

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

ACTA No. 01 DE 2017

SESIÓN ORDINARIA

14, 15, 16 y 17 DE AGOSTO DE 2017

- 1. VERIFICACIÓN DEL QUÓRUM**
- 2. REVISIÓN DEL ACTA ANTERIOR**
- 3. TEMAS A TRATAR**
 - 3.1 MEDICAMENTOS DE SÍNTESIS**
 - 3.1.1 MOLÉCULAS NUEVAS**
 - 3.1.2 MODIFICACIÓN DE INDICACIONES**
 - 3.2 MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS**
 - 3.2.1 MOLÉCULAS NUEVAS**
 - 3.2.2 MOLÉCULAS COMPETIDORAS**
 - 3.2.3 RENOVACIONES**
 - 3.2.4 MODIFICACIÓN DE INDICACIONES**
 - 3.2.8 MODIFICACIÓN DE DOSIFICACIÓN**
 - 3.2.8 MODIFICACIÓN DE DOSIFICACIÓN**
 - 3.3 CONSULTAS, DERECHOS DE PETICIÓN, AUDIENCIAS Y VARIOS**

DESARROLLO DEL ORDEN DEL DÍA

1. VERIFICACIÓN DE QUÓRUM

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

Jorge Eliecer Olarte Caro
Jesualdo Fuentes González
Manuel José Martínez Orozco
Mario Francisco Guerrero Pabón
Fabio Ancizar Aristizábal Gutiérrez
Jose Gilberto Orozco Díaz
Claudia Yaneth Niño Cordero
Johanna Andrea Garcia Cortes
Laura Angélica Pineda Velandia
Rosana Ramirez Pedreros
Ruth Libia Ospina Moreno
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. 17 de 2017 Primera Parte
Acta No. 17 de 2017 Segunda Parte

3. TEMAS A TRATAR

3.1 MEDICAMENTOS DE SÍNTESIS

3.1.1 MOLÉCULAS NUEVAS

3.1.1.1. CAPRELSA®

Expediente : 20127685
Radicado : 2017069880
Fecha : 19/05/2017
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:

Prolongación del QTc

Se ha observado prolongación del intervalo QTc en el electrocardiograma en pacientes que reciben Caprelsa. 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 Caprelsa 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

Las 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 seca, dermatitis, prurito)	Muy frecuente
	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 Cmáx. 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 Cmáx. 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 Cmáx 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 Cmáx 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

Dosificación y Grupo etario:

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 benefician 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. La dosis diaria de 300 mg se puede reducir a 200 mg (dos tabletas de 100 mg) y luego a 100 mg de ser necesario.

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.

Vía de Administración: Oral

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Solicitud

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

- Evaluación Farmacológica para continuar con el trámite de aprobación del registro sanitario
- Inclusión en Normas Farmacológicas
- Protección de datos de acuerdo al decreto 2085 de 2002
- Inserto e Información Para Prescribir IP-INS Caprelsa CCDS V1 LRC 07 de diciembre de 2015 rev Marzo

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos considera que el interesado debe allegar información de los estudios en curso (incluye el D4200C00058) ya que lo presentado se refiere al corte del año 2013

**3.1.1.2. BRIVIACT 10
BRIVIACT 25
BRIVIACT 50
BRIVIACT 100**

Expediente : 20113129
Radicado : 2016108208/2017022578
Fecha : 21/02/2017
Interesado : Laboratorios Biopas S.A.
Fabricante : UCB Pharma S.A

Composición:

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

Forma Farmacéutica:

- Comprimidos recubiertos
- Solución inyectable para perfusión
- Solución Oral

Indicaciones:

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

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al principio activo, a otros derivados de la pirrolidona o a alguno de los excipientes

Precauciones y Advertencias:

Pensamientos y comportamientos suicidas

Se han reportado casos de pensamientos y comportamientos suicidas en pacientes tratados con fármacos antiepilépticos, incluyendo brivaracetam, en diversas indicaciones. Un meta-análisis de estudios aleatorizados controlados con placebo, con fármacos antiepilépticos también ha demostrado un pequeño incremento en el riesgo de pensamientos y comportamientos suicidas. El mecanismo de este riesgo no se conoce y los datos disponibles no excluyen la posibilidad de un aumento de este tipo de riesgo con brivaracetam.

