicial en un paciente sin experiencia previa al tratamiento deberá comenzar con la dosis más baja recomendada. Si fuese necesario, dicha dosis puede ser incrementada gradualmente en tratamientos subsecuentes hasta alcanzar la dosis máxima generalmente estudiada o indicada.

En general, BOTOX® no deberá ser inyectado con una frecuencia mayor a un tratamiento cada tres meses. Se deben seguir las indicaciones específicas con respecto a la dosis y a la administración. Si bien no hay datos disponibles derivados de estudios clínicos controlados acerca del tratamiento concurrente de múltiples indicaciones, en general, como consideración práctica al tratar a pacientes adultos (incluyendo el tratamiento para múltiples indicaciones), la dosis acumulativa máxima no deberá exceder 400 U en un intervalo de 3 meses. En el tratamiento de paciente pediátricos, la dosis acumulativa máxima en un intervalo de 3 meses, generalmente no deberá exceder 8 U/kg de peso corporal o 300 U, eligiendo el menor de los dos valores. Los resultados clínicos (incluyendo los riesgos) para dosis más elevadas en los diferentes grupos de edad no han sido establecidos completamente.

El termino “Unidad” (U) en el cual se basa la dosis es una medición específica de la actividad de la toxina que es propia de la formulación de toxina botulínica tipo A de Allergan. Por lo tanto, las U utilizadas para describir la actividad de BOTOX® son diferentes de las utilizadas para describir la actividad de otras preparaciones de toxina botulínica y las U representativas de la actividad de BOTOX®, no son intercambiables con las U de otros productos.

Las dosis para los pacientes mayores de 65 años son las mismas que para los adultos más jóvenes. La administración inicial deberá comenzar con la dosis más baja recomendada para la indicación específica.

La seguridad y eficacia de BOTOX® no ha sido establecida en niños menores de 2 años, para la indicación de espasticidad de las extremidades superiores e inferiores asociada con parálisis cerebral, en niños menores de 12 años para las indicaciones de blefaroespasmio, espasmo hemifacial, estrabismo, disfonía espasmódica o hiperhidrosis, en pacientes menores de 16 años para la indicación de distonía cervical ni en pacientes menores de 18 años para las indicaciones de espasticidad de las extremidades superiores e inferiores asociada con accidente cerebrovascular, cefaleas en migraña crónica, vejiga hiperactiva, hiperactividad neurogénica del detrusor o arrugas en la parte superior del rostro.

Blefaroespasmos:

La dosis recomendada inicial es de 1.25 a 2.5 U (volumen de 0.05 mL a 0.1 mL en cada sitio) inyectadas en el orbicular medial y lateral del párpado superior y en el orbicular lateral del párpado inferior.

Puede que el evitar la inyección cerca del elevador palpebral superior reduzca la incidencia de ptosis del párpado. Puede que el evitar la inyección en el párpado inferior medial (reduciendo así la difusión al oblicuo inferior) reduzca la incidencia de diplopía. Puede presentarse con frecuencia equimosis en los tejidos blandos de los párpados. Ello puede ser minimizado aplicando presión ligera al sitio de inyección inmediatamente después de la administración.

La dosis inicial no deberá exceder 25 U por ojo. En las sesiones de tratamiento sucesivas, la dosis puede ser incrementada al doble en comparación con la dosis administrada previamente, si se considera que la respuesta al tratamiento inicial fue insuficiente (definida como un efecto que dura menos de dos meses). Sin embargo en la mayoría de las situaciones, parece haber un aumento mínimo del beneficio al inyectar más de 5 U por sitio.

En general, la dosis acumulativa de BOTOX® para el tratamiento del blefaroespasmos no deberá exceder 200 U en un periodo de 2 meses.

Espasmo Hemifacial:

Los pacientes con espasmo hemifacial o trastornos del nervio craneal VII deberán ser tratados como los pacientes con blefaroespasmos unilateral, inyectándose otros músculos faciales afectados (corrugador, cigomático mayor, orbicular de la boca) según sea necesario. En general, la dosis acumulativa de BOTOX® para el tratamiento de espasmo hemifacial no deberá exceder 200 U en un periodo de 2 meses.

Estrabismo:

BOTOX® debe ser inyectado, en los músculos extraoculares, siendo necesaria orientación electromiográfica. Para preparar el ojo para una inyección de BOTOX®, se recomienda la administración de varias gotas de un anestésico local y un descongestionante ocular varios minutos antes de la inyección.

Dosis iniciales: utilídense las dosis más bajas para el tratamiento de desviaciones leves y dosis más elevadas para desviaciones más pronunciadas.

1. Para músculos verticales y para estrabismo horizontal de menos de 20 dioptrías de prisma: 1.25 a 2.5 U (0.05 a 0.10 mL) en cualquier músculo individual dado.
2. Para estrabismo horizontal de 20 a 50 dioptrías de prisma: 2.5 a 5 U (0.10 a 0.20 mL) en cualquier músculo individual dado.
3. Para parálisis del nervio craneal VI que persiste durante un mes o más: 1.25 a 2.5 U (0.05 a 0.10 mL) en el recto medial.6,10-12

Las dosis iniciales de BOTOX® suelen inducir parálisis de los músculos inyectados una a dos semanas después de la inyección. La intensidad de la parálisis se incrementa durante la primera semana. La parálisis dura 2 a 6 semanas y se resuelve gradualmente a lo largo de un periodo similar. Las correcciones excesivas de más de 6 meses de duración han sido raras.

Aproximadamente la mitad de los pacientes tratados necesitará dosis adicionales debido a una respuesta clínica inadecuada del músculo después de la dosis inicial o debido a factores mecánicos tales como restricciones o desviaciones altas, o a la falta de fusión motora binocular para estabilizar la alineación. Se recomienda que los pacientes sean valorados 7-14 días después de cada inyección para evaluar el efecto de la dosis aplicada. Las dosis subsecuentes para los pacientes que experimenten parálisis completa del músculo objetivo deberán ser comparables a la dosis inicial. Las dosis subsecuentes para los pacientes que experimenten parálisis incompleta del músculo objetivo pueden ser incrementadas hasta dos veces, en comparación con la dosis administrada previamente. No se deberán administrar nuevas inyecciones hasta que los efectos de la dosis anterior hayan desaparecido, como lo evidencia el retorno de la función del músculo inyectado y de los músculos adyacentes.

La dosis máxima recomendada en forma de una inyección única para cualquier músculo individual determinado es de 25 U. El volumen recomendado de inyección de BOTOX® para el tratamiento del estrabismo es de 0.05 mL a 0.15 mL por músculo.

Distonía Cervical:

El tratamiento de la distonía cervical puede incluir, aunque sin limitarse a, la inyección de BOTOX® en el esternocleidomastoideo, el elevador de la escápula, los escalenos, el esplenio de la cabeza, el semiespinal, el largo y/o el trapecio o trapecios. En caso de haber cualquier dificultad para aislar los músculos individuales, las inyecciones deberán ser realizadas por un médico experimentado empleando asistencia electromiográfica.

En un estudio clínico controlado, las dosis variaron entre 95 y 360 U (con una media aproximada de 240 U). Como es el caso con cualquier tratamiento con un fármaco, la dosis inicial en un paciente sin experiencia previa al tratamiento deberá comenzar con la dosis más baja recomendada. No se deberán administrar más de 50 U en un sitio individual determinado. Puede que el limitar la dosis total inyectada en los músculos esternocleidomastoideos a 100 U o menos reduzca la incidencia de disfagia. El número óptimo de sitios de inyección depende del tamaño del músculo.

Por lo general, la mejoría clínica suele tener lugar dentro de las primeras dos semanas después de la inyección. El beneficio clínico máximo suele presentarse antes de que transcurran seis semanas después de la inyección. No se recomienda que los intervalos de tratamiento sean menores a dos meses. La duración del efecto benéfico reportada en estudios clínicos ha mostrado una variación sustancial (de 2 a 32 semanas) y típicamente ha sido de 12 a 16 semanas, aproximadamente. En general, la dosis acumulativa máxima para distonía cervical no deberá exceder 360 U en un intervalo de 3 meses.

Espasticidad focal asociada a Parálisis Cerebral Pediátrica

Antes de la inyección de Botox® deberá realizarse identificación de los objetivos del tratamiento y de los músculos específicos responsables del patrón limitante de espasticidad. Es necesario un examen clínico para evaluar a los músculos en un patrón de espasticidad focal y es posible que el uso de electromiografía, ultrasonido muscular o estimulación eléctrica aumente la precisión de las inyecciones de Botox®.

En pacientes pediátricos, la máxima dosis acumulativa en un intervalo de 3 meses por lo general no debe exceder 8.0 U/kg de peso corporal o 300 U, eligiendo el menor de los dos valores.

En estudios clínicos para el tratamiento de la espasticidad de las extremidades superiores, la dosis por músculo varió entre 0.5 y 2.0 U/kg de peso corporal en las extremidades superiores por sesión de tratamiento. La dosis total varió entre 3.0 y 8.0 U/kg de peso corporal y no excedió de 300 Unidades dividido entre los músculos seleccionados en cualquier sesión de tratamiento. En estudios clínicos para el tratamiento de la deformidad en pie equino, la dosis por músculo varió de 2.0 a 4.0 Unidades/kg de peso corporal en las extremidades inferiores por sesión de tratamiento. La dosis total fue de 4.0 U/kg de peso corporal o 200 Unidades (la que fuera menor) dividida entre uno o dos sitios en el músculo gastrocnemio medial y lateral de una o las dos piernas en cualquier sesión de tratamiento¹. Puede que, después de la inyección inicial en el músculo gastrocnemio, sea necesario considerar

incluir al tibial anterior o al tibial posterior para una mejoría adicional de la posición del pie al golpear el talón y al permanecer de pie.

La siguiente tabla busca suministrar lineamientos de dosificación para la inyección de Botox® en el tratamiento de la espasticidad focal en niños de 2 años y mayores.

Músculos de extremidad Superior	Dosis en unidades/kg/músculo	Número de inyecciones por Músculo
Biceps Braquial	0.5 - 2.0	2-4 sitios
Braquialis	0.5 - 2.0	1-2 sitios
Braquiorradial	0.5 - 2.0	1-2 sitios
Flexor ulnar del carpo	0.5 - 2.0	1-2 sitios
Flexor radial del carpo	0.5 - 2.0	1-2 sitios
Pronador Redondo	0.5 - 2.0	1-2 sitios
Pronador cuadrado	0.5 - 2.0	1-2 sitios
Flexor profundo de los dedos	0.5 - 2.0	1 sitio
Flexor superficial de los dedos	0.5 - 2.0	1 sitio
Flexor largo del pulgar	0.5 - 2.0	1 sitio
Flexor corto del pulgar	0.5 - 2.0	1 sitio
Oponente del pulgar	0.5 - 2.0	1 sitio
Aductor del pulgar	0.5 - 2.0	1 sitio

Músculos de extremidad inferior	Dosis en unidades/kg/músculo	Número de inyecciones por Músculo
Aductores de la cadera (aductor largo, aductor corto, aductor magno, isquiotibiales mediales)	4.0	2 sitios
Gastrocnemio Medial	2.0	1-2 sitios
Lateral	2.0	1-2 sitios

Por lo general, la mejoría clínica se presenta dentro de las dos primeras semanas después de la inyección. Se deberán administrar nuevas dosis cuando el efecto clínico de una inyección previa haya disminuido, pero típicamente la frecuencia de inyección no deberá exceder un tratamiento cada tres meses. El grado de espasticidad muscular en el momento de la reinyección puede llegar a hacer necesarias alteraciones de la dosis de Botox® y de los músculos a inyectar.

Espasticidad focal de las extremidades superiores asociada con accidente cerebrovascular en adultos:

En estudios clínicos controlados y abiertos se utilizaron las siguientes dosis para los músculos individuales (dosis máxima total de 400 U por sesión de tratamiento):

Músculo	Dosis Total; Número de Sitios
Biceps braquial	100 – 200 U; 1 a 4 sitios
Flexor profundo de los dedos	15 – 50 U; 1-2 sitios
Flexor superficial de los dedos	15 – 50 U; 1-2 sitios
Flexor radial del carpo	15 – 60 U; 1-2 sitios
Flexor ulnar del carpo	10 – 50 U; 1-2 sitios
Aductor del pulgar	20 U; 1-2 sitios
Flexor largo del pulgar	20 U; 1-2 sitios

En estudios clínicos controlados, abiertos y en estudios no controlados se administraron dosis que usualmente variaron entre 200 y 240 U en los músculos flexores y de la muñeca (las cuales fueron divididas entre los músculos seleccionados) en una sesión de tratamiento dada.

En estudios clínicos controlados, la mejoría del tono muscular se presentó dentro de las primeras dos semanas, observándose por lo general el efecto pico dentro de un periodo de 4 a 6 semanas. En un estudio de continuación abierto no controlado, la mayoría de los pacientes recibió una nueva inyección después de un intervalo de 12 a 16 semanas, cuando el efecto sobre el tono muscular había disminuido. Los pacientes en cuestión recibieron hasta cuatro inyecciones (con una dosis acumulativa máxima de 960 U) a lo largo de 54 semanas. Si el médico tratante lo considera apropiado, es posible administrar nuevas dosis cuando el efecto de una inyección previa haya disminuido. Por lo general, las nuevas inyecciones no deberán ser administradas antes de 12 semanas. El grado y el patrón de espasticidad muscular en el momento de la reinyección pueden llegar a hacer necesarias alteraciones de la dosis de Botox® y de los músculos a inyectar. Se deberá utilizar la dosis eficaz más baja.

Espasticidad Focal de las extremidades inferiores asociada con accidente cerebrovascular en adultos:

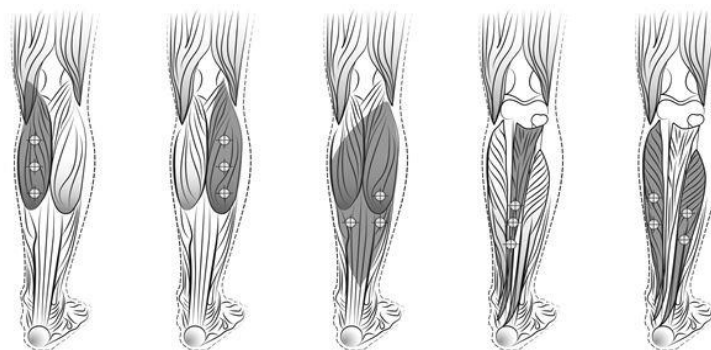
La dosis recomendada para el tratamiento de la espasticidad de las extremidades inferiores que involucra el tobillo y dedos del pie en adultos es de 300 U – 400 U, distribuidas en 5 músculos. Si el médico tratante lo considera apropiado, se puede repetir el tratamiento con Botox® cuando el

efecto de una inyección previa haya disminuido, pero no antes de que hayan transcurrido 12 semanas desde la administración de la inyección anterior.

Tabla: Dosificación de Botox® por músculo para espasticidad de las extremidades inferiores en adultos.

Músculo	Dosis recomendada Dosis total; Número de Sitios
Gastrocnemio Cabeza medial Cabeza lateral	75 Unidades; 3 sitios 75 Unidades; 3 sitios
Soleo	75 Unidades; 3 sitios
Tibial Posterior	75 Unidades; 3 sitios
Flexor hallucis longus	50 Unidades; 2 sitios
Flexor digitorum longus	50 Unidades; 2 sitios

Figura: Sitios de inyección para espasticidad de las extremidades inferiores en adultos



Disfonía Espasmódica:

A menos que la inyección sea realizada bajo visualización directa, se utiliza una aguja electromiográfica recubierta con Teflón y la inyección es realizada empleando orientación electromiográfica. Para la disfonía espasmódica aductora, la dosis inicial recomendada es de 1.0 a 2.5 U en un volumen de 0.1 mL inyectado en cada músculo tiroaritenideo. En los tratamientos subsecuentes, la dosis puede ser ajustada alterando la concentración de acuerdo a las características del paciente y de la respuesta a la terapia previa. Puede que en ocasiones un paciente necesite hasta 3 U por cuerda vocal. Sin embargo, con el paso de los años de tratamiento, muchos pacientes han reducido su dosis hasta una dosis tan baja como 0.2 U por músculo tiroaritenideo.

Para el tratamiento de la disfonía espasmódica abductora se suelen inyectar 2.0 a 5.0 U de BOTOX® unilateralmente en un músculo cricoaritenideo

posterior a través de un abordaje transcricicoideo, supracricicoideo o retrocricicoideo lateral.

La inyección suele ser administrada con el paciente en posición supina y con una almohada pequeña colocada bajo los hombros para mejorar la exposición laríngea. Para la disfonía espasmódica aductora se identifican los puntos de referencia de la superficie laríngea, incluyendo el cartílago tiroides y cricoides, y en particular el pequeño hueso de la membrana cricotiroidea. La identificación precisa de los puntos de referencia es una parte crítica de este procedimiento y puede llegar a resultar difícil en los individuos con cuello grueso.

También para el tratamiento de la disfonía espasmódica aductora, la aguja de registro EMG es avanzada en la línea media a través de la membrana cricotiroidea, dirigiendo la aguja en dirección rostral y con un ángulo aproximado de 30° en dirección lateral hacia el músculo tiroaritenoso designado. Para un procedimiento bilateral, la aguja es redirigida hacia el músculo contralateral correspondiente. Una vez dentro del músculo, la actividad electromiográfica de inserción es audible y la colocación puede ser confirmada pidiendo al paciente que articule una “e”. Una vez confirmada la colocación de la aguja se inyecta la dosis requerida de BOTOX® en un volumen de 0.1 mL (por lo general sin exceder 5 U).

En todos los casos de disfonía espasmódica abductora, se deberá realizar una endoscopia antes de cada tratamiento para evaluar la actividad dinámica de cada cuerda vocal y el tamaño de la vía aérea al nivel de la glotis. Típicamente se elige al músculo cricoaritenoso posterior (PCA) del lado más activo para la terapia. Se deberá utilizar un abordaje retrocricicoideo en el cual la aguja de inyección, la cual contiene entre 2 y 5 U de BOTOX® en un volumen de 0.1 mL, es dirigida hacia el PCA describiendo una curva al nivel del cartílago cricoides para posicionarla detrás de la laringe. La laringe puede ser rotada lateralmente en el lado apropiado para mejorar el acceso. Para confirmar la colocación de la aguja, el paciente inhala con fuerza para activar el PCA, lo cual produce un patrón de interferencia EMG característico. A continuación se efectúa la inyección de BOTOX®. Se recomienda realizar exclusivamente inyecciones unilaterales en cada sesión de tratamiento. La determinación del PCA que debe ser inyectado en una sesión de tratamiento dada es realizada a través de una revisión endoscópica previa. Las sesiones de tratamiento son llevadas a cabo exclusivamente cuando la cuerda no inyectada presenta suficiente movimiento para prevenir estridor en el caso de que la cuerda inyectada se vuelva inmóvil. Ocasionalmente, un paciente con disfonía espasmódica abductora presentará un aumento de la actividad del músculo cricotiroideo

—la cual también puede ser evaluada por EMG— y posiblemente se beneficiará de inyecciones suplementarias en dicho músculo.

Por lo general, el efecto pico es observado dentro de los 7 días posteriores a una inyección.

Hiperhidrosis:

Hiperhidrosis axilar primaria: La dosis inicial recomendada es de 50 U de BOTOX® es inyectada intradérmicamente utilizando una aguja calibre 30 en alícuotas de 0.1 a 0.2 mL distribuidas uniformemente en múltiples sitios (10-15) con una separación aproximada de 1-2 cm entre si dentro del área hiperhidrótica de cada axila. El área hiperhidrótica puede ser definida utilizando técnicas de tinción estándar, por ejemplo, la prueba de yodo-almidón de Minor. BOTOX® es reconstituido con solución salina al 0.9% libre de preservantes (100 U/4 mL).^{4,30-35} Cada dosis es inyectada a una profundidad aproximada de 2 mm y en un Angulo de 45 grados respecto a la superficie de la piel con el lado del bisel hacia arriba para minimizar la filtración y para asegurar que el líquido inyectado permanezca dentro de la dermis.

Por lo general, la mejoría clínica suele presentarse dentro de la primera semana posterior a la inyección. La duración media de la respuesta después de tratamientos repetidos (hasta 4 tratamientos en pacientes tratados con 50 U de BOTOX®) fue de 6-8 meses.

Es posible administrar una nueva inyección de BOTOX® cuando el efecto clínico de una inyección previa haya disminuido y el médico tratante lo considere necesario. Las inyecciones no deberán ser repetidas con una frecuencia que exceda un tratamiento cada dos meses.

Hiperactividad del Músculo Detrusor de la Vejiga:

Trastornos de la vejiga

Los pacientes no deberán presentar infección en el tracto urinario antes del tratamiento. Deberán administrarse antibióticos profilácticos 1-3 días antes del tratamiento, en el día del tratamiento, y 1-3 días después del tratamiento.

Generalmente se recomienda que los pacientes descontinúen el tratamiento anti-plaquetario al menos tres días antes del procedimiento de inyección. Los pacientes con terapia anti-coagulante deben ser controlados adecuadamente para disminuir el riesgo de sangrado.

Vejiga Hiperactiva:

Debe realizarse una instilación intravesical de anestésico local diluido con o sin sedación antes de la inyección, de conformidad con la práctica local. Si se realiza una instilación local de anestésico, la vejiga debe ser drenada e irrigada con solución salina estéril antes de la inyección.

La dosis recomendada es 100 Unidades de BOTOX®. La dilución recomendada es 100 Unidades/10 mL con solución salina no preservada 0.9%. Elimine cualquier sobrante de solución salina. BOTOX® reconstituido (100 Unidades/10 mL) es inyectado en el músculo detrusor por medio de un citoscopio flexible o rígido, evitando el trígono. La vejiga debe ser instilada con suficiente solución salina para lograr una adecuada visualización para las inyecciones, pero debe evitarse la sobredistensión.

La aguja de inyección deberá llenarse con aproximadamente 1 mL de BOTOX® reconstituido antes de iniciar las inyecciones (dependiendo de la longitud de la aguja) para remover el aire atrapado. La aguja deberá ser insertada aproximadamente 2 mm en el detrusor y se deberán realizar 20 inyecciones de 0.5 mL cada una (para un volumen total de 10 mL) con una separación aproximada de 1 cm entre sí (vea la figura). Para la inyección final, se deberá inyectar aproximadamente 1 mL de solución salina normal estéril para administrar la dosis completa. Después de la administración de las inyecciones, la solución salina utilizada para la visualización de la pared de la vejiga no deberá ser drenada para que los pacientes puedan demostrar su capacidad de evacuar antes de abandonar la clínica. El paciente deberá ser observado durante 30 minutos como mínimo después de las inyecciones y hasta que haya ocurrido una evacuación espontánea.

La mejoría clínica puede presentarse dentro de un periodo de 2 semanas. Los pacientes deberán ser considerados para una nueva administración cuando el efecto clínico de las inyecciones previas haya disminuido (la duración media, en estudios clínicos de Fase 3, fue de 166 días [~24 semanas]), pero no antes de 3 meses después de la administración anterior, en la vejiga.

La duración general media de la respuesta fue ~212 días (~30 semanas) basado en los pacientes que recibieron tratamientos únicamente con BOTOX® 100 Unidades de los estudios pivotaes a través del estudio de extensión abierto (N=438).

Hiperactividad Neurogénica del Detrusor:

Es posible utilizar una instilación intravesical de un anestésico local diluido con o sin sedación, o anestesia general antes de la inyección de conformidad con la práctica local. Si se lleva a cabo una instilación de un

anestésico local, la vejiga deberá ser drenada e irrigada con solución salina estéril antes de la inyección. La dosis recomendada es de 200 U de BOTOX®.

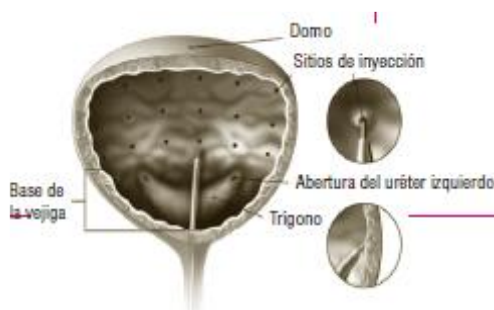
Botox® 100 U:

Reconstituya dos viales de 100 U de BOTOX® con 6 mL de solución salina al 0.9% libre de preservantes cada uno y mezcle suavemente el contenido de cada vial. Extraiga 4 mL de cada vial a dos jeringas de 10 mL. Extraiga los 2 mL restantes de cada vial a una tercera jeringa de 10 mL. Complete la reconstitución añadiendo 6 mL de solución salina al 0.9% libre de preservantes a cada una de las jeringas de 10 mL y mezcle con cuidado. Siguiendo el procedimiento anterior se obtendrán tres jeringas de 10 mL que contendrán 10 mL (~67 U) cada una, para un total de 200 U de BOTOX® reconstituido. Utilice el producto inmediatamente después de su reconstitución en la jeringa. Deseche toda solución salina no utilizada.

BOTOX® reconstituido (200 U/30 mL) es inyectado en el músculo detrusor por medio de un cistoscopio flexible o rígido evitando el trígono. La vejiga deberá ser instilada con suficiente solución salina para obtener una visualización adecuada para las inyecciones, pero se deberá evitar una distensión excesiva.

La aguja de inyección deberá ser llenada con aproximadamente 1 mL, antes del inicio de las inyecciones (dependiendo de la longitud de la aguja) para eliminar todo aire presente. La aguja deberá ser insertada aproximadamente 2 mm en el detrusor y se deberán realizar 30 inyecciones de 1 mL cada una (para un volumen total de 30 mL) con una separación aproximada de 1 cm entre sí (vea la figura). Para la inyección final, se deberá inyectar aproximadamente 1 mL de solución salina normal estéril para administrar la dosis completa. Después de la administración de las inyecciones, la solución salina utilizada para la visualización de la pared de la vejiga deberá ser drenada. El paciente deberá ser observado durante 30 minutos como mínimo después de las inyecciones.

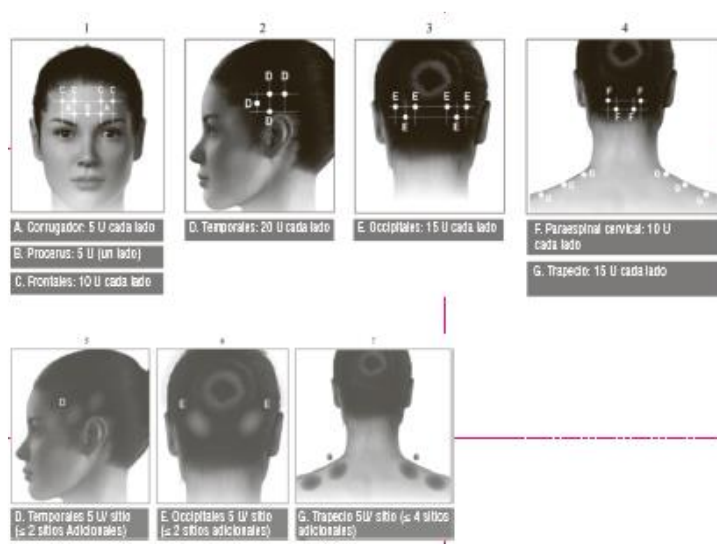
La mejoría clínica puede presentarse dentro de un periodo de 2 semanas. Los pacientes deberán ser considerados para una nueva administración cuando el efecto clínico de las inyecciones previas haya disminuido (la duración media, en estudios clínicos de Fase 3, fue de 256-295 días o 36-42 semanas para BOTOX® 200 U), pero no antes de 3 meses después de la administración anterior, en la vejiga. La duración general de la respuesta media fue de 253 días (~36 semanas) basado en los pacientes que recibieron tratamiento únicamente con BOTOX® 200 Unidades a partir de los estudios pivotaes, a través del estudio de extensión abierto (N=174).



Alternativo en la Profilaxis del Dolor de Cabeza en Migraña Crónica

La dilución recomendada es de 100 unidades/2 mL, con una concentración final de 5 unidades por 0.1 mL. La dosis recomendada para tratar la migraña crónica es de 155 a 195 unidades administradas intramuscularmente (IM) utilizando una aguja calibre 30 estéril de 0.5 pulgadas en inyecciones de 0.1 mL (5 unidades) por sitio. Las inyecciones deberán ser divididas entre 7 áreas específicas de los músculos de la cabeza/cuello según se especifica en la siguiente tabla. Puede ser necesario utilizar una aguja de 1 pulgada en la región del cuello en el caso de los pacientes con músculos del cuello gruesos. Con excepción del músculo procerus, el cual deberá ser inyectado en un sitio (línea media), todos los músculos deberán ser inyectados bilateralmente utilizando la dosis mínima por músculo señalada en la siguiente tabla, ubicándose la mitad del número de sitios de inyección en el lado derecho y la otra mitad en el lado izquierdo de la cabeza y el cuello. Se recomienda repetir el tratamiento cada 12 semanas. De haber una ubicación (o ubicaciones) del dolor predominante(s), es posible administrar inyecciones adicionales en uno o ambos lados en un máximo de 3 grupos de músculos específicos (occipital, temporal y trapecio) hasta alcanzar la dosis máxima por músculo indicada en la siguiente tabla.

Sitios recomendados de inyección para la migraña crónica:



Dosis de BOTOX® por Músculo para la Migraña Crónica

Área de la Cabeza/Cuello	Dosis Recomendada Número Total de Unidades (número de sitios de inyección IM ^a)
Corrugador^b	10 unidades (2 sitios)
Frontal^b	20 unidades (4 sitios)
Procer	5 unidades (1 sitio)
Occipital^b	30 unidades (6 sitios); máximo: 40 unidades (hasta 8 sitios)
Temporal^b	40 unidades (8 sitios); máximo: 50 unidades (hasta 10 sitios)
Grupo de músculos paraespinales cervicales^b	20 unidades (4 sitios)
Trapecio^b	30 unidades (6 sitios); máximo: 50 unidades (hasta 10 sitios)
Rango de Dosis Total:	155 unidades a 195 unidades

a Cada sitio de inyección IM = 0.1 mL = 5 unidades de BOTOX®

b Dosis distribuida bilateralmente en el caso de la dosis mínima

Líneas Faciales Hiperfuncionales:

Líneas glabellares: BOTOX® reconstituido (50 U/1.25 mL o 100 U/2.5 mL) es inyectado utilizando una aguja calibre 30 estéril. Se administra un volumen de 0.1 mL (4 U) en cada uno de los cinco sitios de inyección: dos inyecciones en cada músculo corrugador y una inyección en el músculo procerus para una dosis total de 20 U.

A fin de reducir la incidencia de ptosis, evítense las inyecciones cerca del músculo elevador palpebral superior, particularmente en los pacientes con

complejos depresores del entrecejo de mayor tamaño. Las inyecciones en la parte medial del corrugador y en la parte central de la ceja deberán ser aplicadas al menos 1 cm por encima del reborde óseo supraorbitario.

La mejoría de las líneas verticales entre las cejas (líneas glabellares) suele comenzar dentro de un periodo de 1 a 2 días, incrementándose en intensidad durante la primera semana posterior al tratamiento. La duración del efecto es de aproximadamente 3-4 meses en la mayoría de los pacientes. En algunos pacientes se ha reportado una duración del efecto de hasta 6 meses. La frecuencia de tratamiento no deberá exceder un tratamiento cada tres meses.

Líneas en la frente: Botox® reconstituido (50 U/1.25 mL ó 100 U/2.5 mL) es inyectado utilizando una aguja calibre 30 estéril. Por lo general se inyectan 2-6 U intramuscularmente en cada uno de los 4 sitios de inyección en el musculo frontal (cada 1-2 cm a lo largo de cualquiera de los lados de un pliegue profundo de la piel de la frente, 2-3 cm por encima de la ceja) para una dosis total de hasta 24 U.

Líneas Laterales del canthus (patas de gallo): Botox® reconstituido (50 U/1.25 mL ó 100 U/2.5 mL) es inyectado utilizando una aguja calibre 30 estéril. Por lo general se deben inyectar 2-6 U bilateralmente en cada uno de los sitios de inyección (1-3 sitios) a una profundidad de 2-3 mm lateralmente con respecto al reborde orbitario lateral, donde se observa la mayoría de las líneas de una sonrisa forzada.

Las inyecciones deben ser aplicadas al menos 1 cm fuera de la órbita ósea y no deben ser aplicadas en la parte medial de la línea vertical que atraviesa al canto lateral, ni tampoco cerca del margen inferior del cigoma.

Todas las indicaciones

En ausencia del efecto deseado después de la primera sesión de tratamiento (es decir, ausencia de mejoría clínica significativa con respecto a la línea basal antes de que transcurra un mes después de la inyección), se deberán tener en consideración las siguientes acciones:

- Verificación clínica del efecto de la toxina sobre el músculo (o músculos) inyectado(s), lo cual puede incluir un examen electromiográfico por parte de un especialista experimentado en electromiografía.
- Análisis de las potenciales causas de la falta de efecto, por ejemplo, selección inapropiada de los músculos a inyectar, dosis insuficiente, técnica

de inyección deficiente, contractura fija, debilidad relativa de los músculos antagonistas y/o formación de anticuerpos neutralizantes contra la toxina;

- Reevaluación de la idoneidad del tratamiento con toxina botulínica tipo A.

Para la segunda sesión de tratamiento, en ausencia de efectos no deseados después de la primera sesión de tratamiento, el médico deberá tener en consideración lo siguiente:

- Ajuste de la dosis tomando en cuenta el análisis de la falla del tratamiento previo;

- Uso de orientación EMG según sea apropiado;

- Mantenimiento de un intervalo de tres meses entre las dos sesiones de tratamiento.

En caso de falla en el tratamiento o una disminución del efecto después de un nuevo tratamiento, tomando en cuenta los ajustes de la dosis y los objetivos de las inyecciones, se deberán tener en consideración métodos de tratamiento alternativos.

Uso en embarazo y lactancia

Embarazo

No hay datos adecuados sobre el uso de toxina botulínica tipo A en mujeres embarazadas. Estudios en animales han mostrado toxicidad reproductiva. Se desconoce el riesgo potencial para los seres humanos. Botox® no deberá ser utilizado durante el embarazo a menos que los beneficios superen claramente a los riesgos potenciales. Si se determina que el uso de Botox® es necesario durante el embarazo o la paciente se embaraza durante el tratamiento con Botox®, se le deberá advertir acerca de los riesgos potenciales.

Lactancia

No hay información que indique si Botox® es o no eliminado en la leche materna. No se recomienda utilizar Botox® durante la lactancia.

Uso pediátrico

Ha habido reportes espontáneos raros de muerte, en ocasiones asociada con neumonía por aspiración, en niños con parálisis cerebral severa después del tratamiento con toxina botulínica. No se ha establecido una asociación causal con BOTOX® en estos casos. Ha habido reportes posteriores a la comercialización sumamente raros de posibles efectos

distantes del sitio de inyección en pacientes pediátricos con comorbilidades, predominantemente con parálisis cerebral, que han recibido >8 U/kg. Se deberá tener precaución extrema al tratar a pacientes pediátricos con debilidad neurológica significativa, disfagia o historial reciente de neumonía por aspiración o enfermedad pulmonar.

La seguridad y la eficacia de Botox® no han sido establecidas en niños menores de 2 años para la indicación de parálisis cerebral, en niños menores de 12 años para las indicaciones de blefaroespasmio, espasmo hemifacial, estrabismo, disfonía espasmódica o hiperhidrosis, 4 en pacientes menores de 16 años para la indicación de distonía cervical ni en pacientes menores de 18 años para las indicaciones de espasticidad de las extremidades²⁰² superiores e inferiores asociada con accidente cerebrovascular, cefaleas en migraña crónica, vejiga hiperactiva, hiperactividad neurogénica del detrusor o arrugas faciales del tercio superior.

Uso geriátrico

En general, los estudios clínicos de Botox® no identifican diferencias en la respuesta entre los pacientes ancianos y los más jóvenes. La selección de la dosis para un paciente de edad avanzada deberá ser cuidadosa, comenzando usualmente en el extremo inferior del rango de dosis.

Para información específica sobre la indicación, consultar la Sección 4 cuando aplique

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Norma farmacológica: 11.3.14.0.N10

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

3.2.3.2. ROTARIX SUSPENSIÓN ORAL

Expediente : 19991862
Radicado : 20181117429
Fecha : 13/06/2018
Interesado : GlaxoSmithKline S.A.

Composición: Cada dosis de suspensión oral contiene 10CCID50 de rotavirus humano atenuado (CEPA RIX4414) cantidad 10 x1.000.000 CCID50

Forma farmacéutica: Suspensión oral

Indicaciones: Rotarix está indicada para la inmunización activa de niños entre las 6 semanas y las 24 semanas de edad para la prevención de la gastroenteritis causada por Rotavirus. Se ha demostrado protección cruzada con el serotipo G1 y los serotipos no G1 (tales como G2, G3, G4 y G9).

Contraindicaciones: Rotarix no debe administrarse a sujetos con hipersensibilidad conocida después de la administración previa de la vacuna Rotarix o a cualquier componente de la vacuna.

Sujetos con antecedentes de invaginación intestinal.

Pacientes con malformaciones congénitas no corregidas del tracto gastrointestinal (como divertículo de Meckel) que pudieran predisponer a invaginación intestinal.

Sujetos con síndrome de Inmunodeficiencia Combinada Severa (SCID).

Precauciones y advertencias: Es una buena práctica clínica que la vacunación vaya precedida por una revisión de la historia clínica (especialmente en lo que respecta a la vacunación previa y a la posible ocurrencia de eventos adversos) así como de un examen clínico.

Al igual que con otras vacunas, la administración de Rotarix debe posponerse en los sujetos que padezcan una enfermedad febril aguda grave. Sin embargo, la presencia de una infección leve, como catarro, no deberá ocasionar el aplazamiento de la vacunación.

La administración de Rotarix debe posponerse en los sujetos que padezcan diarrea o vómito.

No se cuenta con datos sobre la seguridad y eficacia de Rotarix en lactantes con enfermedades gastrointestinales. La administración de Rotarix puede considerarse con precaución en estos lactantes cuando, en opinión del médico, la no administración de la vacuna represente un riesgo mayor.

El riesgo de invaginación intestinal se ha evaluado en un ensayo a gran escala sobre seguridad (incluyendo a 63,225 lactantes) realizado en Latinoamérica y Finlandia. No se observó ningún aumento del riesgo de invaginación intestinal en este ensayo clínico después de la administración de Rotarix al compararse con placebo.

Sin embargo, los estudios de seguridad de post-comercialización indican un incremento transitorio de la incidencia de invaginación intestinal después de la vacunación, principalmente en el transcurso de los 7 días posteriores a la primera

dosis y, en menor medida, luego de la segunda dosis. La incidencia global de invaginación intestinal sigue siendo rara. No se ha establecido si Rotarix afecta la incidencia global de invaginación intestinal.

Como medida de precaución, los profesionales de la salud deberán realizar el seguimiento de cualquier síntoma indicativo de invaginación intestinal (dolor abdominal severo, vómito persistente, heces con sangre, distensión abdominal y/o fiebre alta). Los padres/tutores, deberán ser aconsejados de que informen prontamente sobre la aparición de tales síntomas.

Para los sujetos con predisposición a la invaginación intestinal, consulte la sección “Contraindicaciones”.

La administración de Rotarix a lactantes inmunosuprimidos, incluidos los lactantes que estén recibiendo una terapia inmunosupresora, deberá basarse en una consideración cuidadosa de los beneficios y riesgos potenciales.

La excreción del virus de la vacuna en las heces se sabe que ocurre después de la vacunación y dura 10 días en promedio con una excreción máxima alrededor del 7º día. En ensayos clínicos se han observado casos de transmisión del virus de la vacuna excretada a contactos seronegativos de los vacunados sin ocasionarles ningún síntoma clínico. Rotarix deberá administrarse con precaución a individuos con contactos cercanos inmunocomprometidos, tales como individuos con neoplasias, o que estén de otro modo inmunosuprimidos o recibiendo una terapia inmunosupresora. Deberá aconsejarse a contactos de vacunados de forma reciente que mantengan una higiene cuidadosa (incluyendo lavarse las manos) al cambiar los pañales del niño.

Al igual que con cualquier vacuna, pudiera no inducirse en todos los vacunados una respuesta inmunológica protectora.

Actualmente se desconoce el grado de protección que Rotarix podría proporcionar frente a las cepas de rotavirus que no hayan estado circulando durante la realización de los ensayos clínicos.

Rotarix no protege contra las gastroenteritis causadas por otros patógenos diferentes al rotavirus.

Rotarix no debe inyectarse bajo ninguna circunstancia.

Reacciones adversas:

Datos de ensayos clínicos

Para la clasificación de frecuencia se ha usado la siguiente convención:

Muy comunes	$\geq 1/10$
Comunes	$\geq 1/100$ y $< 1/10$
Poco comunes	$\geq 1/1000$ y $< 1/100$
Raras	$\geq 1/10.000$ y $< 1/1000$
Muy raras	$< 1/10.000$

El perfil de seguridad que se presenta a continuación se basa en datos provenientes de ensayos clínicos realizados con la formulación liofilizada o líquida de Rotarix.

En un total de cuatro ensayos clínicos, fueron administradas aproximadamente 3.800 dosis de la formulación líquida de Rotarix a alrededor de 1.900 lactantes. Esos ensayos han mostrado que el perfil de seguridad de la formulación líquida es comparable al de la formulación liofilizada.

En un total de veintitrés ensayos clínicos, fueron administradas aproximadamente 106.000 dosis de la formulación de Rotarix (incluyendo la formulación liofilizada como la líquida) a unos 51.000 lactantes.

En tres ensayos clínicos controlados con placebo, en los que se administró la vacuna Rotarix sola (se alternó con la administración de las vacunas pediátricas de rutina), la incidencia y la severidad de las reacciones adversas (recopiladas a los 8 días posteriores a la vacunación) previstas como: diarrea, vómito, pérdida del apetito, fiebre, irritabilidad y tos/rinorrea, no fueron significativamente diferentes entre el grupo que recibió Rotarix y el grupo que recibió placebo. Con la segunda dosis no se vio ningún aumento de la incidencia o severidad de estas reacciones.

En un análisis combinado de diecisiete ensayos clínicos controlados con placebo incluidos ensayos en los que se co-administró Rotarix con las vacunas pediátricas de rutina (vea la sección Interacciones), se consideraron como posiblemente relacionadas con la vacunación las siguientes reacciones adversas (recopiladas a los 31 días posteriores a la vacunación).

Trastornos gastrointestinales

Común: diarrea

Poco común: flatulencia, dolor abdominal

Trastornos cutáneos y subcutáneos

Poco común: dermatitis

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración

Común: irritabilidad.

Se ha evaluado el riesgo de invaginación intestinal en un gran estudio de seguridad realizado en Latinoamérica y Finlandia, en el cual participaron 63,225 pacientes, en este estudio no se encontró evidencia de riesgo aumentado de invaginación en el grupo que recibió Rotarix en comparación con el grupo que recibió placebo, como se puede observar en la siguiente tabla.

	Rotarix	Placebo	Riesgo relativo (IC 95%)
Invaginación dentro de los 31 días posteriores a la administración de:	N=31,673	N=31,552	
Primera dosis	1	2	0,50 (0,07;3,80)
Segunda dosis	5	5	0,99 (0,31;3,21)
Invaginación hasta un año de edad:	N=10,159	N=10,010	
Primera dosis hasta un año de edad	4	14	0,28 (0,10;0,81)

IC: Intervalo de confianza

Seguridad en lactantes prematuros

En un estudio clínico, se administró la formulación liofilizada de Rotarix o placebo a 1.009 lactantes prematuros (198 entre 27 y 30 semanas de edad gestacional y 801 entre 31 y 36 semanas de edad gestacional). La primera dosis se administró a partir de 6 semanas después del nacimiento. Se observaron reacciones adversas graves en un 5,1% de los vacunados con Rotarix en comparación con un 6,8% de los que recibieron placebo. Los índices de aparición de otras reacciones adversas fueron similares en los niños que recibieron Rotarix y en los que recibieron placebo. No se reportaron casos de invaginación intestinal.

Datos de post-comercialización

Trastornos gastrointestinales

Raro: hematoquecia, gastroenteritis con eliminación del virus de la vacuna en lactantes con síndrome de Inmunodeficiencia Combinada Severa (SCID).

Muy raro: invaginación intestinal

Interacciones:

Rotarix puede administrarse concomitantemente con cualquiera de las siguientes vacunas monovalentes o combinadas [incluyendo vacunas hexavalentes (DTPa-HBV-IPV/Hib)]: vacuna contra la difteria-tétanos-tosferina de células completas (DTPw), vacuna contra la difteria-tétanos-tosferina acelular (DTPa), vacuna contra Haemophilus influenzae tipo b (Hib), vacuna antipoliomielítica inactivada (IPV), vacuna contra la hepatitis B (HBV), vacuna anti-neumocócica conjugada y vacuna anti-meningocócica conjugada del serogrupo C. Los estudios clínicos demostraron que las respuestas inmunológicas a las vacunas administradas y los perfiles de seguridad de las mismas no se vieron alterados.

La administración concomitante de Rotarix y la vacuna oral contra la poliomielitis (OPV) no afecta la respuesta inmunológica a los antígenos de la vacuna contra la poliomielitis. Aunque la administración concomitante de la vacuna antipoliomielítica oral (OPV) puede reducir ligeramente la respuesta inmunitaria a la vacuna antirrotavirus, se demostró que se mantiene la protección clínica frente a la gastroenteritis severa por rotavirus.

Vía de administración: Oral

Dosificación y Grupo etario:

El esquema de vacunación consiste en dos dosis. La primera dosis puede administrarse desde las 6 semanas de edad. Deberá haber un intervalo entre las dosis de al menos cuatro semanas. El esquema de vacunación deberá completarse a la edad de 24 semanas.

Rotarix podrá administrarse a lactantes prematuros con la misma posología.

En estudios clínicos, se observó de forma ocasional, que el paciente escupía o regurgitaba la vacuna y, en estas circunstancias, no se administró una dosis de reemplazo. Sin embargo, en el caso poco probable de que el lactante escupa o regurgite la mayor parte de la dosis de la vacuna, podrá administrarse una dosis única de reemplazo en la misma visita de vacunación. Se recomienda de forma enérgica, que los lactantes que reciban una primera dosis de Rotarix terminen el esquema de 2 dosis con Rotarix.

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 (Para la presentación en jeringa (aplicador oral)) versión GDS015/IP111
- Inserto (Para la presentación en tubo) versión GDS015/IP112
- IPP (Para la presentación en jeringa (aplicador oral)) versión GDS015/IP111
- IPP (Para la presentación en tubo) versión GDS015/IP112

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

La Sala considera que el interesado debe dar cumplimiento a los requerimientos de los laboratorios de Microbiología de Productos Farmacéuticos y otras Tecnologías y Físicoquímico los cuales serán especificados en el acto administrativo.