Los pacientes deben ser monitoreados para detectar signos de pensamientos y comportamientos suicidas y se debe considerar el tratamiento adecuado. Los pacientes (y sus cuidadores) deberán ser advertidos para buscar ayuda médica en caso de que se presenten signos de pensamientos o comportamientos suicidas.

Insuficiencia hepática

Los datos clínicos sobre el uso de brivaracetam en pacientes con insuficiencia hepática preexistente son escasos. Se recomienda el ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia hepática.

Comprimidos recubiertos - Intolerancia a la lactosa

Los comprimidos recubiertos de brivaracetam contienen lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, insuficiencia de lactasa de Lapp o problemas de absorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento

Solución oral - Contenido en sodio

Brivaracetam solución oral contiene sodio, lo que debe ser tenido en cuenta en **pacientes con dietas pobres en sodio.**

Solución oral - Intolerancia a la fructosa

La solución oral contiene sorbitol (E420). Los pacientes con intolerancia hereditaria a la fructosa no deben tomar este medicamento.

Solución oral -Excipientes que pueden causar intolerancia

La solución oral contiene parahidroxibenzoato de metilo (E218), lo que puede provocar reacciones alérgicas (posiblemente retardadas).

Solución inyectable - Contenido en sodio

La solución inyectable y para perfusión contiene 0,83 mmol (ó 19,14 mg) de sodio por vial, lo que debe ser tenido en cuenta en pacientes con dietas pobres en sodio.

Reacciones Adversas:

Resumen del perfil de seguridad

En todos los estudios controlados y no controlados en pacientes con epilepsia, 2.388 sujetos recibieron brivaracetam, de los cuales 1.740 fueron tratados durante ≥ 6 meses, 1.363 durante ≥ 12 meses, 923 durante ≥ 24 meses y 569 durante ≥ 60 meses (5 años).

Las reacciones adversas notificadas de forma más frecuente ($>10\%$) con el tratamiento de brivaracetam fueron: somnolencia (14,3%) y mareo (11,0%). Fueron normalmente leves a moderadas en intensidad. Somnolencia y fatiga (8,2%) fueron notificadas con una incidencia mayor al aumentar la dosis. Los tipos de reacciones adversas notificados durante los primeros 7 días de tratamiento fueron similares a los notificados durante el periodo de tratamiento total.

La tasa de abandono debido a reacciones adversas fue 3,5%, 3,4% y 4,0% para pacientes aleatorizados a brivaracetam a dosis de 50 mg/día, 100 mg/día y 200 mg/día respectivamente, y 1,7% para pacientes aleatorizados a placebo. Las reacciones adversas que de forma más frecuente condujeron al abandono del tratamiento con brivaracetam fueron mareo (0,8%) y convulsiones (0,8%).

Tabla de reacciones adversas

En la siguiente tabla se listan las reacciones adversas que se identificaron con base en la revisión completa de la base de datos de seguridad de estudios clínicos con brivaracetam, según la frecuencia y la clasificación de órganos del sistema MedDRA.

Las frecuencias se definen de la siguiente manera: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $<1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $<1/100$). Los eventos adversos se presentan en orden decreciente de gravedad dentro de cada grupo de frecuencia.