En cuanto al plan de gestión del riesgo debe allegarlo, en el cual debe reforzar las medidas de minimización de riesgos frente a los errores de medicación que se han dado con la presentación en jeringa (administración parenteral y ocular).

3.2.3.3. IMMUNATE®

Expediente : 226750
Radicado : 20181106800
Fecha : 30/05/2018
Interesado : Baxalta Colombia SAS

Composición: Cada vial contiene 250UI de Factor VIII (Potencia), Proteína factor AG von willebrand (promedio 190 UI/ 5 ML) contenido de factor VIII de coagulación 250 UI / VIAL y factor de von willebrand como contenido promedio 190 UI / vial

Forma farmacéutica: Polvo Liofilizado para reconstituir a solución inyectable

Indicaciones: Profilaxis y tratamiento de sangrado en pacientes con hemofilia a (deficiencia congénita del factor VIII), deficiencia adquirida del factor VIII, profilaxis

y tratamiento de sangrado en enfermedad de Von Willebrand. Tratamiento de inmunotolerancia inducida (sigla en inglés ITI).

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a cualquiera de los componentes del producto.

Precauciones y advertencias:

Úsese bajo estricta vigilancia médica. Si se producen reacciones alérgicas debe ser suspendido el producto y seguir los procedimientos específicos para la terapia de shock, en caso de que el paciente conozca su tendencia hacia las alergias debe administrarse profilácticamente antihistamínicos y corticosteroides. En los pacientes hemofílicos después de la administración inicial de productos concentrados de factor viii se debe efectuar la prueba de antígenos contra el factor VIII. En embarazo y lactancia se debe evaluar el balance riesgo / beneficio para su empleo.

Reacciones adversas:

Como cualquier medicamento, este producto puede causar efectos adversos, aunque no necesariamente se presentan en todas las personas.

Posibles efectos adversos con el factor VIII derivado del plasma humano:

Reacciones alérgicas, que pueden en algunos casos progresar a severas y potenciales reacciones que amenazan la vida (anafilácticas), han sido raramente observadas. Por lo tanto, usted debe estar consciente de los signos iniciales de las reacciones alérgicas, tales como rubor, sarpullido, urticaria, ronchas, picor generalizado, hinchazón de los labios y la lengua, disnea, sibilancias, opresión en el pecho, presión arterial baja, disminución de la presión arterial, sensación de malestar general y mareo.

Estos pueden ser signos tempranos de un choque anafiláctico. Si se producen reacciones alérgicas o anafilácticas, detenga la inyección / infusión de inmediato e informe a su médico. Los síntomas graves requieren de tratamientos de emergencia inmediatos.

La formación de anticuerpos neutralizantes (inhibidores) al factor VIII o al factor de von Willebrand es una complicación conocida en el tratamiento de pacientes con hemofilia A o con la enfermedad de von Willebrand. Si usted desarrolla anticuerpos neutralizantes (inhibidores), esto puede manifestarse como una respuesta clínica insuficiente (el sangrado no se controla con la dosis adecuada) o como una reacción alérgica. En estos casos, se recomienda contactar con un centro especializado en hemofilia.

Si su sangre es de tipo A, B o AB, puede ocurrir hemolisis con la administración de grandes dosis.

Efectos adversos reportados con el uso de IMMUNATE:

La siguiente frecuencia es usada para evaluar los eventos adversos:

Muy Común: puede afectar a más de 1 entre 10
Común: puede afectar hasta 1 entre 10
Muy Común: puede afectar a más de 1 entre 10
Poco común: puede afectar hasta 1 entre 100
Raro: puede afectar hasta 1 entre 1000
Muy raro: puede afectar hasta 1 entre 10000
desconocidos: la frecuencia no puede ser estimada de los datos disponibles

De los eventos adversos listados en la tabla a continuación, la hipersensibilidad se reportó en un estudio clínico, los demás efectos adversos fueron reportados como experiencias post-mercadeo.

Clase de sistema orgánico estándar del MedDRA	Reacción adversa.	Frecuencia
Trastornos del sistema inmunológico	Hipersensibilidad	Rara*
Trastornos de la sangre y el sistema linfático	Inhibición del Factor VIII	Desconocida
	Coagulopatía	Desconocida
Trastornos psiquiátricos	Agitación	Desconocida
Trastornos del sistema nervioso	Parestesia	Desconocida
	Mareos	Desconocida
	Dolor de cabeza	Desconocida
Trastornos oculares	Conjuntivitis	Desconocida
Trastornos cardiacos	Taquicardia	Desconocida
	Palpitaciones	Desconocida
Trastornos vasculares	Hipotensión	Desconocida
	Ruborización	Desconocida
	Palidez	Desconocida
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastinales	Disnea	Desconocida
	Tos	Desconocida
Trastornos gastrointestinales	Vómitos	Desconocida
	Náuseas	Desconocida
Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo	Urticaria	Desconocida
	Erupción cutánea (incluida erupción eritematosa)	Desconocida
	Prurito	Desconocida
	Eritema	Desconocida
	Hiperhidrosis	Desconocida

	Neurodermatitis	Desconocida
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Mialgia	Desconocida
Trastornos generales y problemas del sitio de administración	Dolor en el pecho	Desconocida
	Molestia en el pecho	Desconocida
	Edema (incluidos periférico, palpebral y facial)	Desconocida
	Pirexia	Desconocida
	Escalofríos	Desconocida
	Reacciones en el sitio de la inyección (incluida sensación de quemadura)	Desconocida
	Dolor	Desconocida

*Una reacción de hipersensibilidad en 329 infusiones en un ensayo clínico en 5 pacientes

Interacciones:

No se han reportado interacciones de IMMUNATE con algún otro medicamento

Vía de administración: Intravenosa

Dosificación y Grupo etario:

Su terapia debe estar bajo la supervisión de un médico con experiencia en el tratamiento de desórdenes hemostáticos.

Siempre use este medicamento tal y como su médico se lo indique. Verifique con su médico en caso de no estar seguro.

Dosis para profilaxis del sangrado

Si usted usa IMMUNATE para prevenir el sangrado (profilaxis), su médico debe calcular la dosis que usted requiere; este procedimiento se realizará de acuerdo a sus necesidades particulares. La dosis usual será entre 20 – 40 UI de factor VIII por Kg de peso corporal, administrado en intervalos de 2 o 3 días. Sin embargo, en algunos casos, especialmente en pacientes jóvenes, intervalos más cortos o dosis mayores pueden ser necesarios.

Si usted considera que el efecto de IMMUNATE es insuficiente, comuníquese con su médico Dosis para el tratamiento del sangrado.

Si usted está recibiendo IMMUNATE para el tratamiento del sangrado, su médico calculará la dosis requerida por usted. Este procedimiento se realizará de acuerdo a las necesidades particulares, usando la fórmula:

UI requeridas = Peso corporal (kg) x aumento deseado del factor VIII (%) x 0.5

La siguiente tabla está dirigida a su médico únicamente y provee una guía para la dosis en episodios de sangrado y cirugía. En el caso de eventos hemorrágicos, la actividad del factor VIII no puede caer por debajo del nivel dado (en % normal) durante el periodo correspondiente. Bajo ciertas circunstancias, pueden requerirse mayores cantidades de las calculadas, especialmente en caso de títulos bajos de inhibidores.

Grado de hemorragia /Tipo de procedimiento quirúrgico	Nivel requerido de Factor VIII (% del valor normal) (UI/dL)	Frecuencia de dosis (horas) / Duración de la terapia (días)
Hemorragia		
Hemartrosis incipiente, hemorragia muscular o hemorragia oral	20 - 40	Repetir cada 12 a 24 horas. Al menos 1 día, hasta cuando el episodio hemorrágico, como lo indica el dolor, se resuelva, o se logre la curación.
Hemartrosis más extensa, hemorragia o hematoma muscular	30 - 60	Repetir la infusión cada 12-24 horas durante 3-4 días o más hasta cuando se resuelvan el dolor y la discapacidad aguda
Hemorragias potencialmente mortales	60 - 100	Repetir la infusión cada 8 a 24 horas, hasta cuando se resuelva la amenaza
Cirugía		
<i>Menor</i> Incluidas las exodoncias	30 - 60	Cada 24 horas, por lo menos 1 día, hasta cuando se logre la curación.
<i>Principales</i>	80 - 100 (Pre- y post-operatoria)	Repetir la infusión cada 8-24 horas hasta la cicatrización adecuada; entonces continuar la terapia por lo menos durante otros 7 días para mantener una actividad de Factor VIII de 30% a 60% (UI/dL)

Monitorización por parte del médico:

Su médico realizara los análisis de laboratorio apropiados para asegurarse que tiene los niveles adecuados de factor VIII. Esto es particularmente importante en caso de una cirugía mayor.

Dosis en enfermedad de von Willebrand

La terapia de reemplazo con IMMUNATE para controlar hemorragias sigue las directrices dadas para la hemofilia A.

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 ccsi21620100729 Julio 2013
- Información para prescribir versión ccsi21620100729 Julio 2013

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

La Sala considera que el interesado debe dar cumplimiento a los requerimientos del laboratorio de Microbiología de Productos Farmacéuticos y otras Tecnologías los cuales serán especificados en el acto administrativo.

Así mismo, el interesado debe allegar PSUR actualizado y análisis que incluya Colombia, ya que el presentado corresponde al periodo 2010-2011.

En cuanto al plan de gestión del riesgo, ajustar los formatos de reporte de eventos adversos al español así como establecer un canal de comunicación local para los eventos adversos y fortalecer las medidas de notificación de eventos adversos, teniendo en cuenta su reporte en cero desde la comercialización del producto.

3.2.3.4 HIZENTRA

Expediente : 20052622
Radicado : 20181106036
Fecha : 29/05/2018
Interesado : Biotoscana Farma S.A.

Composición: Cada vial por 5mL contiene 1g de Inmunoglobulina Humana Normal

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones: Terapia sustitutiva en adultos y niños con síndromes de inmunodeficiencia primaria como:

- Agammaglobulinemia e hipogammaglobulinemia congénitas.
- Inmunodeficiencia común variable.
- Inmunodeficiencia combinada grave y síndrome de Wiskott Aldrich.
- Deficiencias de subclases de IgG con infecciones recurrentes.

Terapia sustitutiva en mieloma o leucemia linfocítica crónica con hipogammaglobulinemia secundaria grave e infecciones recurrentes.

Terapia inmunomoduladora:

Hizentra se indicó para el tratamiento de pacientes con polineuropatía desmielinizante inflamatoria crónica (CIDP, por sus siglas en inglés) como terapia de mantenimiento para evitar la recaída de la discapacidad y deterioro neuromuscular

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes. Hiperprolinemia tipo I y II. Este es un trastorno extremadamente infrecuente. En todo el mundo sólo se conocen unas cuantas familias con esta enfermedad.

Precauciones y advertencias: Advertencias y precauciones de uso

Vía de administración

Hizentra es exclusivamente para uso subcutáneo y no debe administrarse por vía intravascular. En caso de administración accidental de Hizentra en un vaso sanguíneo, los pacientes pueden entrar en estado de choque.

Debe respetarse estrictamente la velocidad de infusión indicada en la sección "Posología/Forma de administración: Velocidad de infusión". Es necesario supervisar estrictamente a los pacientes durante sus primeras infusiones supervisadas, y se debe observar cuidadosamente la presencia de cualquier evento adverso durante y por lo menos, 20 minutos después de la infusión.

Hipersensibilidad/anafilaxia

Las reacciones alérgicas verdaderas son infrecuentes. En particular, pueden producirse en pacientes con anticuerpos anti-IgA, que deben ser tratados con especial precaución. Los pacientes con anticuerpos anti-IgA para los que el tratamiento con medicamentos de IgG sea la única opción, deberán cambiar al tratamiento con Hizentra únicamente bajo una estricta supervisión médica.

En casos raros, la inmunoglobulina humana puede causar un descenso súbito de la presión arterial con reacción anafiláctica, incluso en pacientes que habían tolerado un tratamiento anterior con inmunoglobulina humana.

Algunas reacciones adversas pueden producirse con mayor frecuencia en los pacientes que reciben inmunoglobulina humana por primera vez o, en casos raros, cuando se cambia el producto de inmunoglobulina humana o se ha interrumpido el tratamiento durante más de ocho semanas.

Con frecuencia, las posibles complicaciones pueden evitarse, comprobando que los pacientes:

- No sean sensibles a la inmunoglobulina humana, mediante la infusión inicial lenta del producto (≤ 15 ml/hora/sitio).
- Son monitoreados cuidadosamente ante la presencia de cualquier síntoma durante el periodo de infusión y por al menos 20 minutos después de la administración. Durante la infusión y al menos una hora después, particularmente en pacientes que no hayan recibido previamente tratamiento con inmunoglobulina humana, los pacientes a los que se les cambie el tratamiento por un producto alternativo o cuando haya transcurrido un periodo prolongado desde la última infusión, para detectar potenciales eventos adversos.

La sospecha de una reacción alérgica o anafiláctica exige la interrupción inmediata de la inyección. En caso de choque, debe administrarse el tratamiento médico habitual.

Tromboembolismo

Eventos tromboembólicos arteriales y venosos tales como: infarto al miocardio, accidente cerebrovascular, trombosis venosa profunda, y embolia pulmonar se han asociado con el uso de inmunoglobulinas. Deberá prestarse especial atención a pacientes con factores de riesgo preexistentes de eventos trombóticos tales como: edad avanzada, uso de estrógenos, uso de catéteres vasculares, antecedentes de enfermedad vascular o episodios trombóticos, factores de riesgo cardiovascular (incluyendo el historial de aterosclerosis y/o alteración del gasto cardiaco), estados de hipercoagulabilidad adquiridos o heredados, los periodos prolongados de inmovilización, hipovolemia grave y enfermedades que aumentan la viscosidad en la sangre.

Los pacientes deben ser informados acerca de los primeros síntomas de eventos tromboembólicos, incluyendo dificultad para respirar, dolor en el pecho, dolor e inflamación de las extremidades, déficit neurológico focal, se aconseja consultar a

su médico inmediatamente después de la aparición de los síntomas. Los pacientes deben estar suficientemente hidratados antes del uso de inmunoglobulinas.

Síndrome de Meningitis Aséptica (SMA)

Casos de SMA han ocurrido con el uso de la inmunoglobulina intravenosa o subcutánea. El síndrome por lo general comienza dentro de varias horas a dos días después del tratamiento con inmunoglobulina. SMA se caracteriza por los siguientes signos y síntomas: cefalea intensa, rigidez del cuello, somnolencia, fiebre, fotofobia, náuseas y vómitos. Los pacientes que presentan signos y síntomas de la SMA deben recibir un examen neurológico completo, incluyendo los estudios de LCR, para descartar otras causas de meningitis. La interrupción del tratamiento con inmunoglobulina puede resultar en una remisión de SMA dentro de varios días sin secuelas.

Información acerca de la seguridad con respecto a agentes transmisibles

Hizentra se produce con plasma humano. Entre las medidas habituales para prevenir infecciones producidas a causa del empleo de medicamentos preparados a partir de sangre o plasma humano se encuentran la selección de los donantes, las pruebas de detección de marcadores específicos de infección en donaciones individuales y en mezclas de plasmas, así como la inclusión de pasos eficaces de fabricación para la inactivación/eliminación de virus (ver sección “Propiedades/Efectos”). A pesar de estas medidas, al administrar medicamentos preparados a partir de sangre o plasma humano, no se puede excluir completamente la posibilidad de transmitir agentes infecciosos. Esto también es aplicable en el caso de cualquier virus desconocido o emergente, o de otros agentes patógenos.

Las medidas adoptadas se consideran efectivas para virus envueltos, como el VIH, el VHB y el VHC, y para los virus no envueltos VHA y el parvovirus B19.

La experiencia clínica que existe es confiable en lo que se refiere a la ausencia de transmisión de la hepatitis A o del parvovirus B19 con inmunoglobulinas, y también se asume que el contenido de anticuerpos tiene una contribución importante para la seguridad viral.

Se recomienda que, cada vez que se administre Hizentra a un paciente, se tome nota del nombre y del número de lote del medicamento, a fin de mantener un vínculo entre el paciente y el lote del medicamento

Reacciones adversas:

Resumen del perfil de seguridad

Dado que los estudios clínicos se desarrollan bajo condiciones controladas, las tasas de reacción adversa al medicamento (RAM) observadas en los ensayos clínicos de un producto farmacéutico podrían no reflejar las tasas observadas en la práctica clínica.

Se han observado Reacciones Adversas al Medicamento (RAM) en 7 estudios fase III en pacientes con PID (n = 231) y en un estudio fase III en pacientes con CIDP (n = 115) con Hizentra (total N = 346).

Las RAM reportadas en estos estudios clínicos se resumen y clasifican a continuación según el sistema MedDRA de clases de órganos y sistemas (SOC y nivel de término de preferencia). La frecuencia por paciente se ha evaluado utilizando los criterios siguientes:

Muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$) y raras ($\geq 1/10000$ a $< 1/1000$). Para las RAMs espontáneas posteriores a la comercialización, la frecuencia de reporte se categoriza como desconocida.

Tabla 1: Reacciones adversas al medicamento (RAM) asociadas con Hizentra obtenidas de los ensayos clínicos y de la vigilancia poscomercialización, tasa de reporte por paciente

Categoría MedDRA de órganos o sistemas	Categoría de frecuencia de RFA con el término de preferencia de MedDRA para reacciones adversas	Categoría de frecuencia de RFA
Trastornos del sistema inmunológico	Hipersensibilidad	Frecuente
	Reacciones anafilácticas	Desconocida
Trastornos del sistema nervioso	Cefálea (incluso migraña)	Muy frecuente
	Mareos	Frecuente
	Síndrome de meningitis aséptica, temblor (incluso hiperactividad psicomotora)	Poco frecuente
	Sensación de ardor	Desconocida
Trastornos cardiacos	Taquicardia	Poco frecuente
Trastornos vasculares	Hipertensión	Frecuente
	Enrojecimiento	Poco frecuente
	Eventos embólicos y trombóticos	Desconocida
Trastornos	Dolor abdominal	Muy frecuente

gastrointestinales	Diarrea, náuseas, vómitos	Frecuente
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Erupción	Muy frecuente
	Prurito, urticaria	Frecuente
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Dolor musculoesquelético (inclusive artritis, espasmos musculares y debilidad muscular)	Muy frecuente
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Reacciones en sitio de infusión, enfermedad similar a la influenza (incluso nasofaringitis)	Muy frecuente
	Pirexia, fatiga (inclusive malestar), dolor de pecho, dolor, escalofríos (inclusive hipotermia)	Frecuente
	Úlcera del sitio de infusión	Desconocida
Exploraciones complementarias	Incremento de la creatina en la sangre	Poco frecuente

Efectos de la clase

Ninguno conocido excepto reacciones en el lugar de la infusión de IgSC.

Población pediátrica

En los estudios clínicos con Hizentra se mostró un perfil de seguridad general similar en pacientes pediátricos y adultos.

Población geriátrica

La escasa información disponible de los estudios clínicos no mostró ninguna diferencia en el perfil de seguridad de los pacientes ≥ 65 años de edad respecto a los pacientes más jóvenes. La experiencia posterior a la comercialización de Hizentra en pacientes ≥ 65 años de edad muestra un perfil de seguridad general similar entre este grupo de edad y los pacientes más jóvenes.

Reporte de sospechas de reacciones adversas

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

Para consultar la información relativa a la seguridad con respecto a agentes transmisibles.

Interacciones: Vacunas con virus atenuados vivos

La administración de inmunoglobulina puede reducir la eficacia de las vacunas con virus vivos atenuados, como la vacuna contra el sarampión, la rubeola, la parotiditis y la varicela, durante un periodo mínimo de seis semanas y hasta tres meses.

Después de la administración de este medicamento debe transcurrir un intervalo de tres meses antes de la administración de vacunas con virus vivos atenuados.

En el caso del sarampión, esta reducción de la eficacia puede persistir hasta un año. Por lo tanto, en los pacientes que reciban la vacuna contra el sarampión debe comprobarse la concentración de anticuerpos.

Análisis serológico

Después de la inyección de IgG, el incremento transitorio de los diversos anticuerpos transferidos pasivamente en la sangre del paciente puede dar lugar a una interpretación incorrecta de los resultados del análisis serológico.

La transmisión pasiva de anticuerpos contra los antígenos eritrocitarios, por ejemplo, A, B y D, puede interferir con algunas pruebas serológicas de detección de aloanticuerpos eritrocitarios (por ejemplo, la prueba de Coombs), recuentos de reticulocitos y análisis de haptoglobina.

Vía de administración: SC - Subcutánea

Dosificación y Grupo etario:

La dosis y el régimen de dosificación dependen de la indicación.

Posología para adultos y niños

Puede ser necesario personalizar la dosis para cada paciente, dependiendo de la farmacocinética, de la respuesta clínica y de la concentración mínima de IgG en suero. El siguiente régimen de dosificación se proporciona como guía:

Terapia de reemplazo

El régimen de dosificación por vía subcutánea debe alcanzar un nivel sostenido de IgG. Puede ser necesaria una dosis de carga de al menos 0,2 a 0,5 g/kg (1,0 a 2,5 ml/kg) de peso corporal. Puede ser necesario dividir la administración de esta dosis en varios días. Una vez logrados niveles estables de IgG, las dosis de mantenimiento deben dividirse en dosis más pequeñas y administrarse a intervalos repetidos para alcanzar una dosis mensual acumulada del orden de 0,4 a 0,8 g/kg (2,0 a 4,0 ml/kg) de peso corporal (ver sección “Farmacocinética”).

Para pacientes que están cambiando el tratamiento intravenoso, la dosis mensual se divide en dosis más pequeñas y se administra a intervalos repetidos (ver sección “Farmacocinética”).

Se debe medir y evaluar la concentración mínima conjuntamente con la respuesta clínica del paciente. Dependiendo de la respuesta clínica (p. ej. el índice de infección), se puede considerar ajustar la dosis y/o el intervalo entre las dosis, para elevar los niveles mínimos a niveles deseados.

Terapia inmunomoduladora en pacientes con CIDP

La terapia con Hizentra se inició una semana después de la última infusión IVIg. La dosis subcutánea recomendada es de 0,2 a 0,4 g/kg acorde al peso corporal por semana. La dosis semanal puede dividirse en dosis menores y ser administrada en la cantidad de veces deseada por semana. Para la dosificación cada dos semanas, duplique las dosis semanales de Hizentra.

Para alcanzar la respuesta clínica deseada se podrá necesitar adaptar la dosis. La respuesta clínica individual del paciente debe ser la consideración principal en el ajuste de la dosis.

Posología para niños y adolescentes

La posología se determina por peso corporal como en el caso de los adultos. Hizentra se evaluó en 21 niños de 2 a 11 años y 12 adolescentes de 12 a 16 años en dos estudios clínicos.

Hizentra no se evaluó en estudios clínicos en pacientes pediátricos, menores de 18 años, con CIDP.

Población geriátrica

Dado que la dosis se administra por peso corporal y se ajusta a la respuesta clínica de las condiciones arriba mencionadas, no se considera que la dosis en la población geriátrica sea diferente de aquella en los sujetos de 18 a 65 años de edad

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora la aprobación de la evaluación farmacológica por Decreto 1782 con el fin de continuar con el proceso de renovación de Registro Sanitarios para el producto de la referencia.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora considera que en cuanto a la información de calidad, se

deben aclarar los aspectos que se relacionaran y detallaran en el acto administrativo.

Así mismo, el interesado debe incluir en contraindicaciones trombocitopenia severa y desordenes de la coagulación.

Finalmente, se debe allegar plan de gestión del riesgo según lo establecido en el Formato de presentación y guía para la presentación de la evaluación farmacológica de un medicamento biológico.

3.2.3.5 LEUCOSOS® INYECTABLE 300 mcg

Expediente : 19925897
Radicado : 20181111402
Fecha : 05/06/2018
Interesado : Laboratorios Chalver De Colombia S.A.
Fabricante : Dong-A ST Co., Ltd

Composición: Cada frasco vial contiene 300mcg de Filgrastim Recombinante (CELULA Huesped: E. COLI K-12 W3110, Vector: PCSF 451)

Forma farmacéutica: Solución Inyectable

Indicaciones: Coadyuvante en el tratamiento de la neutropenia en pacientes sometidos a quimioterapia mielosupresiva para linfomas malignos, cáncer de pulmón, cáncer de ovario, cáncer de testículo o neuroblastoma. coadyuvante en el tratamiento de pacientes con trasplante de medula ósea.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a cualquiera de los componentes. Pacientes con leucemia mieloide que muestren la apariencia de promielocis y mieloblato en la sangre periférica.

Embarazo y lactancia.

Usar bajo estricta vigilancia médica.

En caso de edema generalizado, hinchazón (que puede estar asociada a una disminución en la frecuencia de la orina), dificultad para respirar, sensación de plenitud abdominal y cansancio, consulte con su médico tratante

Precauciones y advertencias:

Precauciones: El uso de filgrastim con quimioterapia y radiación no ha sido establecido.

Los factores estimulantes de las colonias de granulocitos pueden promover el crecimiento in vitro de las células mieloides y se han observado efectos similares in vitro en algunas células no mieloides.

Filgrastim no está indicado en el tratamiento de pacientes con síndrome mielodisplásico o leucemia mielode crónica ya que no se ha investigado aún su eficacia. En el caso de pacientes con leucemia mielode aguda secundaria, mielode aguda de novo en menores de 55 años y con citogenética favorable, los datos a cerca de eficacia y toxicidad son escasos, por lo que se propone administrarse con precaución.

En tratamientos junto con quimioterapia se ha observado, en menos de 5% de los pacientes tratados con dosis superiores a 0.3 M.U. (3 µg)/kg/d, elevaciones del número total de leucocitos > 100 x 10⁹/L; no se ha descrito, sin embargo, ningún efecto secundario directamente atribuible a este nivel de leucocitosis.

No obstante, dada la posibilidad de que aparezcan reacciones asociadas con leucocitosis intensa, debe controlarse periódicamente el recuento de leucocitos. Si el recuento de leucocitos supera el nivel de 50 x 10⁹/L, debe suspenderse inmediatamente el tratamiento con filgrastim.

El tratamiento con filgrastim en monoterapia no evita la trombocitopenia y la anemia secundarias a la quimioterapia mielosupresora. Los pacientes tratados con quimioterapia en dosis altas, muestran un mayor riesgo de trombocitopenia y anemia.

No se recomienda su utilización en pacientes con quimioterapia y radioterapia en conjunto.

Debe vigilarse periódicamente el recuento plaquetario y el valor hematócrito. Lógicamente, deben tomarse medidas de precaución especiales cuando se administren fármacos o asociaciones quimioterápicas que causan trombocitopenia posterior a la quimioterapia mielosupresora.

Debido a la variabilidad individual entre pacientes y la variabilidad interanalítica de los recuentos de células CD34+, la elección del método adecuado de movilización (filgrastim solo o con quimioterapia mielosupresora) debe realizarse de acuerdo con los objetivos terapéuticos globales para cada paciente concreto.

No se recomienda el uso de filgrastim durante el embarazo y la lactancia ni en donantes sanos menores de 16 años ni mayores de 60 años.

No se ha investigado su inocuidad y eficacia en los recién nacidos ni en los pacientes con neutropenia autoinmunitaria.

Debe reducirse la dosis o suspenderse el tratamiento con filgrastim si la cifra de leucocitos aumenta por encima de $70 \times 10^9/L$.

Antes del tratamiento debe realizarse un biometría hemática completa (con fórmula leucocítica y recuento de plaquetas), un cariotipo y un estudio morfológico de la médula ósea, con el objeto de establecer cuidadosamente el diagnóstico de neutropenia crónica grave y diferenciarlo de otros trastornos hematopoyéticos como la anemia aplásica, la mielodisplasia o la leucemia mieloide.

Si un paciente con neutropenia crónica grave presenta citogenética anormal, se debe sopesar cuidadosamente la relación entre el beneficio y el riesgo de mantener el tratamiento con Filgrastim; si presenta un síndrome mielodisplásico o leucemia, debe interrumpirse la administración de filgrastime. Se recomienda efectuar sistemáticamente (con periodicidad anual) exámenes morfológicos y citogénicos de la médula ósea en los pacientes con síndrome de Kostmann.

Se debe controlar cuidadosamente la biometría hemática, sobre todo durante las primeras semanas de tratamiento con filgrastim. En los pacientes que presenten trombocitopenia, debe valorarse la posibilidad de suspender el tratamiento con filgrastim de forma intermitente o reducir la dosis. Existen también otras alteraciones de biometría hemática, como la anemia o el aumento transitorio de los progenitores mieloideos, que obligan a realizar controles periódicos.

Advertencias: Usar bajo estricta vigilancia médica. Realizar recuentos sanguíneos totales periódicamente.

Reacciones adversas:

El aumento del volumen del bazo, medido radiográficamente, se presenta al comienzo del tratamiento con filgrastim y tiende a estabilizarse. Reacciones de tipo alérgico reportadas en pacientes tratados con filgrastim, mucho más frecuentes tras la administración IV.

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

- Piel: Rash, urticaria, edema facial.
- Aparato respiratorio: Sibilancias y disnea.
- Sistema cardiovascular: Hipotensión y taquicardia.

La resolución de los síntomas ocurre en la mayoría de los casos después de la administración de antihistamínicos, esteroides, broncodilatadores y/o epinefrina. Los síntomas son recurrentes en más de la mitad de los pacientes que son tratados nuevamente.

En pacientes con cáncer: El efecto secundario clínico más frecuente cuando se administra filgrastim en dosis recomendadas, es el dolor osteomuscular, que suele ser leve o moderado, aunque en ocasiones puede ser grave; por lo general, estos dolores osteomusculares responden bien a los analgésicos habituales. Menos frecuentes son las alteraciones urinarias, especialmente disuria leve o moderada. Se han descrito casos aislados de hipotensión que no precisó tratamiento clínico.

Se han observado, de forma esporádica, también problemas vasculares (por ejemplo, enfermedad venooclusiva y alteraciones del volumen de los líquidos corporales) en pacientes sometidos a alotrasplante de médula ósea tras dosis altas de quimioterapia.

De forma muy infrecuente, se han observado reagudizaciones artríticas y síntomas sugestivos de reacciones alérgicas graves.

Los efectos secundarios con mayor frecuencia:

Las artromialgias pasajeras de intensidad leve o moderada.

La leucocitosis (leucocitos $> 50 \times 10^9/L$), y la trombocitopenia pasajera (plaquetas $< 100 \times 10^9/L$) tras tratamiento con filgrastim y leucocitaferesis.

En pacientes con neutropenia crónica grave: la frecuencia de efectos secundarios relacionados con el tratamiento de filgrastim tiende a disminuir con el tiempo.

Las reacciones adversas clínicas más frecuentes son el dolor óseo y el dolor osteomuscular generalizado.

Otras reacciones descritas son la esplenomegalia y la trombocitopenia. Se ha observado cefalea y diarrea al comienzo del tratamiento. Con una incidencia similar se ha observado anemia y epistaxis. Asimismo, se han descrito aumentos transitorios de tipo asintomático de los niveles séricos de Ácido Úrico, LDH y Fosfatasa Alcalina. También se han observado descensos pasajeros y moderados de la glucemia posprandial. Otros efectos secundarios posiblemente relacionados son los siguientes: reacción en el lugar de inyección, cefalea, hepatomegalia, artralgias, alopecia, osteoporosis y exantema.

En pacientes infectados por el VIH: los únicos efectos secundarios relacionados con la administración de filgrastin fueron las artromialgias (dolores osteomusculares), los dolores óseos de intensidad leve o moderada y las mialgias. La incidencia de estos efectos fue semejante a la descrita en los pacientes con

cáncer. El litio favorece la liberación de los neutrófilos, de modo que es probable que potencie el efecto de filgrastim. Aunque esta interacción no se ha investigado de manera formal, no existen indicios de que pueda ser peligrosa.

Interacciones:

Debido a la posible sensibilidad de las células mieloides (que se dividen rápidamente) a la quimioterapia antineoplásica, filgrastim debe administrarse 24 horas después de la quimioterapia, aproximadamente. Este medicamento no debe mezclarse con otros medicamentos, especialmente con Soluciones de cloruro sódico, debido a que puede precipitar el producto.

Medicamentos como el litio puede potenciar la liberación de los neutrófilos, los pacientes que reciben litio y filgrastim deben tener un seguimiento más frecuente en el recuento de neutrófilos.

El aumento de la actividad hematopoyética de la médula ósea en respuesta al tratamiento con factor de crecimiento se ha asociado a modificaciones positivas transitorias de las imágenes diagnósticas óseas, lo cual debe tenerse en cuenta al interpretar dichas imágenes.

Vía de administración:

Intravenosa – IV

Subcutánea – SC

Dosificación y Grupo etario:

La neutropenia inducida por quimioterapia (NIC): la dosis óptima recomendada de filgrastim en NIC es de 5 µg/kg al día administrada por inyección subcutánea continua de hasta 2 semanas o hasta que el recuento absoluto de neutrófilos (ANC) alcanza los 10.000/mm después del nadir ANC inducido por la quimioterapia esperado. Si el tiempo de respuesta de los neutrófilos es insuficiente después de 5-7 días de tratamiento con filgrastim, la dosis puede aumentarse en incrementos de 5 µg/kg con cada ciclo de quimioterapia, las dosis aumentadas deben basarse en la duración y severidad de los nadir de ANC asociados con el tratamiento de quimioterapia.

Trasplante de médula ósea (BMT): para reducir la duración de la neutropenia y las secuelas clínicas relacionadas con la neutropenia (por ejemplo, neutropenia febril) en pacientes con tumores malignos no mieloides tratados con quimioterapia mieloablativa seguido de trasplante de médula ósea, la dosis inicial recomendada de filgrastim es de 10 µg/ kg al día administrado por vía intravenosa infusión durante 4 o 24 horas o en infusión subcutánea durante 24 horas. Esta dosis inicial se continúa hasta que el ANC se ha mantenido en más de 1000/mm³ durante 3

días consecutivos, momento en el cual la dosificación debe reducirse a 5 µg/kg al día.

Recolección y terapia de célula madre de sangre periférica para movilizar las células madre hematopoyéticas en sangre periférica para su recogida por leucoféresis: la dosis recomendada de Filgrastim es de 10 µg/kg al día mediante inyección subcutánea o infusión subcutánea continua una vez al día durante al menos 4 días antes de la primera leucoféresis para recoger células madre de sangre periférica (CPSP) y continua hasta que se realiza la última leucoféresis.

La neutropenia crónica grave: La dosis recomendada de filgrastim para el tratamiento de neutropenia cíclica idiopática crónica es de 5 µg/kg administrada una vez al día mediante inyección subcutánea. La dosis en pacientes con neutropenia congénita es de 6 µg/kg al día por inyección subcutánea. El ANC debe observarse periódicamente para evaluar la duración de la terapia.

El Filgrastim se ha utilizado en niños de 3 meses a 18 años de edad sin efectos adversos poco habituales. No hay grupo etario específico. La seguridad y eficacia de la administración concomitante de dosis de filgrastim con dosis de agentes antineoplásicos mielosupresores no han sido establecidas.

Debido a que el filgrastim estimula la proliferación de los precursores de los neutrófilos y debido a que muchos agentes antineoplásicos ubican rápidamente las células de proliferación, las dosis de filgrastim no deben ser administradas dentro de las 24 horas antes o después de una dosis de uno de estos agentes. Debido a que una disminución transitoria en el recuento de plaquetas se ha reportado en algunos pacientes tratados con filgrastim, se recomienda que el medicamento debe ser usado con precaución en pacientes que reciben otros fármacos conocidos para disminuir el recuento de plaquetas.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora la aprobación de la evaluación farmacológica con el fin de continuar con el proceso de renovación de Registro Sanitarios para el producto de la referencia.

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

Adicionalmente, el interesado debe allegar PSUR actualizado y análisis que incluya Colombia.

Finalmente, se debe allegar plan de gestión del riesgo según lo establecido en el Formato de presentación y guía para la presentación de la evaluación farmacológica de un medicamento biológico.

**3.2.3.6. FEIBA 500 U /20mL
FEIBA 1000 U /20mL**

Expediente : 226747
Radicado : 20181102487
Fecha : 24/05/2018
Interesado : Baxalta Colombia S.A.S.
Fabricante : Baxter AG

Composición:

Cada mL contiene 25U de proteína plasmática humana con actividad contra los inhibidores del factor VIII

Cada mL contiene 50U de proteína plasmática humana con actividad contra los inhibidores del factor VIII

Forma farmacéutica: Polvo liofilizado para reconstituir a solución inyectable

Indicaciones: Tratamiento y profilaxis de hemorragias y en intervenciones quirúrgicas en: pacientes con hemofilia tipo a con inhibidor del factor viii. Pacientes con hemofilia tipo b con inhibidor del factor ix, también es usado en combinación con concentrado del factor viii en un tratamiento a largo plazo para conseguir la eliminación completa y permanente del concentrado del factor viii, como pacientes sin inhibidor. Además puede utilizarse en el tratamiento de no hemofílicos con inhibidores adquiridos de los factores viii, xi y xii, en caso de hemorragias graves o con peligro para la vida. En un caso ha sido utilizado con éxito con un paciente con la enfermedad de von Willbrand y con inhibidor.

Contraindicaciones: Según las alternativas terapéuticas las contraindicaciones deberían considerarse absolutas o relativas. En las siguientes situaciones, el producto debería administrarse únicamente cuando no cabe esperar una respuesta al tratamiento con el factor de coagulación en déficit, como por ejemplo debido a un título de inhibidor muy alto: Coagulación intravascular diseminada (CID). Infarto del miocardio, trombosis y/o embolismo agudos. Contraindicado en daño hepático. Hipersensibilidad a los principios activos o a alguno de los excipientes.

Precauciones y advertencias:

Las reacciones alérgicas y anafilácticas imponen la interrupción inmediata de la inyección o infusión. Las reacciones menos graves pueden dominarse mediante antihistamínicos. Ante una reacción grave, aplicar las medidas anti-shock actuales. Embarazo y lactancia. Su médico decidirá si es posible utilizar FEIBA® durante el embarazo y la lactancia. Debido al mayor riesgo de trombosis durante el embarazo, FEIBA® se debe administrar solamente bajo cuidadosa supervisión médica y sólo si es claramente indicado.

Hable con su médico antes de usar FEIBA®, debido a que pueden producirse reacciones de hipersensibilidad, al igual que con todos los productos derivados del plasma humano administrados por vía intravenosa. Para poder reconocer una reacción alérgica lo más pronto posible, usted debe familiarizarse con los primeros síntomas de una reacción de alérgica como:

- eritema (enrojecimiento de la piel)
- reacción cutánea
- formación de ronchas en la piel (exantema/urticaria)
- picor en todo el cuerpo
- hinchazón de labios y lengua
- dificultades para respirar/disnea
- opresión en el pecho
- malestar general
- mareo
- disminución repentina de la presión sanguínea

Otros síntomas de reacciones de hipersensibilidad a productos derivados del plasma humano incluyen letargo e inquietud.

Si detecta uno o más de los síntomas anteriores, detenga de inmediato la infusión y póngase en contacto inmediatamente con su médico. Los síntomas descritos pueden ser los primeros signos de un choque anafiláctico. Los síntomas graves pueden requerir tratamiento médico de emergencia.

Su médico sólo volverá a emplear FEIBA® en pacientes con presunta hipersensibilidad al producto o a alguno de sus componentes, después de haber evaluado cuidadosamente el beneficio esperado en comparación con el riesgo de una nueva exposición y/o la ausencia de reacción con otra posible terapia preventiva o con el uso de agentes terapéuticos alternativos.

– si usted sufre cambios en la presión sanguínea o en la frecuencia cardiaca, dificultades para respirar, tos o dolor en el pecho, detenga de inmediato la infusión

y póngase en contacto con su médico. Su médico procederá con el diagnóstico y las medidas terapéuticas más adecuadas.

– en pacientes con hemofilia e inhibidores o con inhibidores adquiridos a los factores de coagulación. En tratamiento con FEIBA®, estos pacientes pueden presentar simultáneamente un aumento de la tendencia al sangrado y un mayor riesgo de trombosis.

Se han documentado episodios trombóticos y tromboembólicos, lo que incluye la coagulación intravascular diseminada (DIC), trombosis venosa, embolia pulmonar, infarto de miocardio y accidente cerebrovascular, en el curso del tratamiento con FEIBA®. El tratamiento concomitante con Factor VIIa recombinante puede tener un riesgo mayor de desarrollar eventos trombóticos. El riesgo de eventos trombóticos o tromboembólicos puede aumentar en caso de administración de dosis altas de FEIBA®.

No se han informado de casos de microangiopatía trombótica (MAT) en los estudios clínicos de FEIBA. Se notificaron casos de MAT en un ensayo clínico con emicizumab en el cual los sujetos recibieron FEIBA como parte de un régimen de tratamiento para la hemorragia por disrupción (véanse <las secciones pertinentes en la etiqueta local de emicizumab>; véase también Oldenburg et al. Emicizumab Prophylaxis in Hemophilia A with Inhibitors. N Engl J Med 2017; 377: 809-818). No se han establecido la seguridad o la eficacia de FEIBA en la hemorragia por disrupción en pacientes que reciben emicizumab. Deberán tomarse en consideración los beneficios y riesgos si es preciso usar FEIBA en pacientes que reciben profilaxis con emicizumab. Si se considera que el tratamiento con FEIBA es necesario para los pacientes que reciben emicizumab, estos deberán ser monitoreados estrechamente por sus médicos.

Cuando los medicamentos se elaboran a partir de sangre o plasma humanos, se deben adoptar un número de medidas para prevenir una posible transmisión de infecciones a los pacientes. Estas medidas incluyen una selección cuidadosa de los donantes de sangre y plasma para garantizar la exclusión de donantes con riesgo de padecer infecciones, y el análisis de cada donación y mezcla de plasmas para detectar posibles virus o infecciones. Los fabricantes de estos productos incluyen además una serie de etapas en el procesamiento de la sangre o el plasma que pueden inactivar o eliminar los virus. A pesar de estas medidas, cuando se administran medicamentos preparados a partir de sangre o plasma humanos, no se puede excluir totalmente la posibilidad de transmisión de infecciones. Esto es aplicable también a los virus desconocidos o emergentes y a otros tipos de infecciones.

Las medidas adoptadas se consideran eficaces para los 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), y para el virus no encapsulado de la hepatitis A (VHA). Las medidas adoptadas pueden tener un valor limitado contra virus no encapsulados como el parvovirus B19. La infección por parvovirus B19 puede ser grave en mujeres embarazadas (infección fetal) y en individuos cuyo sistema inmune esté debilitado o que padezcan algún tipo de anemia (p.ej., enfermedad de células falciformes o anemia hemolítica).

Su médico puede recomendarle que considere vacunarse contra la hepatitis A y B si se le administran productos para el inhibidor del Factor VIII derivados del plasma humano de forma regular o repetida. Tras la administración de dosis altas de FEIBA®, el aumento temporal de los antígenos de superficie de la hepatitis B transferidos pasivamente puede dar lugar a una interpretación errónea de resultados positivos en las pruebas serológicas.

FEIBA contiene isohemaglutininas de los grupos sanguíneos (anti-A y anti-B). La transmisión pasiva de anticuerpos contra los antígenos de los eritrocitos como, por ejemplo, A, B, D, puede interferir con algunas pruebas serológicas de anticuerpos contra los eritrocitos, como la prueba de la antiglobulina (prueba de Coombs). Se recomienda que, cada vez que se le administre una dosis de FEIBA®, se deje constancia del nombre del medicamento y del número de lote administrado para mantener un registro de los lotes utilizados.

Reacciones adversas:

No siempre se presentan efectos secundarios.

Durante seguimiento post-comercialización o ensayos clínicos se han generado informes sobre los siguientes efectos adversos:

Trastornos en la sangre y en el sistema linfático:

Coagulación intravascular diseminada (CID), aumento en los títulos de inhibidores.

Trastornos del sistema inmunológico: Reacciones por hipersensibilidad hasta producirse shock (anafilaxis), reacciones alérgicas y urticaria en todo el cuerpo (urticaria).

Trastornos del sistema nervioso: Sensación de adormecimiento en las extremidades (hipoestesia), sensación anormal o reducida (parestesia), derrame (derrame trombótico, derrame embólico), dolor de cabeza, sueño (somnia), mareo, alteración del sentido del gusto (disgeusia).

Trastornos cardiacos: Ataque al corazón (infarto cardiaco), palpitaciones (taquicardia)

Trastornos vasculares: Formación de coágulos sanguíneos con flujo rápido hacia los vasos sanguíneos (eventos tromboembólicos), caída en la presión sanguínea (hipotensión), aumento de la presión sanguínea (hipertensión), eritemas.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastinales: Obstrucción de la arteria pulmonar (embolia pulmonar), constricción de las vías respiratorias (broncoespasmos), sibilancias, tos, dificultad para respirar (disnea) Trastornos gastrointestinales: vómito, diarrea, malestar abdominal, sensación de mareo (nausea)

Trastornos en la piel y en el tejido subcutáneo: Sensación de adormecimiento en la cara, inflamación de la cara, lengua y labios (angioedema), urticaria en todo el cuerpo (urticaria), comezón (prurito), sarpullido. Trastornos generales y dolencias en el sitio de inyección: Dolor en el sitio de inyección, malestar general, sensación de calor, escalofríos, fiebre, dolor en el pecho, malestar en el pecho.

Investigaciones: Caída o disminución en la presión sanguínea.

Una infusión o una inyección intravenosa rápida puede ocasionar un dolor punzante y una sensación de adormecimiento en la cara y en las extremidades, así como una disminución en la presión sanguínea.

Se han presentado casos de infarto al miocardio después de administrar dosis superiores a la dosis diaria máxima, después de la aplicación prolongada y/o la presencia de factores de riesgo de tromboembolia.

Interacciones:

Informe a su médico o farmacéutico si está tomando o ha tomado recientemente cualquier otro medicamento, incluso los adquiridos sin prescripción.

No se han realizado estudios adecuados y bien controlados sobre el uso simultáneo o consecutivo de Feiba® y Factor VIIa recombinante, o agentes antifibrinolíticos o emicizumab. Debe evaluarse la posibilidad de eventos tromboticos al usar antifibrinolíticos sistémicos como el ácido tranexámico y el ácido aminocaproico durante el tratamiento con Feiba®. Por tanto, no deben usarse antifibrinolíticos durante aproximadamente 6 a 12 horas tras la administración de Feiba®.

Según los datos in vitro disponibles y las observaciones clínicas, no puede excluirse una potencial interacción entre medicamentos en casos de uso concomitante de rFVIIa, potencialmente causando un evento tromboembólico. Al igual que con todos los factores de la coagulación, Feiba® no debe mezclarse con otros productos medicinales antes de su aplicación, dado que esto podría afectar a

la eficacia y seguridad del producto. Si usted recibe otros medicamentos a través del mismo acceso venoso, se debe lavar dicho acceso con suero salino fisiológico antes y después de la administración de FEIBA®.

La experiencia clínica de un ensayo clínico con emicizumab sugiere que puede haber interacciones potenciales con el emicizumab cuando se usa FEIBA como parte de un régimen de tratamiento para la hemorragia por disrupción. Véase también Oldenburg et al. Emicizumab Prophylaxis in Hemophilia A with Inhibitors. N Engl J Med 2017; 377: 809-818).

Vía de administración: Intravenosa

Dosificación y Grupo etario: La dosis y la duración del tratamiento dependen de la gravedad del trastorno hemostático, de la localización y de la extensión de la hemorragia y del estado clínico del paciente. La frecuencia y la dosis a administrar deben guiarse siempre por la eficacia clínica en cada caso individual.

Como guía general, se recomienda una dosis de 50 a 100 U de FEIBA® por kg de peso corporal, sin exceder una dosis individual de 100 U/kg de peso corporal y una dosis diaria máxima de 200 U/kg de peso corporal a menos que la gravedad del sangrado justifique y avale el uso de dosis más altas.

La respuesta a un agente de desvío del inhibidor puede variar debido a factores específicos del paciente, además de que en una situación de sangrado específica los pacientes con respuesta insuficiente a un agente podrían responder a otro. En caso de respuesta insuficiente a un agente de desvío del inhibidor, deberá evaluarse el uso de otro agente.

Uso pediátrico (niños) La experiencia en niños menores de 6 años es limitada; se debe adaptar el mismo régimen posológico que en adultos a la situación clínica del niño.

1) Hemorragias espontáneas

Hemorragias en articulaciones, músculos y tejidos blandos

Para hemorragias leves a moderadas se recomienda una dosis de 50 a 75 U/kg de peso corporal cada 12 horas. El tratamiento debe continuar hasta que aparezcan claros signos de mejoría clínica, tales como una disminución del dolor, reducción de la tumefacción o movilización de la articulación.

En hemorragias graves musculares y de tejidos blandos, como hemorragias retroperitoneales, se recomienda una dosis de 100 U/kg de peso corporal cada 12 horas.

Hemorragias en membranas mucosas

Se recomienda una dosis de 50 U/kg cada 6 horas, bajo estricta vigilancia del paciente (control visual del sangrado, repetición de la medición del hematocrito). Si la hemorragia no se detiene, se puede aumentar la dosis a 100 U/kg de peso corporal. No exceder la dosis diaria máxima de 200 U/kg de peso corporal.

Otras hemorragias severas

En el caso de hemorragias severas como, por ejemplo, del sistema nervioso central, se recomienda una dosis de 100 U/kg de peso corporal cada 12 horas. En ciertos casos individuales, también se puede administrar FEIBA® cada 6 horas, hasta que aparezcan claros signos de mejoría clínica. (¡No exceder la dosis diaria máxima de 200 U/kg de peso corporal!)

2) Cirugía

En intervenciones quirúrgicas, puede administrarse preoperatoriamente una dosis inicial de 100 U/kg de peso corporal, administrándose una dosis adicional de 50 a 100 U/kg de peso corporal después de 6 a 12 horas. Como dosis de mantenimiento postoperatorio, se puede administrar una dosis de 50 a 100 U/kg de peso corporal en intervalos de 6 a 12 horas; la dosificación, los intervalos entre dosis y la duración del tratamiento peri- y postoperatorio deberán registrarse por el tipo de intervención quirúrgica, el estado general del paciente y la eficacia clínica de cada caso individual. (¡No exceder la dosis diaria máxima de 200 U/kg de peso corporal!).

3) Profilaxis en pacientes con hemofilia A e inhibidores

– Profilaxis del sangrado en pacientes con alto título de inhibidores y con hemorragias frecuentes en quienes la ITI (inducción de la tolerancia inmune) ha fracasado o no se considera:

Se recomienda una dosis de 70 a 100 U/kg de peso corporal cada dos días. Esta dosis se puede aumentar hasta 100 U/kg de peso corporal cada día si el paciente continúa sangrando, o se puede reducir gradualmente.

– Profilaxis del sangrado en pacientes con alto título de inhibidores sometidos a inducción de la tolerancia inmune (ITI):

Se puede administrar Feiba® simultáneamente con concentrados de factor VIII, en un rango de dosis de 50 a 100 U/kg de peso corporal, dos veces al día, hasta que el inhibidor del factor VIII se haya reducido a $< 2 \text{ B.U.}^*$ 1 Unidad Bethesda se define como la cantidad de anticuerpos que inhibirá al 50% de la actividad del FVIII del plasma humano tras la incubación durante 2 horas a 37°C

4) Uso de FEIBA® en grupos de pacientes especiales

FEIBA® también se usó en combinación con concentrado de factor VIII en el tratamiento a largo plazo para lograr la eliminación completa y permanente del inhibidor del factor VIII.

Monitoreo

En caso de respuesta inadecuada al tratamiento con el producto, se recomienda realizar un recuento plaquetario, dado que se considera necesario un número suficiente de plaquetas funcionalmente intactas para que el tratamiento con el producto sea eficaz. Debido a su complejo mecanismo de acción, no está disponible el monitoreo directo del ingrediente activo.

Las pruebas de coagulación como el tiempo de coagulación total (TCT), el tromboelastograma (TEG, valor de r) y la TTPa sólo muestran un breve resumen y no tienen necesariamente una correlación con la eficacia clínica. Por esta razón, estos valores sólo tienen un valor reducido en el monitoreo de la terapia con Feiba®.

Forma de administración

Feiba® se debe administrar lentamente (no más de 2 U de Feiba®/kg de peso corporal por minuto) por vía intravenosa. Feiba® sólo debe reconstituirse antes de su administración. Luego, la solución debe usarse inmediatamente (el producto no contiene conservantes). No debe emplear soluciones turbias o con precipitados. La eliminación de todo medicamento no utilizado y de los materiales de desecho se realizará de acuerdo con la normativa local.

Monitoreo de la terapia

No se deben exceder dosis individuales de 100 U/kg de peso corporal y dosis diarias de 200 U/kg de peso corporal. Los pacientes a quienes se les administre una dosis de 100 U/kg de peso corporal o más deben ser vigilados estrechamente, especialmente en lo que respecta al desarrollo de CID o a la presencia de síntomas de isquemia coronaria aguda y por síntomas de otros eventos trombóticos o tromboembólicos. Feiba® sólo debe administrarse a dosis altas cuando sea absolutamente necesario para detener la hemorragia.

En caso de cambios clínicamente significativos en la presión sanguínea o en la frecuencia cardíaca, de dificultades para respirar, tos o dolor en el pecho, se debe suspender la infusión de inmediato y proceder a tomar las medidas diagnósticas y terapéuticas adecuadas. Los parámetros de laboratorio indicativos de una CID son: reducción de los valores de fibrinógeno, disminución del recuento plaquetario y/o presencia de productos de degradación de fibrina/fibrinógeno. Otros indicadores de CID incluyen tiempos de trombina, de protrombina o de TTPa significativamente prolongados. En pacientes hemofílicos con inhibidores o en pacientes con inhibidores adquiridos a los factores VIII, IX y/o XI, el TTPa se

prolonga por la enfermedad subyacente. La administración de Feiba® a pacientes con inhibidores podría generar un aumento anamnésico inicial de los niveles de inhibidores. Si la administración de FEIBA® continúa, los inhibidores quizás disminuyan con el tiempo. Los datos publicados y clínicos indican que no se reduce la eficacia de Feiba®. Los pacientes hemofílicos con inhibidores o los pacientes con inhibidores adquiridos a los factores de coagulación pueden presentar una mayor tendencia a sangrar así como un mayor riesgo de trombosis mientras son tratados con Feiba®.

Condición de venta: Venta con fórmula médica / Uso Institucional

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

- Evaluación farmacológica por Decreto 1782
- Inserto Versión basada en el CCDS Código: ccsi20920180202 Fecha de revisión: Marzo 2018.
- IPP Versión basada en el CCDS Código: ccsi20920180202 Fecha de revisión: Marzo 2018.
- Información sucinta Versión basada en el CCDS Código: ccsi20920180202 Fecha de revisión: Marzo 2018

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

La Sala considera que el interesado debe dar cumplimiento a los requerimientos de los laboratorios de Microbiología de Productos Farmacéuticos y otras Tecnologías y Productos Biológicos los cuales serán especificados en el acto administrativo.

3.2.3.7. VARILRIX VACUNA

Expediente : 19989870
Radicado : 20181086051 / 20181104950
Fecha : 28/05/2018
Interesado : GlaxoSmithKline S.A.
Fabricante : GlaxoSmithKline Biologicals S.A

Composición: Cada dosis contiene no menos de 2000 unidades formadoras de placas (UFP) del virus atenuado de varicela zoster.

Forma farmacéutica: Polvo y solvente para solución inyectable

Indicaciones: Inmunización activa contra la varicela en sujetos sanos a partir de 9 meses de edad. También está indicada para la inmunización activa contra la varicela de pacientes de alto riesgo de varicela grave.

Contraindicaciones: Al igual que con otras vacunas, la administración de Varilrix™ debe posponerse en sujetos con enfermedad febril grave aguda. Sin embargo, en los sujetos sanos la presencia de una infección menor no es una contraindicación para la inmunización.

Varilrix™ está contraindicado en sujetos con inmunodeficiencia humoral o celular severa, como:

- Sujetos con estados de inmunodeficiencia primaria o adquirida que tengan un recuento total de linfocitos menor que 1,200 por mm³;
- Sujetos que presenten alguna otra evidencia de deficiencia de inmunocompetencia celular, (por ejemplo, sujetos con leucemias, linfomas, discrasias sanguíneas, infección por VIH clínicamente manifiesta);
- Sujetos que estén recibiendo terapia inmunosupresora incluyendo corticosteroides a altas dosis.

Varilrix™ está contraindicado en las personas con hipersensibilidad conocida a la neomicina o a cualquier otro componente de la vacuna. Un antecedente de dermatitis de contacto a la neomicina no es una contraindicación.

Varilrix™ está contraindicada en las personas que han mostrado signos de hipersensibilidad después de la administración previa de la vacuna contra la varicela.

Varilrix™ está contraindicado para mujeres embarazadas. El embarazo deberá evitarse durante un mes después de la vacunación

Precauciones y advertencias:

Puede presentarse síncope (desmayos) después, o incluso antes, de cualquier vacunación como una respuesta psicogénica a la inyección con aguja. Es importante que se tengan implementados los debidos procedimientos para evitar las lesiones por desmayos.

Antes de inyectar la vacuna, debe dejarse que el alcohol y otros desinfectantes se evaporen de la piel, puesto que pueden inactivar los virus atenuados de la vacuna.

Protección limitada contra la varicela si se administra la vacuna en un lapso de 72 horas tras la exposición a la enfermedad natural.

Al igual que con cualquier vacuna, es posible que no se desencadene una respuesta inmunitaria protectora en todos los vacunados.

Al igual que para otras vacunas contra la varicela, se ha mostrado que ocurren casos de enfermedad de varicela en personas que han recibido previamente Varilrix™. Estos casos intercurrentes son por lo general leves, con una cantidad menor de lesiones y menos fiebre en comparación con los casos en individuos no vacunados.

Se ha mostrado que la transmisión del virus de vacuna Oka ocurre en un índice muy bajo en contactos seronegativos de las personas vacunadas con erupción. No se puede excluir la transmisión de la vacuna Oka de una vacuna que no desarrolla erupción a los contactos seronegativos.

Al igual que con todas las vacunas inyectables, siempre se debe tener prontamente disponible tratamiento médico apropiado en caso de que se presente una reacción anafiláctica rara después de la administración de la vacuna. Por esta razón las personas vacunadas deben mantenerse bajo supervisión médica durante 30 minutos después de la vacunación.

Existen datos limitados sobre el uso de Varilrix™ en sujetos inmunodeprimidos, por lo tanto, la vacunación debe considerarse con precaución y solo cuando, según la opinión del médico, los beneficios superen los riesgos.

Los sujetos inmunodeprimidos que no tienen contraindicaciones para esta vacuna pueden no responder tan bien como los sujetos inmunocompetentes, por lo tanto, algunos de estos sujetos pueden contraer varicela a pesar de la correcta administración de la vacuna. Los sujetos inmunodeprimidos deben ser supervisados cuidadosamente para detectar signos de varicela.

Existen muy pocos informes sobre la diseminación de varicela con compromiso de los órganos internos después de la vacunación con la vacuna contra la varicela con la cepa Oka, principalmente, en sujetos inmunodeprimidos.

Varilrix™ no debe administrarse por vía intravascular ni intradérmica.

Reacciones adversas:

Datos de estudios clínicos

Sujetos sanos

Más de 7,900 individuos han participado en estudios clínicos que evalúan el perfil de reactogenicidad de la vacuna administrada sola o concomitantemente con otras vacunas.

El perfil de seguridad que se presenta a continuación se basa en un total de 5369 dosis de Varilrix™ que se administraron en monoterapia a niños, adolescentes y adultos.

Las frecuencias notificadas son las siguientes:

Muy frecuentes (\square 1/10) / Frecuentes (\square 1/100 a < 1/10) / Poco frecuentes (\square 1/1.000 a < 1/100) / Infrecuentes (\square 1/10.000 a < 1/1.000) / Muy infrecuentes (< 1/10.000)

Clase sistémica de órganos	Frecuencia	Reacciones adversas
Infecciones e infestaciones	Poco común	infección del tracto respiratorio superior, faringitis
Alteraciones en el sistema sanguíneo y linfático	Poco común	linfadenopatía
Alteraciones psiquiátricas	Poco común	irritabilidad
Alteraciones en el sistema nervioso	Poco común	cefalea, somnolencia
Alteraciones oculares	Raro	conjuntivitis
Alteraciones en el sistema respiratorio, torácico y mediastínico	Poco común	tos, rinitis
Alteraciones gastrointestinales	Poco común	náuseas, vómito
	Raro	dolor abdominal, diarrea
Alteraciones en la piel y el tejido subcutáneo	Común	erupción cutánea
	Poco común	erupción característica de varicela, prurito
	Raro	urticaria
Alteraciones musculoesqueléticas y en el tejido conectivo	Poco común	artralgia, mialgia
Alteraciones general y en el sitio de administración	Muy común	dolor, enrojecimiento
	Común	inflamación en el sitio de inyección*, fiebre (temperatura oral/axilar \square 37.5 °C o temperatura rectal \square 38.0 °C)*
	Poco común	fiebre (temperatura oral/axilar > 39.0 °C o temperatura rectal > 39.5 °C), fatiga, malestar

* En los estudios realizados en adolescentes y adultos se reportaron con mucha frecuencia la hinchazón en el sitio de inyección y la fiebre. La hinchazón también se comunicó con mucha frecuencia después de la segunda dosis en niños menores de 13 años de edad.

Después de la segunda dosis se observó, en comparación con la primera dosis, una tendencia con respecto a una mayor incidencia de dolor, enrojecimiento e inflamación.

No se vio ninguna diferencia en el perfil de reatogenicidad entre los sujetos inicialmente seropositivos y los inicialmente seronegativos.

Pacientes de alto riesgo

Solamente se dispone de una cantidad muy limitada de datos proveniente de ensayos clínicos de pacientes en alto riesgo de varicela severa. Sin embargo, las reacciones asociadas con la vacuna (principalmente erupciones pápulo-vesiculares y fiebre) son generalmente leves. Al igual que en los sujetos sanos, el enrojecimiento, la inflamación y el dolor en el sitio de inyección son leves y pasajeros.

Vigilancia de poscomercialización

Durante la vigilancia de poscomercialización, se han reportado las siguientes reacciones adicionales tras la vacunación con la vacuna contra la varicela:

Clase sistémica de órganos	Frecuencia	Reacciones adversas
Infecciones e infestaciones	Raro	herpes zoster
Alteraciones en el sistema sanguíneo y linfático	Raro	trombocitopenia
Alteraciones en el sistema inmune	Raro	hipersensibilidad, reacciones anafilácticas
Alteraciones en el sistema nervioso	Raro	encefalitis, accidente cerebrovascular, cerebelitis, síntomas similares a cerebelitis (incluida la alteración transitoria de la marcha y ataxia transitoria), convulsiones
Alteraciones vasculares	Raro	vasculitis (incluidos púrpura de Henoch Schonlein y el síndrome de Kawasaki)
Alteraciones de la piel y el tejido subcutáneo	Raro	eritema multiforme

Interacciones: Si es preciso realizar la prueba de la tuberculina, deberá hacerse antes de la vacunación o simultáneamente a la misma, puesto que se ha descrito que las vacunas de virus vivos pueden causar una depresión transitoria de la sensibilidad cutánea a la prueba de la tuberculina. Dado que esta anergia puede

durar hasta seis semanas como máximo, no deberá realizarse la prueba de la tuberculina dentro de este período después de la vacunación, a fin de evitar resultados falsos negativos.

En los sujetos que han recibido una transfusión sanguínea o inmunoglobulinas, la vacunación debe posponerse por lo menos tres meses, debido a la posibilidad de falla de la vacuna por presencia de anticuerpos contra la varicela adquiridos en forma pasiva.

Deberán evitarse los salicilatos durante las 6 semanas siguientes a la vacunación contra la varicela, puesto que se ha notificado la aparición del síndrome de Reye tras el uso de salicilatos durante la infección natural por varicela.

Sujetos sanos

Varilrix™ se puede administrar en forma simultánea con otras vacunas. Las diferentes vacunas inyectables siempre deben administrarse en diferentes sitios de inyección.

Las vacunas inactivadas pueden administrarse en cualquier momento en relación con Varilrix™.

En caso de que una vacuna que contenga sarampión no sea administrada al mismo tiempo que Varilrix™, se recomienda dejar transcurrir un intervalo de por lo menos un mes, ya que se sabe que la vacunación contra el sarampión puede ocasionar una supresión temporal de la respuesta inmune celular.

Pacientes de alto riesgo

Varilrix™ no debe administrarse en forma simultánea con otras vacunas de virus vivos atenuados. Las vacunas inactivadas pueden administrarse en cualquier momento en relación con Varilrix™, ya que no se ha establecido ninguna contraindicación específica. Las diferentes vacunas inyectables siempre deben administrarse en diferentes sitios de inyección.

Vía de administración: Subcutánea

Dosificación y Grupo etario: Sujetos sanos

- Niños de 9 meses hasta e incluyendo 12 años de edad
- Niños entre 9 meses y 12 años de edad inclusive deberán recibir 2 dosis de Varilrix™ para asegurar que obtengan una protección óptima contra la varicela (ver “Farmacodinamia”).

Es preferible administrar la segunda dosis al menos 6 semanas después de la primera dosis pero bajo ninguna circunstancia en menos de 4 semanas.

- Adolescentes y adultos desde 13 años de edad y mayores
Desde 13 años de edad y mayores: 2 dosis. Es preferible administrar la segunda dosis al menos 6 semanas después de la primera dosis pero bajo ninguna circunstancia en menos de 4 semanas.

Pacientes de alto riesgo

En los pacientes de alto riesgo se debe aplicar el mismo esquema de inmunización descrito para los sujetos sanos. En estos pacientes, puede estar indicada la medición periódica de los anticuerpos contra varicela después de la vacunación para identificar a los que puedan resultar beneficiados con una re-vacunación.

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 GDS 12/IP114 (06/11/2017)
- Información para prescribir versión GDS 12/IP114 (06/11/2017)

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

La Sala considera que el interesado debe dar cumplimiento a los requerimientos de los laboratorios de Físicoquímico, los cuales serán especificados en el acto administrativo.

3.2.4. MODIFICACIÓN DE INDICACIONES

3.2.4.1 NOVORAPID® 100 U/mL

Expediente : 19910693

Radicado : 2017115627 / 20181045015
Fecha : 08/03/2018
Interesado : Novo Nordisk Colombia S.A.S

Composición: Cada mL de solución contiene 100 U de insulina asparta (equivalente a 3.5 mg)

Forma farmacéutica: Solución para inyección.

Indicaciones: Tratamiento de la diabetes mellitus en adultos, adolescentes y niños de 2 años de edad o más

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

Advertencias especiales y precauciones para el uso:

Una dosis inadecuada o la interrupción del tratamiento, especialmente en la diabetes tipo 1, puede llevar a hiperglucemia y cetoacidosis diabética. Se puede presentar hipoglucemia si la dosis de insulina es demasiado alta en relación con la necesidad de insulina. El cambio de un paciente a otro tipo o marca de insulina debe ser hecho bajo estricta supervisión médica. Se pueden presentar reacciones en el sitio de inyección/infusión. Si se utiliza en combinación con tiazolidinedionas, se deben observar los signos y síntomas de insuficiencia cardíaca congestiva, especialmente en pacientes con factores de riesgo para el desarrollo de insuficiencia cardíaca congestiva. En los pacientes mayores y en pacientes con insuficiencia renal o hepática, se debe intensificar el monitoreo de la glucosa y ajustar la dosis de novorapid® de manera individual. El tratamiento con novorapid® puede considerarse durante el embarazo y lactancia.

La administración de insulina puede provocar la formación de anticuerpos a la insulina, lo cual raramente puede requerir un ajuste de la dosis de insulina.

El interesado presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2017014787 emitido mediante Acta No. 03 de 2017, numeral 3.2.4.7 con el fin de continuar con el proceso de aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- Modificación de grupo etario.
- Inserto CCDS Versión 17 (22-Dic-2017)
- Información para prescribir CCDS Versión 17 (22-Dic-2017)

Nuevo grupo etario:

Adultos, adolescentes y niños de 1 año de edad en adelante.

Nueva indicación:

Tratamiento de diabetes mellitus en adultos, adolescentes y niños de 1 año de edad en adelante.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada y los argumentos presentados por el interesado a razón del concepto del Acta No. 03 de 2017 SEMNNIMB, numeral 3.2.4.7., la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda aprobar la los siguientes puntos para el producto de la referencia con la siguiente información:

- Inseto CCDS Versión 17 (22-Dic-2017)
- Información para prescribir CCDS Versión 17 (22-Dic-2017)

Nuevo grupo etario: Adultos, adolescentes y niños de 1 año de edad en adelante.

Nuevas indicaciones:

Tratamiento de diabetes mellitus en adultos, adolescentes y niños de 1 año de edad en adelante

Se solicita allegar PSUR en los tiempos establecidos por ICH al Grupo de Farmacovigilancia de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos.

3.2.4.2. FORTEO® 250 mcg/mL

Expediente : 19941419
Radicado : 2017135334 / 20181112938
Fecha : 07/06/2018
Interesado : Eli Lilly Interamerica Inc

Composición: Cada mL contiene 250mcg de Teriparatida

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones: Coadyuvante en el tratamiento de la osteoporosis en mujeres posmenopausicas con elevado riesgo de fracturas. Indicado para aumentar la masa osea en hombres con osteoporosis. Tratamiento de mujeres y hombres con

osteoporosis asociada con una terapia sistémica sostenida de un glucocorticoid e (dosis diarias equivalente a 5mg o mayores de prednisona) y con elevado riesgo de fractura. Esto incluye mujeres y hombres con historia de fracturas osteoporóticas o quienes tienen una dmo baja.

Contraindicaciones: No debe ser utilizado en pacientes con hipersensibilidad a cualquiera de los componentes. Úsese solo por indicación y bajo supervisión médica. No ha sido estudiado en poblaciones pediátricas. No deberá ser utilizado en pacientes pediátricos o en adultos jóvenes con epífisis abiertas. Debe excluirse del tratamiento a los pacientes con hipercalcemia preexistente. Debe ser utilizado con precaución en pacientes con urolitiasis activa o reciente debido al potencial de exacerbar esta condición. No debe administrarse en mujeres embarazadas o que deseen amamantar.

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora presenta respuesta al Auto No. 2018003298 emitido mediante Acta No. 05 de 2017 Primera Parte SEMNNIMB, numeral 3.2.4.2 con el fin de continuar con el proceso de aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- Inserto versión CDS05FEB15 PTC v4.0 (26Jul17)
- Información para prescribir versión CDS05FEB15 PTC v4.0 (26Jul17)

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 3.2.4.2., la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda aprobar el inserto y la información para prescribir allegados mediante radicado 20181112938 para el producto de la referencia.

3.2.4.3. MESNA 100 mg/mL

Expediente : 20101627
Radicado : 2016133169 / 2017058163
Fecha : 27/04/2017
Interesado : AL Pharma S.A.

Composición: Cada mL contiene 100mg de Mesna (2-sulfaniletansulfonato de sodio)

Forma farmacéutica: Solución Inyectable

Indicaciones: Prevención de la toxicidad del urotelio que incluye cistitis hemorrágica, microhematuria y macrohematuria en pacientes tratados con ifosfamida y ciclofosfamida, en dosis consideradas urotóxicas.

Contraindicaciones: Mesna está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida al mesna u otros compuestos tiolicos.

Precauciones y advertencias:

Se puede producir toxicidad del alcohol de bencilo en dosis altas. Se ha observado toxicidad dermatológica, incluyendo síntomas consistentes con una reacción cutánea con eosinofilia y sistémica, síndrome de stevens-johnson (SSJ), o necrólisis epidérmica tóxica (net), han ocurrido con la primera exposición a varios meses después de iniciar el tratamiento; se debe discontinuar y acudir al médico si se produce alguna alteración. Evitar el uso en lactantes y recién nacidos, prematuros o de bajo peso al nacer por contener alcohol bencílico.

Uso en embarazo: no hay evidencia en estudios en ratones de alteración de la formación del feto. Se recomienda evaluar el riesgo beneficio.

Uso en la lactancia: no hay evidencia de excreción en la leche, por lo que se recomienda discontinuar la lactancia o el medicamento.

El interesado presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2017002911 emitido mediante Acta No. 30 de 2016, numeral 3.3.9 con el fin de continuar con el proceso de aprobación de la modificación de indicaciones para el producto de la referencia.

Nuevas indicaciones:

Para la prevención de la toxicidad del urotelio que incluye cistitis hemorrágica, microhematuria y macrohematuria en pacientes tratados con lfosfamida y ciclofosfamida, en dosis consideradas urotóxicas.

Agente mucolítico en el tratamiento de enfermedades de las vías respiratorias, como fibrosis quística. Reduce la viscosidad de las secreciones pulmonares. Facilita la expectoración en la mucoviscidosis, bronquitis asmática, bronquitis crónica, enfisema y bronquiectasia. Coadyuvante en el tratamiento de atelectasia pulmonar obstructiva por tapones mucosos. Agente profiláctico en etapa pre-post operatoria de cirugías broncopulmonares.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, y dado que el interesado no presenta respuesta satisfactoriamente al concepto del Acta No. 30 de 2016 SEMPB Primera Parte, numeral 3.3.9., la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la

Comisión Revisora recomienda negar las nuevas indicaciones puesto que la información presentada corresponde a una revisión narrativa en la que no se incluyen estudios clínicos comparativos con otros mucolíticos.

Adicionalmente, para las indicaciones “...mucoviscidosis, bronquitis asmática, bronquitis crónica, enfisema y bronquiectasia. Coadyuvante en el tratamiento de atelectasia pulmonar obstructiva por tapones mucosos. Agente profiláctico en etapa pre-post operatoria de cirugías broncopulmonares.” no se allegó información clínica que las sustenten.

3.2.4.4. MESNA (MERCAPTO ETANO SULFONATO SODICO)

Expediente : 20079204
Radicado : 2016089019 / 2017058161
Fecha : 27/04/2017
Interesado : AL Pharma S.A.

Composición: Cada ampolla por 4mL contiene 400mg de Mesna

Forma farmacéutica: Solución inyectable.

Indicaciones: Para la prevención de la toxicidad del urotelio que incluye cistitis hemorrágica, microhematuria y macrohematuria en pacientes tratados con ifosfamida y ciclofosfamida, en dosis consideradas urotóxicas.

Contraindicaciones: Mesna está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida al mesna u otros compuestos tiolicos.

Precauciones y advertencias:

Se puede producir toxicidad del alcohol de bencilo en dosis altas. Se ha observado toxicidad dermatológica, incluyendo síntomas consistentes con una reacción cutánea con eosinofilia y sistémica, síndrome de stevens-johnson (SSJ), o necrólisis epidérmica tóxica (net), han ocurrido con la primera exposición a varios meses después de iniciar el tratamiento; se debe discontinuar y acudir al médico si se produce alguna alteración. Evitar el uso en lactantes y recién nacidos, prematuros o de bajo peso al nacer por contener alcohol bencílico. Uso en embarazo: no hay evidencia en estudios en ratones de alteración de la formación del feto. Se recomienda evaluar el riesgo beneficio. Uso en la lactancia: no hay evidencia de excreción en la leche, por lo que se recomienda discontinuar la lactancia o el medicamento.

El interesado presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2017001309 emitido mediante Acta No. 30 de 2016, numeral 3.3.9 con el fin de continuar con el proceso de aprobación de la modificación de indicaciones para el producto de la referencia.

Nuevas indicaciones:

Para la prevención de la toxicidad del urotelio que incluye cistitis hemorrágica, microhematuria y macrohematuria en pacientes tratados con Ifosfamida y ciclofosfamida, en dosis consideradas urotóxicas. Agente mucolítico en el tratamiento de enfermedades de las vías respiratorias, como fibrosis quística. Reduce la viscosidad de las secreciones pulmonares. Facilita la expectoración en la mucoviscidosis, bronquitis asmática, bronquitis crónica, enfisema y bronquiectasia. Coadyuvante en el tratamiento de atelectasia pulmonar obstructiva por tapones mucosos. Agente profiláctico en etapa pre-post operatoria de cirugías broncopulmonares.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, y dado que el interesado no presenta respuesta satisfactoriamente al concepto del Acta No. 22 de 2016 SEMPB Primera Parte, numeral 3.3.7., la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda negar las nuevas indicaciones puesto que la información presentada corresponde a una revisión narrativa en la que no se incluyen estudios clínicos comparativos con otros mucolíticos.

Adicionalmente, para las indicaciones “...mucoviscidosis, bronquitis asmática, bronquitis crónica, enfisema y bronquiectasia. Coadyuvante en el tratamiento de atelectasia pulmonar obstructiva por tapones mucosos. Agente profiláctico en etapa pre-post operatoria de cirugías broncopulmonares.” no se allegó información clínica que las sustenten.

3.2.8 MODIFICACIÓN DE DOSIFICACIÓN

3.2.8.1. KEYTRUDA® 100 mg

Expediente : 20085509
Radicado : 20181099882
Fecha : 21/06/2018
Interesado : Merck Sharp & Dohme Colombia S.A.S.

Composición: Cada vial por 4mL contiene 100mg de Pembrolizumab

Forma farmacéutica: Solución para infusión

Indicaciones:

Melanoma:

Keytruda (pembrolizumab) está indicado para el tratamiento de pacientes con melanoma no resecable o metastásico.

Carcinoma de pulmón de células no pequeñas

Keytruda está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes con carcinoma de pulmón de células no pequeñas (NSCLC, por sus siglas en inglés) metastásico, cuyos tumores expresan pd-l1 con un ?50% de puntuación de proporción de células tumorales (ppt), determinado por una prueba validada, sin aberraciones tumorales genómicas de egfr o alk.

Keytruda está indicado para el tratamiento de pacientes con NSCLC, cuyos tumores expresan pd-l1 con un ?1% PPT, determinado mediante una prueba validada y que han recibido quimioterapia con platino. Los pacientes con aberraciones tumorales genómicas de EGFR o ALK deben haber recibido la terapia previa para estas aberraciones antes de recibir keytruda.

Carcinoma urotelial

Pembrolizumab está indicado para el tratamiento de pacientes con carcinoma urotelial localmente avanzado o metastásico, que han recibido quimioterapia que contiene platino.

En cuanto a la indicación para el tratamiento de pacientes con carcinoma urotelial localmente avanzado o carcinoma urotelial metastásico, que no son elegibles para tratamiento con quimioterapia que contiene cisplatino, la sala considera que el estudio keynote-052 no finalizado de un solo brazo no es evidencia suficiente para soportarla.

Contraindicaciones: Keytruda® está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad a pembrolizumab o a alguno de sus excipientes

Advertencias y precauciones

Reacciones adversas mediadas inmunológicamente

Se han presentado reacciones adversas mediadas inmunológicamente en pacientes que recibieron keytruda. En los ensayos clínicos, la mayoría de las reacciones adversas mediadas inmunológicamente fueron reversibles y fueron manejadas con interrupciones de keytruda, administración de corticoides y/o con

tratamiento de apoyo. Reacciones adversas inmunomediadas que afectan más de un sistema corporal, pueden ocurrir simultáneamente.

Cuando se sospechan reacciones adversas mediadas inmunológicamente, se debe garantizar una evaluación adecuada para confirmar la etiología o excluir otras causas. Con base en la severidad de la reacción adversa, suspender keytruda y considerar la administración de corticoides. Después de mejorar a grado 1 o menos, iniciar la disminución de corticoides y continuar la disminución gradual durante al menos 1 mes. Con base en datos limitados de los estudios clínicos en pacientes cuyas reacciones adversas relacionadas inmunológicamente no pudieron ser controladas con el uso de corticoides, puede considerarse la administración de otros inmunosupresores sistémicos. Reiniciar keytruda si la reacción adversa permanece en grado 1 o menos después de la disminución gradual de corticoides. Si se produce otro episodio de reacción adversa severa, suspenda keytruda permanentemente.

Neumonitis mediada inmunológicamente

Se reportó neumonitis (incluyendo los casos fatales) en pacientes que recibieron keytruda. Monitorear a los pacientes para detectar signos y síntomas de neumonitis. Si se sospecha neumonitis, evaluar con imágenes radiográficas y excluir otras causas. Administrar corticoides para grado 2 o eventos mayores (dosis inicial de 1-2 mg/kg/día de prednisona o su equivalente, seguida de una reducción gradual de la dosis), suspender keytruda en caso de neumonitis moderada (grado 2) y discontinuar permanentemente keytruda en neumonitis severa (grado 3), con riesgo para la vida (grado 4) o moderada recurrente (grado 2).

Colitis mediada inmunológicamente

Se ha reportado colitis en pacientes que reciben keytruda. Monitorear a los pacientes para detectar signos y síntomas de colitis y excluir otras causas. Administrar corticoides para los eventos grado 2 o mayores (dosis inicial de 1-2 mg/kg/día de prednisona o su equivalente, seguida de una reducción gradual de la dosis), suspender keytruda en caso de colitis moderada (grado 2) o colitis severa (grado 3) y discontinuar permanentemente keytruda en caso de colitis que ponga en riesgo la vida (grado 4).

Hepatitis mediada inmunológicamente

Se ha reportado hepatitis en pacientes que reciben keytruda. Monitorear a los pacientes para detectar cambios en la función hepática (al inicio del tratamiento, periódicamente durante el tratamiento y como se indica con base en la evaluación

clínica) y síntomas de hepatitis y excluir otras causas. Administrar corticoides (dosis inicial 0.5-1 mg/kg/día [para eventos grado 2] y 1-2 mg/kg/día [para eventos grado 3 o mayores] de prednisona o su equivalente, seguido de una reducción gradual de la dosis) y con base en la severidad de las elevaciones de las enzimas hepáticas, interrumpir o suspender keytruda.

Nefritis mediada inmunológicamente

Se ha reportado nefritis en pacientes que reciben keytruda. Monitorear a los pacientes para detectar cambios en la función renal y excluir otras causas. Administrar corticoides para eventos grado 2 o mayores (dosis inicial de 1-2 mg/kg/día de prednisona o su equivalente, seguida de una reducción gradual de la dosis), suspender keytruda en caso de nefritis moderada (grado 2) y descontinuar permanentemente keytruda en caso de nefritis severa (grado 3) o que ponga en riesgo la vida (grado 4).

Endocrinopatías mediadas inmunológicamente

Se ha reportado hipofisitis en pacientes que reciben keytruda. Monitorear a los pacientes para detectar signos y síntomas de hipofisitis (incluyendo hipopituitarismo e insuficiencia suprarrenal secundaria) y excluir otras causas. Administrar corticoides para tratar la insuficiencia suprarrenal secundaria y hacer reemplazo hormonal según lo indicado clínicamente, suspender keytruda en caso de hipofisitis moderada (grado 2), interrumpir o suspender keytruda en caso de hipofisitis severa (grado 3) o que ponga en riesgo la vida (grado 4).

Se ha reportado diabetes mellitus tipo 1, incluyendo cetoacidosis diabética, en pacientes que reciben keytruda. Monitorear a los pacientes para detectar hiperglucemia u otros signos y síntomas de diabetes. Administrar insulina para la diabetes tipo 1 y suspender keytruda en casos de hiperglucemia severa, hasta que se logre el control metabólico.

Se han reportado trastornos de la tiroides en pacientes que reciben keytruda y pueden ocurrir en cualquier momento durante el tratamiento; por tanto, se debe monitorear a los pacientes para detectar cambios en la función tiroidea (al inicio del tratamiento, periódicamente durante el tratamiento y según lo indicado en base a la evaluación clínica) y signos y síntomas clínicos de trastornos de la tiroides. El hipotiroidismo se puede manejar con terapia de reemplazo sin interrupción del tratamiento y sin corticoides. El hipertiroidismo puede manejarse sintomáticamente. Interrumpir o suspender keytruda en caso de hipertiroidismo severo (grado 3) o que ponga en riesgo la vida (grado 4).

Se puede considerar la continuación de keytruda en pacientes con endocrinopatía severa (grado 3) o que ponga en riesgo la vida (grado 4) que mejoran a grado 2 o menor y se controlan con reemplazo hormonal.

Reacciones cutáneas severas

En pacientes tratados con keytruda se han notificado reacciones cutáneas severas inmunomediadas. Monitorear a los pacientes por sospecha de reacciones cutáneas graves y excluir otras causas. Basándose en la severidad de la reacción adversa, suspender o discontinuar permanentemente keytruda y administrar corticosteroides.

Se han notificado casos de síndrome de stevens-johnson (sjs) y necrólisis epidérmica tóxica (ten), algunos con resultado fatal, en pacientes tratados con keytruda. Para signos o síntomas de sjs o ten, interrumpir keytruda y dirigir al paciente a atención especializada para evaluación y tratamiento. Si se confirma sjs o ten, discontinuar permanentemente keytruda.

Otras reacciones adversas mediadas inmunológicamente

Las siguientes reacciones adversas adicionales mediadas inmunológicamente, clínicamente significativas, fueron reportadas en menos del 1% de los pacientes tratados con keytruda en keynote-001, keynote-002, keynote-006 y keynote-010: uveítis, miositis, síndrome de guillain-barré, y pancreatitis. En otros estudios clínicos con keytruda o en uso post-comercialización se reportó: miocarditis.

Casos de estas reacciones adversas inmunomediadas, algunas de las cuales fueron severas, han sido reportadas en estudios clínicos o en uso post-comercialización.

El rechazo de trasplante de órganos sólidos ha sido reportado en el contexto post-comercialización en pacientes tratados con keytruda. El tratamiento con keytruda puede aumentar el riesgo de rechazo en receptores de trasplante de órganos sólidos. Considere el beneficio del tratamiento con keytruda versus el riesgo de posible rechazo de órganos en estos pacientes.

Reacciones relacionadas con la infusión

Se han reportado reacciones de infusión severas, incluyendo hipersensibilidad y anafilaxia, en 6 (0.2%) de los 2799 pacientes que reciben keytruda en keynote-001, keynote-002, keynote-006 y keynote-010. En caso de reacciones severas a la infusión, suspender la infusión y discontinuar permanentemente keytruda. Los pacientes con reacción leve o moderada a la infusión pueden continuar recibiendo

keytruda con supervisión cercana; se puede considerar la premedicación con antipiréticos y antihistamínicos.

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

- Modificación de dosificación
- Modificación de precauciones y advertencias.
- Modificación de reacciones adversas
- Inserto versión042018a
- Información para prescribir versión042018a

Nueva dosificación:

General

Selección de Pacientes

Para el tratamiento de Carcinoma de Pulmón de Células No Pequeñas como Monoterapia

Los pacientes para tratamiento de NSCLC avanzado con Keytruda, deben ser seleccionados de acuerdo a la presencia de expresión positiva de PD-L1.

Dosis Recomendada

La dosis recomendada de Keytruda es 200 mg administrado como una infusión intravenosa durante 30 minutos cada 3 semanas.

Al administrar Keytruda como parte de una combinación con quimioterapia con pemetrexed y platino, Keytruda debe administrarse primero. Ver también la información para prescribir de pemetrexed y de la quimioterapia con platino seleccionada.

Los pacientes deben ser tratados con Keytruda hasta la progresión de la enfermedad o presencia de toxicidad inaceptable. Se han observado respuestas atípicas (es decir, un aumento inicial y transitorio en el tamaño del tumor o nuevas lesiones pequeñas dentro de los primeros meses, seguidas de contracción del tumor). Los pacientes clínicamente estables, con evidencia inicial de progresión de la enfermedad, deben permanecer en tratamiento hasta que se confirme la progresión de la enfermedad.

Modificaciones de la dosis

Tabla 1: Modificaciones de Dosis Recomendadas

Reacciones Adversas	Severidad	Modificación de la dosis
---------------------	-----------	--------------------------

Neumonitis inmuno-mediada	Moderada (Grado 2)	Suspender hasta que las reacciones adversas se recuperen a Grado 0-1*
	Grave o que amenaza la vida (Grado 3 o 4) o moderada recurrente	Descontinuar permanentemente
Colitis Inmuno-mediada	Moderada o grave (Grado 2 o 3)	Suspender hasta que las reacciones adversas se recuperen a Grado 0-1*
	Que amenaza la vida (Grado 4) o grave recurrente (Grado 3)	Descontinuar permanentemente
Nefritis Inmuno-mediada	Moderada (Grado 2)	Suspender hasta que las reacciones adversas se recuperen a Grado 0-1*
	Grave o que amenaza la vida (Grado 3 o 4)	Descontinuar permanentemente
Endocrinopatías inmuno-mediadas	Grave o que amenaza la vida (Grado 3 o 4)	Suspender hasta que las reacciones adversas se recuperen a Grado 0-1* Para pacientes con endocrinopatía grave (Grado 3) o que amenaza la vida (Grado 4) que mejora a Grado 2 o menor y es controlada con reemplazo hormonal, puede considerarse la continuación de KEYTRUDA.
Hepatitis inmuno-mediada	Aspartato aminotransferasa (AST) o alanina aminotransferasa (ALT) >3 a 5 veces el límite superior normal (LSN) o bilirrubina total >1.5 a 3 veces LSN	Suspender hasta que las reacciones adversas se recuperen a Grado 0-1*
	AST o ALT >5 veces LSN o bilirrubina total >3 veces LSN	Descontinuar permanentemente
	Para pacientes con metástasis hepáticas que inician tratamiento con elevación moderada (Grado 2) de AST o ALT, si AST o ALT incrementa $\geq 50\%$ con relación a su valor basal y dura ≥ 1 semana	Descontinuar permanentemente
Reacciones cutáneas inmuno-mediadas o síndrome de Stevens-	Reacciones cutáneas graves (Grado 3) o sospecha de SJS o de TEN	Suspender hasta que las reacciones adversas se recuperen a Grado 0- 1*

Johnson (SJS) o necrólisis epidérmica tóxica (TEN)	Reacciones cutáneas graves (Grado 4) o SJS o TEN confirmados	Descontinuar permanentemente
Otras reacciones adversas inmuno-mediadas	Con base en la gravedad y tipo de reacción (Grado 2 o Grado 3)	Suspender hasta que las reacciones adversas se recuperen a Grado 0-1*
	Miocarditis grave o que amenaza la vida (Grado 3 o 4), encefalitis, o síndrome de Guillain-Barré.	Descontinuar Permanentemente
	Que amenaza la vida (Grado 4) o grave recurrente (Grado 3)	Descontinuar Permanentemente
Reacciones relacionadas con la infusión	Grave o que amenaza la vida (Grado 3 o 4)	Descontinuar Permanentemente

Nota: los grados de toxicidad están de acuerdo con la Terminología Común para Eventos Adversos del Instituto Nacional del Cáncer, Versión 4.0 (NCI CTCAE v.4)

* Si la dosis de los corticosteroides no puede ser reducida a ≤ 10 mg de prednisona o equivalente por día dentro de 12 semanas o la toxicidad relacionada con el tratamiento no se resuelve a Grado 0-1 dentro de 12 semanas después de la última dosis de KEYTRUDA, entonces KEYTRUDA debe descontinuarse permanentemente.

Preparación y administración:

- Proteger de la luz. No congelar. No agitar.
- Equilibrar el vial de Keytruda a temperatura ambiente.
- Antes de la dilución, el vial del líquido puede estar fuera de refrigeración (temperatura de 25°C o menos) hasta por 24 horas.
- Los medicamentos parenterales deben ser inspeccionados visualmente para detectar materias particuladas y decoloración antes de la administración. Keytruda es una solución transparente a ligeramente opalescente, incolora a ligeramente amarilla. Desechar el vial si se observan partículas visibles.
- Retirar el volumen requerido hasta 4 mL (100 mg) de Keytruda y transferir a una bolsa intravenosa que contenga cloruro de sodio al 0.9% o glucosa (dextrosa) al 5%, para preparar una solución diluida con una concentración final que oscile de 1 a 10 mg/mL. Mezclar la solución diluida mediante inversión suave.
- No congelar la solución para infusión.
- El producto no contiene conservantes. El medicamento diluido debe utilizarse inmediatamente. Si no se utiliza inmediatamente, las soluciones diluidas de la solución de Keytruda se pueden conservar a temperatura ambiente por un periodo acumulativo de hasta 6 horas. Las soluciones diluidas de Keytruda también se pueden conservar en refrigeración a una temperatura entre 2°C y 8°C; sin embargo, el tiempo total desde la dilución de Keytruda hasta terminar la

infusión no debe exceder 24 horas. Si se refrigera, permita que los viales y/o bolsas IV alcancen la temperatura ambiente antes de utilizarlas.

- Administrar la solución para infusión por vía intravenosa durante 30 minutos, utilizando una línea de infusión de baja unión a proteínas 0.2 a 5 μ m, estéril, no pirogénica o adicionando un filtro.
- No administrar concomitantemente otros medicamentos a través de la misma línea de infusión.
- Desechar cualquier porción no utilizada del vial.

Pacientes Pediátricos

Todavía no se ha establecido la seguridad, ni la eficacia de Keytruda en menores de 18 años de edad.

Pacientes Geriátricos

No se reportaron diferencias generales, en la seguridad o eficacia, entre pacientes de edad avanzada (65 años y más) y pacientes más jóvenes (menos de 65 años). No fue necesario ningún ajuste de dosis en esta población.

Insuficiencia Renal

No es necesario hacer ajuste de dosis para pacientes con insuficiencia renal leve o moderada. Keytruda no ha sido estudiado en pacientes con insuficiencia renal severa.