Sistema de clasificación de órganos	Frecuencia	Reacciones adversas en estudios clínicos
Infecciones e infestaciones	Frecuente	Influenza
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Poco frecuente	Neutropenia
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Frecuente	Disminución del apetito
Trastornos psiquiátricos	Frecuente	Depresión, ansiedad, insomnio, irritabilidad
	Poco frecuente	Ideas de suicidio, trastorno psicótico, agresividad, agitación
Trastornos del sistema nervioso	Muy frecuente	Mareo, somnolencia
	Frecuente	Convulsión, vértigo
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Frecuente	Infecciones del tracto respiratorio superior, tos
Trastornos gastrointestinales	Frecuente	Náuseas, vómitos, estreñimiento
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Frecuente	Fatiga
Trastornos del sistema Inmunológico	Poco frecuente	Hipersensibilidad de tipo I

Descripción de algunas reacciones adversas seleccionadas

Neutropenia se ha notificado en el 0,5% (6/1.099) de los pacientes con brivaracetam y en el 0% (0/459) de los pacientes con placebo. Al inicio cuatro de estos sujetos tuvieron un recuento de neutrófilos más bajo, y experimentaron una disminución adicional en el recuento de neutrófilos tras iniciar el tratamiento con brivaracetam. Ninguno de los 6 casos de neutropenia fue grave, requirió

tratamiento específico o condujo a la suspensión de brivaracetam y ninguno tuvo infecciones asociadas.

Se han reportado ideas suicidas en el 0,3% (3/1.099) de los pacientes con brivaracetam y en el 0,7% (3/459) de los pacientes con placebo. En los estudios clínicos a corto plazo de brivaracetam en pacientes con epilepsia, no se reportaron casos de suicidio ni de intento de suicidio, sin embargo, ambos se han reportado en los estudios de extensión de etiqueta abierta.

Durante el desarrollo clínico han sido reportadas reacciones sugestivas de hipersensibilidad inmediata (tipo I) en un pequeño número de pacientes con brivaracetam (9/3022)

Estudios de extensión de etiqueta abierta

El perfil de seguridad en los estudios de extensión de etiqueta abierta (hasta ocho años) fue similar a la observada en estudios de corto plazo controlados por placebo.

Población pediátrica

Los datos de seguridad de los estudios abiertos en niños desde 1 mes a <16 años de edad son escasos. Un total de 152 niños (1 mes a <16 años de edad) fueron tratados con brivaracetam en un estudio farmacocinético y su estudio de seguimiento relacionado. De los datos limitados disponibles, las reacciones adversas emergentes del tratamiento notificadas de forma más frecuente consideradas por el investigador como relacionadas con el medicamento fueron somnolencia (10%), pérdida del apetito (8%), fatiga (5%) y pérdida de peso (5%). El perfil de seguridad fue consistente con el que se conoce en adultos. No hay datos disponibles sobre neuro-desarrollo. Actualmente no hay datos clínicos disponibles en neonatos.

Personas de edad avanzada

De las 130 personas de edad avanzada reclutadas en el programa de desarrollo fase 2/3 de brivaracetam (44 con epilepsia), 100 tenían entre 65-74 años de edad y 30 entre 75-84 años de edad. El perfil de seguridad en pacientes de edad avanzada fue similar al observado en pacientes adultos más jóvenes.

Interacciones:

Interacciones farmacodinámicas

Tratamiento concomitante con levetiracetam

En los estudios clínicos, aunque los datos fueron escasos, no se observó beneficio de brivaracetam frente a placebo en pacientes que estaban tomando levetiracetam de forma concomitante. No se observaron problemas de seguridad o tolerabilidad adicionales.

Interacción con alcohol

En un estudio de interacción farmacocinético y farmacodinámico entre una dosis única de brivaracetam de 200 mg y una perfusión continua de etanol de 0,6 g/l en sujetos sanos, no hubo interacción farmacocinética pero brivaracetam aproximadamente dobló el efecto del alcohol sobre la función psicomotora, la atención y la memoria. No se recomienda tomar brivaracetam con alcohol.

Interacciones farmacocinéticas

Efectos de otros agentes sobre la farmacocinética de brivaracetam

Datos in vitro sugieren que brivaracetam tiene un potencial de interacción bajo. La principal ruta de eliminación de brivaracetam es por hidrólisis independiente de CYP. Una segunda ruta de eliminación incluye hidroxilación mediada por CYP2C19.