Insuficiencia Hepática

No es necesario hacer ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve. Keytruda no ha sido estudiado en pacientes con insuficiencia hepática moderada o severa.

Nuevas precauciones y advertencias:

Reacciones adversas mediadas inmunológicamente

Se han presentado reacciones adversas mediadas inmunológicamente en pacientes que recibieron Keytruda. En los ensayos clínicos, la mayoría de las reacciones adversas mediadas inmunológicamente fueron reversibles y fueron manejadas con interrupciones de Keytruda, administración de corticoides y/o con tratamiento de apoyo. Reacciones adversas inmunomediadas que afectan más de un sistema corporal, pueden ocurrir simultáneamente.

Cuando se sospechan reacciones adversas mediadas inmunológicamente, se debe garantizar una evaluación adecuada para confirmar la etiología o excluir otras causas. Con base en la severidad de la reacción adversa, suspender Keytruda y considerar la administración de corticoides. Después de mejorar a Grado 1 o menos, iniciar la disminución de corticoides y continuar la disminución gradual durante al menos 1 mes. Con base en datos limitados de los estudios

clínicos en pacientes cuyas reacciones adversas relacionadas inmunológicamente no pudieron ser controladas con el uso de corticoides, puede considerarse la administración de otros inmunosupresores sistémicos. Reiniciar Keytruda si la reacción adversa permanece en Grado 1 o menos después de la disminución gradual de corticoides. Si se produce otro episodio de reacción adversa severa, suspenda Keytruda permanentemente.

Neumonitis mediada inmunológicamente

Se reportó neumonitis (incluyendo los casos fatales) en pacientes que recibieron Keytruda. Monitorear a los pacientes para detectar signos y síntomas de neumonitis. Si se sospecha neumonitis, evaluar con imágenes radiográficas y excluir otras causas. Administrar corticoides para Grado 2 o eventos mayores (dosis inicial de 1-2 mg/kg/día de prednisona o su equivalente, seguida de una reducción gradual de la dosis), suspender Keytruda en caso de neumonitis moderada (Grado 2) y discontinuar permanentemente Keytruda en neumonitis severa (Grado 3), con riesgo para la vida (Grado 4) o moderada recurrente (Grado 2).

Colitis mediada inmunológicamente

Se ha reportado colitis en pacientes que reciben Keytruda. Monitorear a los pacientes para detectar signos y síntomas de colitis y excluir otras causas. Administrar corticoides para los eventos Grado 2 o mayores (dosis inicial de 1-2 mg/kg/día de prednisona o su equivalente, seguida de una reducción gradual de la dosis), suspender Keytruda en caso de colitis moderada (Grado 2) o colitis severa (Grado 3) y discontinuar permanentemente Keytruda en caso de colitis que ponga en riesgo la vida (Grado 4).

Hepatitis mediada inmunológicamente

Se ha reportado hepatitis en pacientes que reciben Keytruda. Monitorear a los pacientes para detectar cambios en la función hepática (al inicio del tratamiento, periódicamente durante el tratamiento y como se indica con base en la evaluación clínica) y síntomas de hepatitis y excluir otras causas. Administrar corticoides (dosis inicial 0.5-1 mg/kg/día [para eventos Grado 2] y 1-2 mg/kg/día [para eventos Grado 3 o mayores] de prednisona o su equivalente, seguido de una reducción gradual de la dosis) y con base en la severidad de las elevaciones de las enzimas hepáticas, interrumpir o suspender Keytruda.

Nefritis mediada inmunológicamente

Se ha reportado nefritis en pacientes que reciben Keytruda. Monitorear a los pacientes para detectar cambios en la función renal y excluir otras causas. Administrar corticoides para eventos Grado 2 o mayores (dosis inicial de 1-2 mg/kg/día de prednisona o su equivalente, seguida de una reducción gradual de la dosis), suspender Keytruda en caso de nefritis moderada (Grado 2) y discontinuar

permanentemente Keytruda en caso de nefritis severa (Grado 3) o que ponga en riesgo la vida (Grado 4).

Endocrinopatías mediadas inmunológicamente

Se ha reportado hipofisitis en pacientes que reciben Keytruda. Monitorear a los pacientes para detectar signos y síntomas de hipofisitis (incluyendo hipopituitarismo e insuficiencia suprarrenal secundaria) y excluir otras causas. Administrar corticoides para tratar la insuficiencia suprarrenal secundaria y hacer reemplazo hormonal según lo indicado clínicamente, suspender Keytruda en caso de hipofisitis moderada (Grado 2), interrumpir o suspender Keytruda en caso de hipofisitis severa (Grado 3) o que ponga en riesgo la vida (Grado 4).

Se ha reportado diabetes mellitus tipo 1, incluyendo cetoacidosis diabética, en pacientes que reciben Keytruda. Monitorear a los pacientes para detectar hiperglucemia u otros signos y síntomas de diabetes. Administrar insulina para la diabetes tipo 1 y suspender Keytruda en casos de hiperglucemia severa, hasta que se logre el control metabólico.

Se han reportado trastornos de la tiroides, incluyendo hipertiroidismo, hipotiroidismo y tiroiditis, en pacientes que reciben Keytruda y pueden ocurrir en cualquier momento durante el tratamiento; por tanto, se debe monitorear a los pacientes para detectar cambios en la función tiroidea (al inicio del tratamiento, periódicamente durante el tratamiento y según lo indicado en base a la evaluación clínica) y signos y síntomas clínicos de trastornos de la tiroides. El hipotiroidismo se puede manejar con terapia de reemplazo sin interrupción del tratamiento y sin corticoides. El hipertiroidismo puede manejarse sintomáticamente. Interrumpir o suspender Keytruda en caso de hipertiroidismo severo (Grado 3) o que ponga en riesgo la vida (Grado 4).

Se puede considerar la continuación de Keytruda en pacientes con endocrinopatía severa (Grado 3) o que ponga en riesgo la vida (Grado 4) que mejoran a Grado 2 o menor y se controlan con reemplazo hormonal.

Reacciones cutáneas severas

En pacientes tratados con Keytruda se han notificado reacciones cutáneas severas inmunomediadas. Monitorear a los pacientes por sospecha de reacciones cutáneas graves y excluir otras causas. Basándose en la severidad de la reacción adversa, suspender o discontinuar permanentemente Keytruda y administrar corticosteroides.

Se han notificado casos de síndrome de Stevens-Johnson (SJS) y necrólisis epidérmica tóxica (TEN), algunos con resultado fatal, en pacientes tratados con Keytruda. Para signos o síntomas de SJS o TEN, interrumpir Keytruda y dirigir al

paciente a atención especializada para evaluación y tratamiento. Si se confirma SJS o TEN, discontinuar permanentemente Keytruda.

Otras reacciones adversas mediadas inmunológicamente

Las siguientes reacciones adversas adicionales mediadas inmunológicamente, clínicamente significativas, fueron reportadas en menos del 1% de los pacientes tratados con Keytruda en KEYNOTE-001, KEYNOTE-002, KEYNOTE-006 y KEYNOTE-010: uveítis, miositis, síndrome de Guillain-Barré, pancreatitis, encefalitis, sarcoidosis y síndrome miasténico. En otros estudios clínicos con KEYTRUDA o en uso post-comercialización se reportó: miocarditis.

Casos de estas reacciones adversas inmunomediadas, algunas de las cuales fueron severas, han sido reportadas en estudios clínicos o en uso post-comercialización.

Reacciones adversas relacionadas con trasplante

El rechazo de trasplante de órganos sólidos ha sido reportado en el contexto post-comercialización en pacientes tratados con Keytruda. El tratamiento con Keytruda puede aumentar el riesgo de rechazo en receptores de trasplante de órganos sólidos. Considere el beneficio del tratamiento con Keytruda versus el riesgo de posible rechazo de órganos en estos pacientes.

Enfermedad Aguda del injerto contra huésped (GVHD, por sus siglas en inglés), incluyendo GVHD fatal, ha sido reportado luego del tratamiento con Keytruda en pacientes con una historia de trasplante de células madre hematopoyéticas alogénicas (HSCT por sus siglas en inglés). Los pacientes que han experimentado GVHD después del procedimiento del trasplante pueden estar en mayor riesgo de GVHD luego del tratamiento con KEYTRUDA. Considere el beneficio del tratamiento con Keytruda vs el riesgo del posible GVHD en pacientes con una historia de HSCT alogénica.

Aumento de la mortalidad en pacientes con mieloma múltiple cuando Keytruda se agrega a un análogo de Talidomida y Dexametasona.

En dos ensayos clínicos aleatorizados, en pacientes con mieloma múltiple, la adición de Keytruda a un análogo de la Talidomida más Dexametasona, un uso para el cual no está indicado el anticuerpo bloqueador de PD-1 o PD-L1, dio como resultado un aumento de la mortalidad. No se recomienda el tratamiento de pacientes con mieloma múltiple con un anticuerpo bloqueador de PD-1 o PD-L1 en combinación con un análogo de la Talidomida más Dexametasona fuera de los ensayos clínicos controlados.

Reacciones relacionadas con la infusión

Se han reportado reacciones de infusión severas, incluyendo hipersensibilidad y anafilaxia, en 6 (0.2%) de los 2799 pacientes que reciben Keytruda en KEYNOTE-001, KEYNOTE-002, KEYNOTE-006 y KEYNOTE-010. En caso de reacciones severas a la infusión, suspender la infusión y discontinuar permanentemente Keytruda. Los pacientes con reacción leve o moderada a la infusión pueden continuar recibiendo Keytruda con supervisión cercana; se puede considerar la premedicación con antipiréticos y antihistamínicos.

Nuevas reacciones adversas:

Experiencia en los Ensayos Clínicos

La seguridad de Keytruda fue evaluada en 2799 pacientes en estudios controlados y no controlados. La duración promedio del tratamiento fue de 4.2 meses (rango 1 día a 30.4 meses) incluyendo 1153 pacientes tratados durante seis meses o más y 600 pacientes tratados durante un año o más. Keytruda fue discontinuado por reacciones adversas relacionadas con el tratamiento en el 5% de los pacientes. Los eventos adversos serios (EAS) relacionados con el tratamiento reportados hasta 90 días después de la última dosis se presentaron en el 10% de los pacientes que recibieron Keytruda. De estos EAS relacionados con el tratamiento, los más comunes fueron neumonitis, colitis, diarrea y pirexia.

Reacciones adversas mediadas inmunológicamente:

Las reacciones adversas mediadas inmunológicamente se presentan en base a 2799 pacientes con melanoma y NSCLC. El perfil de seguridad fue generalmente similar para los pacientes con melanoma y NSCLC. La Tabla 2 presenta la incidencia de las reacciones adversas mediadas inmunológicamente de acuerdo al Grado que se produjeron en pacientes que recibieron Keytruda.

Tabla 2: Reacciones Adversas Mediadas Inmunológicamente

Reacción Adversa	KEYTRUDA 2 mg/Kg cada 3 semanas o 10 mg/Kg cada 2 o 3 semanas n=2799				
	Todos los grados (%)	Grado 2 (%)	Grado 3 (%)	Grado 4 (%)	Grado 5 (%)
Hipotiroidismo	8.5	6.2	0.1	0	0
Hipertiroidismo	3.4	0.8	0.1	0	0
Neumonitis	3.4	1.3	0.9	0.3	0.1
Colitis	1.7	0.4	1.1	<0.1	0
Hepatitis	0.7	0.1	0.4	<0.1	0
Hipofisitis	0.6	0.2	0.3	<0.1	0
Nefritis	0.3	0.1	0.1	<0.1	0
Diabetes Mellitus Tipo 1	0.2	<0.1	0.1	0.1	0

* En pacientes con NSCLC no escamoso tratados con Keytruda 200 mg en combinación con quimioterapia con pemetrexed y platino (n = 405) la incidencia de nefritis fue del 1.7% (todos los grados) con 1.0% Grado 3 y 0.5% Grado 4.

Endocrinopatías: La mediana de tiempo hasta la aparición de la hipofisitis fue de 3.7 meses (rango 1 día a 11.9 meses). La mediana de la duración fue de 4.7 meses (rango 8+ días a 12.7 + meses). La hipofisitis condujo a discontinuación de Keytruda en 4 pacientes (0.1%). La hipofisitis fue resuelta en 7 pacientes. La mediana de tiempo hasta la aparición del hipertiroidismo fue de 1.4 meses (rango 1 día a 21.9 meses). La mediana de la duración fue de 2.1 meses (rango 3 días a 15.0+ meses). El hipertiroidismo provocó discontinuación de Keytruda en 2 pacientes (<0.1%). El hipertiroidismo se resolvió en 71 pacientes. La mediana de tiempo hasta la aparición del hipotiroidismo fue de 3.5 meses (rango 1 día a 18.9 meses). La mediana de la duración no se alcanzó (rango 2 días a 27.7+ meses). Un paciente (<0.1%) suspendió Keytruda debido a hipotiroidismo.

Neumonitis: La mediana de tiempo hasta la aparición de neumonitis fue de 3.3 meses (rango 2 días a 19.3 meses). La mediana de la duración fue de 1.5 meses (rango 1 día a 17.2+ meses). La neumonitis condujo a la discontinuación de Keytruda en 36 pacientes (1.3%). La neumonitis se resolvió en 55 pacientes.

Colitis: La mediana de tiempo hasta la aparición de colitis fue de 3.5 meses (rango 10 días a 16.2 meses). La mediana de la duración fue de 1.3 meses (rango 1 día a 8.7+ meses). La colitis condujo a discontinuación de Keytruda en 15 pacientes (0.5%). La colitis se resolvió en 41 pacientes.

Hepatitis: La mediana de tiempo hasta la aparición de hepatitis fue de 1.3 meses (rango 8 días a 21.4 meses). La mediana de la duración fue de 1.8 meses (rango 8 días a 20.9+ meses). La hepatitis condujo a la discontinuación de Keytruda en 6 pacientes (0.2%). La hepatitis se resolvió en 15 pacientes.

Nefritis: La mediana del tiempo hasta la aparición de la nefritis fue de 5.1 meses (rango 12 días a 12.8 meses). La mediana de duración fue de 3.3 meses (rango 12 días a 8.9+ meses). La nefritis condujo a la discontinuación de Keytruda en 3 pacientes (0.1%). La nefritis se resolvió en 5 pacientes.

Otros eventos adversos

Melanoma

La tabla 3 resume los eventos adversos que ocurrieron en al menos el 10% de los pacientes con melanoma tratados con Keytruda en KEYNOTE-006. Los eventos adversos más comunes (reportados en al menos el 15% de los pacientes) fueron artralgias y tos.

Tabla 3: Eventos Adversos que Ocurrieron en $\geq 10\%$ de los Pacientes Tratados con Keytruda y con Mayor Incidencia que en el Brazo tratado con Ipilimumab (Diferencia Entre Brazo de $\geq 5\%$ [Todos los Grados] o $\geq 2\%$ [Grado 3]) (KEYNOTE-006)

Eventos Adversos	KEYTRUDA 10 mg/Kg cada 2 o 3 semanas n=555		Ipilimumab 3 mg/Kg cada 3 semanas n=256	
	Todos los Grados (%)	Grado 3* (%)	Todos los Grados (%)	Grado 3* (%)
Trastornos Musculoesqueléticos y del Tejido Conectivo				
Artralgia	18	0	10	1
Dolor de espalda	12	1	7	1
Trastornos Respiratorios, Torácicos y Mediastínicos				
Tos	17	0	7	0
Trastornos de la Piel y del Tejido Subcutáneo				
Vitiligo	11	0	2	0

* De estos eventos adversos $\geq 10\%$, ninguno fue reportado como Grado 4.

La Tabla 4 resume los eventos adversos que ocurrieron en al menos el 10% de los pacientes con melanoma tratados con Keytruda a una dosis de 2 mg/Kg en KEYNOTE-002. El evento adverso más común (reportado en al menos el 20% de los pacientes) fue prurito.

Tabla 4: Eventos Adversos que Ocurren en $\geq 10\%$ de los Pacientes con Melanoma Tratados con Keytruda y a una Incidencia Mayor que en el Brazo con Quimioterapia (Diferencia Entre Brazo de $\geq 5\%$ [Todos los Grados] o $\geq 2\%$ [Grados 3-4]) (KEYNOTE-002)

Eventos Adversos	KEYTRUDA 2 mg/Kg cada 3 semanas n=178		Quimioterapia n=171	
	Todos los Grados (%)	Grado 3-4* (%)	Todos los Grados (%)	Grado 3-4* (%)
Trastornos Gastrointestinales				
Dolor Abdominal	13	2	8	1
Trastornos de la Piel y del Tejido Subcutáneo				
Prurito	25	0	8	0
Sarpullido	13	0	8	0
Trastornos de la Nutrición y del Metabolismo				
Hiponatremia	11	3	5	1
Trastornos Musculoesqueléticos y del Tejido Conectivo				
Artralgia	15	1	10	1

*De estos eventos adversos $\geq 10\%$, ninguno fue reportado como Grado 4 en pacientes que recibieron KEYTRUDA a dosis de 2 mg/Kg. La hiponatremia fue reportada como Grado 4 en un paciente que recibió quimioterapia.

En general, el perfil de seguridad fue similar con todas las dosis y también fue similar entre los pacientes previamente tratados con ipilimumab y los pacientes que no habían recibido tratamiento con ipilimumab.

Carcinoma de Pulmón de Células No Pequeñas Monoterapia

La Tabla 5 resume los eventos adversos que ocurrieron en al menos el 10% de los pacientes previamente tratados con NSCLC que recibieron Keytruda en KEYNOTE-010. El evento adverso más común (reportado en al menos el 15% de los pacientes) fue tos. Los eventos adversos que ocurrieron en pacientes con NSCLC no tratado previamente que recibieron Keytruda en KEYNOTE-024 fueron generalmente similares a aquellos que ocurrieron en los pacientes en KEYNOTE-010.

Tabla 5: Eventos Adversos que Ocurren en $\geq 10\%$ de los Pacientes con NSCLC Tratados con Keytruda y a una Incidencia Mayor que en el Brazo con Docetaxel (Diferencia Entre Brazo de $\geq 5\%$ [Todos los Grados] o $\geq 2\%$ [Grado 3]) (KEYNOTE-010)

Evento Adverso	KEYTRUDA 2 o 10 mg/Kg cada 3 semanas n=682		Docetaxel 75 mg/m ² cada 3 semanas n=309	
	Todos los Grados (%)	Grado 3* (%)	Todos los Grados (%)	Grado 3* (%)
Trastornos Respiratorios, Torácicos y Mediastínicos				
Tos	19	1	14	0
Trastornos de la Piel y del Tejido Subcutáneo				
Sarpullido	14	<1	7	0
Prurito	11	0	3	<1

* De estos eventos adversos $\geq 10\%$, ninguno fue reportado como Grado 4.

Terapia Combinada

La tabla 6 resume los eventos adversos que ocurrieron en al menos el 20% de los pacientes tratados con Keytruda, pemetrexed y quimioterapia con platino en KEYNOTE-189.

Tabla 6: Eventos adversos que ocurrieron en $\geq 20\%$ de los pacientes que recibieron KEYTRUDA con quimioterapia con pemetrexed y platino y con una incidencia mayor que en pacientes que recibieron placebo con quimioterapia con pemetrexed y platino (diferencia entre los brazos $\geq 5\%$ [Todos los Grados] o $\geq 2\%$ [Grados 3-4]) (KEYNOTE 189)

Eventos Adversos	KEYTRUDA + Pemetrexed + Quimioterapia con platino n=405		Placebo + Pemetrexed + Quimioterapia con platino n=202	
	Todos los grados* (%)	Grado 3-4 (%)	Todos los grados (%)	Grado 3-4 (%)
Trastornos Generales y Condiciones en el Sitio de Administración				
Fatiga	41	6	38	2.5
Astenia	20	6	24	3.5
Desórdenes Gastrointestinales				
Diarrea	31	5	21	3.0
Desórdenes de la Sangre y Sistema Linfático				
Neutropenia	27	16	24	12
Desórdenes de la Piel y Tejido Subcutáneo				
Rash	20	1.7	11	1.5

* Clasificado por NCI CTCAE v4.03

Otros tipos de Cáncer

Los eventos adversos que ocurrieron en los pacientes con carcinoma urotelial, fueron generalmente similares a los que ocurrieron en pacientes con melanoma o NSCLC

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

- **Modificación de dosificación**
- **Modificación de precauciones y advertencias.**
- **Modificación de reacciones adversas**
- **Inserto versión 042018a**
- **Información para prescribir versión 042018a**

Nueva dosificación:

General

Selección de Pacientes

Para el tratamiento de Carcinoma de Pulmón de Células No Pequeñas como Monoterapia

Los pacientes para tratamiento de NSCLC avanzado con Keytruda, deben ser seleccionados de acuerdo a la presencia de expresión positiva de PD-L1.

Dosis Recomendada

La dosis recomendada de Keytruda es 200 mg administrado como una infusión intravenosa durante 30 minutos cada 3 semanas.

Al administrar Keytruda como parte de una combinación con quimioterapia con pemetrexed y platino, Keytruda debe administrarse primero. Ver también la información para prescribir de pemetrexed y de la quimioterapia con platino seleccionada.

Los pacientes deben ser tratados con Keytruda hasta la progresión de la enfermedad o presencia de toxicidad inaceptable. Se han observado respuestas atípicas (es decir, un aumento inicial y transitorio en el tamaño del tumor o nuevas lesiones pequeñas dentro de los primeros meses, seguidas de contracción del tumor). Los pacientes clínicamente estables, con evidencia inicial de progresión de la enfermedad, deben permanecer en tratamiento hasta que se confirme la progresión de la enfermedad.

Modificaciones de la dosis

Tabla 1: Modificaciones de Dosis Recomendadas

Reacciones Adversas	Severidad	Modificación de la dosis
Neumonitis inmuno-mediada	Moderada (Grado 2)	Suspender hasta que las reacciones adversas se recuperen a Grado 0-1*
	Grave o que amenaza la vida (Grado 3 o 4) o moderada recurrente	Descontinuar permanentemente
Colitis Inmuno-mediada	Moderada o grave (Grado 2 o 3)	Suspender hasta que las reacciones adversas se recuperen a Grado 0-1*
	Que amenaza la vida (Grado 4) o grave recurrente (Grado 3)	Descontinuar permanentemente
Nefritis Inmuno-mediada	Moderada (Grado 2)	Suspender hasta que las reacciones adversas se recuperen a Grado 0-1*
	Grave o que amenaza la vida (Grado 3 o 4)	Descontinuar permanentemente
Endocrinopatías inmuno-mediadas	Grave o que amenaza la vida (Grado 3 o 4)	Suspender hasta que las reacciones adversas se recuperen a Grado 0-1* Para pacientes con endocrinopatía grave (Grado 3) o que amenaza la vida (Grado 4) que mejora a Grado 2 o menor y es controlada con reemplazo hormonal, puede considerarse la continuación de KEYTRUDA.

Hepatitis inmuno-mediada	Aspartato aminotransferasa (AST) o alanina aminotransferasa (ALT) >3 a 5 veces el límite superior normal (LSN) o bilirrubina total >1.5 a 3 veces LSN	Suspender hasta que las reacciones adversas se recuperen a Grado 0-1*
	AST o ALT >5 veces LSN o bilirrubina total >3 veces LSN	Descontinuar permanentemente
	Para pacientes con metástasis hepáticas que inician tratamiento con elevación moderada (Grado 2) de AST o ALT, si AST o ALT incrementa $\geq 50\%$ con relación a su valor basal y dura ≥ 1 semana	Descontinuar permanentemente
Reacciones cutáneas inmuno-mediadas o síndrome de Stevens-Johnson (SJS) o necrólisis epidérmica tóxica (TEN)	Reacciones cutáneas graves (Grado 3) o sospecha de SJS o de TEN	Suspender hasta que las reacciones adversas se recuperen a Grado 0-1*
	Reacciones cutáneas graves (Grado 4) o SJS o TEN confirmados	Descontinuar permanentemente
Otras reacciones adversas inmuno-mediadas	Con base en la gravedad y tipo de reacción (Grado 2 o Grado 3)	Suspender hasta que las reacciones adversas se recuperen a Grado 0-1*
	Miocarditis grave o que amenaza la vida (Grado 3 o 4), encefalitis, o síndrome de Guillain-Barré.	Descontinuar Permanentemente
	Que amenaza la vida (Grado 4) o grave recurrente (Grado 3)	Descontinuar Permanentemente
Reacciones relacionadas con la infusión	Grave o que amenaza la vida (Grado 3 o 4)	Descontinuar Permanentemente

Nota: los grados de toxicidad están de acuerdo con la Terminología Común para Eventos Adversos del Instituto Nacional del Cáncer, Versión 4.0 (NCI CTCAE v.4)

* Si la dosis de los corticosteroides no puede ser reducida a ≤ 10 mg de prednisona o equivalente por día dentro de 12 semanas o la toxicidad relacionada con el tratamiento no se resuelve a Grado 0-1 dentro de 12 semanas después de la última dosis de KEYTRUDA, entonces KEYTRUDA debe discontinuarse permanentemente.

Preparación y administración:

- Proteger de la luz. No congelar. No agitar.
- Equilibrar el vial de Keytruda a temperatura ambiente.
- Antes de la dilución, el vial del líquido puede estar fuera de refrigeración (temperatura de 25°C o menos) hasta por 24 horas.
- Los medicamentos parenterales deben ser inspeccionados visualmente para detectar materias particuladas y decoloración antes de la administración. Keytruda es una solución transparente a ligeramente opalescente, incolora a ligeramente amarilla. Desechar el vial si se observan partículas visibles.
- Retirar el volumen requerido hasta 4 mL (100 mg) de Keytruda y transferir a una bolsa intravenosa que contenga cloruro de sodio al 0.9% o glucosa (dextrosa) al 5%, para preparar una solución diluida con una concentración final que oscile de 1 a 10 mg/mL. Mezclar la solución diluida mediante inversión suave.
- No congelar la solución para infusión.
- El producto no contiene conservantes. El medicamento diluido debe utilizarse inmediatamente. Si no se utiliza inmediatamente, las soluciones diluidas de la solución de Keytruda se pueden conservar a temperatura ambiente por un periodo acumulativo de hasta 6 horas. Las soluciones diluidas de Keytruda también se pueden conservar en refrigeración a una temperatura entre 2°C y 8°C; sin embargo, el tiempo total desde la dilución de Keytruda hasta terminar la infusión no debe exceder 24 horas. Si se refrigera, permita que los viales y/o bolsas IV alcancen la temperatura ambiente antes de utilizarlas.
- Administrar la solución para infusión por vía intravenosa durante 30 minutos, utilizando una línea de infusión de baja unión a proteínas 0.2 a 5 µm, estéril, no pirogénica o adicionando un filtro.
- No administrar concomitantemente otros medicamentos a través de la misma línea de infusión.
- Desechar cualquier porción no utilizada del vial.

Pacientes Pediátricos

Todavía no se ha establecido la seguridad, ni la eficacia de Keytruda en menores de 18 años de edad.

Pacientes Geriátricos

No se reportaron diferencias generales, en la seguridad o eficacia, entre pacientes de edad avanzada (65 años y más) y pacientes más jóvenes (menos de 65 años). No fue necesario ningún ajuste de dosis en esta población.

Insuficiencia Renal

No es necesario hacer ajuste de dosis para pacientes con insuficiencia renal leve o moderada. Keytruda no ha sido estudiado en pacientes con insuficiencia renal severa.

Insuficiencia Hepática

No es necesario hacer ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve. Keytruda no ha sido estudiado en pacientes con insuficiencia hepática moderada o severa.

Nuevas precauciones y advertencias:

Reacciones adversas mediadas inmunológicamente

Se han presentado reacciones adversas mediadas inmunológicamente en pacientes que recibieron Keytruda. En los ensayos clínicos, la mayoría de las reacciones adversas mediadas inmunológicamente fueron reversibles y fueron manejadas con interrupciones de Keytruda, administración de corticoides y/o con tratamiento de apoyo. Reacciones adversas inmunomediadas que afectan mas de un sistema corporal, pueden ocurrir simultáneamente.

Cuando se sospechan reacciones adversas mediadas inmunológicamente, se debe garantizar una evaluación adecuada para confirmar la etiología o excluir otras causas. Con base en la severidad de la reacción adversa, suspender Keytruda y considerar la administración de corticoides. Después de mejorar a Grado 1 o menos, iniciar la disminución de corticoides y continuar la disminución gradual durante al menos 1 mes. Con base en datos limitados de los estudios clínicos en pacientes cuyas reacciones adversas relacionadas inmunológicamente no pudieron ser controladas con el uso de corticoides, puede considerarse la administración de otros inmunosupresores sistémicos. Reiniciar Keytruda si la reacción adversa permanece en Grado 1 o menos después de la disminución gradual de corticoides. Si se produce otro episodio de reacción adversa severa, suspenda Keytruda permanentemente.

Neumonitis mediada inmunológicamente

Se reportó neumonitis (incluyendo los casos fatales) en pacientes que recibieron Keytruda. Monitorear a los pacientes para detectar signos y síntomas de neumonitis. Si se sospecha neumonitis, evaluar con imagenes radiográficas y excluir otras causas. Administrar corticoides para Grado 2 o eventos mayores (dosis inicial de 1-2 mg/kg/día de prednisona o su equivalente, seguida de una reducción gradual de la dosis), suspender Keytruda en caso de neumonitis moderada (Grado 2) y discontinuar permanentemente Keytruda en neumonitis severa (Grado 3), con riesgo para la vida (Grado 4) o moderada recurrente (Grado 2).

Colitis mediada inmunológicamente

Se ha reportado colitis en pacientes que reciben Keytruda. Monitorear a los pacientes para detectar signos y síntomas de colitis y excluir otras causas. Administrar corticoides para los eventos Grado 2 o mayores (dosis inicial de 1-2 mg/kg/día de prednisona o su equivalente, seguida de una reducción gradual de la dosis), suspender Keytruda en caso de colitis moderada (Grado 2) o colitis severa (Grado 3) y discontinuar permanentemente Keytruda en caso de colitis que ponga en riesgo la vida (Grado 4).

Hepatitis mediada inmunológicamente

Se ha reportado hepatitis en pacientes que reciben Keytruda. Monitorear a los pacientes para detectar cambios en la función hepática (al inicio del tratamiento, periódicamente durante el tratamiento y como se indica con base en la evaluación clínica) y síntomas de hepatitis y excluir otras causas. Administrar corticoides (dosis inicial 0.5-1 mg/kg/día [para eventos Grado 2] y 1-2 mg/kg/día [para eventos Grado 3 o mayores] de prednisona o su equivalente, seguido de una reducción gradual de la dosis) y con base en la severidad de las elevaciones de las enzimas hepáticas, interrumpir o suspender Keytruda.

Nefritis mediada inmunológicamente

Se ha reportado nefritis en pacientes que reciben Keytruda. Monitorear a los pacientes para detectar cambios en la función renal y excluir otras causas. Administrar corticoides para eventos Grado 2 o mayores (dosis inicial de 1-2 mg/kg/día de prednisona o su equivalente, seguida de una reducción gradual de la dosis), suspender Keytruda en caso de nefritis moderada (Grado 2) y discontinuar permanentemente Keytruda en caso de nefritis severa (Grado 3) o que ponga en riesgo la vida (Grado 4).

Endocrinopatías mediadas inmunológicamente

Se ha reportado hipofisitis en pacientes que reciben Keytruda. Monitorear a los pacientes para detectar signos y síntomas de hipofisitis (incluyendo hipopituitarismo e insuficiencia suprarrenal secundaria) y excluir otras causas. Administrar corticoides para tratar la insuficiencia suprarrenal secundaria y hacer reemplazo hormonal según lo indicado clínicamente, suspender Keytruda en caso de hipofisitis moderada (Grado 2), interrumpir o suspender Keytruda en caso de hipofisitis severa (Grado 3) o que ponga en riesgo la vida (Grado 4).

Se ha reportado diabetes mellitus tipo 1, incluyendo cetoacidosis diabética, en pacientes que reciben Keytruda. Monitorear a los pacientes para detectar hiperglucemia u otros signos y síntomas de diabetes. Administrar insulina

para la diabetes tipo 1 y suspender Keytruda en casos de hiperglucemia severa, hasta que se logre el control metabólico.

Se han reportado trastornos de la tiroides, incluyendo hipertiroidismo, hipotiroidismo y tiroiditis, en pacientes que reciben Keytruda y pueden ocurrir en cualquier momento durante el tratamiento; por tanto, se debe monitorear a los pacientes para detectar cambios en la función tiroidea (al inicio del tratamiento, periódicamente durante el tratamiento y según lo indicado en base a la evaluación clínica) y signos y síntomas clínicos de trastornos de la tiroides. El hipotiroidismo se puede manejar con terapia de reemplazo sin interrupción del tratamiento y sin corticoides. El hipertiroidismo puede manejarse sintomáticamente. Interrumpir o suspender Keytruda en caso de hipertiroidismo severo (Grado 3) o que ponga en riesgo la vida (Grado 4).

Se puede considerar la continuación de Keytruda en pacientes con endocrinopatía severa (Grado 3) o que ponga en riesgo la vida (Grado 4) que mejoran a Grado 2 o menor y se controlan con reemplazo hormonal.

Reacciones cutáneas severas

En pacientes tratados con Keytruda se han notificado reacciones cutáneas severas inmunomediadas. Monitorear a los pacientes por sospecha de reacciones cutáneas graves y excluir otras causas. Basándose en la severidad de la reacción adversa, suspender o discontinuar permanentemente Keytruda y administrar corticosteroides.

Se han notificado casos de síndrome de Stevens-Johnson (SJS) y necrólisis epidérmica tóxica (TEN), algunos con resultado fatal, en pacientes tratados con Keytruda. Para signos o síntomas de SJS o TEN, interrumpir Keytruda y dirigir al paciente a atención especializada para evaluación y tratamiento. Si se confirma SJS o TEN, discontinuar permanentemente Keytruda.

Otras reacciones adversas mediadas inmunológicamente

Las siguientes reacciones adversas adicionales mediadas inmunológicamente, clínicamente significativas, fueron reportadas en menos del 1% de los pacientes tratados con Keytruda en KEYNOTE-001, KEYNOTE-002, KEYNOTE-006 y KEYNOTE-010: uveítis, miositis, síndrome de Guillain-Barré, pancreatitis, encefalitis, sarcoidosis y síndrome miasténico. En otros estudios clínicos con KEYTRUDA o en uso post-comercialización se reportó: miocarditis.

Casos de estas reacciones adversas inmunomediadas, algunas de las cuales fueron severas, han sido reportadas en estudios clínicos o en uso post-comercialización.

Reacciones adversas relacionadas con trasplante

El rechazo de trasplante de órganos sólidos ha sido reportado en el contexto post-comercialización en pacientes tratados con Keytruda. El tratamiento con Keytruda puede aumentar el riesgo de rechazo en receptores de trasplante de órganos sólidos. Considere el beneficio del tratamiento con Keytruda versus el riesgo de posible rechazo de órganos en estos pacientes.

Enfermedad Aguda del injerto contra huesped (GVHD, por sus siglas en inglés), incluyendo GVHD fatal, ha sido reportado luego del tratamiento con Keytruda en pacientes con una historia de trasplante de células madre hematopoyéticas alogénicas (HSCT por sus siglas en inglés). Los pacientes que han experimentado GVHD después del procedimiento del trasplante pueden estar en mayor riesgo de GVHD luego del tratamiento con KEYTRUDA. Considere el beneficio del tratamiento con Keytruda vs el riesgo del posible GVHD en pacientes con una historia de HSCT alogénica.

Aumento de la mortalidad en pacientes con mieloma múltiple cuando Keytruda se agrega a un análogo de Talidomida y Dexametasona.

En dos ensayos clínicos aleatorizados, en pacientes con mieloma múltiple, la adición de Keytruda a un análogo de la Talidomida más Dexametasona, un uso para el cual no está indicado el anticuerpo bloqueador de PD-1 o PD-L1, dio como resultado un aumento de la mortalidad. No se recomienda el tratamiento de pacientes con mieloma múltiple con un anticuerpo bloqueador de PD-1 o PD-L1 en combinación con un análogo de la Talidomida más Dexametasona fuera de los ensayos clínicos controlados.

Reacciones relacionadas con la infusión

Se han reportado reacciones de infusión severas, incluyendo hipersensibilidad y anafilaxia, en 6 (0.2%) de los 2799 pacientes que reciben Keytruda en KEYNOTE-001, KEYNOTE-002, KEYNOTE-006 y KEYNOTE-010. En caso de reacciones severas a la infusión, suspender la infusión y discontinuar permanentemente Keytruda. Los pacientes con reacción leve o moderada a la infusión pueden continuar recibiendo Keytruda con supervisión cercana; se puede considerar la premedicación con antipiréticos y antihistamínicos.

Nuevas reacciones adversas: Experiencia en los Ensayos Clínicos

La seguridad de Keytruda fue evaluada en 2799 pacientes en estudios controlados y no controlados. La duración promedio del tratamiento fue de 4.2 meses (rango 1 día a 30.4 meses) incluyendo 1153 pacientes tratados durante seis meses o más y 600 pacientes tratados durante un año o más. Keytruda fue discontinuado por reacciones adversas relacionadas con el tratamiento en el 5% de los pacientes. Los eventos adversos serios (EAS) relacionados con el tratamiento reportados hasta 90 días después de la última dosis se presentaron en el 10% de los pacientes que recibieron Keytruda. De estos EAS relacionados con el tratamiento, los más comunes fueron neumonitis, colitis, diarrea y pirexia.

Reacciones adversas mediadas inmunológicamente:

Las reacciones adversas mediadas inmunológicamente se presentan en base a 2799 pacientes con melanoma y NSCLC. El perfil de seguridad fue generalmente similar para los pacientes con melanoma y NSCLC. La Tabla 2 presenta la incidencia de las reacciones adversas mediadas inmunológicamente de acuerdo al Grado que se produjeron en pacientes que recibieron Keytruda.

Tabla 2: Reacciones Adversas Mediadas Inmunológicamente

Reacción Adversa	KEYTRUDA 2 mg/Kg cada 3 semanas o 10 mg/Kg cada 2 o 3 semanas n=2799				
	Todos los grados (%)	Grado 2 (%)	Grado 3 (%)	Grado 4 (%)	Grado 5 (%)
Hipotiroidismo	8.5	6.2	0.1	0	0
Hipertiroidismo	3.4	0.8	0.1	0	0
Neumonitis	3.4	1.3	0.9	0.3	0.1
Colitis	1.7	0.4	1.1	<0.1	0
Hepatitis	0.7	0.1	0.4	<0.1	0
Hipofisitis	0.6	0.2	0.3	<0.1	0
Nefritis*	0.3	0.1	0.1	<0.1	0
Diabetes Mellitus Tipo 1	0.2	<0.1	0.1	0.1	0

* En pacientes con NSCLC no escamoso tratados con Keytruda 200 mg en combinación con quimioterapia con pemetrexed y platino (n = 405) la incidencia de nefritis fue del 1.7% (todos los grados) con 1.0% Grado 3 y 0.5% Grado 4.

Endocrinopatías: La mediana de tiempo hasta la aparición de la hipofisitis fue de 3.7 meses (rango 1 día a 11.9 meses). La mediana de la duración fue de 4.7 meses (rango 8+ días a 12.7 + meses). La hipofisitis condujo a

descontinuación de Keytruda en 4 pacientes (0.1%). La hipofisitis fue resuelta en 7 pacientes. La mediana de tiempo hasta la aparición del hipertiroidismo fue de 1.4 meses (rango 1 día a 21.9 meses). La mediana de la duración fue de 2.1 meses (rango 3 días a 15.0+ meses). El hipertiroidismo provocó discontinuación de Keytruda en 2 pacientes (<0.1%). El hipertiroidismo se resolvió en 71 pacientes. La mediana de tiempo hasta la aparición del hipotiroidismo fue de 3.5 meses (rango 1 día a 18.9 meses). La mediana de la duración no se alcanzó (rango 2 días a 27.7+ meses). Un paciente (<0.1%) suspendió Keytruda debido a hipotiroidismo.

Neumonitis: La mediana de tiempo hasta la aparición de neumonitis fue de 3.3 meses (rango 2 días a 19.3 meses). La mediana de la duración fue de 1.5 meses (rango 1 día a 17.2+ meses). La neumonitis condujo a la discontinuación de Keytruda en 36 pacientes (1.3%). La neumonitis se resolvió en 55 pacientes.

Colitis: La mediana de tiempo hasta la aparición de colitis fue de 3.5 meses (rango 10 días a 16.2 meses). La mediana de la duración fue de 1.3 meses (rango 1 día a 8.7+ meses). La colitis condujo a discontinuación de Keytruda en 15 pacientes (0.5%). La colitis se resolvió en 41 pacientes.

Hepatitis: La mediana de tiempo hasta la aparición de hepatitis fue de 1.3 meses (rango 8 días a 21.4 meses). La mediana de la duración fue de 1.8 meses (rango 8 días a 20.9+ meses). La hepatitis condujo a la discontinuación de Keytruda en 6 pacientes (0.2%). La hepatitis se resolvió en 15 pacientes.

Nefritis: La mediana del tiempo hasta la aparición de la nefritis fue de 5.1 meses (rango 12 días a 12.8 meses). La mediana de duración fue de 3.3 meses (rango 12 días a 8.9+ meses). La nefritis condujo a la discontinuación de Keytruda en 3 pacientes (0.1%). La nefritis se resolvió en 5 pacientes.

Otros eventos adversos

Melanoma

La tabla 3 resume los eventos adversos que ocurrieron en al menos el 10% de los pacientes con melanoma tratados con Keytruda en KEYNOTE-006. Los eventos adversos más comunes (reportados en al menos el 15% de los pacientes) fueron artralgias y tos.

Tabla 3: Eventos Adversos que Ocurrieron en $\geq 10\%$ de los Pacientes Tratados con Keytruda y con Mayor Incidencia que en el Brazo tratado con Ipilimumab (Diferencia Entre Brazo de $\geq 5\%$ [Todos los Grados] o $\geq 2\%$ [Grado 3]) (KEYNOTE-006)

Eventos Adversos	KEYTRUDA 10 mg/Kg cada 2 o 3 semanas n=555		Ipilimumab 3 mg/Kg cada 3 semanas n=256	
	Todos los Grados (%)	Grado 3*	Todos los Grados (%)	Grado 3*
Trastornos Musculoesqueléticos y del Tejido Conectivo				
Artralgia	18	0	10	1
Dolor de espalda	12	1	7	1
Trastornos Respiratorios, Torácicos y Mediastínicos				
Tos	17	0	7	0
Trastornos de la Piel y del Tejido Subcutáneo				
Vitiligo	11	0	2	0

* De estos eventos adversos $\geq 10\%$, ninguno fue reportado como Grado 4.

La Tabla 4 resume los eventos adversos que ocurrieron en al menos el 10% de los pacientes con melanoma tratados con Keytruda a una dosis de 2 mg/Kg en KEYNOTE-002. El evento adverso más común (reportado en al menos el 20% de los pacientes) fue prurito.

Tabla 4: Eventos Adversos que Ocurren en $\geq 10\%$ de los Pacientes con Melanoma Tratados con Keytruda y a una Incidencia Mayor que en el Brazo con Quimioterapia (Diferencia Entre Brazo de $\geq 5\%$ [Todos los Grados] o $\geq 2\%$ [Grados 3-4]) (KEYNOTE-002)

Eventos Adversos	KEYTRUDA 2 mg/Kg cada 3 semanas n=178		Quimioterapia n=171	
	Todos los Grados (%)	Grado 3-4*	Todos los Grados (%)	Grado 3-4*
Trastornos Gastrointestinales				
Dolor Abdominal	13	2	8	1
Trastornos de la Piel y del Tejido Subcutáneo				
Prurito	25	0	8	0
Sarpullido	13	0	8	0
Trastornos de la Nutrición y del Metabolismo				
Hiponatremia	11	3	5	1
Trastornos Musculoesqueléticos y del Tejido Conectivo				
Artralgia	15	1	10	1

*De estos eventos adversos $\geq 10\%$, ninguno fue reportado como Grado 4 en pacientes que recibieron KEYTRUDA a dosis de 2 mg/Kg. La hiponatremia fue reportada como Grado 4 en un paciente que recibió quimioterapia.

En general, el perfil de seguridad fue similar con todas las dosis y también fue similar entre los pacientes previamente tratados con ipilimumab y los pacientes que no habían recibido tratamiento con ipilimumab.

Eventos Adversos	KEYTRUDA + Pemetrexed + Quimioterapia con platino n=405		Placebo + Pemetrexed + Quimioterapia con platino n=202	
	Todos los grados* (%)	Grado 3-4 (%)	Todos los grados (%)	Grado 3- 4 (%)
Trastornos Generales y Condiciones en el Sitio de Administración				
Fatiga	41	6	38	2.5
Astenia	20	6	24	3.5
Desórdenes Gastrointestinales				
Diarrea	31	5	21	3.0
Desórdenes de la Sangre y Sistema Linfático				
Neutropenia	27	16	24	12
Desórdenes de la Piel y Tejido Subcutáneo				
Rash	20	1.7	11	1.5

* Clasificado por NCI CTCAE v4.03

Otros tipos de Cáncer

Los eventos adversos que ocurrieron en los pacientes con carcinoma urotelial, fueron generalmente similares a los que ocurrieron en pacientes con melanoma o NSCLC

3.2.8.2. PRALUENT®150MG/ML SOLUCIÓN INYECTABLE PRALUENT® 75MG/ML SOLUCIÓN INYECTABLE

Expediente : 20117604 / 20097020
 Radicado : 20181092429 / 20181092427
 Fecha : 10/05/2018
 Interesado : Sanofi-Aventis de Colombia S.A

Composición:

Cada mL de solución inyectable contiene 150mg de Alirocumab
 Cada mL de solución inyectable contiene 75mg de Alirocumab

Forma farmacéutica: Solución Inyectable

Indicaciones: Praluent® está indicado como terapia complementaria a la dieta en pacientes adultos con: hipercolesterolemia familiar heterocigota y enfermedad cardiovascular aterosclerótica manifiesta (ecvas manifiesta) quienes se encuentran en tratamiento con las dosis máximas toleradas de estatinas (como monoterapia o en combinación con otras terapias modificadoras de lípidos) y que

no han alcanzado las metas de colesterol ldl, o son intolerantes a las estatinas o para quienes las estatinas están contraindicadas. el efecto de praluent no ha sido establecido en la morbimortalidad cardiovascular.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad a alirocumab o a cualquiera de los excipientes. Para contraindicaciones relacionadas con el uso concomitante de estatinas u otra terapia modificadora de lípidos (TML), consulte su respectiva información prescriptiva vigente.

Precauciones

Y advertencias: precauciones: se han reportado reacciones alérgicas generales, incluyendo prurito, así como reacciones alérgicas raras y a veces serias, como hipersensibilidad, eczema numular, urticaria y vasculitis por hipersensibilidad en estudios clínicos. Si se presentan signos o síntomas de reacciones alérgicas serias, se debe discontinuar el tratamiento con praluent® e iniciar el tratamiento sintomático apropiado.

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

- Modificación de dosificación
- Modificación de reacciones adversas
- Inserto versión CCDS V3 LRC 12 Mayo 2016. Revisión Abril 2018
- Información para prescribir versión CCDS V3 LRC 12 Mayo 2016. Revisión Abril 2018

Nueva dosificación:

Dosis y administracion
General

La dosis recomendada de Praluent® es de 75 mg o 150 mg una vez cada 2 semanas (C/2Sem), o 300 mg una vez cada 4 semanas (un mes) administrada por vía subcutánea..

La selección de la dosis debe basarse en las características individuales de cada paciente y en la meta de la terapia. La dosis puede ajustarse según la respuesta al tratamiento. Se pueden analizar los niveles de lípidos después de 4 u 8 semanas de tratamiento, momento en el cual se logra generalmente la reducción máxima de LDL-C. Si se necesita una reducción adicional de LDL-C en pacientes tratados con 75 mg una vez cada 2 semanas o 300 mg una vez cada 4 semanas (mensualmente), la dosis puede ajustarse a la dosis máxima de 150 mg una vez cada 2 semanas.

Si no se administra alguna de las dosis, el paciente debe administrar la inyección lo antes posible y después de eso continuar el tratamiento según el programa inicial.

Poblaciones especiales

Pacientes pediátricos

No se ha establecido la seguridad y la eficacia en pacientes pediátricos.

Ancianos

No se necesita ajuste de dosis en pacientes de edad avanzada.

Insuficiencia hepática

No se necesita ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada. No hay datos disponibles sobre pacientes con insuficiencia hepática grave.

Insuficiencia renal

No se necesita ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada. No hay datos disponibles sobre pacientes con insuficiencia renal severa.

Peso Corporal

No se requiere ajustar la dosis de acuerdo al peso corporal.

Nuevas reacciones adversas:

La siguiente clasificación de frecuencia del CIOMS es utilizada:

Muy frecuente $\geq 10\%$; Frecuente ≥ 1 y $< 10\%$; Poco Frecuente $\geq 0,1$ y $< 1\%$;

Rara $\geq 0,01$ y $< 0,1\%$; Muy rara $< 0,01\%$; No conocida (la frecuencia no puede estimarse por los datos disponibles).

Los datos de seguridad descritos a continuación reflejan la exposición de 3340 pacientes (3451 pacientes-año de exposición), la mayoría con riesgo cardiovascular alto o muy alto a alirocumab, tratados con alirocumab a una dosis de 75 y/o 150 mg, administrada por vía subcutánea una vez cada 2 semanas (C/2Sem), para una duración de tratamiento de hasta 18 meses (incluyendo 2408 pacientes expuestos a alirocumab durante al menos 52 semanas y 639 pacientes expuestos al alirocumab durante al menos 76 semanas). Los datos de seguridad se basan en los resultados consolidados de nueve estudios controlados con placebo (cuatro estudios de fase 2 y cinco de fase 3, todos en pacientes en tratamiento de base con estatinas) y cinco estudios de fase 3 controlados con ezetimibe (tres estudios en pacientes en tratamiento de base con estatinas).

Las reacciones adversas más frecuentes ($\geq 1\%$ de los pacientes tratados con Praluent®) fueron reacciones locales en el sitio de la inyección, síntomas de influenza y prurito.

Las reacciones adversas más frecuentes que llevaron a la discontinuación del tratamiento en pacientes tratados con Praluent® fueron reacciones locales en el sitio de la inyección.

No se observó ninguna diferencia en el perfil de seguridad entre las dos dosis de Praluent® (75 mg C/2Sem y 150 mg C/2Sem) utilizadas en el programa de estudios fase 3.

En estudios controlados, 1158 pacientes (34,7%) tratados con Praluent® tenían ≥ 65 años de edad y 241 pacientes (7,2%) tratados con Praluent® tenían ≥ 75 años de edad. No hubo diferencias significativas observadas en la seguridad y eficacia con el aumento de la edad.

Lista Tabulada de reacciones adversas:

Las siguientes reacciones adversas se reportaron en pacientes tratados con Praluent® en los datos consolidados de los estudios controlados.

Tabla 2 → Reacciones Adversas reportadas con Praluent® en estudios controlados agrupados

Clasificación por sistemas	Muy frecuente	Frecuente	Poco frecuente	Raro	Muy raro
Trastornos del sistema inmunológico				Hipersensibilidad Vasculitis por hipersensibilidad	
Infecciones e infestaciones		Influenza			
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración		Reacciones en la zona de inyección*			
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		Prurito		Urticaria Eczema numular	

* Incluyendo eritema/enrojecimiento, edema, dolor, hematoma

Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

Reacciones locales en el sitio de la inyección:

Las reacciones locales en el sitio de la inyección, incluyendo eritema/enrojecimiento, edema, dolor y hematoma, se reportaron en el 6,1% de los pacientes tratados con alirocumab vs. 4,1% en el grupo de control. La mayoría de las reacciones en el sitio de la inyección fueron transitorias y de intensidad leve. La tasa de discontinuación debido a las reacciones locales en el sitio de la inyección fue comparable entre los dos grupos (0,2% para alirocumab vs. 0,3% para el control).

Reacciones alérgicas generales

Las reacciones alérgicas generales se reportaron con más frecuencia en el grupo de alirocumab que en el grupo control, principalmente debido a una diferencia en la incidencia del prurito. Los casos observados de prurito fueron típicamente leves y transitorios. Además, se han reportado reacciones alérgicas raras y a veces serias, como hipersensibilidad, eczema numular, urticaria y vasculitis por hipersensibilidad en los estudios clínicos controlados.

Estudio de dosificación cada 4 semanas

El perfil de seguridad en pacientes tratados con un régimen de dosificación de 300 mg una vez cada 4 semanas (mensualmente) fue similar al perfil de seguridad descrito para el programa de estudios clínicos con un régimen de dosificación de cada 2 semanas, excepto por una tasa más alta de reacciones locales en el sitio de inyección. Se reportaron reacciones locales en el sitio de inyección con una frecuencia de 16.6% en el brazo en el grupo con dosificación de 300mg una vez cada 4 semanas y del 7.9% en el grupo placebo. La tasa de interrupción por reacciones en el lugar de inyección fue del 0,7% en el tratamiento de 300 mg una vez cada 4 semanas en brazo y 0% en el grupo placebo.

Valores de LDL-C <25 mg/dL

En los datos consolidados de estudios controlados usando un intervalo de dosificación de 2 semanas, 796 de 3340 pacientes (23,8%) tratados con Praluent® presentaron dos valores consecutivos de LDL-C < 25 mg/dL, incluyendo 288 pacientes (8,6%) con dos valores consecutivos de LDL-C < 15 mg/dL. Estos ocurrieron en su mayoría cuando se iniciaron y mantuvieron en tratamiento con Praluent®150 mg C/2Sem, independientemente del valor basal de LDL-C o de la respuesta al tratamiento.

En el estudio de dosificación cada 4 semanas, 113 de 458 pacientes (24.7%) tratados con 300mg cada 4 semanas/150mg cada 2 semanas presentaron dos valores consecutivos calculados de LDL-C <25 mg/dL, y 45 de 458 pacientes (9.8%) presentaron dos valores consecutivos calculados de LDL-C <15 mg/dL.

No se identificó ninguna señal de seguridad específica relacionada con estos valores de LDL-C.

Eventos cardiovasculares (CV)

En el análisis de los datos consolidados de estudios fase 3, los eventos CV emergentes del tratamiento confirmados por adjudicación, (muerte por cardiopatía coronaria (MCC), infarto de miocardio, accidente cerebrovascular isquémico, angina inestable que necesitó hospitalización, hospitalización por insuficiencia cardíaca congestiva y revascularización), se reportaron en 110 (3,5%) pacientes en el grupo de alirocumab y 53 (3,0%) pacientes en el grupo de control (placebo o control activo) con HR = 1,08 (IC 95%, 0,78 a 1,50).

Un estudio de evalúa el impacto de alirocumab sobre los desenlaces cardiovasculares está en curso, su criterio de evaluación primario esta compuesto por eventos adversos cardiovasculares mayores adjudicados, es decir, muerte por enfermedad coronaria, infarto de miocardio, accidente cerebrovascular isquémico y angina inestable que necesita hospitalización).

En un análisis interino post hoc del estudio LONG TERM, se observó una menor incidencia de eventos cardiovasculares mayores confirmados por adjudicación en el brazo de alirocumab en comparación con el grupo de placebo: 22 de 1550 pacientes (1,4%) en el brazo de alirocumab y 24 de 788 pacientes (3,0%) en el grupo de placebo; HR=0,46 (IC 95%, 0,26 a 0,82).

En un análisis pre-especificado de los datos consolidados de los estudios de fase 3, se reportaron eventos cardiovasculares mayores confirmados por adjudicación en 52 de 3182 pacientes (1,6%) en el grupo de alirocumab y 33 de 1792 pacientes (1,8%) en el grupo de control (placebo o control activo); HR=0,81 (IC 95%, 0,52 a 1,25).

Mortalidad por todas las causas

La mortalidad por todas las causas en los estudios de fase 3 fue de 0,6% (20 de 3182 pacientes) en el grupo de alirocumab y 0,9% (17 de 1792 pacientes) en el grupo de control. Las causas primarias de la muerte en la mayoría de estos pacientes fueron eventos CV.

Inmunogenicidad/Anticuerpos anti-medicamentos (ADA)

Al igual que todas las proteínas terapéuticas, Alirocumab tiene un potencial inmunogénico. En los estudios de fase 3, el 4,8% de los pacientes tratados con alirocumab 75 mg y/o 150 mg cada 2 semanas exhibió una respuesta de producción de Anticuerpos Anti Droga (AAD) después de iniciado el tratamiento en comparación con el 0,6% en el grupo de control (placebo o ezetimibe). La mayoría de estos pacientes presentaron títulos bajos y transitorios de AAD sin actividad

neutralizante. En comparación con los pacientes que tenían resultado negativo para AAD, los pacientes con resultado positivo para AAD, no mostraron ninguna diferencia en la exposición a alirocumab, en relación con la eficacia o seguridad, excepto por una tasa mayor de reacciones en el sitio de la inyección. Solo el 1,2% de los pacientes mostraron anticuerpos neutralizantes (AcN), todos ellos en el grupo de alirocumab. La mayoría de estos pacientes tenía solo una muestra neutralizante positiva. Solo 10 pacientes (0,3%) tenían dos o más muestras positivas para AcN. Los datos de estos pacientes no sugieren una correlación entre la presencia de AcN y la eficacia o seguridad en la reducción de LDL-C.

En estudios de dosificación cada 4 semanas, 4.7% de los pacientes tratados con alirocumab 300 mg una vez cada 4 semanas/ 150 mg cada 2 semanas presentaron una respuesta AAD en comparación con el 2.6% de los pacientes en el grupo placebo. En este estudio, los pacientes tratados con alirocumab que desarrollaron AAD tuvieron una incidencia menor de reacciones en el sitio de inyección comparado con los pacientes que no desarrollaron AAD (8.6% vs 16.2%). 0.4% de los pacientes tratados con alirocumab 300 mg cada 4 semanas/150 mg cada 2 semanas desarrollaron anticuerpos neutralizantes (NAb) en al menos una ocasión sin pérdida de eficacia observada; no se observaron NAb en pacientes tratados con control.

Los datos de inmunogenicidad son altamente dependientes de la sensibilidad y especificidad del ensayo, así como de otros factores. Además, la incidencia observada de positividad de anticuerpos en un estudio puede estar influenciada por varios factores, incluyendo manejo de muestras, programa de colección de muestras, medicaciones concomitantes y enfermedad subyacente. Por estas razones, la comparación de la incidencia de anticuerpos AAD con la incidencia de ADD contra otros productos puede ser engañosa.

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

- **Modificación de dosificación**
- **Modificación de reacciones adversas**
- **Inserto versión CCDS V3 LRC 12 Mayo 2016. Revisión Abril 2018**
- **Información para prescribir versión CCDS V3 LRC 12 Mayo 2016. Revisión Abril 2018**

Nueva dosificación: General

La dosis recomendada de Praluent® es de 75 mg o 150 mg una vez cada 2 semanas (C/2Sem), o 300 mg una vez cada 4 semanas (un mes) administrada por vía subcutánea..

La selección de la dosis debe basarse en las características individuales de cada paciente y en la meta de la terapia. La dosis puede ajustarse según la respuesta al tratamiento. Se pueden analizar los niveles de lípidos después de 4 u 8 semanas de tratamiento, momento en el cual se logra generalmente la reducción máxima de LDL-C. Si se necesita una reducción adicional de LDL-C en pacientes tratados con 75 mg una vez cada 2 semanas o 300 mg una vez cada 4 semanas (mensualmente), la dosis puede ajustarse a la dosis máxima de 150 mg una vez cada 2 semanas.

Si no se administra alguna de las dosis, el paciente debe administrar la inyección lo antes posible y después de eso continuar el tratamiento según el programa inicial.

Poblaciones especiales

Pacientes pediátricos

No se ha establecido la seguridad y la eficacia en pacientes pediátricos.

Ancianos

No se necesita ajuste de dosis en pacientes de edad avanzada.

Insuficiencia hepática

No se necesita ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada. No hay datos disponibles sobre pacientes con insuficiencia hepática grave.

Insuficiencia renal

No se necesita ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada. No hay datos disponibles sobre pacientes con insuficiencia renal severa.

Peso Corporal

No se requiere ajustar la dosis de acuerdo al peso corporal.

Nuevas reacciones adversas:

La siguiente clasificación de frecuencia del CIOMS es utilizada:

Muy frecuente $\geq 10\%$; Frecuente ≥ 1 y $< 10\%$; Poco Frecuente $\geq 0,1$ y $< 1\%$;

Rara $\geq 0,01$ y $< 0,1\%$; Muy rara $< 0,01\%$; No conocida (la frecuencia no puede estimarse por los datos disponibles).

Los datos de seguridad descritos a continuación reflejan la exposición de 3340 pacientes (3451 pacientes-año de exposición), la mayoría con riesgo cardiovascular alto o muy alto a alirocumab, tratados con alirocumab a una dosis de 75 y/o 150 mg, administrada por vía subcutánea una vez cada 2 semanas (C/2Sem), para una duración de tratamiento de hasta 18 meses (incluyendo 2408 pacientes expuestos a alirocumab durante al menos 52 semanas y 639 pacientes expuestos al alirocumab durante al menos 76 semanas). Los datos de seguridad se basan en los resultados consolidados de nueve estudios controlados con placebo (cuatro estudios de fase 2 y cinco de fase 3, todos en pacientes en tratamiento de base con estatinas) y cinco estudios de fase 3 controlados con ezetimibe (tres estudios en pacientes en tratamiento de base con estatinas).

Las reacciones adversas más frecuentes (≥ 1 % de los pacientes tratados con Praluent®) fueron reacciones locales en el sitio de la inyección, síntomas de influenza y prurito.

Las reacciones adversas más frecuentes que llevaron a la discontinuación del tratamiento en pacientes tratados con Praluent® fueron reacciones locales en el sitio de la inyección.

No se observó ninguna diferencia en el perfil de seguridad entre las dos dosis de Praluent® (75 mg C/2Sem y 150 mg C/2Sem) utilizadas en el programa de estudios fase 3.

En estudios controlados, 1158 pacientes (34,7%) tratados con Praluent® tenían ≥ 65 años de edad y 241 pacientes (7,2%) tratados con Praluent® tenían ≥ 75 años de edad. No hubo diferencias significativas observadas en la seguridad y eficacia con el aumento de la edad.

Lista Tabulada de reacciones adversas:

Las siguientes reacciones adversas se reportaron en pacientes tratados con Praluent® en los datos consolidados de los estudios controlados.

Tabla 2 → Reacciones Adversas reportadas con Praluent® en estudios controlados agrupados

Clasificación por sistemas	Muy frecuente	Frecuente	Poco frecuente	Raro	Muy raro
Trastornos del sistema inmunológico				Hipersensibilidad Vasculitis por hipersensibilidad	

Infecciones e infestaciones		Influenza			
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración		Reacciones en la zona de inyección*			
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		Prurito		Urticaria Eczema numular	

* Incluyendo eritema/enrojecimiento, edema, dolor, hematoma

Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

Reacciones locales en el sitio de la inyección:

Las reacciones locales en el sitio de la inyección, incluyendo eritema/enrojecimiento, edema, dolor y hematoma, se reportaron en el 6,1% de los pacientes tratados con alirocumab vs. 4,1% en el grupo de control. La mayoría de las reacciones en el sitio de la inyección fueron transitorias y de intensidad leve. La tasa de discontinuación debido a las reacciones locales en el sitio de la inyección fue comparable entre los dos grupos (0,2% para alirocumab vs. 0,3% para el control).

Reacciones alérgicas generales

Las reacciones alérgicas generales se reportaron con más frecuencia en el grupo de alirocumab que en el grupo control, principalmente debido a una diferencia en la incidencia del prurito. Los casos observados de prurito fueron típicamente leves y transitorios. Además, se han reportado reacciones alérgicas raras y a veces serias, como hipersensibilidad, eczema numular, urticaria y vasculitis por hipersensibilidad en los estudios clínicos controlados.

Estudio de dosificación cada 4 semanas

El perfil de seguridad en pacientes tratados con un régimen de dosificación de 300 mg una vez cada 4 semanas (mensualmente) fue similar al perfil de seguridad descrito para el programa de estudios clínicos con un régimen de dosificación de cada 2 semanas, excepto por una tasa mas alta de reacciones locales en el sitio de inyección. Se reportaron reacciones locales en el sitio de inyección con una frecuencia de 16.6% en el brazo en el grupo con dosificación de 300mg una vez cada 4 semanas y del 7.9% en el grupo placebo. La tasa de interrupción por reacciones en el lugar de inyección fue

del 0,7% en el tratamiento de 300 mg una vez cada 4 semanas en brazo y 0% en el grupo placebo.

Valores de LDL-C <25 mg/dL

En los datos consolidados de estudios controlados usando un intervalo de dosificación de 2 semanas, 796 de 3340 pacientes (23,8%) tratados con Praluent® presentaron dos valores consecutivos de LDL-C < 25 mg/dL, incluyendo 288 pacientes (8,6%) con dos valores consecutivos de LDL-C < 15 mg/dL. Estos ocurrieron en su mayoría cuando se iniciaron y mantuvieron en tratamiento con Praluent®150 mg C/2Sem, independientemente del valor basal de LDL-C o de la respuesta al tratamiento.

En el estudio de dosificación cada 4 semanas, 113 de 458 pacientes (24.7%) tratados con 300mg cada 4 semanas/150mg cada 2 semanas presentaron dos valores consecutivos calculados de LDL-C <25 mg/dL, y 45 de 458 pacientes (9.8%) presentaron dos valores consecutivos calculados de LDL-C <15 mg/dL.

No se identificó ninguna señal de seguridad específica relacionada con estos valores de LDL-C.

Eventos cardiovasculares (CV)

En el análisis de los datos consolidados de estudios fase 3, los eventos CV emergentes del tratamiento confirmados por adjudicación, (muerte por cardiopatía coronaria (MCC), infarto de miocardio, accidente cerebrovascular isquémico, angina inestable que necesitó hospitalización, hospitalización por insuficiencia cardíaca congestiva y revascularización), se reportaron en 110 (3,5%) pacientes en el grupo de alirocumab y 53 (3,0%) pacientes en el grupo de control (placebo o control activo) con HR = 1,08 (IC 95%, 0,78 a 1,50).

Un estudio de evalúa el impacto de alirocumab sobre los desenlaces cardiovasculares está en curso, su criterio de evaluación primario esta compuesto por eventos adversos cardiovasculares mayores adjudicados, es decir, muerte por enfermedad coronaria, infarto de miocardio, accidente cerebrovascular isquémico y angina inestable que necesita hospitalización).

En un análisis interino post hoc del estudio LONG TERM, se observó una menor incidencia de eventos cardiovasculares mayores confirmados por adjudicación en el brazo de alirocumab en comparación con el grupo de placebo: 22 de 1550 pacientes (1,4%) en el brazo de alirocumab y 24 de 788 pacientes (3,0%) en el grupo de placebo; HR=0,46 (IC 95%, 0,26 a 0,82).

En un análisis pre-especificado de los datos consolidados de los estudios de fase 3, se reportaron eventos cardiovasculares mayores confirmados por adjudicación en 52 de 3182 pacientes (1,6%) en el grupo de alirocumab y 33 de 1792 pacientes (1,8%) en el grupo de control (placebo o control activo); HR=0,81 (IC 95%, 0,52 a 1,25).

Mortalidad por todas las causas

La mortalidad por todas las causas en los estudios de fase 3 fue de 0,6% (20 de 3182 pacientes) en el grupo de alirocumab y 0,9% (17 de 1792 pacientes) en el grupo de control. Las causas primarias de la muerte en la mayoría de estos pacientes fueron eventos CV.

Inmunogenicidad/Anticuerpos anti-medicamentos (ADA)

Al igual que todas las proteínas terapéuticas, Alirocumab tiene un potencial inmunogénico. En los estudios de fase 3, el 4,8% de los pacientes tratados con alirocumab 75 mg y/o 150 mg cada 2 semanas exhibió una respuesta de producción de Anticuerpos Anti Droga (AAD) después de iniciado el tratamiento en comparación con el 0,6% en el grupo de control (placebo o ezetimibe). La mayoría de estos pacientes presentaron títulos bajos y transitorios de AAD sin actividad neutralizante. En comparación con los pacientes que tenían resultado negativo para AAD, los pacientes con resultado positivo para AAD, no mostraron ninguna diferencia en la exposición a alirocumab, en relación con la eficacia o seguridad, excepto por una tasa mayor de reacciones en el sitio de la inyección. Solo el 1,2% de los pacientes mostraron anticuerpos neutralizantes (AcN), todos ellos en el grupo de alirocumab. La mayoría de estos pacientes tenía solo una muestra neutralizante positiva. Solo 10 pacientes (0,3%) tenían dos o más muestras positivas para AcN. Los datos de estos pacientes no sugieren una correlación entre la presencia de AcN y la eficacia o seguridad en la reducción de LDL-C.

En estudios de dosificación cada 4 semanas, 4.7% de los pacientes tratados con alirocumab 300 mg una vez cada 4 semanas/ 150 mg cada 2 semanas presentaron una respuesta AAD en comparación con el 2.6% de los pacientes en el grupo placebo. En este estudio, los pacientes tratados con alirocumab que desarrollaron AAD tuvieron una incidencia menor de reacciones en el sitio de inyección comparado con los pacientes que no desarrollaron AAD (8.6% vs 16.2%). 0.4% de los pacientes tratados con alirocumab 300 mg cada 4 semanas/150 mg cada 2 semanas desarrollaron anticuerpos neutralizantes (NAb) en al menos una ocasión sin pérdida de eficacia observada; no se observaron NAb en pacientes tratados con control.

Los datos de inmunogenicidad son altamente dependientes de la sensibilidad y especificidad del ensayo, así como de otros factores. Además, la incidencia observada de positividad de anticuerpos en un estudio puede estar influenciada por varios factores, incluyendo manejo de muestras, programa de colección de muestras, medicaciones concomitantes y enfermedad subyacente. Por estas razones, la comparación de la incidencia de anticuerpos AAD con la incidencia de ADD contra otros productos puede ser engañosa.

3.2.8.3. ONCASPAR® 3750 UI

Expediente : 20105447
Radicado : 20181092305
Fecha : 10/05/2018
Interesado : Baxalta Colombia SAS

Composición: Cada mL contiene 750UI de Pegaspargasa

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones: Oncaspar® es una enzima específica de la asparagina indicada como componente de un régimen de poliquimioterapia en:- tratamiento de pacientes con leucemia linfoblástica aguda con hipersensibilidad conocida a la forma nativa de l-asparaginasa (tratamiento de segunda línea)

Contraindicaciones: o antecedentes de reacciones alérgicas serias a oncaspar®. O antecedentes de trombosis seria previa con terapia de l-asparaginasa. O antecedentes de pancreatitis previa con terapia de l-asparaginasa. O antecedentes de eventos hemorrágicos serios previos con terapia de l-asparaginasa. precauciones y advertencias: o anafilaxis o reacciones alérgicas serias - mantener a los pacientes en observación durante una hora después de la administración. Suspender el tratamiento con oncaspar® en pacientes con reacciones alérgicas serias. O trombosis - suspender el tratamiento con oncaspar® en pacientes con eventos trombóticos serios. O pancreatitis - debe evaluarse a los pacientes con dolor abdominal para descartar pancreatitis. Se debe suspender el tratamiento con oncaspar® en pacientes con pancreatitis. O intolerancia a la glucosa - se debe monitorear la glucosa sérica. O coagulopatía - se debe realizar el monitoreo correspondiente. O toxicidad hepática - se debe realizar el monitoreo correspondiente.

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

- Modificación de dosificación
- Modificación de la vía de administración
- Modificación de grupo etario
- Modificación de contraindicaciones, precauciones y advertencias
- Modificación de reacciones adversas
- Modificación de interacciones
- Inserto versión 2.0 de Mayo del 2018
- Información para prescribir versión 2.0 de Mayo del 2018

Nueva dosificación:

Recomendaciones generales

El tratamiento debe ser prescrito y administrado por médicos y/o personal de atención en salud con experiencia en el uso de productos antineoplásicos. El producto solo debe administrarse en un entorno clínico en el cual se disponga de equipos de reanimación adecuados. Los pacientes deben ser estrechamente monitorizados y cuidadosamente observados para detectar reacciones adversas durante el periodo de administración.

Dosis recomendada

El Oncaspar® debe administrarse por vía intramuscular o intravenosa. El Oncaspar® debe administrarse con frecuencia no mayor de una vez cada 14 días. Pacientes ≤ 21 años de edad la dosis recomendada de Oncaspar® en pacientes pediátricos con una superficie corporal (SC) $< 0,6$ m² y niños < 1 año de edad es de 82,5 unidades internacionales (UI) por kg de peso corporal.

La dosis recomendada de Oncaspar® en pacientes pediátricos con una SC $\geq 0,6$ m² y ≤ 21 años es de 2.500 unidades internacionales (UI/m²) de SC.

Pacientes > 21 años de edad

La dosis recomendada en pacientes adultos > 21 años de edad es de 2000 unidades internacionales (UI/m²) SC

Nueva vía de administración:

Instrucciones de administración

LCuando

El Oncaspar® se administra por vía intramuscular, el volumen en un solo sitio de inyección debe limitarse a 2 mL. Si el volumen administrado es superior a 2 mL,

deben usarse múltiples sitios de inyección. El Oncaspar® no contiene ningún preservativo. Utilice únicamente una dosis por vial; deseche el producto no utilizado.

Cuando se administra por vía intravenosa, el Oncaspar® debe diluirse con 100 mL de solución de cloruro sódico al 0,9% o de dextrosa al 5%, utilizando una técnica aséptica/estéril.

Después de la dilución, administre inmediatamente en una infusión activa de cloruro sódico al 0,9% o dextrosa al 5%, respectivamente. La dosis normalmente se administra durante un periodo de 12 horas. No infunda otros medicamentos a través de la misma vía intravenosa durante la administración del Oncaspar®. Después de que la solución se ha diluido para uso intravenoso, la solución deberá ser utilizada inmediatamente. Si su utilización inmediata no es posible, la solución diluida deberá almacenarse refrigerada a una temperatura de 2°C a 8°C (36°F a 46°F). El almacenamiento posterior a la dilución no deberá exceder las 48 horas desde el momento de la preparación hasta la terminación de la administración.

Las bolsas de infusión deben protegerse de la luz directa del sol.

Precauciones para la preparación y la manipulación

No administrar el Oncaspar® si el medicamento ha sido:

- Congelado
- Almacenado a temperatura ambiente de 15° a 25°C (59° a 77°F) durante más de 48 horas.
- Sacudido o agitado vigorosamente

Los medicamentos parenterales se deben inspeccionar visualmente en busca de material en partículas, turbiedad o cambios de coloración antes de su administración, siempre y cuando la solución y el recipiente lo permitan. Si alguno de estos está presente, deseche el vial.

Nuevo grupo etario:

Uso en poblaciones específicas

Embarazo

Resumen de los riesgos

No existen estudios adecuados y bien controlados con Oncaspar® en mujeres embarazadas que permitan informar sobre cualquier riesgo asociado con el medicamento. Tampoco se sabe si el Oncaspar® puede causar daños al feto cuando se administra a una mujer embarazada o si puede afectar la capacidad

reproductiva. El Oncaspar® deberá administrarse a una mujer embarazada solo si fuera estrictamente necesario.

Se desconoce el riesgo estimado de fondo de los principales defectos congénitos y abortos espontáneos en la población de la indicación. Un examen de los datos disponibles sugiere que en la población general de EE.UU. la prevalencia de defectos congénitos es de 24%, y la prevalencia de abortos espontáneos en embarazos clínicamente reconocidos es de 15-20%, independientemente de la exposición al medicamento.

Datos

Datos de animales

Los estudios de embriotoxicidad con L-asparaginasa no PEGilada han mostrado evidencia de potencial teratogénico de la L-asparaginasa en ratas, ratones y conejos.

Lactancia

Resumen de los riesgos

No se dispone de datos sobre la presencia de Oncaspar® en la leche humana, los efectos de Oncaspar® sobre el lactante, o los efectos del Oncaspar® sobre la producción de leche. Debido a que muchos medicamentos se excretan por la leche humana y debido al potencial de reacciones adversas serias de Oncaspar® en los lactantes, deberá tomarse la decisión de interrumpir la lactancia o suspender el medicamento, teniendo en cuenta la importancia del medicamento para la madre junto con los beneficios para la salud y el desarrollo de la lactancia materna.

Hombres y mujeres con potencial reproductivo

Anticoncepción

Los hombres y las mujeres deberán utilizar métodos anticonceptivos eficaces, incluido un método de barrera, durante el tratamiento y al menos 6 meses más después de la suspensión del Oncaspar®. Dado que existe un riesgo potencial de interacción indirecta entre el Oncaspar® y los anticonceptivos orales, no es recomendable el uso concomitante de Oncaspar® y anticonceptivos orales. Las mujeres en edad fértil deberán usar un método anticonceptivo distinto de los orales.

Uso pediátrico

Uso geriátrico

Los estudios clínicos de Oncaspar® no incluyeron un número suficiente de sujetos mayores de 65 años para determinar si estos responden de forma diferente a los pacientes más jóvenes.

Nuevas contraindicaciones, precauciones y advertencias:

Contraindicaciones

- Antecedente de reacciones graves de hipersensibilidad, incluida la anafilaxia, al Oncaspar® o a cualquiera de los excipientes
- Antecedente de trombosis grave con la terapia previa con L-asparaginasa.
- Antecedentes de pancreatitis, incluida pancreatitis relacionada con con la terapia previa con L-asparaginasa.
- Antecedente de eventos hemorrágicos graves con la terapia previa con L-asparaginasa.
- Insuficiencia hepática grave.

Advertencias y precauciones

Reacciones graves de hipersensibilidad y anafilaxia

La anafilaxia y las reacciones graves de hipersensibilidad pueden presentarse en pacientes que reciben Oncaspar®. El riesgo de reacciones de hipersensibilidad serias es mayor en pacientes que tienen hipersensibilidad conocida a formulaciones de L-asparaginasa derivadas de la E. coli. Otras reacciones de hipersensibilidad pueden incluir angioedema, hinchazón de los labios, hinchazón de los ojos, eritema, disminución de la presión arterial, broncoespasmo, disnea, prurito y erupción cutánea.

Los pacientes deben ser observados durante 1 hora después de la administración del Oncaspar® en un escenario que ciente con equipo de reanimación y otros agentes necesarios para el tratamiento de la anafilaxia (por ejemplo, epinefrina, oxígeno, esteroides intravenosos, antihistamínicos). El Oncaspar® deberá ser suspendido en pacientes que presentan reacciones graves de hipersensibilidad.

Trombosis

Pueden presentarse eventos trombóticos serios, incluida la trombosis del seno sagital, en pacientes que reciben Oncaspar®. El Oncaspar® deberá ser suspendido en pacientes que presentan eventos trombóticos serios.

En presencia de corticosteroides, la osteonecrosis (necrosis avascular) es una posible complicación de la hipercoagulabilidad observada en niños >10 años de

edad, con una mayor incidencia observada en las niñas [ver Interacciones medicamentosas (7,3)].

Pancreatitis

La pancreatitis puede presentarse en pacientes que reciben ONCASPAR®. Se ha informado de casos de pancreatitis hemorrágica o necrotizante con desenlaces mortales.

Existe un mayor riesgo de pancreatitis en pacientes >10 años de edad que reciben dosis superiores a la recomendada, y en presencia de otros componentes de la terapia estructural (como agentes de antraciclina, citarabina y ciclofosfamida).

Los pacientes deben recibir información acerca de los signos y síntomas de la pancreatitis, la cual, si se deja sin tratamiento, puede ser mortal. Se deberán monitorear los niveles de amilasa sérica y/o lipasa para identificar los primeros signos de la inflamación del páncreas. Se deberá suspender el Oncaspar® en pacientes con sospecha de pancreatitis. Si la pancreatitis se confirma, no se deberá reiniciar el Oncaspar®.

Intolerancia a la glucosa

La intolerancia a la glucosa puede presentarse en pacientes que reciben Oncaspar®. En algunos casos, la intolerancia a la glucosa es irreversible. Se deberán monitorear los niveles séricos de glucosa.

Coagulopatía

Pueden presentarse aumento del tiempo de protrombina, aumento del tiempo de tromboplastina parcial, e hipofibrinogenemia en pacientes que reciben Oncaspar®. Deberán monitorearse los parámetros de la coagulación en condiciones iniciales y periódicamente durante y después del tratamiento. Se deberá considerar la terapia de reemplazo apropiada en pacientes que tienen coagulopatía grave o sintomática.

Hepatotoxicidad y función hepática anormal

Pueden sobrevenir hepatotoxicidad y alteración de la función hepática, incluidas elevaciones de AST (SGOT), ALT (SGPT), fosfatasa alcalina, bilirrubina (directa e indirecta), y disminución de la albúmina y el fibrinógeno plasmático. Deberán tomarse precauciones cuando se administra ONCASPAR® en combinación con medicamentos hepatotóxicos. Los pacientes deben vigilarse para detectar cambios en los parámetros de la función hepática.

Puede haber un aumento del riesgo de hepatotoxicidad en los pacientes con cromosoma de Filadelfia positivo, para quienes el tratamiento con los inhibidores de la tirosina cinasa (por ejemplo, imatinib) se combina con la terapia con asparaginasa. También existe un mayor riesgo de efectos hepáticos (como

aumento de las transaminasas, aumento de la bilirrubina, hipofibrinogenemia) en pacientes >18 años de edad. Esto debe tenerse en cuenta al considerar el uso de Oncaspar® en estas poblaciones de pacientes.

Debido al riesgo de hiperbilirrubinemia se recomienda vigilar los niveles de bilirrubina en condiciones iniciales y antes de cada dosis.

Efectos en el sistema nervioso central

La terapia combinada con Oncaspar® puede ocasionar toxicidad en el sistema nervioso central. Se ha informado de casos de encefalopatía (incluido el síndrome de leucoencefalopatía posterior reversible) con los productos de asparaginasa.

El Oncaspar® puede causar signos y síntomas del sistema nervioso central que se manifiestan como somnolencia, confusión, convulsiones. Si el Oncaspar® se utiliza en asociación con productos neurotóxicos (como vincristina y metotrexate), se deberá vigilar al paciente muy de cerca.

Mielosupresión

El Oncaspar® puede causar mielosupresión, ya sea directa o indirectamente (al alterar los efectos mielosupresores de otros agentes como el metotrexato o la 6-mercaptopurina).

Se deberán monitorear el recuento de sangre periférica y la médula ósea del paciente. Considere reducir la dosis de agentes mielosupresores administrados simultáneamente.

Hiperamonemia

La asparaginasa facilita la rápida conversión de la asparagina y la glutamina a ácido aspártico y ácido glutámico, con amoníaco como subproducto compartido por ambas reacciones. La administración intravenosa de Oncaspar® puede causar una elevación vertiginosa de los niveles séricos de amoníaco.

Los síntomas de la hiperamonemia suelen ser transitorios y pueden incluir náuseas, vómito, dolor de cabeza, mareo y erupción cutánea. En casos graves puede presentarse una encefalopatía con o sin insuficiencia hepática, especialmente en adultos mayores, que puede ser potencialmente mortal o mortal. Si sobrevienen síntomas de hiperamonemia se deberán vigilar los niveles de amoníaco.

Nuevas reacciones adversas:

Las siguientes reacciones adversas serias se describen en mayor detalle en otras secciones del etiquetado:

- Anafilaxia y reacciones graves de hipersensibilidad
- Trombosis grave
- Pancreatitis
- Intolerancia a la glucosa
- Coagulopatía
- Hepatotoxicidad y función hepática anormal
- Efectos en el sistema nervioso central
- Mielosupresión
- Hiperamonemia

Experiencia en ensayos clínicos

Debido a que los ensayos clínicos se realizan en diversas condiciones, las tasas de reacciones adversas observadas no se pueden comparar directamente con las tasas de otros ensayos clínicos y pueden no reflejar las observadas en la práctica clínica.

Resumen del perfil de seguridad

El perfil de seguridad de Oncaspar® se basa en estudios aleatorios, controlados, prospectivos y a etiqueta abierto, multicéntricos que han usado el Oncaspar® en dosis de 2500 UI/m² administrada por vía intravenosa (IV) como tratamiento de primera línea de la LLA durante la fase de inducción (estudios DFCl 11-001 y AALL07P4). Además, también se consideraron los estudios con Oncaspar® utilizado por vía intramuscular (IM) (Estudios CCG-1962 y CCG-1991), así como otros estudios de la bibliografía para determinar el perfil de seguridad.

Los eventos adversos más frecuentes con el Oncaspar® (observados en por lo menos 2 estudios con una frecuencia de >10%) incluyeron aumento de la alanina aminotransferasa, aumento de la aspartato aminotransferasa, aumento de la bilirrubina en sangre, hipofibrinogenemia, tiempo prolongación del tiempo parcial de tromboplastina activado, hipertrigliceridemia, hiperglucemia y neutropenia febril.

Las reacciones adversas más graves con el Oncaspar® (grados 3 o 4) informadas sistemáticamente en todos los estudios y observadas en los dos estudios principales (AALL07P4 y la DFCl 11-001) con una frecuencia de >5% incluyeron: Reacción anafiláctica, aumento de la alanina aminotransferasa, aumento de la aspartato aminotransferasa, aumento de la bilirrubina en sangre, hipoalbuminemia, neutropenia febril, disminución del fibrinógeno en sangre, hiperglucemia, aumento de la lipasa, pancreatitis, hipoglucemia, embolia, prolongación del tiempo de tromboplastina parcial activado, hipersensibilidad.

Los datos que se presentan a continuación se derivan de cuatro estudios en pacientes con LLA de alto riesgo que recibieron Oncaspar® como componente de regímenes de quimioterapia con múltiples agentes

El CCG-1962- fue un estudio aleatorizado (1:1), con controlador activo en el cual se reclutaron 118 pacientes, con una edad promedio de 4,7 años (1,1 a 19,9 años), 54% de los cuales el eran de sexo masculino y 65% de raza blanca, 14% hispanos, 8% negros, 8% asiáticos y 6% de otras razas. De los 59 pacientes del Estudio 1 que fueron asignados aleatoriamente a Oncaspar®, 48 pacientes (81%) recibieron las 3 dosis planificada de Oncaspar®, 6 (10%) recibieron 2 dosis, 4 (7%) recibieron 1 dosis, y 1 paciente (2%) no recibió el tratamiento asignado.

En el estudio CCG-1962 se recogió información detallada sobre la seguridad de reacciones adversas previamente especificadas identificadas como reacciones adversas inducidas por la asparaginasa y reacciones adversas no hematológicas de grados 3 y 4 según los criterios de toxicidad y complicación del Children's Cancer Group (CCG). La incidencia por paciente, por grupo de tratamiento, de estas reacciones adversas que se presentaron con un grado de gravedad 3 o 4 se presentan en la Tabla 1 a continuación:

Tabla 1. Incidencia por paciente de reacciones adversas seleccionadas de grados 3 y 4 en el estudio CCG-1962

	ONCASPAR® (N=58)	L-asparaginasa nativa de <i>E. coli</i> (N=59).
Pruebas hepáticas anormales	3 (5%)	5 (8%)
Aumento de las transaminasas*	2 (3%)	4 (7%)
Hiperbilirrubinemia	1 (2%)	1 (2%)
Hiperglucemia	3 (5%)	2 (3%)
Trombosis en el sistema nervioso central	2 (3%)	2 (3%)
Coagulopatía†	1 (2%)	3 (5%)
Pancreatitis	1 (2%)	1 (2%)
Reacciones alérgicas clínicas a la asparaginasa	1 (2%)	0

* Aspartato aminotransferasa, alanina aminotransferasa.

† Prolongación del tiempo de protrombina o el tiempo parcial de tromboplastina; o hipofibrinogenemia.

El CCG-1991 fue un estudio de diseño multifactorial en el cual todos los pacientes recibieron Oncaspar® como componente de diversos regímenes de quimioterapia de múltiples agentes; se dispone de datos de seguridad de 2770 pacientes. Los participantes del estudio tenían una edad promedio de 4 años (110

años), y 55% eran de sexo masculino, 68% de raza blanca, 18% hispanos, 4% negros o afroamericanos, 3% asiáticos, y 7% de otras razas. Según el protocolo, el esquema de Oncaspar® varió por grupo de tratamiento con dosis intermitentes de Oncaspar® hasta por 10 meses. Se recogieron datos de seguridad en el estudio CCG-1991 solo de acuerdo con los criterios de toxicidad comunes del National Cancer Institute (NCI CTC) versión 2.0, toxicidades no hematológicas de grados 3 y 4. En este estudio, la incidencia por paciente de las siguientes reacciones adversas sobrevenidas durante el tratamiento en los pacientes que recibieron Oncaspar® fueron: Aumento de las transaminasas 11%; coagulopatía, 7%; hiperglucemia 5%; trombosis/hemorragia del SNC, 2%; pancreatitis 2%; reacción alérgica clínica 1%; e hiperbilirrubinemia, 1%. Hubo 3 defunciones debidas a pancreatitis.

El DFCI 11-001 es un estudio clínico en curso, con controlador activo, a etiqueta abierta, aleatorizado, multicéntrico en el cual se han tratado 237 niños y adolescentes con diagnóstico reciente de LLA, quienes recibieron un producto en investigación de asparaginasa pegilada u Oncaspar® como parte de la terapia central del Consorcio de LLA del Dana Farber Cancer Institute (DFCI). Las características de la población de estudio fueron: Mediana de la edad, 5 años (intervalo de 1 a 20 años), 62% sexo masculino, 70% raza blanca, 5% raza negra o afroamericano, y 25% de otras razas. La mediana de la duración de la exposición al Oncaspar® fue de 8 meses. De acuerdo con el protocolo, el Oncaspar® fue administrado por vía intravenosa en dosis de 2.500 UI/m² durante la inducción y cada 2 semanas durante el periodo posterior a la inducción.

El AALL07P4, realizado por el Children's Oncology Group (COG), fue un estudio clínico a etiqueta abierta, aleatorizado, con controlador activo, multicéntrico, en el cual se trataron 163 pacientes con diagnóstico reciente de LLA de alto riesgo de precursores B que recibieron un producto en investigación de asparaginasa pegilada u ONCASPAR® como parte de un régimen de tratamiento intensificado de BerlinFrankfurtMünster (BFM). Las características de la población de estudio fueron: Edad promedio 11 años (intervalo 1-26 años), 51% de sexo masculino, 82% de raza blanca, 7% de raza negra o afroamericana, y 11% de otras razas. La mediana de la duración de la exposición al Oncaspar® fue de 7 meses. El Oncaspar® fue administrado en dosis de 2.500 UI/m² en puntos de tiempo previamente especificados durante fases de inducción, inducción prolongada, consolidación, mantenimiento interino e intensificación retrasada.

Las reacciones adversas que se consideró que estaban relacionadas con el medicamento en estudio que fueron informadas en estos dos ensayos clínicos controlados a etiqueta abierta (Estudio DFCI 11-001 y estudio AALL07P4) se presentan en la Tabla 2.

Tabla 2. Reacciones adversas observadas con ONCASPAR® por lo menos en un sujeto en cada uno de los estudios DFCI 11-001 y AALL07P4

Clase de sistema orgánico	Término preferido	DFCI 11-001-	AALL07P4
		ONCASPAR® 2500 UI/m ² N=119 N (%)	ONCASPAR® 2500 UI/m ² N=52 N (%)
Trastornos de la sangre y el sistema linfático	Neutropenia febril	18 (15)	8 (15)
Trastornos gastrointestinales	Pancreatitis	20 (17)	4 (8)
	Ascitis	1 (1)	1 (2)
Trastornos hepatobiliares	Aumento de la bilirrubina en sangre	28 (24)	22 (42)
Investigaciones	Hipoalbuminemia	96 (81)	1 (2)
	Aumento de la alanina aminotransferasa	62 (52)	10 (19)
	Aumento de la aspartato aminotransferasa	47 (40)	6 (12)
	Hipertrigliceridemia	43 (36)	6 (12)
	Disminución del fibrinógeno en sangre	30 (25)	3 (6)
	Aumento de la lipasa	28 (24)	5 (10)
	Aumento de la amilasa	20 (17)	2 (4)
	Prolongación del tiempo de tromboplastina parcial activado	12 (10)	9 (17)
	Aumento de la proporción normalizada internacional	6 (5)	4 (8)
	Hipocalcemia	1 (1)	6 (5)
Trastornos del sistema inmunológico	Reacción anafiláctica	1 (1)	10 (19)
	Hipersensibilidad	7 (6)	3 (6)
Infecciones e infestaciones	Sepsis	3 (3)	1 (2)
Trastornos del metabolismo y la nutrición	Hiper glucemia	26 (22)	22 (42)
Trastornos del sistema nervioso	Síncope	2 (2)	1 (2)
	Convulsión	1 (1)	1 (2)
Trastornos vasculares	La embolia*	14 (12)	1 (2)

*Las siguientes reacciones adversas fueron observados en el estudio DFCI 11-001: Embolismo pulmonar (2%), trombosis venosa (2%), trombosis venosa en una extremidad (1%), tromboflebitis superficial (1%).

LLA tratada previamente

Se obtuvo información sobre reacciones adversas de 5 estudios clínicos que incluyeron un total de 174 pacientes con LLA en recaída que recibieron ONCASPAR® como agente único o en combinación con quimioterapia de múltiples agentes. El perfil de toxicidad de ONCASPAR® en pacientes previamente tratados con LLA en recaída es similar al descrito anteriormente, con excepción de las reacciones alérgicas clínicas (véase la Tabla 3). Las reacciones adversas clínicas

más frecuentes de ONCASPAR® fueron reacciones alérgicas, elevación de las transaminasas, hiperbilirrubinemia y coagulopatías. Los eventos adversos más frecuentes y serios debidos al tratamiento con Oncaspar® fueron trombosis (4%), hiperglucemia que requiere terapia con insulina (3%), y pancreatitis (1%).

Reacciones alérgicas

Las reacciones alérgicas son las siguientes: Broncoespasmo, hipotensión, edema laríngeo, eritema local o sistémico, hinchazón, erupción cutánea y urticaria.

Entre los 58 pacientes incluidos en el estudio CCG-1962 tratados con Oncaspar®, se presentaron reacciones alérgicas clínicas en 2 pacientes (3%). Un paciente experimentó una reacción alérgica de grado 1 y el otro habones de grado 3; ambas se presentaron durante la primera fase de intensificación retrasada del estudio (véase la Tabla 3).

LLA tratada previamente

Entre los 62 pacientes con LLA en recaída y reacciones previas de hipersensibilidad a la asparaginasa, 35 pacientes (56%) tenían antecedentes de reacciones alérgicas clínicas a la L-asparaginasa nativoa de la *Escherichia coli* (*E. coli*), y 27 pacientes (44%) tenían antecedente de reacciones alérgicas clínicas tanto a la L-asparaginasa nativa de *E. coli* como a la L-asparaginasa nativa de *Erwinia*. Veinte (32%) de estos 62 pacientes experimentaron reacciones alérgicas clínicas a Oncaspar® (véase la Tabla 2).

Entre los 112 pacientes con LLA en recaída sin antecedentes de reacciones de hipersensibilidad a la asparaginasa, 11 pacientes (10%) experimentaron reacciones alérgicas clínicas a Oncaspar® (véase la Tabla 3).

Tabla 3. Incidencia de las reacciones alérgicas clínicas, en general y por grado de gravedad

Estado del paciente	Grado de toxicidad, n (%)				Total
	1	2	3	4	
Pacientes previamente hipersensibles (n=62)	7 (11)	8 (13)	4 (6)	1 (2)	20 (32)
Pacientes no hipersensibles (n=112)	5 (4)	4 (4)	1 (1).	1 (1).	11 (10)
Primera línea (n=58)	1 (2)	0	1 (2)	0	2 (3)

Inmunogenicidad

Igual que sucede todas las proteínas terapéuticas, existe un potencial de inmunogenicidad, definido como el desarrollo de anticuerpos de unión y/o neutralizantes contra el producto.

En el estudio CCG-1962, los pacientes tratados con Oncaspar® fueron evaluados en busca de evidencias de anticuerpos con un método de inmunosorbencia ligada a enzimas (ELISA). La incidencia de formación de anticuerpos protocolo “en títulos altos” especificada por el protocolo fue de 2% en la inducción (n=48), 10% en la intensificación retrasada 1 (n=50), y 11% en la intensificación retrasada 2 (n=44). No hay suficiente información para determinar si el desarrollo de anticuerpos se asocia con un mayor riesgo de reacciones alérgicas, alteración de la farmacocinética clínica, o pérdida de eficacia contra la leucemia.

La detección de la formación de anticuerpos es altamente dependiente de la sensibilidad y la especificidad del ensayo, y la incidencia observada de positividad de anticuerpos en un ensayo puede estar bajo la influencia de varios factores, incluidos manipulación de la muestra, medicamentos concomitantes, y enfermedad subyacente. Por tanto, la comparación de la incidencia de anticuerpos contra el Oncaspar® con la incidencia de anticuerpos contra otros productos puede ser engañosa.

Experiencia posterior a la comercialización

Las siguientes reacciones adversas han sido identificadas durante el uso de Oncaspar® posterior a la aprobación. Debido a que estas reacciones son informadas voluntariamente por una población de tamaño incierto, no siempre es posible estimar de forma fiable su frecuencia o establecer una relación de causalidad con la exposición al medicamento.

Trastornos de la sangre y el sistema linfático: Anemia, coagulopatía, disminución del recuento de neutrófilos, disminución del recuento de plaquetas.

Trastornos cardiacos: Taquicardia.

Trastornos gastrointestinales: Dolor abdominal, diarrea, deshidratación, insuficiencia hepática, quiste pancreático, estomatitis, vómitos.

Trastornos generales y problemas del sitio de administración: Fatiga, dolor.

Trastornos del sistema inmunológico: choque anafiláctico.

Investigaciones: aumento del colesterol en la sangre, aumento de la gammaglutamil transferasa, hipercalcemia, hiponatremia.

Trastornos del sistema nervioso: Neuropatía periférica.

Trastornos vasculares: Hemorragias, trombosis del seno sagital superior.

Nuevas interacciones:

Interacciones medicamentosas

General

No se han realizado estudios de interacción farmacológica entre Oncaspar® y otros medicamentos. Las siguientes interacciones con medicamentos han sido observadas con otros productos de asparaginasa, y pueden presentarse con Oncaspar®.

Efectos sobre medicamentos unidos a las proteínas

La disminución de las proteínas séricas causada por los productos de asparaginasa (incluido el Oncaspar®) puede aumentar la toxicidad de otros productos medicinales que están unidos a las proteínas.

Efectos con el uso concomitante de otros agentes quimioterapéuticos

El tratamiento inmediatamente precedente o concomitante con vincristina puede aumentar la toxicidad de los productos de asparaginasa y aumenta el riesgo de reacciones anafilácticas. Por tanto, la vincristina deberá darse de manera oportuna antes de la administración del Oncaspar® para minimizar la toxicidad.

Los productos de asparaginasa pueden afectar la acción de otros agentes quimioterapéuticos que requieren división celular para tener efecto (es decir, metotrexato, citarabina). Este efecto puede ser sinérgico o antagónico, dependiendo de la duración de la administración de los agentes. Por consiguiente, se recomienda la adherencia al esquema de tratamiento para minimizar estas interacciones potenciales.

Efectos sobre el metabolismo y la eliminación de otros medicamentos

Los productos de asparaginasa tienen el potencial de interferir con el metabolismo y la eliminación de otros medicamentos, sobre la base de sus efectos sobre la síntesis de proteínas y la función hepática, así como de su uso combinado con otros medicamentos quimioterapéuticos de los que se sabe que interactúan con las enzimas CYP.

La asparaginasa puede aumentar el riesgo de osteonecrosis inducida por glucocorticoides en niños >10 años de edad, con una mayor incidencia observada en las niñas.

No es posible descartar una interacción indirecta entre el Oncaspar® y los anticonceptivos orales; por tanto, no es recomendable el uso concomitante de Oncaspar® y anticonceptivos orales. Las mujeres en edad fértil deberán usar un método diferente de los anticonceptivos orales.

Efectos sobre las vacunas vivas

La vacunación simultánea con vacunas vivas con Oncaspar® puede aumentar el riesgo de infecciones graves atribuibles a la enfermedad subyacente del paciente y la quimioterapia usualmente combinada. La vacunación con vacunas vivas debe

darse, como mínimo, 3 meses después de la terminación del tratamiento completo contra la leucemia

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

- **Modificación de dosificación**
- **Modificación de la vía de administración**
- **Modificación de grupo etario**
- **Modificación de contraindicaciones, precauciones y advertencias**
- **Modificación de reacciones adversas**
- **Modificación de interacciones**
- **Inserto versión 2.0 de Mayo del 2018**
- **Información para prescribir versión 2.0 de Mayo del 2018**

Nueva dosificación:

Recomendaciones generales

El tratamiento debe ser prescrito y administrado por médicos y/o personal de atención en salud con experiencia en el uso de productos antineoplásicos. El producto solo debe administrarse en un entorno clínico en el cual se disponga de equipos de reanimación adecuados. Los pacientes deben ser estrechamente monitorizados y cuidadosamente observados para detectar reacciones adversas durante el periodo de administración.

Dosis recomendada

El Oncaspar® debe administrarse por vía intramuscular o intravenosa. El Oncaspar® debe administrarse con frecuencia no mayor de una vez cada 14 días.

Pacientes ≤ 21 años de edad la dosis recomendada de Oncaspar® en pacientes pediátricos con una superficie corporal (SC) $< 0,6$ m² y niños < 1 año de edad es de 82,5 unidades internacionales (UI) por kg de peso corporal.

La dosis recomendada de Oncaspar® en pacientes pediátricos con una SC $\geq 0,6$ m² y ≤ 21 años es de 2.500 unidades internacionales (UI/m²) de SC.

Pacientes > 21 años de edad

La dosis recomendada en pacientes adultos > 21 años de edad es de 2000 unidades internacionales (UI/m²) SC

Nueva vía de administración:

Instrucciones de administración

LCuando

El Oncaspar® se administra por vía intramuscular, el volumen en un solo sitio de inyección debe limitarse a 2 mL. Si el volumen administrado es superior a 2 mL, deben usarse múltiples sitios de inyección. El Oncaspar® no contiene ningún preservativo. Utilice únicamente una dosis por vial; deseche el producto no utilizado.

Cuando se administra por vía intravenosa, el Oncaspar® debe diluirse con 100 mL de solución de cloruro sódico al 0,9% o de dextrosa al 5%, utilizando una técnica aséptica/estéril.

Después de la dilución, administre inmediatamente en una infusión activa de cloruro sódico al 0,9% o dextrosa al 5%, respectivamente. La dosis normalmente se administra durante un periodo de 12 horas. No infunda otros medicamentos a través de la misma vía intravenosa durante la administración del Oncaspar®.

Después de que la solución se ha diluido para uso intravenoso, la solución deberá ser utilizada inmediatamente. Si su utilización inmediata no es posible, la solución diluida deberá almacenarse refrigerada a una temperatura de 2°C a 8°C (36°F a 46°F). El almacenamiento posterior a la dilución no deberá exceder las 48 horas desde el momento de la preparación hasta la terminación de la administración.

Las bolsas de infusión deben protegerse de la luz directa del sol.

Precauciones para la preparación y la manipulación

No administrar el Oncaspar® si el medicamento ha sido:

- Congelado
- Almacenado a temperatura ambiente de 15° a 25°C (59° a 77°F) durante más de 48 horas.
- Sacudido o agitado vigorosamente

Los medicamentos parenterales se deben inspeccionar visualmente en busca de material en partículas, turbiedad o cambios de coloración antes de su administración, siempre y cuando la solución y el recipiente lo permitan. Si alguno de estos está presente, deseche el vial.

Nuevo grupo etario:

Uso en poblaciones específicas

Embarazo

Resumen de los riesgos

No existen estudios adecuados y bien controlados con Oncaspar® en mujeres embarazadas que permitan informar sobre cualquier riesgo asociado con el medicamento. Tampoco se sabe si el Oncaspar® puede causar daños al feto cuando se administra a una mujer embarazada o si puede afectar la capacidad reproductiva. El Oncaspar® deberá administrarse a una mujer embarazada solo si fuera estrictamente necesario.

Se desconoce el riesgo estimado de fondo de los principales defectos congénitos y abortos espontáneos en la población de la indicación. Un examen de los datos disponibles sugiere que en la población general de EE.UU. la prevalencia de defectos congénitos es de 24%, y la prevalencia de abortos espontáneos en embarazos clínicamente reconocidos es de 15-20%, independientemente de la exposición al medicamento.

Datos

Datos de animales

Los estudios de embriotoxicidad con L-asparaginasa no PEGilada han mostrado evidencia de potencial teratogénico de la L-asparaginasa en ratas, ratones y conejos.

Lactancia

Resumen de los riesgos

No se dispone de datos sobre la presencia de Oncaspar® en la leche humana, los efectos de Oncaspar® sobre el lactante, o los efectos del Oncaspar® sobre la producción de leche. Debido a que muchos medicamentos se excretan por la leche humana y debido al potencial de reacciones adversas serias de Oncaspar® en los lactantes, deberá tomarse la decisión de interrumpir la lactancia o suspender el medicamento, teniendo en cuenta la importancia del medicamento para la madre junto con los beneficios para la salud y el desarrollo de la lactancia materna.

Hombres y mujeres con potencial reproductivo

Anticoncepción

Los hombres y las mujeres deberán utilizar métodos anticonceptivos eficaces, incluido un método de barrera, durante el tratamiento y al menos 6 meses más después de la suspensión del Oncaspar®. Dado que existe un riesgo potencial de interacción indirecta entre el Oncaspar® y los anticonceptivos orales, no es recomendable el uso concomitante de

Oncaspar® y anticonceptivos orales. Las mujeres en edad fértil deberán usar un método anticonceptivo distinto de los orales.

Uso pediátrico

Uso geriátrico

Los estudios clínicos de Oncaspar® no incluyeron un número suficiente de sujetos mayores de 65 años para determinar si estos responden de forma diferente a los pacientes más jóvenes.

Nuevas contraindicaciones, precauciones y advertencias:

Contraindicaciones

- Antecedente de reacciones graves de hipersensibilidad, incluida la anafilaxia, al Oncaspar® o a cualquiera de los excipientes
- Antecedente de trombosis grave con la terapia previa con L-asparaginasa.
- Antecedentes de pancreatitis, incluida pancreatitis relacionada con con la terapia previa con L-asparaginasa.
- Antecedente de eventos hemorrágicos graves con la terapia previa con L-asparaginasa.
- Insuficiencia hepática grave.

Advertencias y precauciones

Reacciones graves de hipersensibilidad y anafilaxia

La anafilaxia y las reacciones graves de hipersensibilidad pueden presentarse en pacientes que reciben Oncaspar®. El riesgo de reacciones de hipersensibilidad serias es mayor en pacientes que tienen hipersensibilidad conocida a formulaciones de L-asparaginasa derivadas de la E. coli. Otras reacciones de hipersensibilidad pueden incluir angioedema, hinchazón de los labios, hinchazón de los ojos, eritema, disminución de la presión arterial, broncoespasmo, disnea, prurito y erupción cutánea.

Los pacientes deben ser observados durante 1 hora después de la administración del Oncaspar® en un escenario que ciente con equipo de reanimación y otros agentes necesarios para el tratamiento de la anafilaxia (por ejemplo, epinefrina, oxígeno, esteroides intravenosos, antihistamínicos). El Oncaspar® deberá ser suspendido en pacientes que presentan reacciones graves de hipersensibilidad.

Trombosis

Pueden presentarse eventos trombóticos serios, incluida la trombosis del seno sagital, en pacientes que reciben Oncaspar®. El Oncaspar® deberá ser suspendido en pacientes que presentan eventos trombóticos serios.

En presencia de corticosteroides, la osteonecrosis (necrosis avascular) es una posible complicación de la hipercoagulabilidad observada en niños >10 años de edad, con una mayor incidencia observada en las niñas [ver Interacciones medicamentosas (7,3)].

Pancreatitis

La pancreatitis puede presentarse en pacientes que reciben ONCASPAR®. Se ha informado de casos de pancreatitis hemorrágica o necrotizante con desenlaces mortales.

Existe un mayor riesgo de pancreatitis en pacientes >10 años de edad que reciben dosis superiores a la recomendada, y en presencia de otros componentes de la terapia estructural (como agentes de antraciclina, citarabina y ciclofosfamida).

Los pacientes deben recibir información acerca de los signos y síntomas de la pancreatitis, la cual, si se deja sin tratamiento, puede ser mortal. Se deberán monitorear los niveles de amilasa sérica y/o lipasa para identificar los primeros signos de la inflamación del páncreas. Se deberá suspender el Oncaspar® en pacientes con sospecha de pancreatitis. Si la pancreatitis se confirma, no se deberá reiniciar el Oncaspar®.

Intolerancia a la glucosa

La intolerancia a la glucosa puede presentarse en pacientes que reciben Oncaspar®. En algunos casos, la intolerancia a la glucosa es irreversible. Se deberán monitorear los niveles séricos de glucosa.

Coagulopatía

Pueden presentarse aumento del tiempo de protrombina, aumento del tiempo de tromboplastina parcial, e hipofibrinogenemia en pacientes que reciben Oncaspar®. Deberán monitorearse los parámetros de la coagulación en condiciones iniciales y periódicamente durante y después del tratamiento. Se deberá considerar la terapia de reemplazo apropiada en pacientes que tienen coagulopatía grave o sintomática.

Hepatotoxicidad y función hepática anormal

Pueden sobrevenir hepatotoxicidad y alteración de la función hepática, incluidas elevaciones de AST (SGOT), ALT (SGPT), fosfatasa alcalina, bilirrubina (directa e indirecta), y disminución de la albúmina y el fibrinógeno plasmático. Deberán tomarse precauciones cuando se administra

ONCASPAR® en combinación con medicamentos hepatotóxicos. Los pacientes deben vigilarse para detectar cambios en los parámetros de la función hepática.

Puede haber un aumento del riesgo de hepatotoxicidad en los pacientes con cromosoma de Filadelfia positivo, para quienes el tratamiento con los inhibidores de la tirosina cinasa (por ejemplo, imatinib) se combina con la terapia con asparaginasa. También existe un mayor riesgo de efectos hepáticos (como aumento de las transaminasas, aumento de la bilirrubina, hipofibrinogenemia) en pacientes >18 años de edad. Esto debe tenerse en cuenta al considerar el uso de Oncaspar® en estas poblaciones de pacientes.

Debido al riesgo de hiperbilirrubinemia se recomienda vigilar los niveles de bilirrubina en condiciones iniciales y antes de cada dosis.

Efectos en el sistema nervioso central

La terapia combinada con Oncaspar® puede ocasionar toxicidad en el sistema nervioso central. Se ha informado de casos de encefalopatía (incluido el síndrome de leucoencefalopatía posterior reversible) con los productos de asparaginasa.

El Oncaspar® puede causar signos y síntomas del sistema nervioso central que se manifiestan como somnolencia, confusión, convulsiones. Si el Oncaspar® se utiliza en asociación con productos neurotóxicos (como vincristina y metotrexate), se deberá vigilar al paciente muy de cerca.

Mielosupresión

El Oncaspar® puede causar mielosupresión, ya sea directa o indirectamente (al alterar los efectos mielosupresores de otros agentes como el metotrexato o la 6-mercaptopurina).

Se deberán monitorear el recuento de sangre periférica y la médula ósea del paciente. Considere reducir la dosis de agentes mielosupresores administrados simultáneamente.

Hiperamonemia

La asparaginasa facilita la rápida conversión de la asparagina y la glutamina a ácido aspártico y ácido glutámico, con amoniaco como subproducto compartido por ambas reacciones. La administración intravenosa de Oncaspar® puede causar una elevación vertiginosa de los niveles séricos de amoniaco.

Los síntomas de la hiperamonemia suelen ser transitorios y pueden incluir náuseas, vómito, dolor de cabeza, mareo y erupción cutánea. En casos graves puede presentarse una encefalopatía con o sin insuficiencia hepática, especialmente en adultos mayores, que puede ser potencialmente mortal o mortal. Si sobrevienen síntomas de hiperamonemia se deberán vigilar los niveles de amoniaco.

Nuevas reacciones adversas:

Las siguientes reacciones adversas serias se describen en mayor detalle en otras secciones del etiquetado:

- Anafilaxia y reacciones graves de hipersensibilidad
- Trombosis grave
- Pancreatitis
- Intolerancia a la glucosa
- Coagulopatía
- Hepatotoxicidad y función hepática anormal
- Efectos en el sistema nervioso central
- Mielosupresión
- Hiperamonemia

Experiencia en ensayos clínicos

Debido a que los ensayos clínicos se realizan en diversas condiciones, las tasas de reacciones adversas observadas no se pueden comparar directamente con las tasas de otros ensayos clínicos y pueden no reflejar las observadas en la práctica clínica.

Resumen del perfil de seguridad

El perfil de seguridad de Oncaspar[®] se basa en estudios aleatorios, controlados, prospectivos y a etiqueta abierto, multicéntricos que han usado el Oncaspar[®] en dosis de 2500 UI/m² administrada por vía intravenosa (IV) como tratamiento de primera línea de la LLA durante la fase de inducción (estudios DFCI 11-001 y AALL07P4). Además, también se consideraron los estudios con Oncaspar[®] utilizado por vía intramuscular (IM) (Estudios CCG-1962 y CCG-1991), así como otros estudios de la bibliografía para determinar el perfil de seguridad.

Los eventos adversos más frecuentes con el Oncaspar[®] (observados en por lo menos 2 estudios con una frecuencia de >10%) incluyeron aumento de la alanina aminotransferasa, aumento de la aspartato aminotransferasa, aumento de la bilirrubina en sangre, hipofibrinogenemia, tiempo

prolongación del tiempo parcial de tromboplastina activado, hipertrigliceridemia, hiperglucemia y neutropenia febril.

Las reacciones adversas más graves con el Oncaspar® (grados 3 o 4) informadas sistemáticamente en todos los estudios y observadas en los dos estudios principales (AALL07P4 y la DFCI 11-001) con una frecuencia de >5% incluyeron: Reacción anafiláctica, aumento de la alanina aminotransferasa, aumento de la aspartato aminotransferasa, aumento de la bilirrubina en sangre, hipoalbuminemia, neutropenia febril, disminución del fibrinógeno en sangre, hiperglucemia, aumento de la lipasa, pancreatitis, hipoglucemia, embolia, prolongación del tiempo de tromboplastina parcial activado, hipersensibilidad.

Los datos que se presentan a continuación se derivan de cuatro estudios en pacientes con LLA de alto riesgo que recibieron Oncaspar® como componente de regímenes de quimioterapia con múltiples agentes

El CCG-1962- fue un estudio aleatorizado (1:1), con controlador activo en el cual se reclutaron 118 pacientes, con una edad promedio de 4,7 años (1,1 a 19,9 años), 54% de los cuales el eran de sexo masculino y 65% de raza blanca, 14% hispanos, 8% negros, 8% asiáticos y 6% de otras razas. De los 59 pacientes del Estudio 1 que fueron asignados aleatoriamente a Oncaspar®, 48 pacientes (81%) recibieron las 3 dosis planificada de Oncaspar®, 6 (10%) recibieron 2 dosis, 4 (7%) recibieron 1 dosis, y 1 paciente (2%) no recibió el tratamiento asignado.

En el estudio CCG-1962 se recogió información detallada sobre la seguridad de reacciones adversas previamente especificadas identificadas como reacciones adversas inducidas por la asparaginasa y reacciones adversas no hematológicas de grados 3 y 4 según los criterios de toxicidad y complicación del Children's Cancer Group (CCG). La incidencia por paciente, por grupo de tratamiento, de estas reacciones adversas que se presentaron con un grado de gravedad 3 o 4 se presentan en la Tabla 1 a continuación:

Tabla 1. Incidencia por paciente de reacciones adversas seleccionadas de grados 3 y 4 en el estudio CCG-1962

	ONCASPAR® (N=58)	L-asparaginasa nativa de <i>E. coli</i> (N=59).
Pruebas hepáticas anormales	3 (5%)	5 (8%)
Aumento de las transaminasas *	2 (3%)	4 (7%)

Hiperbilirrubinemia	1 (2%)	1 (2%)
Hiperglucemia	3 (5%)	2 (3%)
Trombosis en el sistema nervioso central	2 (3%)	2 (3%)
Coagulopatía [†]	1 (2%)	3 (5%)
Pancreatitis	1 (2%)	1 (2%)
Reacciones alérgicas clínicas a la asparaginasa	1 (2%)	0

* Aspartato aminotransferasa, alanina aminotransferasa.

† Prolongación del tiempo de protrombina o el tiempo parcial de tromboplastina; o hipofibrinogenemia.

El CCG-1991 fue un estudio de diseño multifactorial en el cual todos los pacientes recibieron Oncaspar[®] como componente de diversos regímenes de quimioterapia de múltiples agentes; se dispone de datos de seguridad de 2770 pacientes. Los participantes del estudio tenían una edad promedio de 4 años (110 años), y 55% eran de sexo masculino, 68% de raza blanca, 18% hispanos, 4% negros o afroamericanos, 3% asiáticos, y 7% de otras razas. Según el protocolo, el esquema de Oncaspar[®] varió por grupo de tratamiento con dosis intermitentes de Oncaspar[®] hasta por 10 meses. Se recogieron datos de seguridad en el estudio CCG-1991 solo de acuerdo con los criterios de toxicidad comunes del National Cancer Institute (NCI CTC) versión 2.0, toxicidades no hematológicas de grados 3 y 4. En este estudio, la incidencia por paciente de las siguientes reacciones adversas sobrevenidas durante el tratamiento en los pacientes que recibieron Oncaspar[®] fueron: Aumento de las transaminasas 11%; coagulopatía, 7%; hiperglucemia 5%; trombosis/hemorragia del SNC, 2%; pancreatitis 2%; reacción alérgica clínica 1%; e hiperbilirrubinemia, 1%. Hubo 3 defunciones debidas a pancreatitis.

El DFCI 11-001 es un estudio clínico en curso, con controlador activo, a etiqueta abierta, aleatorizado, multicéntrico en el cual se han tratado 237 niños y adolescentes con diagnóstico reciente de LLA, quienes recibieron un producto en investigación de asparaginasa pegilada u Oncaspar[®] como parte de la terapia central del Consorcio de LLA del Dana Farber Cancer Institute (DFCI). Las características de la población de estudio fueron: Mediana de la edad, 5 años (intervalo de 1 a 20 años), 62% sexo masculino, 70% raza blanca, 5% raza negra o afroamericano, y 25% de otras razas. La mediana de la duración de la exposición al Oncaspar[®] fue de 8 meses. De acuerdo con el protocolo, el Oncaspar[®] fue administrado por vía intravenosa en dosis de 2.500 UI/m² durante la inducción y cada 2 semanas durante el periodo posterior a la inducción.

El AALL07P4, realizado por el Children's Oncology Group (COG), fue un estudio clínico a etiqueta abierta, aleatorizado, con controlador activo, multicéntrico, en el cual se trataron 163 pacientes con diagnóstico reciente de LLA de alto riesgo de precursores B que recibieron un producto en investigación de asparaginasa pegilada u ONCASPAR® como parte de un régimen de tratamiento intensificado de BerlinFrankfurtMünster (BFM). Las características de la población de estudio fueron: Edad promedio 11 años (intervalo 1-26 años), 51% de sexo masculino, 82% de raza blanca, 7% de raza negra o afroamericana, y 11% de otras razas. La mediana de la duración de la exposición al Oncaspar® fue de 7 meses. El Oncaspar® fue administrado en dosis de 2.500 UI/m² en puntos de tiempo previamente especificados durante fases de inducción, inducción prolongada, consolidación, mantenimiento interino e intensificación retrasada.

Las reacciones adversas que se consideró que estaban relacionadas con el medicamento en estudio que fueron informadas en estos dos ensayos clínicos controlados a etiqueta abierta (Estudio DFCI 11-001 y estudio AALL07P4) se presentan en la Tabla 2.

Tabla 2. Reacciones adversas observadas con ONCASPAR® por lo menos en un sujeto en cada uno de los estudios DFCI 11-001 y AALL07P4

Clase de sistema orgánico	Término preferido	DFCI 11-001-	AALL07P4
		ONCASPAR® 2500 UI/m ² N=119 N (%)	ONCASPAR® 2500 UI/m ² N=52 N (%)
Trastornos de la sangre y el sistema linfático	Neutropenia febril	18 (15)	8 (15)
Trastornos gastrointestinales	Pancreatitis	20 (17)	4 (8)
	Ascitis	1 (1)	1 (2)
Trastornos hepatobiliares	Aumento de la bilirrubina en sangre	28 (24)	22 (42)
Investigaciones	Hipoalbuminemia	96 (81)	1 (2)
	Aumento de la alanina aminotransferasa	62 (52)	10 (19)
	Aumento de la aspartato aminotransferasa	47 (40)	6 (12)
	Hipertrigliceridemia	43 (36)	6 (12)
	Disminución del fibrinógeno en sangre	30 (25)	3 (6)

	Aumento de la lipasa	28 (24)	5 (10)
	Aumento de la amilasa	20 (17)	2 (4).
	Prolongación del tiempo de tromboplastina parcial activado	12 (10)	9 (17)
	Aumento de la proporción normalizada internacional	6 (5)	4 (8)
	Hipocalcemia	1 (1)	6 (5)
Trastornos del sistema inmunológico	Reacción anafiláctica	1 (1)	10 (19)
	Hipersensibilidad	7 (6)	3 (6)
Infecciones e infestaciones	Sepsis	3 (3)	1 (2)
Trastornos del metabolismo y la nutrición	Hiperglucemia	26 (22)	22 (42)
Trastornos del sistema nervioso	Síncope	2 (2)	1 (2)
	Convulsión	1 (1)	1 (2)
Trastornos vasculares	La embolia*	14 (12)	1 (2)

***Las siguientes reacciones adversas fueron observados en el estudio DFCI 11-001: Embolismo pulmonar (2%), trombosis venosa (2%), trombosis venosa en una extremidad (1%), tromboflebitis superficial (1%).**

LLA tratada previamente

Se obtuvo información sobre reacciones adversas de 5 estudios clínicos que incluyeron un total de 174 pacientes con LLA en recaída que recibieron ONCASPAR® como agente único o en combinación con quimioterapia de múltiples agentes. El perfil de toxicidad de ONCASPAR® en pacientes previamente tratados con LLA en recaída es similar al descrito anteriormente, con excepción de las reacciones alérgicas clínicas. Las reacciones adversas clínicas más frecuentes de ONCASPAR® fueron reacciones alérgicas, elevación de las transaminasas, hiperbilirrubinemia y coagulopatías. Los eventos adversos más frecuentes y serios debidos al tratamiento con Oncaspar® fueron trombosis (4%), hiperglucemia que requiere terapia con insulina (3%), y pancreatitis (1%).

Reacciones alérgicas

Las reacciones alérgicas son las siguientes: Broncoespasmo, hipotensión, edema laríngeo, eritema local o sistémico, hinchazón, erupción cutánea y urticaria.

Entre los 58 pacientes incluidos en el estudio CCG-1962 tratados con Oncaspar[®], se presentaron reacciones alérgicas clínicas en 2 pacientes (3%). Un paciente experimentó una reacción alérgica de grado 1 y el otro habones de grado 3; ambas se presentaron durante la primera fase de intensificación retrasada del estudio.

LLA tratada previamente

Entre los 62 pacientes con LLA en recaída y reacciones previas de hipersensibilidad a la asparaginasa, 35 pacientes (56%) tenían antecedentes de reacciones alérgicas clínicas a la L-asparaginasa nativa de la *Escherichia coli* (*E. coli*), y 27 pacientes (44%) tenían antecedente de reacciones alérgicas clínicas tanto a la L-asparaginasa nativa de *E. coli* como a la L-asparaginasa nativa de *Erwinia*. Veinte (32%) de estos 62 pacientes experimentaron reacciones alérgicas clínicas a Oncaspar[®].

Entre los 112 pacientes con LLA en recaída sin antecedentes de reacciones de hipersensibilidad a la asparaginasa, 11 pacientes (10%) experimentaron reacciones alérgicas clínicas a Oncaspar[®].

Tabla 3. Incidencia de las reacciones alérgicas clínicas, en general y por grado de gravedad

Estado del paciente	Grado de toxicidad, n (%)				Total
	1	2	3	4	
Pacientes previamente hipersensibles (n=62)	7 (11)	8 (13)	4 (6)	1 (2)	20 (32)
Pacientes no hipersensibles (n=112)	5 (4)	4 (4)	1 (1).	1 (1).	11 (10)
Primera línea (n=58)	1 (2)	0	1 (2)	0	2 (3)

Inmunogenicidad

Igual que sucede todas las proteínas terapéuticas, existe un potencial de inmunogenicidad, definido como el desarrollo de anticuerpos de unión y/o neutralizantes contra el producto.

En el estudio CCG-1962, los pacientes tratados con Oncaspar® fueron evaluados en busca de evidencias de anticuerpos con un método de inmunosorbencia ligada a enzimas (ELISA). La incidencia de formación de anticuerpos protocolo “en títulos altos” especificada por el protocolo fue de 2% en la inducción (n=48), 10% en la intensificación retrasada 1 (n=50), y 11% en la intensificación retrasada 2 (n=44). No hay suficiente información para determinar si el desarrollo de anticuerpos se asocia con un mayor riesgo de reacciones alérgicas, alteración de la farmacocinética clínica, o pérdida de eficacia contra la leucemia.

La detección de la formación de anticuerpos es altamente dependiente de la sensibilidad y la especificidad del ensayo, y la incidencia observada de positividad de anticuerpos en un ensayo puede estar bajo la influencia de varios factores, incluidos manipulación de la muestra, medicamentos concomitantes, y enfermedad subyacente. Por tanto, la comparación de la incidencia de anticuerpos contra el Oncaspar® con la incidencia de anticuerpos contra otros productos puede ser engañosa.

Experiencia posterior a la comercialización

Las siguientes reacciones adversas han sido identificadas durante el uso de Oncaspar® posterior a la aprobación. Debido a que estas reacciones son informadas voluntariamente por una población de tamaño incierto, no siempre es posible estimar de forma fiable su frecuencia o establecer una relación de causalidad con la exposición al medicamento.

Trastornos de la sangre y el sistema linfático: Anemia, coagulopatía, disminución del recuento de neutrófilos, disminución del recuento de plaquetas.

Trastornos cardíacos: Taquicardia.

Trastornos gastrointestinales: Dolor abdominal, diarrea, deshidratación, insuficiencia hepática, quiste pancreático, estomatitis, vómitos.

Trastornos generales y problemas del sitio de administración: Fatiga, dolor.

Trastornos del sistema inmunológico: choque anafiláctico.

Investigaciones: aumento del colesterol en la sangre, aumento de la gammaglutamil transferasa, hipercalcemia, hiponatremia.

Trastornos del sistema nervioso: Neuropatía periférica.

Trastornos vasculares: Hemorragias, trombosis del seno sagital superior.

Nuevas interacciones:

Interacciones medicamentosas

General

No se han realizado estudios de interacción farmacológica entre Oncaspar® y otros medicamentos. Las siguientes interacciones con medicamentos han sido observadas con otros productos de asparaginasa, y pueden presentarse con Oncaspar®.

Efectos sobre medicamentos unidos a las proteínas

La disminución de las proteínas séricas causada por los productos de asparaginasa (incluido el Oncaspar®) puede aumentar la toxicidad de otros productos medicinales que están unidos a las proteínas.

Efectos con el uso concomitante de otros agentes quimioterapéuticos

El tratamiento inmediatamente precedente o concomitante con vincristina puede aumentar la toxicidad de los productos de asparaginasa y aumenta el riesgo de reacciones anafilácticas. Por tanto, la vincristina deberá darse de manera oportuna antes de la administración del Oncaspar® para minimizar la toxicidad.

Los productos de asparaginasa pueden afectar la acción de otros agentes quimioterapéuticos que requieren división celular para tener efecto (es decir, metotrexato, citarabina). Este efecto puede ser sinérgico o antagónico, dependiendo de la duración de la administración de los agentes. Por consiguiente, se recomienda la adherencia al esquema de tratamiento para minimizar estas interacciones potenciales.

Efectos sobre el metabolismo y la eliminación de otros medicamentos

Los productos de asparaginasa tienen el potencial de interferir con el metabolismo y la eliminación de otros medicamentos, sobre la base de sus efectos sobre la síntesis de proteínas y la función hepática, así como de su uso combinado con otros medicamentos quimioterapéuticos de los que se sabe que interactúan con las enzimas CYP.

La asparaginasa puede aumentar el riesgo de osteonecrosis inducida por glucocorticoides en niños >10 años de edad, con una mayor incidencia observada en las niñas.

No es posible descartar una interacción indirecta entre el Oncaspar® y los anticonceptivos orales; por tanto, no es recomendable el uso concomitante de Oncaspar® y anticonceptivos orales. Las mujeres en edad fértil deberán usar un método diferente de los anticonceptivos orales.

Efectos sobre las vacunas vivas

La vacunación simultánea con vacunas vivas con Oncaspar® puede aumentar el riesgo de infecciones graves atribuibles a la enfermedad subyacente del paciente y la quimioterapia usualmente combinada. La

vacunación con vacunas vivas debe darse, como mínimo, 3 meses después de la terminación del tratamiento completo contra la leucemia.

**3.2.8.4. SAIZEN® 6 mg /1.03mL (5.83mg/mL)
SAIZEN® 20 mg /2.5mL (8mg/mL)**

Expediente : 20028742 / 20037076
Radicado : 20181112274 / 20181112276
Fecha : 06/06/2018
Interesado : Merck S.A.

Composición:

Cada cartucho por 1,03mL contiene 6mg de Somatropina (RH-GH)

Cada cartucho por 2,5mL contiene 20mg de somatropina recombinante (R-HGH)

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones: Tratamiento de largo plazo de niños con crecimiento deficiente debido a la secreción inadecuada de hormona de crecimiento endógena. Síndrome de Turner. Tratamiento de trastornos de crecimiento en niños de baja talla pequeños para la edad gestacional (PEG). Saizen está indicado en el tratamiento del retraso del crecimiento en niños prepuberales con insuficiencia renal crónica (IRC).en el tratamiento de adultos con déficit acentuado de la hormona de crecimiento (AGHD).

Contraindicaciones:

O neoplasia activa (ya sea recientemente diagnosticada o recurrente). Cualquier neoplasia preexistente debería ser inactiva.

O evidencia de progresión o recurrencia de un tumor intracraneal.

O alergia conocida a la somatropina o a cualquiera de los excipientes de Saizen®.

O retinopatía diabética proliferativa o preproliferativa

O el tratamiento con cantidades farmacológica de somatropina está contraindicado en pacientes con enfermedad aguda crítica, que sufren complicaciones posquirúrgicas tras intervenciones de cirugía cardíaca abierta, cirugía abdominal, existencia de politraumatismo o de insuficiencia respiratoria aguda o alguna condición similar.

O somatropina no debe ser utilizada para promover el crecimiento en niños con epífisis fusionada.

O en los niños con insuficiencia renal crónica, debe interrumpirse el tratamiento en el momento de un trasplante renal.

Precauciones y advertencias:

Precauciones generales:

Los pacientes que presenten neoplasia Intra o extracraneana en remisión que estén recibiendo tratamiento con hormona de crecimiento deben ser examinados cuidadosa y regularmente por el médico.

Los pacientes que presenten deficiencia de hormona de crecimiento secundaria a un tumor intracraneano deben someterse a exámenes frecuentes para detectar la progresión o recurrencia del proceso de la patología de base.

Los sitios de inyección deben irse variando para prevenir lipoatrofia localizada.

Si se inyecta el medicamento en el mismo lugar durante mucho tiempo, puede dañar esta zona. Por tanto, es importante ir cambiando el lugar de inyección. Su médico o enfermera pueden comentarle qué partes del cuerpo se deben utilizar (ver instrucciones para la correcta administración del preparado).

La hormona del crecimiento generalmente no debe administrarse a pacientes con patologías graves.

Condiciones para la prescripción y administración del fármaco: el fármaco debe ser utilizado solamente en las indicaciones autorizadas por prescripción médica.

El diagnóstico debe ser verificado antes de iniciar el tratamiento con el producto. Para ello hay que realizar el examen clínico del paciente con una anamnesis detallada, especialmente con respecto a las valoraciones auxológicas y la realización de exámenes de laboratorio, incluidos los ensayos de estímulo, para evaluar la funcionalidad hipotálamo-hipofisaria.

Se considera necesario que un médico, experto en diagnóstico y terapia de pacientes con problemas relacionados con el déficit de crecimiento y de hormona somatotropa, controle la terapia.

Síndrome de prader-willi: saizen® no está indicado para el tratamiento a largo plazo de pacientes pediátricos que presenten falla de crecimiento debida a un síndrome de prader-willi confirmado genéticamente, a no ser que también tenga diagnóstico de deficiencia de hormona de crecimiento. Se han comunicado casos de apnea del sueño y muerte súbita luego de iniciar el tratamiento con hormona de crecimiento en pacientes pediátricos con síndrome de prader-willi que tenían uno o más de los siguientes factores de riesgo: obesidad severa, antecedentes de obstrucción de la vía aérea superior o apnea del sueño, o infección respiratoria no identificada.

Resistencia a la insulina: debido a que la somatropina puede reducir la sensibilidad de la insulina, los pacientes que utilizan hormona de crecimiento deben ser monitoreados para confirmar intolerancia a la glucosa.

Si usted o su hijo es diabético o un miembro de su familia padece diabetes, su médico controlará muy de cerca el tratamiento y puede cambiar el tratamiento para la diabetes.

Usted o su hijo pueden necesitar un examen ocular después de usar este medicamento.

En pacientes peg, se debe monitorear la insulina en ayunas y glucosa en sangre antes y durante la terapia con somatropina.

Hipotiroidismo: la hormona de crecimiento aumenta la conversión extratiroidea de t4 a t3, por lo que puede desenmascarar un hipotiroidismo incipiente. Es preciso evaluar la función tiroidea antes de comenzar con el tratamiento con saizen® y evaluarla regularmente durante el tratamiento.

Si el hipotiroidismo es diagnosticado durante la terapia con saizen®, ésta debe ser corregida.

Hipertensión intracraneal idiopática: algunos pacientes pueden presentar un edema cerebral, mientras usa saizen®. Si usted o su hijo se quejan de dolor de cabeza intenso o repetido, problemas con la vista, vómitos y/o náuseas, póngase en contacto con su médico rápidamente. En este caso, podría ser necesario interrumpir el tratamiento con hormona de crecimiento, aunque éste puede volver a instaurarse posteriormente. Si reaparecen los síntomas de aumento de tensión dentro del cráneo, debe interrumpirse el tratamiento con saizen®.

Exámenes de fondo de ojos deben realizarse rutinariamente antes de iniciar la terapia con saizen® de manera de excluir papiloedema pre-existente, y repetirlos si existe alguna sospecha clínica. Si se confirma con el fondo de ojos el papiloedema debe suspenderse el tratamiento con saizen®. Luego de que la hipertensión intracraneal idiopática ha sido resuelta, lo cual ocurre rápidamente una vez que se detiene el tratamiento, la terapia con saizen® puede reiniciarse a una dosis más baja.

Leucemia: algunos niños con deficiencia de hormona de crecimiento han presentado leucemia (aumento del número de glóbulos blancos), hubieren o no recibido tratamiento con hormona de crecimiento. Sin embargo no existe ninguna evidencia que muestre que la incidencia de leucemia esté aumentada en quienes reciben la hormona de crecimiento en ausencia de factores predisponentes. No se

ha probado ninguna relación causa efecto con el tratamiento con la hormona de crecimiento.

Deslizamiento de la epífisis de la cabeza femoral: médicos y padres deben estar alertas en cuanto a la aparición de una cojera o de quejas por dolores de cadera o rodilla en los niños tratados con saizen®.

En los niños con problemas hormonales o de riñón, pueden aparecer con mayor frecuencia problemas de cadera. Si su hijo tiene insuficiencia renal crónica, se le deberá examinar periódicamente para descartar una enfermedad de los huesos. No está claro si dicha enfermedad de los huesos en niños con problemas hormonales o de riñón se ve afectada por el tratamiento con hormona de crecimiento. Antes de iniciar el tratamiento debe realizarse una radiografía de cadera. Si su hijo presenta una cojera o se queja de dolor de cadera o de rodilla durante el tratamiento con saizen®, comuníquesele a su médico.

El deslizamiento de la cabeza y epífisis femoral se asocia a menudo con trastornos del tipo de ghd (déficit de hormona de crecimiento) e hipotiroidismo, y con los empujes de crecimiento. En los niños tratados con hormona de crecimiento el deslizamiento de la epífisis femoral y de la cabeza del fémur puede ser debido a trastornos endocrinos subyacentes o al aumento de la velocidad de crecimiento provocado por el tratamiento.

Insuficiencia renal crónica: en los niños con insuficiencia renal, iniciar el tratamiento solo en los casos en que la función renal se haya reducido en más del 50%. Para evaluar la entidad de los problemas de crecimiento, este debe monitorearse durante un año antes de iniciar el tratamiento. El tratamiento conservativo de la insuficiencia renal (que prevé control de acidosis, hiperparatiroidismo y estado nutricional durante un año antes de iniciar el tratamiento) debe ser preestablecido y mantenido durante todo el período de tratamiento. El tratamiento debe interrumpirse cuando se realice el trasplante renal.

Pacientes peg: en el enanismo debido a crecimiento intrauterino retardado (PEG), antes de iniciar la terapia, deberá descartarse otras causas o tratamientos médicos que podrían explicar el trastorno del crecimiento.

En enanismo debido a crecimiento intrauterino retardado (PEG) se recomienda medir los niveles plasmáticos de insulina y glucosa y repetir cada año dichos análisis antes de iniciar la terapia. En pacientes con alto riesgo de desarrollar diabetes mellitus (p. Ej., predisposición familiar a la diabetes, obesidad, aumento del índice de masa corporal, grave resistencia a la insulina, acantosis nigrans) debe realizarse una prueba de tolerancia a la glucosa oral (PTGO). En el caso de

que exista una diabetes manifiesta, no debe administrarse la hormona de crecimiento.

En baja estatura debida a crecimiento intrauterino retardado (PEG) se recomienda determinar el nivel de igf-1 en suero y luego repetir su medición dos veces al año. En el caso de que el nivel de igf-1 supere, de manera repetida, los valores normales referidos a la edad y al estado puberal en más de +2 desviación estándar, se podrá considerar la relación igf-1/igfbp-3 para el cálculo de ajuste de dosis.

La experiencia de que se dispone en relación con el comienzo de la terapia próximo a la edad puberal en los casos de baja estatura debida al crecimiento intrauterino retardado (peg) es limitada. Por ello no se recomienda que el comienzo de la terapia se produzca próximo a la edad puberal. La experiencia de que se dispone en pacientes con síndrome de silver-russell es limitada.

La ganancia en el crecimiento estatural que se logra en la baja estatura debida al crecimiento intrauterino retardado (peg) con el tratamiento con hormona de crecimiento, puede perderse parcialmente si se concluye el tratamiento antes de que alcance la talla final.

Enfermedad aguda crítica: debido a que no hay información disponible sobre la seguridad en el uso de la terapia de sustitución de la hormona de crecimiento en pacientes con enfermedad aguda crítica, los beneficios del tratamiento continuo en esta situación deben ser sopesados contra los riesgos potenciales que involucra.

Maduración epifiseal: al producirse la fusión epifisiaria, es preciso volver a confirmar la existencia de una deficiencia de GH con análisis endocrinológicos, y de estar presente, debe continuarse el tratamiento a las dosis indicadas para la deficiencia de gh en el adulto.

Retención de líquidos: es previsible que en el curso del tratamiento de reemplazo hormonal con hormona de crecimiento los adultos presenten retención de líquidos. Puede aparecer como edema y dolor articular o muscular.

Si usted presenta estos síntomas, informe a su médico que puede decidir ajustar su dosis de saizen®. Estos síntomas/ signos habitualmente son pasajeros y dependientes de la dosis.

Si su edad es de más de 60 años o está en tratamiento con saizen® durante un período largo, su médico lo controlará con frecuencia, puesto que los datos relativos al tratamiento en pacientes ancianos o de larga duración, son limitados.

Anticuerpos: si usted no responde al tratamiento con saizen®, puede haber desarrollado anticuerpos a la hormona de crecimiento. Su médico le realizará los exámenes apropiados para evaluarlo.

Un pequeño porcentaje de pacientes desarrollan anticuerpos hacia la somatropina. El testeo de anticuerpos hacia la somatropina debe ser llevado a cabo en cualquier paciente que no responda adecuadamente a la terapia.

Ocurrencia y recurrencia de tumor: existe muy poca información disponible en relación al riesgo de desarrollo de tumor bajo tratamiento con hormona de crecimiento. Por lo tanto, los pacientes tratados con hormona de crecimiento deben ser monitoreados cuidadosamente.

En sobrevivientes de cáncer infantil, se ha reportado un aumento en el riesgo de una segunda neoplasia en pacientes tratados con hormona de crecimiento. Los tumores más comunes de estas segundas neoplasias son los intracraneales, en particular los meningiomas, en pacientes tratados con radiación en la cabeza por su primera neoplasia.

Sin embargo, no se ha reportado aumento de riesgo de recurrencia de cáncer primario en pacientes tratados con hormonas de crecimiento en sobrevivientes de cáncer infantil. Dada la escasez de datos disponibles, los pacientes en tratamiento con hormonas de crecimiento deben ser vigilados cuidadosamente para la progresión o recurrencia del tumor.

Pancreatitis: la pancreatitis se debe considerar en los pacientes tratados con somatropina, especialmente los niños, que desarrollan dolor abdominal.

Poblaciones especiales: pacientes con insuficiencia renal se sabe que el aclaramiento de somatropina se reduce en pacientes con insuficiencia renal. Sin embargo, basándose en los datos clínicos, no hay necesidad de un ajuste de dosis.

Pacientes con insuficiencia hepática. Se sabe que el aclaramiento de somatropina se reduce en pacientes con insuficiencia hepática. Sin embargo, como saizen® no ha sido estudiado en pacientes con insuficiencia hepática, se desconoce el significado clínico de este hallazgo.

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

- Modificación de dosificación

- Modificación de contraindicaciones, precauciones y advertencias
- Modificación de interacciones
- Inserto Versión basado en CCDS 4.0 del 15 Marzo 2018

Nueva dosificación:

Posología y administración

Saizen® 6 mg, 12 mg y 20 mg debe administrarse por vía subcutánea.

Saizen® debe inyectarse preferentemente por la noche.

Niños y Adolescentes

La dosis y pauta de administración de Saizen® serán adaptadas por el médico a la superficie corporal o al peso de su hijo, de acuerdo con el siguiente esquema:

1) Retraso de crecimiento debido a una secreción inadecuada de hormona de crecimiento: 0,7 –1,0 mg/m² de superficie corporal por día ó 0,025-0,035 mg/kg de peso corporal por día por administración subcutánea (debajo de la piel).

2) Retraso de crecimiento en niñas debido a disgenesia gonadal (Síndrome de Turner) 1,4 mg/m² de superficie corporal por día ó 0,045-0,05 mg/kg de peso corporal por día, por inyección subcutánea (debajo de la piel).

Si su hija está siendo tratada por padecer el Síndrome de Turner y recibe también esteroides anabolizantes no androgénicos, puede obtener una mayor respuesta de crecimiento. Pregunte a su médico si tiene dudas sobre estos medicamentos.

3) Retraso de crecimiento en niños prepuberales debido a insuficiencia renal crónica (IRC): 1,4 mg/m² de superficie corporal por día, lo que equivale aproximadamente a 0,045- 0,050 mg/kg, por día, por administración subcutánea (debajo de la piel).

4) Enanismo en niños consecutivo a un crecimiento intrauterino retardado (PEG = pequeño para la edad gestacional): 1 a 2 mg/m² de área de superficie corporal o 0,035 a 0,067 mg/kg de peso corporal administrado por inyección diaria por vía subcutánea (debajo de la piel).

El tratamiento debe interrumpirse si su hijo alcanza una talla adulta satisfactoria o si sus epífisis se han cerrado (sus huesos ya no pueden crecer más).

Para el trastorno del crecimiento en niños PEG, normalmente se recomienda continuar el tratamiento hasta alcanzar la talla adulta. El tratamiento deberá interrumpirse después del primer año si la velocidad de crecimiento está por debajo de + 1 DE. El tratamiento deberá interrumpirse cuando se alcance la talla

adulto (definida como una velocidad de crecimiento <2 cm/año) y, en caso de necesitar confirmación, si la edad ósea es de > 14 años (niñas) ó >16 años (niños), lo que corresponde al cierre de la placa de crecimiento epifisiario.

Adultos

5) Déficit de hormona del crecimiento en adultos

Se recomienda iniciar la terapia con dosis bajas de somatropina, equivalentes a 0,15-0,3 mg, administrados diariamente por vía subcutánea. Esta dosis puede ser modificada gradualmente por su médico, controlándola con los valores de Factor de Crecimiento 1 Insulino-Símil (IGF-1).

La dosis final recomendada de hormona del crecimiento rara vez supera el 1,0 mg diario. En general se debe administrar la mínima dosis eficaz. En pacientes ancianos o con sobrepeso, pueden ser necesarias dosis más bajas.

Las mujeres podrían requerir dosis más altas que los hombres los cuales han demostrado un aumento en la sensibilidad a IGF-1 a lo largo del tiempo; esto quiere decir que existe un riesgo de que las mujeres, especialmente aquellas en tratamiento de reemplazo de estrógeno por vía oral, sean infratratadas, mientras que los hombres son sobretratados.

Nuevas contraindicaciones, precauciones y advertencias:

Contraindicaciones

- Neoplasia activa (ya sea recientemente diagnosticada o recurrente). Cualquier neoplasia preexistente debería ser inactiva.
- Evidencia de progresión o recurrencia de un tumor intracraneal.
- Alergia conocida a la Somatropina o a cualquiera de los excipientes de Saizen®.
- Retinopatía diabética proliferativa o preproliferativa

El tratamiento con cantidades farmacológica de Somatropina está contraindicado en pacientes con enfermedad aguda crítica, que sufren complicaciones posquirúrgicas tras intervenciones de cirugía cardíaca abierta, cirugía abdominal, existencia de politraumatismo o de insuficiencia respiratoria aguda o alguna condición similar.

Somatropina no debe ser utilizada para promover el crecimiento en niños con epífisis fusionada.

En los niños con insuficiencia renal crónica, debe interrumpirse el tratamiento en el momento de un trasplante renal.

Advertencias y precauciones

Precauciones Generales

Los pacientes que presenten neoplasia intra o extracraneana en remisión que estén recibiendo tratamiento con hormona de crecimiento deben ser examinados cuidadosa y regularmente por el médico.

Los pacientes que presenten deficiencia de hormona de crecimiento secundaria a un tumor intracraneano deben someterse a exámenes frecuentes para detectar la progresión o recurrencia del proceso de la patología de base.

Los sitios de inyección deben irse variando para prevenir lipoatrofia localizada. Si se inyecta el medicamento en el mismo lugar durante mucho tiempo, puede dañar esta zona. Por tanto, es importante ir cambiando el lugar de inyección. Su médico o enfermera pueden comentarle qué partes del cuerpo se deben utilizar.

La hormona del crecimiento generalmente no debe administrarse a pacientes con patologías graves.

Condiciones para la prescripción y administración del fármaco

El fármaco debe ser utilizado solamente en las indicaciones autorizadas por prescripción médica.

El diagnóstico debe ser verificado antes de iniciar el tratamiento con el producto. Para ello hay que realizar el examen clínico del paciente con una anamnesis detallada, especialmente con respecto a las valoraciones auxológicas y la realización de exámenes de laboratorio, incluidos los ensayos de estímulo, para evaluar la funcionalidad hipotálamo-hipofisaria.

Se considera necesario que un médico, experto en diagnóstico y terapia de pacientes con problemas relacionados con el déficit de crecimiento y de hormona Somatropina, controle la terapia.

Síndrome de Prader-Willi

Saizen® no está indicado para el tratamiento a largo plazo de pacientes pediátricos que presenten falla de crecimiento debida a un síndrome de Prader-Willi confirmado genéticamente, a no ser que también tenga diagnóstico de deficiencia de hormona de crecimiento. Se han comunicado casos de apnea del sueño y muerte súbita luego de iniciar el tratamiento con hormona de crecimiento en pacientes pediátricos con síndrome de Prader-Willi que tenían uno o más de los siguientes factores de riesgo: obesidad severa, antecedentes de obstrucción de la vía aérea superior o apnea del sueño, o infección respiratoria no identificada.

Resistencia a la insulina

Debido a que la Somatropina puede reducir la sensibilidad de la insulina, los pacientes que utilizan hormona de crecimiento deben ser monitoreados para confirmar intolerancia a la glucosa.

Si usted o su hijo es diabético o un miembro de su familia padece diabetes, su médico controlará muy de cerca el tratamiento y puede cambiar el tratamiento para la diabetes.

Usted o su hijo pueden necesitar un examen ocular después de usar este medicamento.

En pacientes PEG, se debe monitorear la insulina en ayunas y glucosa en sangre antes y durante la terapia con somatropina.

Hipotiroidismo

La hormona de crecimiento aumenta la conversión extratiroidea de T4 a T3, por lo que puede desenmascarar un hipotiroidismo incipiente. Es preciso evaluar la función tiroidea antes de comenzar con el tratamiento con Saizen® y evaluarla regularmente durante el tratamiento.

Si el hipotiroidismo es diagnosticado durante la terapia con Saizen®, ésta debe ser corregida.

Hipertensión intracraneal idiopática

Algunos pacientes pueden presentar un edema cerebral, mientras usa Saizen®. Si usted o su hijo se quejan de dolor de cabeza intenso o repetido, problemas con la vista, vómitos y/o náuseas, póngase en contacto con su médico rápidamente. En este caso, podría ser necesario interrumpir el tratamiento con hormona de crecimiento, aunque éste puede volver a instaurarse posteriormente. Si reaparecen los síntomas de aumento de tensión dentro del cráneo, debe interrumpirse el tratamiento con Saizen®.

Exámenes de fondo de ojos deben realizarse rutinariamente antes de iniciar la terapia con Saizen® de manera de excluir papiloedema pre-existente, y repetirlos si existe alguna sospecha clínica. Si se confirma con el fondo de ojos el papiloedema debe suspenderse el tratamiento con Saizen®. Luego de que la hipertensión intracraneal idiopática ha sido resuelta, lo cual ocurre rápidamente una vez que se detiene el tratamiento, la terapia con Saizen® puede reiniciarse a una dosis más baja.

Leucemia

Algunos niños con deficiencia de hormona de crecimiento han presentado leucemia (aumento del número de glóbulos blancos), hubieren o no recibido tratamiento con hormona de crecimiento. Sin embargo no existe ninguna evidencia que muestre que la incidencia de leucemia esté aumentada en quienes reciben la

hormona de crecimiento en ausencia de factores predisponentes. No se ha probado ninguna relación causa efecto con el tratamiento con la hormona de crecimiento.

Deslizamiento de la epífisis de la cabeza femoral

Médicos y padres deben estar alertas en cuanto a la aparición de una cojera o de quejas por dolores de cadera o rodilla en los niños tratados con Saizen®.

En los niños con problemas hormonales o de riñón, pueden aparecer con mayor frecuencia problemas de cadera. Si su hijo tiene insuficiencia renal crónica, se le deberá examinar periódicamente para descartar una enfermedad de los huesos. No está claro si dicha enfermedad de los huesos en niños con problemas hormonales o de riñón se ve afectada por el tratamiento con hormona de crecimiento. Antes de iniciar el tratamiento debe realizarse una radiografía de cadera. Si su hijo presenta una cojera o se queja de dolor de cadera o de rodilla durante el tratamiento con Saizen®, comuníquese a su médico.

El deslizamiento de la cabeza y epífisis femoral se asocia a menudo con trastornos del tipo de GHD (Déficit de Hormona de Crecimiento) e hipotiroidismo, y con los empujes de crecimiento. En los niños tratados con hormona de crecimiento el deslizamiento de la epífisis femoral y de la cabeza del fémur puede ser debido a trastornos endocrinos subyacentes o al aumento de la velocidad de crecimiento provocado por el tratamiento.

Insuficiencia renal crónica

En los niños con insuficiencia renal, iniciar el tratamiento solo en los casos en que la función renal se haya reducido en más del 50%. Para evaluar la entidad de los problemas de crecimiento, este debe monitorearse durante un año antes de iniciar el tratamiento. El tratamiento conservativo de la insuficiencia renal (que prevé control de acidosis, hiperparatiroidismo y estado nutricional durante un año antes de iniciar el tratamiento) debe ser preestablecido y mantenido durante todo el período de tratamiento. El tratamiento debe interrumpirse cuando se realice el trasplante renal.

Pacientes PEG

En el enanismo debido a crecimiento intrauterino retardado (PEG), antes de iniciar la terapia, deberá descartarse otras causas o tratamientos médicos que podrían explicar el trastorno del crecimiento.

En enanismo debido a crecimiento intrauterino retardado (PEG) se recomienda medir los niveles plasmáticos de insulina y glucosa y repetir cada año dichos análisis antes de iniciar la terapia. En pacientes con alto riesgo de desarrollar diabetes mellitus (p. ej., predisposición familiar a la diabetes, obesidad, aumento del índice de masa corporal, grave resistencia a la insulina, acantosis nigra)

debe realizarse una prueba de tolerancia a la glucosa oral (PTGO). En el caso de que exista una diabetes manifiesta, no debe administrarse la hormona de crecimiento.

En baja estatura debida a crecimiento intrauterino retardado (PEG) se recomienda determinar el nivel de IGF-1 en suero y luego repetir su medición dos veces al año. En el caso de que el nivel de IGF-1 supere, de manera repetida, los valores normales referidos a la edad y al estado puberal en más de +2 desviación estándar, se podrá considerar la relación IGF-1/IGFBP-3 para el cálculo de ajuste de dosis.

La experiencia de que se dispone en relación con el comienzo de la terapia próximo a la edad puberal en los casos de baja estatura debida al crecimiento intrauterino retardado (PEG) es limitada. Por ello no se recomienda que el comienzo de la terapia se produzca próximo a la edad puberal. La experiencia de que se dispone en pacientes con síndrome de Silver-Russell es limitada.

La ganancia en el crecimiento estatural que se logra en la baja estatura debida al crecimiento intrauterino retardado (PEG) con el tratamiento con hormona de crecimiento, puede perderse parcialmente si se concluye el tratamiento antes de que alcance la talla final.

Enfermedad aguda crítica

Debido a que no hay información disponible sobre la seguridad en el uso de la terapia de sustitución de la hormona de crecimiento en pacientes con enfermedad aguda crítica, los beneficios del tratamiento continuo en esta situación deben ser sopesados contra los riesgos potenciales que involucra.

Maduración Epifiseal

Al producirse la fusión epifisiaria, es preciso volver a confirmar la existencia de una deficiencia de GH con análisis endocrinológicos, y de estar presente, debe continuarse el tratamiento a las dosis indicadas para la deficiencia de GH en el adulto.

Retención de líquidos

Es previsible que en el curso del tratamiento de reemplazo hormonal con hormona de crecimiento los adultos presenten retención de líquidos. Puede aparecer como edema y dolor articular o muscular.

Si usted presenta estos síntomas, informe a su médico que puede decidir ajustar su dosis de Saizen. Estos síntomas/ signos habitualmente son pasajeros y dependientes de la dosis.

Si su edad es de más de 60 años o está en tratamiento con Saizen® durante un período largo, su médico lo controlará con frecuencia, puesto que los datos relativos al tratamiento en pacientes ancianos o de larga duración, son limitados.

Anticuerpos

Si usted no responde al tratamiento con Saizen®, puede haber desarrollado anticuerpos a la hormona de crecimiento. Su médico le realizará los exámenes apropiados para evaluarlo.

Un pequeño porcentaje de pacientes desarrollan anticuerpos hacia la Somatropina. El testeo de anticuerpos hacia la Somatropina debe ser llevado a cabo en cualquier paciente que no responda adecuadamente a la terapia.

Ocurrencia y recurrencia de tumor

Existe muy poca información disponible en relación al riesgo de desarrollo de tumor bajo tratamiento con hormona de crecimiento. Por lo tanto, los pacientes tratados con hormona de crecimiento deben ser monitoreados cuidadosamente.

En sobrevivientes de cáncer infantil, se ha reportado un aumento en el riesgo de una segunda neoplasia en pacientes tratados con hormona de crecimiento. Los tumores más comunes de estas segundas neoplasias son los intracraneales, en particular los meningiomas, en pacientes tratados con radiación en la cabeza por su primera neoplasia.

Sin embargo, no se ha reportado aumento de riesgo de recurrencia de cáncer primario en pacientes tratados con hormonas de crecimiento en sobrevivientes de cáncer infantil. Dada la escasez de datos disponibles, los pacientes en tratamiento con hormonas de crecimiento deben ser vigilados cuidadosamente para la progresión o recurrencia del tumor.

Pancreatitis

La pancreatitis se debe considerar en los pacientes tratados con somatropina, especialmente los niños, que desarrollan dolor abdominal.

Poblaciones especiales

Pacientes con insuficiencia renal

Se sabe que el aclaramiento de somatropina se reduce en pacientes con insuficiencia renal. Sin embargo, basándose en los datos clínicos, no hay necesidad de un ajuste de dosis.

Pacientes con insuficiencia hepática

Se sabe que el aclaramiento de somatropina se reduce en pacientes con insuficiencia hepática. Sin embargo, como Saizen no ha sido estudiado en

pacientes con insuficiencia hepática, se desconoce el significado clínico de este hallazgo.

Escoliosis

Se sabe que la escoliosis es más frecuente en algunos de los grupos de pacientes tratados con somatropina, por ejemplo, en aquellos con síndrome de Turner. Además, el crecimiento rápido en cualquier niño puede ocasionar la progresión de la escoliosis. Se ha demostrado que somatropina no aumenta la incidencia o severidad de la escoliosis. Durante el tratamiento se deben monitorear los signos de esta enfermedad.

Nuevas interacciones:

Normalmente, se pueden tomar otros medicamentos sin problemas. Sin embargo, si usted o si su hijo está tomando Corticoides, es importante que se lo diga al médico o enfermera. Estos medicamentos se utilizan para tratar varias enfermedades, tales como el asma, las alergias, el rechazo de un trasplante de riñón y la artritis reumatoide, y podrían frenar el efecto de la hormona de crecimiento. La terapia concomitante con glucocorticoides puede reducir el efecto de promoción de crecimiento de la Somatropina. Si es necesario el reemplazo de glucocorticoides, la dosis debe ser ajustada cuidadosamente.

Debe informar al médico o enfermera de todos los medicamentos que esté tomando su hijo, incluso los que haya comprado sin receta.

Además, el inicio de la terapia de remplazo de la hormona del crecimiento puede desenmascarar una insuficiencia suprarrenal secundaria en algunos pacientes, al reducir la actividad de la 11 β -hidroxiesteroide deshidrogenasa tipo 1 (11 β -HSD1), una enzima que convierte la cortisona inactiva en cortisol. El inicio de somatropina en pacientes que reciben terapia de sustitución de glucocorticoides puede llevar a la manifestación de deficiencia de cortisol. Puede ser necesario el ajuste de la dosis de glucocorticoides.

Debido a que los estrógenos orales pueden reducir la respuesta sérica de IGF-1 para el tratamiento con somatropina, los pacientes que reciban tratamiento de reemplazo de estrógeno oral pueden requerir mayores dosis de Somatropina. Si una mujer que está tomando somatropina inicia tratamiento de reemplazo de estrógeno por vía oral, es necesario aumentar la dosis de somatropina para mantener los niveles séricos de IGF-1 dentro del rango normal apropiado a la edad. Por otra parte, si una mujer en tratamiento con somatropina suspende el tratamiento de reemplazo de estrógeno por vía oral, es necesario reducir la dosis de somatropina para evitar el exceso de hormona del crecimiento y/o efectos adversos.

Cuando se administra Saizen® en combinación con medicamentos metabolizados por CYP 3A4, se aconseja vigilar la efectividad clínica de dichos medicamentos.

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

- **Modificación de dosificación**
- **Modificación de contraindicaciones, precauciones y advertencias**
- **Modificación de interacciones**
- **Inserto Versión basado en CCDS 4.0 del 15 Marzo 2018**

Nueva dosificación:

Posología y administración

Saizen® 6 mg, 12 mg y 20 mg debe administrarse por vía subcutánea.

Saizen® debe inyectarse preferentemente por la noche.

Niños y Adolescentes

La dosis y pauta de administración de Saizen® serán adaptadas por el médico a la superficie corporal o al peso de su hijo, de acuerdo con el siguiente esquema:

1) Retraso de crecimiento debido a una secreción inadecuada de hormona de crecimiento: 0,7 –1,0 mg/m² de superficie corporal por día ó 0,025-0,035 mg/kg de peso corporal por día por administración subcutánea (debajo de la piel).

2) Retraso de crecimiento en niñas debido a disgenesia gonadal (Síndrome de Turner) 1,4 mg/m² de superficie corporal por día ó 0,045-0,05 mg/kg de peso corporal por día, por inyección subcutánea (debajo de la piel).

Si su hija está siendo tratada por padecer el Síndrome de Turner y recibe también esteroides anabolizantes no androgénicos, puede obtener una mayor respuesta de crecimiento. Pregunte a su médico si tiene dudas sobre estos medicamentos.

3) Retraso de crecimiento en niños prepuberales debido a insuficiencia renal crónica (IRC): 1,4 mg/m² de superficie corporal por día, lo que equivale aproximadamente a 0,045- 0,050 mg/kg, por día, por administración subcutánea (debajo de la piel).

4) Enanismo en niños consecutivo a un crecimiento intrauterino retardado (PEG = pequeño para la edad gestacional): 1 a 2 mg/m² de área de superficie corporal o 0,035 a 0.067 mg/kg de peso corporal administrado por inyección diaria por vía subcutánea (debajo de la piel).

El tratamiento debe interrumpirse si su hijo alcanza una talla adulta satisfactoria o si sus epífisis se han cerrado (sus huesos ya no pueden crecer más).

Para el trastorno del crecimiento en niños PEG, normalmente se recomienda continuar el tratamiento hasta alcanzar la talla adulta. El tratamiento deberá interrumpirse después del primer año si la velocidad de crecimiento está por debajo de + 1 DE. El tratamiento deberá interrumpirse cuando se alcance la talla adulta (definida como una velocidad de crecimiento <2 cm/año) y, en caso de necesitar confirmación, si la edad ósea es de > 14 años (niñas) ó >16 años (niños), lo que corresponde al cierre de la placa de crecimiento epifisiario.

Adultos

5) Déficit de hormona del crecimiento en adultos

Se recomienda iniciar la terapia con dosis bajas de somatropina, equivalentes a 0,15-0,3 mg, administrados diariamente por vía subcutánea. Esta dosis puede ser modificada gradualmente por su médico, controlándola con los valores de Factor de Crecimiento 1 Insulino-Símil (IGF-1).

La dosis final recomendada de hormona del crecimiento rara vez supera el 1,0 mg diario. En general se debe administrar la mínima dosis eficaz. En pacientes ancianos o con sobrepeso, pueden ser necesarias dosis más bajas.

Las mujeres podrían requerir dosis más altas que los hombres los cuales han demostrado un aumento en la sensibilidad a IGF-1 a lo largo del tiempo; esto quiere decir que existe un riesgo de que las mujeres, especialmente aquellas en tratamiento de reemplazo de estrógeno por vía oral, sean infratratadas, mientras que los hombres son sobretratados.

Nuevas contraindicaciones, precauciones y advertencias:

Contraindicaciones

- Neoplasia activa (ya sea recientemente diagnosticada o recurrente). Cualquier neoplasia preexistente debería ser inactiva.
- Evidencia de progresión o recurrencia de un tumor intracraneal.

- **Alergia conocida a la Somatropina o a cualquiera de los excipientes de Saizen®.**

- **Retinopatía diabética proliferativa o preproliferativa**

El tratamiento con cantidades farmacológica de Somatropina está contraindicado en pacientes con enfermedad aguda crítica, que sufren complicaciones posquirúrgicas tras intervenciones de cirugía cardíaca abierta, cirugía abdominal, existencia de politraumatismo o de insuficiencia respiratoria aguda o alguna condición similar.

Somatropina no debe ser utilizada para promover el crecimiento en niños con epífisis fusionada.

En los niños con insuficiencia renal crónica, debe interrumpirse el tratamiento en el momento de un trasplante renal.

Advertencias y precauciones

Precauciones Generales

Los pacientes que presenten neoplasia intra o extracraneana en remisión que estén recibiendo tratamiento con hormona de crecimiento deben ser examinados cuidadosa y regularmente por el médico.

Los pacientes que presenten deficiencia de hormona de crecimiento secundaria a un tumor intracraneano deben someterse a exámenes frecuentes para detectar la progresión o recurrencia del proceso de la patología de base.

Los sitios de inyección deben irse variando para prevenir lipatrofia localizada.

Si se inyecta el medicamento en el mismo lugar durante mucho tiempo, puede dañar esta zona. Por tanto, es importante ir cambiando el lugar de inyección. Su médico o enfermera pueden comentarle qué partes del cuerpo se deben utilizar.

La hormona del crecimiento generalmente no debe administrarse a pacientes con patologías graves.

Condiciones para la prescripción y administración del fármaco

El fármaco debe ser utilizado solamente en las indicaciones autorizadas por prescripción médica.

El diagnóstico debe ser verificado antes de iniciar el tratamiento con el producto. Para ello hay que realizar el examen clínico del paciente con una anamnesis detallada, especialmente con respecto a las valoraciones auxológicas y la realización de exámenes de laboratorio, incluidos los ensayos de estímulo, para evaluar la funcionalidad hipotálamo-hipofisaria.

Se considera necesario que un médico, experto en diagnóstico y terapia de pacientes con problemas relacionados con el déficit de crecimiento y de hormona Somatropina, controle la terapia.

Síndrome de Prader-Willi

Saizen® no está indicado para el tratamiento a largo plazo de pacientes pediátricos que presenten falla de crecimiento debida a un síndrome de Prader-Willi confirmado genéticamente, a no ser que también tenga diagnóstico de deficiencia de hormona de crecimiento. Se han comunicado casos de apnea del sueño y muerte súbita luego de iniciar el tratamiento con hormona de crecimiento en pacientes pediátricos con síndrome de Prader-Willi que tenían uno o más de los siguientes factores de riesgo: obesidad severa, antecedentes de obstrucción de la vía aérea superior o apnea del sueño, o infección respiratoria no identificada.

Resistencia a la insulina

Debido a que la Somatropina puede reducir la sensibilidad de la insulina, los pacientes que utilizan hormona de crecimiento deben ser monitoreados para confirmar intolerancia a la glucosa.

Si usted o su hijo es diabético o un miembro de su familia padece diabetes, su médico controlará muy de cerca el tratamiento y puede cambiar el tratamiento para la diabetes.

Usted o su hijo pueden necesitar un examen ocular después de usar este medicamento.

En pacientes PEG, se debe monitorear la insulina en ayunas y glucosa en sangre antes y durante la terapia con somatropina.

Hipotiroidismo

La hormona de crecimiento aumenta la conversión extratiroidea de T4 a T3, por lo que puede desenmascarar un hipotiroidismo incipiente. Es preciso evaluar la función tiroidea antes de comenzar con el tratamiento con Saizen® y evaluarla regularmente durante el tratamiento.

Si el hipotiroidismo es diagnosticado durante la terapia con Saizen®, ésta debe ser corregida.

Hipertensión intracraneal idiopática

Algunos pacientes pueden presentar un edema cerebral, mientras usa Saizen®. Si usted o su hijo se quejan de dolor de cabeza intenso o repetido, problemas con la vista, vómitos y/o náuseas, póngase en contacto con su médico rápidamente. En este caso, podría ser necesario interrumpir el

tratamiento con hormona de crecimiento, aunque éste puede volver a instaurarse posteriormente. Si reaparecen los síntomas de aumento de tensión dentro del cráneo, debe interrumpirse el tratamiento con Saizen®.

Exámenes de fondo de ojos deben realizarse rutinariamente antes de iniciar la terapia con Saizen® de manera de excluir papiloedema pre-existente, y repetirlos si existe alguna sospecha clínica. Si se confirma con el fondo de ojos el papiloedema debe suspenderse el tratamiento con Saizen®. Luego de que la hipertensión intracraneal idiopática ha sido resuelta, lo cual ocurre rápidamente una vez que se detiene el tratamiento, la terapia con Saizen® puede reiniciarse a una dosis más baja.

Leucemia

Algunos niños con deficiencia de hormona de crecimiento han presentado leucemia (aumento del número de glóbulos blancos), hubieren o no recibido tratamiento con hormona de crecimiento. Sin embargo no existe ninguna evidencia que muestre que la incidencia de leucemia esté aumentada en quienes reciben la hormona de crecimiento en ausencia de factores predisponentes. No se ha probado ninguna relación causa efecto con el tratamiento con la hormona de crecimiento.

Deslizamiento de la epífisis de la cabeza femoral

Médicos y padres deben estar alertas en cuanto a la aparición de una cojera o de quejas por dolores de cadera o rodilla en los niños tratados con Saizen®.

En los niños con problemas hormonales o de riñón, pueden aparecer con mayor frecuencia problemas de cadera. Si su hijo tiene insuficiencia renal crónica, se le deberá examinar periódicamente para descartar una enfermedad de los huesos. No está claro si dicha enfermedad de los huesos en niños con problemas hormonales o de riñón se ve afectada por el tratamiento con hormona de crecimiento. Antes de iniciar el tratamiento debe realizarse una radiografía de cadera. Si su hijo presenta una cojera o se queja de dolor de cadera o de rodilla durante el tratamiento con Saizen®, comuníquese a su médico.

El deslizamiento de la cabeza y epífisis femoral se asocia a menudo con trastornos del tipo de GHD (Déficit de Hormona de Crecimiento) e hipotiroidismo, y con los empujes de crecimiento. En los niños tratados con hormona de crecimiento el deslizamiento de la epífisis femoral y de la cabeza del fémur puede ser debido a trastornos endocrinos subyacentes o al aumento de la velocidad de crecimiento provocado por el tratamiento.

Insuficiencia renal crónica

En los niños con insuficiencia renal, iniciar el tratamiento solo en los casos en que la función renal se haya reducido en más del 50%. Para evaluar la entidad de los problemas de crecimiento, este debe monitorearse durante un año antes de iniciar el tratamiento. El tratamiento conservativo de la insuficiencia renal (que prevé control de acidosis, hiperparatiroidismo y estado nutricional durante un año antes de iniciar el tratamiento) debe ser preestablecido y mantenido durante todo el período de tratamiento. El tratamiento debe interrumpirse cuando se realice el trasplante renal.

Pacientes PEG

En el enanismo debido a crecimiento intrauterino retardado (PEG), antes de iniciar la terapia, deberá descartarse otras causas o tratamientos médicos que podrían explicar el trastorno del crecimiento.

En enanismo debido a crecimiento intrauterino retardado (PEG) se recomienda medir los niveles plasmáticos de insulina y glucosa y repetir cada año dichos análisis antes de iniciar la terapia. En pacientes con alto riesgo de desarrollar diabetes mellitus (p. ej., predisposición familiar a la diabetes, obesidad, aumento del índice de masa corporal, grave resistencia a la insulina, acantosis nigrans) debe realizarse una prueba de tolerancia a la glucosa oral (PTGO). En el caso de que exista una diabetes manifiesta, no debe administrarse la hormona de crecimiento.

En baja estatura debida a crecimiento intrauterino retardado (PEG) se recomienda determinar el nivel de IGF-1 en suero y luego repetir su medición dos veces al año. En el caso de que el nivel de IGF-1 supere, de manera repetida, los valores normales referidos a la edad y al estado puberal en más de +2 desviación estándar, se podrá considerar la relación IGF-1/IGFBP-3 para el cálculo de ajuste de dosis.

La experiencia de que se dispone en relación con el comienzo de la terapia próximo a la edad puberal en los casos de baja estatura debida al crecimiento intrauterino retardado (PEG) es limitada. Por ello no se recomienda que el comienzo de la terapia se produzca próximo a la edad puberal. La experiencia de que se dispone en pacientes con síndrome de Silver-Russell es limitada.

La ganancia en el crecimiento estatural que se logra en la baja estatura debida al crecimiento intrauterino retardado (PEG) con el tratamiento con hormona de crecimiento, puede perderse parcialmente si se concluye el tratamiento antes de que alcance la talla final.

Enfermedad aguda crítica

Debido a que no hay información disponible sobre la seguridad en el uso de la terapia de sustitución de la hormona de crecimiento en pacientes con enfermedad aguda crítica, los beneficios del tratamiento continuo en esta situación deben ser sopesados contra los riesgos potenciales que involucra.

Maduración Epifiseal

Al producirse la fusión epifisiaria, es preciso volver a confirmar la existencia de una deficiencia de GH con análisis endocrinológicos, y de estar presente, debe continuarse el tratamiento a las dosis indicadas para la deficiencia de GH en el adulto.

Retención de líquidos

Es previsible que en el curso del tratamiento de reemplazo hormonal con hormona de crecimiento los adultos presenten retención de líquidos. Puede aparecer como edema y dolor articular o muscular.

Si usted presenta estos síntomas, informe a su médico que puede decidir ajustar su dosis de Saizen. Estos síntomas/ signos habitualmente son pasajeros y dependientes de la dosis.

Si su edad es de más de 60 años o está en tratamiento con Saizen® durante un período largo, su médico lo controlará con frecuencia, puesto que los datos relativos al tratamiento en pacientes ancianos o de larga duración, son limitados.

Anticuerpos

Si usted no responde al tratamiento con Saizen®, puede haber desarrollado anticuerpos a la hormona de crecimiento. Su médico le realizará los exámenes apropiados para evaluarlo.

Un pequeño porcentaje de pacientes desarrollan anticuerpos hacia la Somatropina. El testeo de anticuerpos hacia la Somatropina debe ser llevado a cabo en cualquier paciente que no responda adecuadamente a la terapia.

Ocurrencia y recurrencia de tumor

Existe muy poca información disponible en relación al riesgo de desarrollo de tumor bajo tratamiento con hormona de crecimiento. Por lo tanto, los pacientes tratados con hormona de crecimiento deben ser monitoreados cuidadosamente.

En sobrevivientes de cáncer infantil, se ha reportado un aumento en el riesgo de una segunda neoplasia en pacientes tratados con hormona de crecimiento. Los tumores más comunes de estas segundas neoplasias son

los intracraneales, en particular los meningiomas, en pacientes tratados con radiación en la cabeza por su primera neoplasia.

Sin embargo, no se ha reportado aumento de riesgo de recurrencia de cáncer primario en pacientes tratados con hormonas de crecimiento en sobrevivientes de cáncer infantil. Dada la escasez de datos disponibles, los pacientes en tratamiento con hormonas de crecimiento deben ser vigilados cuidadosamente para la progresión o recurrencia del tumor.

Pancreatitis

La pancreatitis se debe considerar en los pacientes tratados con somatropina, especialmente los niños, que desarrollan dolor abdominal.

Poblaciones especiales

Pacientes con insuficiencia renal

Se sabe que el aclaramiento de somatropina se reduce en pacientes con insuficiencia renal. Sin embargo, basándose en los datos clínicos, no hay necesidad de un ajuste de dosis.

Pacientes con insuficiencia hepática

Se sabe que el aclaramiento de somatropina se reduce en pacientes con insuficiencia hepática. Sin embargo, como Saizen no ha sido estudiado en pacientes con insuficiencia hepática, se desconoce el significado clínico de este hallazgo.

Escoliosis

Se sabe que la escoliosis es más frecuente en algunos de los grupos de pacientes tratados con somatropina, por ejemplo, en aquellos con síndrome de Turner. Además, el crecimiento rápido en cualquier niño puede ocasionar la progresión de la escoliosis. Se ha demostrado que somatropina no aumenta la incidencia o severidad de la escoliosis. Durante el tratamiento se deben monitorear los signos de esta enfermedad.

Nuevas interacciones:

Normalmente, se pueden tomar otros medicamentos sin problemas. Sin embargo, si usted o si su hijo está tomando Corticoides, es importante que se lo diga al médico o enfermera. Estos medicamentos se utilizan para tratar varias enfermedades, tales como el asma, las alergias, el rechazo de un trasplante de riñón y la artritis reumatoide, y podrían frenar el efecto de la hormona de crecimiento. La terapia concomitante con glucocorticoides puede reducir el efecto de promoción de crecimiento de la Somatropina. Si es necesario el reemplazo de glucocorticoides, la dosis debe ser ajustada cuidadosamente.

Debe informar al médico o enfermera de todos los medicamentos que esté tomando su hijo, incluso los que haya comprado sin receta.

Además, el inicio de la terapia de remplazo de la hormona del crecimiento puede desenmascarar una insuficiencia suprarrenal secundaria en algunos pacientes, al reducir la actividad de la 11β -hidroxiesteroide deshidrogenasa tipo 1 (11β -HSD1), una enzima que convierte la cortisona inactiva en cortisol. El inicio de somatropina en pacientes que reciben terapia de sustitución de glucocorticoides puede llevar a la manifestación de deficiencia de cortisol. Puede ser necesario el ajuste de la dosis de glucocorticoides.

Debido a que los estrógenos orales pueden reducir la respuesta sérica de IGF-1 para el tratamiento con somatropina, los pacientes que reciban tratamiento de reemplazo de estrógeno oral pueden requerir mayores dosis de Somatropina. Si una mujer que está tomando somatropina inicia tratamiento de reemplazo de estrógeno por vía oral, es necesario aumentar la dosis de somatropina para mantener los niveles séricos de IGF-1 dentro del rango normal apropiado a la edad. Por otra parte, si una mujer en tratamiento con somatropina suspende el tratamiento de reemplazo de estrógeno por vía oral, es necesario reducir la dosis de somatropina para evitar el exceso de hormona del crecimiento y/o efectos adversos.

Cuando se administra Saizen® en combinación con medicamentos metabolizados por CYP 3A4, se aconseja vigilar la efectividad clínica de dichos medicamentos.

3.3 CONSULTAS, DERECHOS DE PETICIÓN, AUDIENCIAS Y VARIOS

3.3.1. ACETAMINOFÉN POSOLOGÍA ADULTOS

Radicado : 20181053426

Fecha : 20/03/2018

Interesado : Glaxosmithkline Colombia S.A

La Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora recibió en las sesiones de agosto de 2018 al interesado Glaxosmithkline Colombia S.A con el fin de escuchar los argumentos en razón de la posología de los Productos que contienen como principio activo acetaminofén (concepto Acta No. 03 de 2014 SEMPB, numeral 3.6.1.).

3.3.2. PASURTA (ERENUMAB)

Radicado : 20181100828
Fecha : 22/05/2018
Interesado : Novartis de Colombia S.A.

La Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora recibió en las sesiones de Agosto de 2018 al interesado Novartis de Colombia S.A con el fin de escuchar los argumentos en razón del producto Pasurta (Erenumab) (conceptos Acta No. 03 de 2018 SEMNNIMB, numeral 3.2.1.4., y Acta No. 03 de 2017 SEMNNIMB, numeral 3.2.1.2.).

3.3.3. SPINRAZA® (Nusinersen)

Radicado : 20181148060
Fecha : 25/07/2018
Interesado : Parexel international colombia S.A.S

La Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora recibió en las sesiones de Agosto de 2018 al interesado Parexel international colombia S.A.S con el fin de escuchar los argumentos en razón del producto Spinraza® (Nusinersen) (conceptos Acta No. 05 de 2017 Primera Parte SEMNNIMB, numeral 3.1.1.1., y Acta No. 07 de 2018 SEMNNIMB, numeral 3.1.1.3.).

3.4 ACLARACIONES

3.4.1. CIMZIA®

Expediente : 20014965
Radicado : 2017054931 / 2017129144/2017120464
Fecha : 08/09/2017
Interesado : Laboratorios Biopas S.A

Solicitud: 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. 05 de 2017 SEMNNIMB Primera Parte, numeral 3.2.4.1., ya que no se tuvo en cuenta el anexo al expediente radicado 2017120464 del 24/08/2017, en donde se presentó la siguiente información:

- Actualización de datos de farmacocinética y farmacodinamia.
- Actualización de precauciones generales.
- Actualización de reacciones adversas y descripción de las mismas.
- Actualización de dosis y vía de administración.

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. 05 de 2017 SEMNNIMB Primera Parte, numeral 3.2.4.1., en el sentido de recomendar los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- Actualización de datos de farmacocinética y farmacodinamia.
- Actualización de precauciones generales.
- Actualización de reacciones adversas y descripción de las mismas.
- Actualización de dosis y vía de administración.

- Farmacocinética y farmacodinamia

Grupo farmacoterapéutico:

Inhibidor del factor de necrosis tumoral ALFA (TNF α por sus siglas en inglés), código ATC: L04AB05

Farmacocinética:

Absorción

Después de la administración subcutánea, las concentraciones plasmáticas máximas de certolizumab pegol se obtuvieron entre 54 y 171 horas después de la inyección. El certolizumab pegol tiene una biodisponibilidad (F) de aproximadamente 80% (rango 76% a 88%) después de la administración subcutánea comparado con la administración intravenosa.

Distribución

El volumen de distribución en estado estable (Vss) se estimó de 6 a 8 L en el análisis farmacocinético poblacional, realizado a pacientes con enfermedad de Crohn y pacientes con Artritis reumatoide.

Biotransformación y Eliminación

La PEGilación, es decir, la fijación covalente de los polímeros PEG a los péptidos, retrasa la eliminación de dichas entidades desde la circulación por diferentes mecanismos, incluyendo la disminución del aclaramiento renal, disminución de la proteólisis y la disminución de la inmunogenicidad. Por consiguiente, el certolizumab pegol es un fragmento Fab' de un anticuerpo conjugado con PEG para prolongar la vida media de eliminación plasmática terminal del Fab' a un valor comparable con el producto de anticuerpo completo. La vida media ($t_{1/2}$) de la fase de eliminación terminal fue

aproximadamente de 14 días para todas las dosis probadas. El aclaramiento después de la administración intravenosa a sujetos sanos, varió de 9.21 mL/h a 14.38 mL/h. El aclaramiento después de la dosificación subcutánea se estimó en 17 mL/h en el análisis de farmacocinética de la población con enfermedad de Crohn, con una variabilidad inter-sujetos del 38% (CV) y una variabilidad inter-ocasión del 16%. De manera similar, el aclaramiento después de la dosificación subcutánea se estimó en 21.0 mL/h en el análisis de farmacocinética de la población con artritis reumatoide, con una variabilidad inter-sujetos del 30.8% (CV) y una variabilidad inter-ocasión del 22.0%. Comparado con una persona de 70 kg, el aclaramiento es 29% menor y 38% mayor, respectivamente, en individuos que pesan 40 Kg y 120 Kg.

El fragmento Fab' está formado por compuestos proteicos y se espera que se degrade a péptidos y aminoácidos por proteólisis. El componente PEG desconjugado es eliminado rápidamente del plasma y es excretado por vía renal en cantidad desconocida.

Linealidad del perfil de la Farmacocinética

Las concentraciones plasmáticas de certolizumab pegol fueron ampliamente proporcionales a la dosis.

Características en los pacientes

La farmacocinética observada en pacientes con enfermedad de Crohn y Artritis reumatoide fue consistente con aquella observada en sujetos sanos.

Insuficiencia Renal

No se han realizado estudios clínicos específicos para evaluar el efecto de la insuficiencia renal en la farmacocinética del certolizumab pegol. Se espera que la farmacocinética de la fracción PEG del certolizumab pegol sea dependiente de la función renal pero no se ha evaluado en pacientes con insuficiencia renal.

Insuficiencia Hepática

No se han realizado estudios clínicos específicos para valorar el efecto de la insuficiencia hepática en la farmacocinética del certolizumab pegol.

Pacientes en Edad Avanzada (≥ 65 años)

No se han realizado estudios clínicos específicos en sujetos de edad avanzada. Sin embargo, no se ha observado efecto de la edad en un análisis de farmacocinética de la población en pacientes con artritis reumatoide, en el que 78 sujetos (13.2% de la población) tenían 65 años o más y el sujeto de mayor edad tenía 83 años. De manera similar, un análisis farmacocinético en la población de pacientes incluidos en los estudios clínicos de Cimzia con

enfermedad de Crohn, concluyó que no hay una diferencia aparente en la concentración del fármaco a pesar de la edad.

Pacientes Pediátricos

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

Género

No hubo efecto de género en la farmacocinética de certolizumab pegol. Debido a que la depuración disminuye con la reducción del peso corporal, el sexo femenino generalmente puede obtener una exposición sistémica un tanto mayor de certolizumab pegol.

Farmacodinamia:

Mecanismo de acción

Certolizumab pegol tiene una alta afinidad por el TNF α humano y se une con un KD de 90pM. El TNF α es una citosina proinflamatoria clave con un papel central en los procesos inflamatorios. Certolizumab pegol neutraliza de forma selectiva al TNF α (IC₉₀ de 4 ng/mL para la inhibición del TNF- α humano en el ensayo de citotoxicidad in vitro del fibrosarcoma murino L929) pero no neutraliza a la linfotóxina α (TNF- β). El certolizumab pegol reacciona deficientemente de forma cruzada con el TNF de roedores y conejos, por lo tanto, la eficacia in vivo se evaluó utilizando modelos animales en los que el TNF- α humano fue la molécula fisiológicamente activa.

Se ha demostrado que certolizumab pegol neutraliza al TNF- α humano tanto en su forma soluble como el asociado a la membrana de una manera dependiente de la dosis. La incubación de monocitos con certolizumab pegol, produjo una inhibición del TNF- α inducida por lipopolisacáridos (LPS) y de la producción de IL-1 β en monocitos humanos.

Certolizumab pegol no contiene una región Fc (fragmento cristizable), que normalmente está presente en un anticuerpo completo, y por lo tanto no fija el complemento ni provoca citotoxicidad celular dependiente de anticuerpo in vitro mediada por las células. Tampoco produce apoptosis en monocitos o linfocitos derivados de sangre periférica humana ni degranulación de neutrófilos in vitro.

Efectos Farmacodinámicos

Las actividades biológicas atribuidas al TNF- α incluyen la regulación hacia arriba de las moléculas de adhesión celular y quimocinas, regulación de las moléculas clase I y clase II del complejo principal de histocompatibilidad (MHC por sus siglas en inglés) y la activación directa de leucocitos. El TNF- α

histoplasmosis, legionelosis, listeriosis, neumocistosis y tuberculosis. Con frecuencia, los pacientes han presentado la enfermedad diseminada en lugar de enfermedad localizada.

Los pacientes tratados con bloqueadores de TNF están en mayor riesgo de desarrollar infecciones graves que pueden afectar múltiples órganos produciendo así una hospitalización o incluso la muerte.

No inicie el tratamiento con Cimzia en los pacientes con infecciones activas, incluyendo infecciones crónicas o localizadas. Se debe monitorear al paciente observando si existen signos y síntomas de infección durante o después del tratamiento con Cimzia. Los pacientes que desarrollan una nueva infección durante o después del tratamiento con Cimzia, deben ser monitoreados estrechamente. Suspender la administración de Cimzia si un paciente desarrolla una infección grave. Tenga precaución cuando considere el uso de Cimzia en pacientes con antecedentes de infecciones recurrentes o de infecciones oportunistas, terapia concomitante de inmunosupresores o condiciones subyacentes que puedan predisponerlos a infecciones, o en pacientes que hayan vivido y/o viajado a regiones donde son endémicas la tuberculosis y las micosis (histoplasmosis entre otras). Los beneficios y riesgos del tratamiento con Cimzia deben considerarse cuidadosamente antes de iniciar la terapia con Cimzia. Pacientes mayores de 65 años de edad y los pacientes que toman inmunosupresores concomitantes pueden estar en mayor riesgo de infección.

La terapia empírica anti fúngica debe ser considerada en pacientes con riesgo de infecciones fúngicas invasivas que desarrollan una enfermedad sistémica grave.

Los pacientes con artritis reumatoide podrían no manifestar los síntomas típicos relacionados con la infección. Por lo tanto, la detección temprana de cualquier infección, incluyendo el reconocimiento de presentaciones atípicas de infecciones serias, es crítica para minimizar los retrasos en el diagnóstico e inicio del tratamiento.

Tuberculosis

Como se ha observado con otros antagonistas del TNF, se han reportado casos de reactivación o nuevas infecciones de tuberculosis (incluyendo las formas pulmonar, extrapulmonar y diseminada), en pacientes que recibieron Cimzia, incluyendo muertes.

Antes de iniciar la terapia con Cimzia, y periódicamente durante el tratamiento todos los pacientes deben ser evaluados para la tuberculosis activa y prueba de la infección latente.

Si se diagnostica tuberculosis activa, no debe iniciarse la terapia con Cimzia.

Si se diagnostica una infección latente, iniciar el tratamiento apropiado de acuerdo con las recomendaciones locales.

Inicie el tratamiento de infecciones latentes de tuberculosis antes de iniciar la terapia con Cimzia. Cuando se realice la prueba cutánea de la tuberculina para la evaluación de infección de tuberculosis latente, debe considerarse positiva una induración de 5 mm o mayor, aún si hubo una vacuna BCG (Bacilo de Calmette y Guerin) previa.

Considerar la posibilidad de una tuberculosis latente no detectada, especialmente en pacientes que han inmigrado o han viajado a países con una alta prevalencia de tuberculosis o tuvieron contacto cercano con personas con tuberculosis activa. A todos los pacientes tratados con Cimzia se les debe realizar una historia clínica minuciosa antes de iniciar la terapia.

Antes de iniciar el tratamiento con Cimzia considerar la profilaxis antituberculosis en pacientes con antecedentes de tuberculosis latente o activa, en quienes no puede confirmarse que hayan recibido un curso de tratamiento adecuado. También debe considerarse la profilaxis antituberculosis antes de iniciar el tratamiento con Cimzia en pacientes que tienen varios factores de riesgo o factores altamente significativos para la infección de tuberculosis, y tienen una prueba negativa para tuberculosis latente. La decisión de iniciar la profilaxis antituberculosis en estos pacientes, sólo debe tomarse después de tener en cuenta tanto el riesgo de una infección de tuberculosis latente como los riesgos de profilaxis antituberculosis. Si es necesario, consultar a un médico con experiencia en el tratamiento de la tuberculosis.

A pesar del tratamiento profiláctico previo o concomitante para la tuberculosis, han ocurrido casos de tuberculosis activa en pacientes tratados con antagonistas del TNF, incluyendo Cimzia. Algunos pacientes que han recibido un tratamiento exitoso para tuberculosis activa han vuelto a desarrollar la tuberculosis mientras que están siendo tratados con antagonistas del TNF, incluyendo Cimzia.

Se debe monitorear a los pacientes que reciben Cimzia si existen signos y síntomas de tuberculosis activa, particularmente debido a que las pruebas para infección de tuberculosis latente pueden dar resultados falsos negativos. Indicar a los pacientes que consulten al médico si los signos/síntomas (tos persistente, debilidad, pérdida de peso, fiebre baja) sugestivos de una infección de tuberculosis. Si se diagnostica tuberculosis activa, se debe detener la terapia con Cimzia e iniciar la terapia antituberculosis adecuada, de acuerdo con las recomendaciones locales.

Reactivación del Virus de la Hepatitis B (VHB)

Ha ocurrido reactivación de la hepatitis B en pacientes que reciben un antagonista del TNF, incluyendo Cimzia, y son portadores crónicos de este virus (esto es, positivo al antígeno de superficie). En algunos casos, la reactivación del VHB que ocurre en forma conjunta con la terapia antagonista del TNF, ha sido fatal. La mayoría de los reportes han ocurrido en pacientes que reciben concomitantemente otros medicamentos que suprimen el sistema inmunológico, que también puede contribuir a la reactivación del VHB.

Se deben realizar pruebas de infección por HBV antes de iniciar el tratamiento con Cimzia. Para los pacientes con un resultado positivo de la prueba para la infección por VHB, se recomienda la consulta con un médico con experiencia en el tratamiento de la hepatitis B. No se dispone de información adecuada sobre la seguridad y eficacia del tratamiento en pacientes que son portadores del VHB que reciben terapia antiviral en forma conjunta con la terapia antagonista del TNF, para prevenir la reactivación del VHB. Los pacientes que son portadores del VHB y requieren de tratamiento con Cimzia, deben ser monitoreados estrechamente observando signos clínicos y de laboratorio de infección activa por VHB, a lo largo de la terapia y después de varios meses de terminar la misma.

En los pacientes que desarrollen una reactivación del VHB, se debe suspender la terapia con Cimzia e iniciar la terapia antiviral efectiva con el tratamiento de soporte apropiado. La seguridad de reiniciar la terapia antagonista del TNF después de controlar la reactivación del VHB, es desconocida. Por lo tanto, se debe tener precaución cuando se considere reiniciar la terapia con Cimzia en estos casos y se debe monitorear estrechamente al paciente.

Neoplasias

No se conoce el papel potencial de los antagonistas del TNF en el desarrollo de neoplasias. En los estudios clínicos con Cimzia y otros antagonistas del TNF, se han reportado más casos de linfoma y otras neoplasias entre

pacientes que recibieron antagonistas del TNF, en comparación a los pacientes del grupo control que recibieron placebo. El tamaño del grupo de control y la duración limitada de las fases controladas de los estudios, impiden obtener conclusiones determinantes.

No se han realizado estudios que incluyan a pacientes con antecedentes de neoplasias o que se continúe el tratamiento en pacientes que desarrollan neoplasia mientras reciben Cimzia. Por tal motivo se debe tener particular precaución al considerar el tratamiento con Cimzia en estos pacientes.

Los pacientes con Artritis reumatoide, en particular aquellos con enfermedad altamente activa, tienen un riesgo mayor de desarrollar linfoma. De manera similar, los pacientes con enfermedad de Crohn u otras enfermedades que requieran de la exposición crónica a terapias inmunosupresoras, pueden tener un riesgo mayor que la población general de desarrollar linfoma, aún en ausencia de la terapia con antagonistas del TNF.

Se han reportado casos de leucemia aguda y crónica en asociación con el uso de un antagonista TNF en artritis reumatoide y otras indicaciones. Aún en ausencia de terapia antagonista de TNF, los pacientes con artritis reumatoide pueden estar en mayor riesgo (aproximadamente 2 veces) en comparación a la población general para el desarrollo de leucemia.

Con los conocimientos actuales, no puede excluirse un posible riesgo de desarrollar linfoma u otras neoplasias en pacientes tratados con antagonistas del TNF.

Se han reportado neoplasias, algunas fatales, entre los niños, adolescentes y adultos jóvenes quienes recibieron el tratamiento con antagonistas del TNF (iniciación de la terapia \leq 18 años de edad), de los cuales Cimzia es un miembro. Aproximadamente la mitad de los casos fueron linfomas, incluyendo el linfoma de Hodgkin y el linfoma no Hodgkin. Los otros casos representaron una gran variedad de diferentes neoplasias e incluyeron neoplasias raras generalmente asociadas con inmunosupresión y neoplasias que generalmente no se observan en niños y adolescentes. Las neoplasias se presentaron después de un promedio de 30 meses de terapia (rango de 1 a 84 meses). La mayoría de los pacientes estaban recibiendo concomitantemente agentes inmunosupresores. Estos casos fueron reportados en el periodo de post-comercialización y se derivan de una gran variedad de fuentes, incluyendo registros y reportes espontáneos post-marketing. Cimzia no está indicado para utilizarse en pacientes pediátricos.

En pacientes tratados con antagonistas del TNF se han reportado casos post-comercialización de linfoma hepatoesplénico de las células T (HSTCL, por sus siglas en inglés), un tipo raro de linfoma de las células T que tiene un curso de la enfermedad muy agresivo y usualmente es fatal. La mayoría de los casos de antagonistas del TNF reportados ocurrieron en adolescentes y adultos masculinos jóvenes con enfermedad de Crohn o colitis ulcerosa. Casi la totalidad de dichos pacientes habían recibido tratamiento con los inmunosupresores azatioprina y/o 6-mercaptopurina de forma concomitante con un antagonista del TNF en el momento o previo al diagnóstico.

Cánceres de piel

Se ha reportado melanoma y carcinoma de las células de Merckel en pacientes tratados con antagonistas del TNF, incluyendo Cimzia. Se recomiendan exámenes periódicos en piel para todos los pacientes, en particular para aquellos con factores de riesgo a cáncer en piel.

En un estudio clínico exploratorio que evaluó el uso de otro antagonista del TNF en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) de moderada a grave, se reportaron más neoplasias, principalmente en pulmones o cabeza y cuello, en los pacientes con tratamiento activo en comparación con los pacientes del grupo control. Todos los pacientes tuvieron un historial de tabaquismo. Por lo tanto, se debe tener precaución cuando se utilice cualquier antagonista del TNF en pacientes con EPOC, así como en pacientes con incremento en el riesgo de neoplasias debido a tabaquismo en exceso.

Insuficiencia Cardíaca Congestiva

Se han reportado casos de empeoramiento de la insuficiencia cardíaca congestiva (ICC) así como el inicio de nuevos casos de ICC con los antagonistas del TNF, incluyendo Cimzia. Cimzia no ha sido estudiado formalmente en pacientes con ICC; sin embargo, en los estudios clínicos realizados en pacientes con ICC tratados con otros antagonistas del TNF, se observó empeoramiento de la ICC e incremento en la mortalidad debido a ICC. Se debe tener precaución cuando se utilice Cimzia en pacientes que tienen insuficiencia cardíaca y vigilarlos cuidadosamente.

Reacciones de Hipersensibilidad

En raras ocasiones se han reportado los siguientes síntomas que pudieron ser compatibles con reacciones de hipersensibilidad, después de la administración de Cimzia a los pacientes: angioedema, disnea, hipotensión, exantema, enfermedad del suero y urticaria. Algunas de estas reacciones ocurren después de la primera administración de Cimzia. Si se presentan estas reacciones, se debe suspender la administración de Cimzia e iniciar la

terapia apropiada. No existe información sobre los riesgos del uso de Cimzia en pacientes que han experimentado una severa reacción de hipersensibilidad a la terapia con otros antagonistas del TNF; en estos pacientes se debe tener precaución.

Reacciones Neurológicas

El uso de antagonistas del TNF se ha asociado en raras ocasiones con el inicio o exacerbación de síntomas clínicos y/o evidencia radiográfica de enfermedad desmielinizante, incluyendo esclerosis múltiple. Se debe tener precaución al considerar el uso de Cimzia en pacientes con trastornos desmielinizantes preexistentes o afecciones de reciente inicio del sistema nervioso central. Se han reportado casos extraños de trastornos neurológicos, incluyendo trastornos convulsivos, neuritis de los nervios craneales, neuropatía periférica y mielitis transversa en pacientes tratados con Cimzia; la relación causal con Cimzia permanece poco clara.

Reacciones Hematológicas

En raras ocasiones se han reportado casos de pancitopenia, incluyendo anemia aplásica, con los antagonistas del TNF. De forma poco frecuente, se han reportado reacciones adversas del sistema hematológico, incluyendo citopenia clínicamente significativa (leucopenia, pancitopenia, trombocitopenia) con Cimzia. La relación causal de estos eventos con Cimzia permanece poco clara.

Aunque no se ha identificado un grupo con alto riesgo, se debe tener precaución en los pacientes que son tratados con Cimzia y que padecen o tienen antecedentes de anomalías hematológicas significativas. Se debe aconsejar a los pacientes que busquen inmediatamente atención médica si desarrollan signos y síntomas que sugieran discrasias sanguíneas o infección (por ej. fiebre persistente, hematomas, hemorragias, palidez) durante el tratamiento con Cimzia. En pacientes que presenten anomalías hematológicas confirmadas significativas, se debe considerar la suspensión del tratamiento con Cimzia.

Uso con Fármacos Biológicos Antirreumáticos Modificadores de la Enfermedad (FARMEs Biológicos)

En estudios clínicos se observaron infecciones severas con el uso concomitante de anakinra (un antagonista de interleucina-1) y otro antagonista del TNF, etanercept, sin un beneficio adicional en comparación con el etanercept sólo. También se observó un riesgo mayor de infección con el uso combinado de los antagonistas del TNF, abatacept y rituximab. Debido a la naturaleza de los eventos adversos observados con esta terapia de combinación, se pueden producir toxicidades similares con el uso de

Cimzia en estas combinaciones. Por lo tanto, no se recomienda el uso de Cimzia en combinación con otros FARMES biológicos.

Autoinmunidad

El tratamiento con Cimzia puede resultar en la formación de autoanticuerpos y en forma poco común, el desarrollo de un síndrome tipo lupus. También se han reportado casos raros de sarcoidosis. Si un paciente desarrolla síntomas sugerentes al síndrome tipo lupus o sarcoidosis después de iniciar el tratamiento con Cimzia, se debe suspender el tratamiento.

Inmunizaciones

Los pacientes en tratamiento con Cimzia pueden recibir vacunas, con excepción de vacunas vivas o vivas atenuadas. No existe información disponible sobre la respuesta a las vacunas o la transmisión secundaria de infección por medio de vacunas vivas en pacientes que reciben Cimzia. No administre vacunas vivas o vacunas atenuadas concomitantemente con Cimzia.

En un estudio clínico controlado con placebo en pacientes con artritis reumatoide, no se detectó diferencia en la respuesta de anticuerpos entre los grupos de tratamiento con Cimzia y con placebo al aplicar la vacuna neumococcica polisacárida y la vacuna de la influenza de forma simultánea con Cimzia. Proporciones similares de pacientes desarrollaron niveles protectores de anticuerpos entre los grupos en tratamiento con Cimzia y con el placebo; sin embargo, los pacientes que recibieron Cimzia y metotrexato concomitante, tuvieron una respuesta humoral menor en comparación con los pacientes que recibieron Cimzia sólo. Se desconoce la significancia clínica de esto. Cimzia no suprime la respuesta inmune humoral a la vacuna de polisacáridos de neumococo o a la vacuna de la influenza.

Inmunosupresión

Debido a que el Factor de Necrosis Tumoral α (TNF α) interviene en el proceso de inflamación y modula las respuestas celulares inmunes, existe la posibilidad de que los antagonistas del TNF, incluyendo Cimzia, puedan afectar las defensas del huésped en contra de infecciones y neoplasias. El impacto del tratamiento con Cimzia en el desarrollo y curso de las neoplasias, así como de infecciones activas y/o crónicas, no está claramente entendido.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.

No se han realizado estudios sobre los efectos en la capacidad para conducir y utilizar maquinaria.

- Actualización de reacciones adversas y descripción de las mismas.

La mayoría de las reacciones adversas serias observadas en los estudios clínicos con CIMZIA fueron infecciones serias, patologías malignas e insuficiencia cardiaca.

En los estudios controlados pre-comercialización de todas las poblaciones de pacientes combinadas, las reacciones adversas más comunes ($\geq 8\%$) fueron infecciones de las vías respiratorias superiores (18%), rash cutáneo (9%) e infecciones de las vías urinarias (8%).

Enfermedad de Crohn

En los estudios controlados y no controlados de la enfermedad de Crohn, 1,564 pacientes recibieron Cimzia en algún nivel de dosis, de los cuales 1,350 sujetos recibieron 400 mg de Cimzia.

Durante los estudios clínicos controlados, la proporción de pacientes con eventos adversos serios fue 10.8% con Cimzia y 8.6% con placebo.

Las reacciones adversas más frecuentes (ocurrieron en $\geq 5\%$ de los pacientes tratados con Cimzia y con mayor incidencia comparados con placebo) en los estudios clínicos controlados con Cimzia, fueron nasofaringitis (11.1% Cimzia, 6.7% placebo), náusea (8.0% Cimzia, 6.7% placebo), infección de vías urinarias (5.1% Cimzia, 4.4% placebo), dolor abdominal (9.3% Cimzia, 8.8% placebo), artralgias (6.7% Cimzia, 3.9% placebo) y cefalea (14.8% Cimzia, 13.8% placebo).

La proporción de pacientes que suspendieron el tratamiento debido a reacciones adversas en los estudios clínicos controlados, fue 11.3% con Cimzia y 12.6% con placebo. En los estudios clínicos controlados, las reacciones adversas más frecuentes que llevaron a la suspensión del tratamiento con Cimzia (en por lo menos 2 pacientes y con incidencia mayor que el placebo), fueron diarrea (0.5% Cimzia, 0.2% placebo), dolor abdominal (0.9% Cimzia, 0.4% placebo) y náusea (0.4% Cimzia, 0.2% placebo).

Artritis reumatoide

Cimzia se estudió en 4,049 pacientes con artritis reumatoide en estudios controlados y de diseño abierto durante 92 meses. Los datos de la tabla 1 están basados principalmente en ensayos controlados con placebo que

abarcan 2.965 pacientes tratados con Cimzia y 1,137 pacientes tratados con placebo durante el periodo controlado.

En los estudios controlados con placebo, los pacientes que recibieron Cimzia tuvieron una exposición con una duración aproximadamente 4 veces mayor en comparación con el grupo placebo. Esta diferencia en la exposición probablemente se debe a que los pacientes que recibieron placebo, se retiraron más tempranamente. Además, los estudios RA-I y RA-II tuvieron un retiro forzoso de los pacientes que no respondieron al tratamiento en la Semana 16, de los cuales la mayoría recibía placebo.

Durante los ensayos clínicos controlados, la proporción de pacientes con eventos adversos serios fue de 8.8 % con Cimzia y de 5.4 % con placebo.

Las reacciones adversas más comunes reportadas en los estudios clínicos controlados, consistieron en Infecciones e Infestaciones de acuerdo a la clasificación de órganos y sistemas, reportadas en el 14.4% de los pacientes en tratamiento con Cimzia y en 8.0 % de los pacientes tratados con placebo, los Trastornos Generales y las afecciones en el Sitio de Administración reportados en el 8.8 % de los pacientes que recibieron Cimzia y el 7.4 % de los pacientes tratados con placebo, y Trastornos de la Piel y tejido subcutáneo, reportados en el 7.0% de los pacientes con Cimzia y 2.4% de los pacientes con placebo.

La proporción de pacientes que suspendieron el tratamiento debido a reacciones adversas en los estudios clínicos controlados, fue del 2.8 % de los pacientes tratados con Cimzia y el 1.0 % de los pacientes tratados con placebo. Las reacciones adversas más comunes que llevaron a la suspensión de Cimzia fueron tuberculosis (0.3 %), pirexia, urticaria y neumonía (0.2 %).

Espondiloartritis axial

Se estudió Cimzia en 325 pacientes con espondiloartritis axial en un estudio controlado por placebo. El perfil de seguridad para los pacientes con espondiloartritis axial tratados con Cimzia fue consistente con el perfil de seguridad en la artritis reumatoide y con la experiencia previa con Cimzia.

Artritis psoriásica

Se estudió Cimzia en 409 pacientes con artritis psoriásica en un estudio controlado por placebo. El perfil de seguridad para los pacientes de artritis psoriásica tratados con Cimzia fue consistente con el perfil de seguridad en la artritis reumatoide y con la experiencia previa con Cimzia.

Listado de las Reacciones Adversas Reportadas (ADR's)

La Tabla 1 enumera las reacciones adversas notificadas en los ensayos clínicos en la enfermedad de Crohn, que involucraron a 1,564 pacientes que recibieron Cimzia y en los estudios en Artritis reumatoide que involucraron a 4,049 pacientes que recibieron Cimzia y los casos post-comercialización.

Dentro de la clasificación de órganos y sistemas, las reacciones adversas en las que al menos una causalidad “posible” relacionada con certolizumab pegol, se listan de acuerdo a la frecuencia (número de pacientes que se espera experimenten la reacción), utilizando las siguientes categorías: (muy común $\geq 1/10$; común $\geq 1/100$ a $< 1/10$; poco común $\geq 1/1.000$ a $< 1/100$; raro $\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$; muy raro $< 1/10.000$), no conocido (no puede estimarse con los datos disponibles). Dentro de cada grupo de frecuencia, los efectos indeseables están presentados en orden decreciente de gravedad.

Tabla 1: Reacciones Adversas en los Estudios Clínicos y de experiencia post-comercialización

Clasificación de Órganos y Sistemas	Frecuencia	Reacciones Adversas
Infecciones e infestaciones	Común	infecciones bacterianas (incluyendo abscesos), infecciones virales (incluyendo herpes zoster, virus del papiloma, influenza)
	Poco Común	sepsis (incluyendo alteración de múltiples órganos, shock séptico), tuberculosis (pulmonar, extrapulmonar y diseminada) infecciones fúngicas (incluye oportunistas)
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incluyendo quistes y pólipos)	Poco Común	neoplasias del sistema sanguíneo y linfático (incluyendo linfoma y leucemia), tumor gastrointestinal, tumor de órgano sólido, cáncer de piel no melanoma, lesiones precancerosas (incluyendo leucoplaquia oral, nevus melanocítico) tumor benigno y quistes (incluyendo papiloma cutáneo)
	Raro	melanoma
	No conocida	Carcinoma de células de Merkel*
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Común	trastornos eosinofílicos, leucopenia (incluyendo neutropenia, linfopenia)
	Poco Común	anemia, linfadenopatía, trombocitopenia, leucocitosis, trombocitosis)
	Raro	pancitopenia, esplenomegalia, eritrocitosis, morfología anormal de glóbulos blancos

Clasificación de Órganos y Sistemas	Frecuencia	Reacciones Adversas
Trastornos del sistema inmunológico	Poco Común	vasculitis, lupus eritematoso, hipersensibilidad al fármaco (incluyendo shock anafiláctico), trastornos alérgicos, autoanticuerpos positivos
	Raro	edema angioneurótico, sarcoidosis, enfermedad del suero, paniculitis (incluyendo eritema nodoso)
Trastornos endocrinos	Raro	trastornos tiroideos
Trastornos del metabolismo y nutrición	Poco Común	desequilibrio electrolítico, dislipidemia, trastornos del apetito, cambio de peso
	Raro	cambios de glucosa en sangre, hipoalbuminemia, hypoproteinemia, hemosiderosis
Trastornos psiquiátricos	Poco Común	ansiedad y cambios de humor (incluyendo síntomas asociados)
	Raro	intento de suicidio, delirio, trastorno mental, agresión
Trastornos del sistema nervioso	Común	cefalea (incluyendo migraña), alteraciones sensitivas
	Poco Común	neuropatías periféricas, mareo, temblor
	Raro	convulsión, trastorno de desmielinización (incluye neuritis de los nervios craneales), trastorno extrapiramidal, neuralgia trigémina, afectación de la coordinación o equilibrio, disfonía, facies enmascaradas, trastornos del sueño
	Desconocido	esclerosis múltiple*, Síndrome de Guillain-Barré*
Trastornos oculares	Poco Común	trastorno visual (incluyendo disminución de la visión), inflamación del ojo y del párpado, trastorno del lagrimal
Trastornos del oído y laberinto	Poco Común	tinnitus, vértigo
	Rara	pérdida de la audición
Trastornos cardiacos	Poco Común	cardiomiopatías (incluyendo insuficiencia cardíaca), enfermedad cardíaca isquémica (incluyendo infarto al miocardio), arritmias (incluyendo fibrilación auricular), palpitaciones

Clasificación de Órganos y Sistemas	Frecuencia	Reacciones Adversas
	Raro	pericarditis, bloqueo de la conducción
Trastornos vasculares	Común	hipertensión
	Poco Común	hemorragia o sangrado (cualquier zona), hipercoagulación (incluyendo tromboflebitis, embolia pulmonar,), síncope, hipotensión, edema (incluyendo periférico, facial), equimosis (incluyendo hematoma, petequias)
	Raro	shock, accidente cerebrovascular, arteriosclerosis, fenómeno de Raynaud, livedo reticularis, telangiectasia
Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino	Poco Común	asma y síntomas relacionados, derrame pleural (y síntomas relacionados), disnea, congestión de vías respiratorias e inflamación y tos
	Raro	enfermedad pulmonar intersticial, neumonitis, úlcera nasal
Trastornos gastrointestinales	Común	nausea y vómito
	Poco Común	ascitis, signos y síntomas de EC (incluye estenosis), úlcera gastrointestinal y perforación, inflamación del tracto gastrointestinal (en cualquier sitio), estomatitis, dispepsia, distensión abdominal, resequeadad oro-faríngea
	Raro	obstrucción intestinal, odinofagia, fisura anal, hipermovilidad
Trastornos hepatobiliares	Común	hepatitis (incluyendo el incremento de enzimas hepáticas)
	Poco Común	hepatopatía (incluyendo cirrosis), colestasis, incremento de la bilirrubina sanguínea
	Raro	colecistitis
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Común	exantema
	Poco Común	alopecia, nueva aparición o empeoramiento de la psoriasis (incluyendo psoriasis pustulosa palmoplantar) y enfermedades relacionadas dermatitis y eccema, trastornos de la glándula sudorípara, úlceras de la piel, foto sensibilidad, acné, decoloración de la piel, resequeadad en la piel trastornos de las uñas y los lechos ungueales
	Raro	dermatosis neutrofílica febril aguda,

Clasificación de Órganos y Sistemas	Frecuencia	Reacciones Adversas
		exfoliación y descamación de la piel, afectaciones con ampollas, rosácea, pitiriasis rosea, estrías, trastorno en la textura del pelo
Trastornos musculoesqueléticos, del tejido conectivo y óseo	Poco Común	artritis, trastorno muscular, incremento en la creatinina fosfocinasa sanguínea
	Raro	Tendinitis
Trastornos renales y urinarios	Poco Común	insuficiencia renal, hematuria, nefrolitiasis, síntomas en la vejiga y uretra, análisis de orina anormal
	Raro	nefropatía (incluyendo nefritis)
Embarazo, puerperio y condiciones perinatales	Rara	aborto espontáneo
Trastornos del aparato reproductor y de mama	Poco Común	trastorno hemorrágico uterino y del ciclo menstrual y (incluyendo amenorrea), trastornos de la mama
	Raro	azoospermia, balanitis, secreción vaginal, disfunción sexual
Trastornos generales y afectaciones del lugar de administración	Común	pirexia, dolor (cualquier lugar), astenia, prurito (cualquier lugar), reacción en el lugar de la inyección
	Poco Común	Fistula (cualquier sitio), escalofríos, enfermedad tipo influenza, alteración en la percepción de la temperatura, sudoración nocturna, bochornos
Exploraciones complementarias	Poco Común	incremento de la fosfatasa alcalina sanguínea, prolongación del tiempo de coagulación
	Raro	incremento del ácido úrico sanguíneo
Lesión, intoxicación y complicaciones en el procedimiento	Poco Común	lesiones cutáneas, problemas de cicatrización

* Estos eventos se han relacionado con la clase de los antagonistas del TNF, pero la incidencia con certolizumab pegol no es conocida.

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Infecciones

La incidencia de las infecciones en los estudios clínicos controlados en la enfermedad de Crohn, fue de 38.6% en pacientes tratados con Cimzia y de

30.6% en pacientes tratados con placebo. Las infecciones consistieron principalmente de infecciones de vías respiratorias superiores (18.9% Cimzia, 12.4% placebo). La incidencia de infecciones serias durante los estudios clínicos controlados, fue del 2.6% en pacientes tratados con Cimzia y del 1.3% en pacientes tratados con placebo. Las infecciones serias observadas incluyeron infecciones bacterianas y virales, neumonía y pielonefritis.

La tasa de incidencia de nuevos casos de infecciones en los ensayos clínicos controlados en la artritis reumatoide, fue del 1.03 por paciente-año en todos los pacientes tratados con Cimzia y del 0.92 por paciente año en los pacientes tratados con placebo. Las infecciones consistieron principalmente en infecciones de vías respiratorias superiores, infecciones de vías urinarias, infecciones en las vías respiratorias inferiores e infecciones por herpes. En los estudios clínicos controlados en artritis reumatoide, se presentaron más casos nuevos de infecciones serias en el grupo de tratamiento con Cimzia (0.07 por paciente-año, todas las dosis), en comparación al grupo placebo (0.02 por paciente-año). Las infecciones graves más frecuentes incluyeron neumonía y tuberculosis. No existe evidencia de un incremento en el riesgo de infecciones con la exposición continua a lo largo del tiempo.

En los estudios clínicos terminados y en curso, en todas las indicaciones que incluyeron a 5.118 pacientes tratados con Cimzia, la tasa global de tuberculosis fue de aproximadamente 0.61 por 100 paciente-año para todas las indicaciones. La mayoría de los casos se presentaron en países con altas tasas endémicas de tuberculosis. Los reportes incluyen casos de tuberculosis pulmonar, extrapulmonar y diseminada. En estos estudios clínicos también se han reportado casos de infecciones producidas por microorganismos oportunistas. Algunos casos de tuberculosis e infecciones oportunistas han sido mortales.

Neoplasias y trastornos linfoproliferativos

En las etapas controladas de los estudios clínicos de algunos antagonistas del TNF, se han observado más casos de patologías malignas entre los pacientes que reciben antagonistas del TNF en comparación con los pacientes de control.

Durante las etapas controladas y de diseño abierto de Cimzia en Enfermedad de Crohn y otras enfermedades, las neoplasias (excluyendo el cáncer de piel no melanoma) se observaron en una tasa (intervalo de confianza de 95%) de 0.5 (0.4, 0.7) por 100 pacientes-año entre 4,650 pacientes tratados con Cimzia contra una tasa de 0.6 (0.1, 1.7) por 100 pacientes-año entre 1,319 pacientes

tratados con placebo. El tamaño del grupo control y la duración limitada de las etapas controladas de los estudios, impidieron obtener conclusiones determinantes.

En las etapas controladas de los estudios clínicos de todos los antagonistas del TNF, se han observado más casos de linfoma entre los pacientes que reciben los antagonistas del TNF en comparación con los pacientes de control. En los estudios controlados de Cimzia en la enfermedad de Crohn y otras indicaciones en investigación, hubo un caso de linfoma entre los 2,657 pacientes tratados con Cimzia y un caso de linfoma entre 1,319 pacientes tratados con placebo.

En los estudios clínicos de Cimzia en Artritis reumatoide (controlados con placebo y de diseño abierto) se observó un total de cinco casos de linfoma entre 4,049 pacientes. Los pacientes con AR, particularmente aquellos con enfermedad muy activa, se encuentran en un riesgo mayor de desarrollar linfoma.

Las tasas en los estudios clínicos para Cimzia no pueden ser comparadas con las tasas de los ensayos clínicos de otros bloqueadores del TNF y pueden no predecir las tasas observadas cuando se utilice Cimzia en una población de pacientes más amplia. Los pacientes con enfermedad de Crohn que requieren exposición crónica a las terapias con inmunosupresores, pueden estar en mayor riesgo que la población general para el desarrollo de linfoma, aún en ausencia de la terapia de antagonistas del TNF. Fue observado también un caso de linfoma en el Estudio clínico de artritis psoriásica Fase III.

Insuficiencia cardiaca

En los estudios clínicos de artritis reumatoide controlados con placebo y de diseño abierto, se han reportado nuevos casos de insuficiencia cardiaca o el empeoramiento de la misma, en los pacientes tratados con Cimzia. La mayoría de estos casos fueron leves a moderados y se presentaron durante el primer año de exposición.

Inmunogenicidad

Enfermedad de Crohn

El porcentaje general de pacientes con resultado positivo para anticuerpos fue del 8% en los pacientes con exposición continua a Cimzia, aproximadamente el 6% fueron neutralizantes in vitro. No se observó una correlación aparente del desarrollo de anticuerpos con la eficacia, cuando se administró Cimzia de acuerdo al régimen recomendado de dosificación. Los pacientes tratados concomitantemente con inmunosupresores, tuvieron una tasa menor de desarrollo de anticuerpos en comparación a los pacientes que

no tomaron inmunosupresores en el registro basal (3% y 11%, respectivamente).

Artritis Reumatoide

El porcentaje general de pacientes con anticuerpos para Cimzia detectables en al menos una ocasión fue del 9.6 % en los estudios clínicos de AR controlados con placebo. Aproximadamente un tercio de los pacientes con resultados positivos para anticuerpos, tuvieron anticuerpos con actividad neutralizadora in vitro. Los pacientes tratados concomitantemente con inmunosupresores (MTX), tuvieron una tasa más baja de desarrollo de anticuerpos que los pacientes que no tomaron inmunosupresores en el control basal. La formación de anticuerpos fue asociada con una disminución de la concentración plasmática del fármaco y en algunos pacientes, con una reducción en la eficacia.

Espondiloartritis axial

El porcentaje en general de pacientes con anticuerpos contra Cimzia detectables en al menos una ocasión hasta la Semana 24 fue del 4.4% en el estudio controlado por placebo de Fase III en pacientes con espondiloartritis axial. La formación de anticuerpos se asoció con una concentración plasmática disminuida del fármaco. El número de pacientes con anticuerpos contra Cimzia en dicho estudio fue demasiado pequeño para hacer una evaluación válida del impacto de la formación de anticuerpos sobre la eficacia.

Artritis psoriásica

El porcentaje en general de los pacientes con anticuerpos contra Cimzia detectables al menos en una ocasión hasta la Semana 24 fue del 11.7% en el estudio controlado por placebo de Fase III en pacientes con artritis psoriásica. La formación de anticuerpos se asoció con una concentración plasmática disminuida del fármaco. El número de pacientes con anticuerpos contra Cimzia en dicho estudio fue demasiado pequeño para hacer una evaluación válida del impacto de la formación de anticuerpos sobre la eficacia.

Los datos reflejan el porcentaje de pacientes cuyos resultados de la prueba fueron considerados positivos para anticuerpos para certolizumab pegol en un ELISA, y son altamente dependientes de la sensibilidad y especificidad de la prueba. La incidencia observada de la positividad de anticuerpos (incluyendo anticuerpos neutralizantes) en un ensayo es altamente dependiente de varios factores, que incluyen la sensibilidad y especificidad

del ensayo, la metodología del ensayo, el manejo de las muestras, el tiempo de la toma de muestras, medicamentos concomitantes y enfermedad subyacentes. Por estas razones, la comparación de la incidencia de anticuerpos contra certolizumab pegol con la incidencia de anticuerpos contra otros productos puede ser confusa.

Autoanticuerpos

En los estudios clínicos en la enfermedad de Crohn, el 4% de los pacientes tratados con Cimzia y el 2% de los pacientes tratados con placebo que tuvieron valores cuantitativos basales negativos de autoanticuerpos, desarrollaron valores cuantitativos positivos durante los estudios.

En los estudios clínicos de antagonistas del TNF, incluyendo a Cimzia, en pacientes con AR, algunos pacientes desarrollaron autoanticuerpos. En los estudios clínicos de seguimiento con control con placebo y de diseño abierto en la artritis reumatoide y la enfermedad de Crohn, fueron poco comunes los casos reportados de síndrome tipo lupus. Se desconoce el impacto del tratamiento a largo plazo con Cimzia en el desarrollo de enfermedades autoinmunes.

Reacciones de Hipersensibilidad

Se han reportado los siguientes síntomas que pudieron ser compatibles con reacciones de hipersensibilidad a Cimzia después de la administración a pacientes: angioedema, dermatitis alérgica, urticaria, disnea, bochornos, eritema, hipotensión, reacciones en el lugar de la inyección, malestar general, pirexia, exantema, enfermedad del suero y síncope (vasovagal).

Población Especial

No disponible

- Actualización de dosis y vía de administración.

Vía de administración: Subcutánea

• Dosis de carga

La dosis de carga recomendada de Cimzia para pacientes adultos es 400 mg (administrada en 2 inyecciones de 200 mg cada una por vía subcutánea) inicialmente (semana 0) y en las semanas 2 y 4.

• Dosis de mantenimiento

Artritis reumatoide

Después de la dosis de carga, la dosis de mantenimiento recomendada de Cimzia para adultos con artritis reumatoide es 200 mg cada dos semanas. De forma alterna, se puede considerar una aplicación de Cimzia 400 mg cada 4 semanas.

Espondiloartritis axial

Después de la dosis de carga, la dosis de mantenimiento recomendada de Cimzia para pacientes adultos con espondiloartritis axial es de 200 mg cada dos semanas o 400 mg cada 4 semanas.

Artritis Psoriásica

Después de la dosis de carga, la dosis de mantenimiento recomendada de Cimzia para adultos con artritis psoriásica es 200 mg cada dos semanas. De forma alterna, se puede considerar una aplicación de Cimzia 400 mg cada 4 semanas.

Enfermedad de Crohn

Después de la dosis de carga, la dosis de mantenimiento recomendada de Cimzia para pacientes adultos con Enfermedad de Crohn es de 400 mg cada 4 semanas.

Medicamentos concomitante

Cimzia puede ser utilizado como monoterapia o concomitantemente con medicamentos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FARMEs) no biológicos. En el registro de los estudios clínicos de artritis reumatoide, los pacientes bajo terapia con Cimzia también tomaron metotrexato (MTX) concomitantemente con la dosis recomendada de Cimzia de 200 mg cada dos semanas. En los estudios clínicos de la artritis psoriásica y de la espondiloartritis axial, se permitieron los corticoesteroides orales, los DMARDs (metotrexato, leflunomida, sulfasalazina, hidroxicloroquina) (estudio clínico de la espondiloartritis axial exclusivamente) y AINEs como terapia concomitante.

Pacientes en Edad Avanzada (≥ 65 años)

No se requiere ajuste de dosis. Los análisis farmacocinéticos de la población han demostrado que no existe efecto debido a la edad. Se debe tener precaución cuando se trate a los adultos mayores ya que en general existe una mayor incidencia de infecciones en la población de adultos mayores.

Insuficiencias renal y hepática

Cimzia no ha sido estudiado en dichas poblaciones de pacientes. Existen datos insuficientes para proporcionar una recomendación de la dosificación.

Población pediátrica (<18 años)

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

Método de administración

Cimzia se administra por medio de una inyección subcutánea. El sitio de inyección debe rotarse y las inyecciones no deben ponerse en áreas donde la piel es sensible, está lastimada, enrojecida o dura. Cuando se requiere de una dosis de 400 mg (administrada en dos inyecciones subcutáneas de 200 mg cada una), las inyecciones deben ponerse en distintas zonas en el muslo o abdomen.

El paciente puede autoinyectarse Cimzia si un médico lo considera apropiado, con seguimiento médico según sea necesario y después de un entrenamiento adecuado en la técnica de inyección subcutánea. El contenido total (1 mL) de la jeringa prellenada debe administrarse como inyección subcutánea. Cada dosis de 200 mg requiere de 1 inyección subcutánea de 1 mL; cada dosis de 400 mg requiere de 2 inyecciones subcutáneas de 1 mL.

Incompatibilidades

En ausencia de estudios de incompatibilidad, este producto medicinal no debe mezclarse con otros medicamentos

Instrucciones para el uso y manejo

Los medicamentos parenterales deben ser inspeccionados de manera visual en busca de partículas y decoloración antes de su administración, cuando la solución y el contenedor lo permitan. Cimzia con partículas obvias o decoloración con partículas obvias o decoloración deberá desecharse.

En el caso de que el paciente o el cuidador estén administrando la inyección de Cimzia, deben ser instruidos por un profesional de la salud calificado, con la técnica apropiada de inyección y se debe confirmar su habilidad para administrar la inyección subcutánea de Cimzia, para asegurar la correcta administración.

Los sitios adecuados de aplicación incluyen muslo o abdomen. Cuando se necesita una dosis de 400 mg (aplicar 2 inyecciones subcutáneas de 200 mg cada una), las inyecciones deben aplicarse en sitios separados en muslo

o abdomen. No inyecte en un área donde la piel esté sensible, lastimada, enrojecida, endurecida.

Cimzia debe ser aplicado cuando el líquido esté a temperatura ambiente. Retire Cimzia del refrigerador y permita que la jeringa prellenada repose a temperatura ambiente durante 30 minutos. No caliente la jeringa de ninguna otra manera.

Lave y seque sus manos perfectamente.

Verifique que el medicamento en el cilindro de la jeringa sea transparente a amarillo pálido y esté libre de partículas. Es posible que vea una burbuja de aire. Esto es normal. No es necesario eliminar las burbujas de aire antes de la inyección. Aplicar la solución por vía sub-cutánea con burbujas de aire es inocuo.

Inyección

Limpie el sitio de inyección con la almohadilla con alcohol adjunta, utilizando un movimiento circular de adentro hacia fuera.

Retire la tapa de la aguja, tirando el anillo de plástico en línea recta. Cuide no tocar la aguja y no permita que la aguja entre en contacto con alguna otra superficie. No doble la aguja.

Aplicar inmediatamente.

Sostenga la jeringa con la aguja hacia abajo.

Tome suavemente el área limpia de la piel con una mano y sujete firmemente. Con la otra mano, sostenga la jeringa en un ángulo de 45 grados con la piel. Con un movimiento corto y rápido introduzca toda la aguja en la piel.

Empuje el embolo para inyectar la solución. Cuando la jeringa esté vacía, remueva cuidadosamente la aguja de la piel en el mismo ángulo en el cual fue insertado. Libere la piel con la primera mano. Utilizando el pulgar o un pedazo de gasa, aplique presión sobre el sitio de inyección por unos pocos segundos. No frote el sitio de inyección.

Para evitar lesiones por pinchazo, los pacientes y los profesionales de la salud no deben intentar recolocar el capuchón de la aguja en la jeringa o tapan la aguja de otra manera. Asegúrese de desechar de manera adecuada las agujas y jeringas de acuerdo con las regulaciones locales.

3.4.2. SPINRAZA®12mg solución inyectable

Expediente : 20134513
Radicado : 20181140691
Fecha : 13/07/2018
Interesado : Parexel International Colombia S.A.S

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

1. Una explicación más detallada de la motivación (datos, información, folios) que llevo a la confirmación del concepto emitido en el Acta No. 05 del 2017, numeral 3.1.1.1
2. Explicar en detalles cuales son las preocupaciones específicas relacionadas con la confirmación genética de SMA, ya que todos los estudios clínicos tuvieron los criterios de la confirmación genética de SMA.

Una vez revisada la información clínica, se pudo evidenciar que los participantes en los estudios tenían diagnós...geneticamente

3. Explicar en detalle cuales son todas las diferencias metodológicas del estudio presentado y los estudios específicos referidos también.

Rta:

Revisados los estudios clínicos se evidencian dudas metodológicas que pueden implicar un riesgo de sesgo en la evaluación de los desenlaces clínicos evaluados. Igualmente, el estudio tuvo diferencias en el número de participantes de acuerdo a su grupo etareo sin que se presente el análisis estadístico estratificado de los resultados para determinar el beneficio específico por grupo de edad. Del mismo modo, hubo diferencias en la proporción de participantes de acuerdo a los síntomas de AME, sin que se presente un análisis estadístico de las diferencias.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora aclara los siguientes puntos respecto del concepto del Acta No. 05 de 2017 Primera Parte SEMNNIMB, numeral 3.1.1.1.:

- **Explicar en detalles cuales son las preocupaciones específicas relacionadas con la confirmación genética de SMA, ya que todos los**

estudios clínicos tuvieron los criterios de la confirmación genética de SMA.

Rta: Una vez revisada la información clínica, se pudo evidenciar que los participantes en los estudios tenían diagnóstico genético

- Explicar en detalle cuales son todas las diferencias metodológicas del estudio presentado y los estudios específicos referidos también.

Rta: Revisados los estudios clínicos se evidencian dudas metodológicas que pueden implicar un riesgo de sesgo en la evaluación de los desenlaces clínicos. Igualmente, el estudio tuvo diferencias en el número de participantes de acuerdo a su grupo etareo sin que se presente el análisis estadístico estratificado de los resultados para determinar el beneficio específico por grupo de edad. Del mismo modo, hubo diferencias en la proporción de participantes de acuerdo a los síntomas de AME, sin que se presente un análisis estadístico de las diferencias.

3.4.3. SUERO ANTIOFIDICO POLIVALENTE

Expediente : 20043702

Radicado : 2017055175/20181089633

CONCEPTO: La Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora complementa el concepto del Acta No. 08 de 2018 SEMNNIMB, numeral 3.2.3.6., en el sentido de indicar que la Norma Farmacológica en donde se encuentra incluido el producto de la referencia es la 18.1.2.0.N10.

Siendo las 16:00 del día 16 de Agosto de 2018, se da por terminada la sesión ordinaria.

Se firma por los que en ella intervinieron:

JORGE OLARTE CARO
Miembro SEMNNIMB

JESUALDO FUENTES GONZÁLEZ
Miembro SEMNNIMB

MARIO FRANCISCO GUERRERO
Miembro SEMNNIMB

MANUEL JOSÉ MARTÍNEZ OROZCO
Miembro SEMNNIMB

FABIO ANCIZAR ARISTIZABAL
Miembro SEMNNIMB

JOSE GILBERTO OROZCO DÍAZ
Miembro SEMNNIMB

KERVIS ASID RODRIGUEZ VILLANUEVA
Miembro SEMNNIMB

KENNY CRISTIAN DÍAZ BAYONA
Miembro SEMNNIMB

CLAUDIA YANETH NIÑO CORDERO
Miembro SEMNNIMB

JOHANNA ANDREA GARCIA CORTES
Miembro SEMNNIMB

ROSANA RAMIREZ PEDREROS
Miembro SEMNNIMB

LAURA ANGÉLICA PINEDA VELANDIA
Miembro SEMNNIMB

MAYRA ALEJANDRA GÓMEZ LEAL
Miembro SEMNNIMB

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