Las concentraciones plasmáticas de brivaracetam pueden aumentar cuando se administra conjuntamente con inhibidores potentes del CYP2C19 (ej. fluconazol, fluvoxamina), pero el riesgo de una interacción mediada por el CYP2C19 clínicamente relevante se considera bajo.

Rifampicina

La administración concomitante con el inductor enzimático potente rifampicina (600 mg/día durante 5 días) en sujetos sanos, disminuye el área bajo la curva de concentraciones plasmáticas (ABC) de brivaracetam en un 45%. Los médicos deben considerar un ajuste de la dosis de brivaracetam en pacientes que estén empezando o terminando un tratamiento con rifampicina.

Medicamentos antiepilépticos inductores enzimáticos potentes

Las concentraciones plasmáticas de brivaracetam disminuyen cuando se administra conjuntamente con medicamentos antiepilépticos inductores enzimáticos potentes (carbamazepina, fenobarbital, fenitoína) pero no se requiere ajuste de dosis.

Otros inductores enzimáticos

Otros inductores enzimáticos potentes (como la Hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*)) también pueden disminuir la exposición sistémica de brivaracetam.

Por lo tanto, se debe iniciar o finalizar el tratamiento con la hierba de San Juan con precaución.

Efectos de brivaracetam sobre otros medicamentos

Brivaracetam a dosis de 50 o 150 mg/día no afectó el área bajo la curva (ABC) de midazolam (metabolizado por CYP3A4). El riesgo de interacciones CYP3A4 clínicamente relevantes se considera bajo.

Estudios in vitro han mostrado que brivaracetam no inhibe o inhibe muy poco las isoformas de CYP450 excepto la CYP2C19. Brivaracetam puede aumentar las concentraciones plasmáticas de los medicamentos metabolizados por CYP2C19 (ej. lansoprazol, omeprazol, diazepam). Cuando se ensayó in vitro brivaracetam no indujo el CYP1A1/2 pero indujo moderadamente el CYP3A4 y CYP2B6. No se encontró inducción del CYP3A4 in vivo (ver midazolam más arriba). La inducción del CYP2B6 no se ha investigado in vivo y brivaracetam puede reducir las concentraciones plasmáticas de medicamentos metabolizados por CYP2B6 (ej. efavirenz). In vitro, estudios de interacción para determinar los posibles efectos inhibitorios sobre los transportadores concluyeron que no hubo efectos clínicamente relevantes, excepto por OAT3. In vitro, brivaracetam inhibe OAT3 con la mitad de la concentración máxima inhibitoria 42 veces superior que la $C_{máx}$ a la dosis clínica más alta. Brivaracetam 200 mg/día puede aumentar las concentraciones plasmáticas de los medicamentos transportados por OAT3.

Medicamentos antiepilépticos

Las posibles interacciones entre brivaracetam (50 mg/día a 200 mg/día) y otros medicamentos antiepilépticos se investigaron en un análisis conjunto de las concentraciones plasmáticas del medicamento de todos los estudios fase 2-3, en un análisis farmacocinético de la población de los estudios fase 2-3 controlados con placebo, y en estudios de interacción farmacológica (para los siguientes medicamentos antiepilépticos: carbamazepina, lamotrigina, fenitoína y topiramato). El efecto de las interacciones sobre las concentraciones plasmáticas se resume en la tabla 1 (aumento se indica como “↑” y disminución como “↓”, área bajo la curva de concentración plasmática frente al tiempo como “ABC” y concentración máxima observada como $C_{máx}$).

Tabla 1: Interacciones farmacocinéticas entre brivaracetam y otros medicamentos antiepilépticos

Medicamentos antiepilépticos administrados de forma conjunta	Influencia de los medicamentos antiepilépticos sobre la concentración plasmática de brivaracetam	Influencia de brivaracetam sobre la concentración plasmática de los medicamentos antiepilépticos

Carbamazepina	ABC 29% ↓ $C_{m\acute{a}x}$ 13% ↓ No se requiere ajuste de dosis	Carbamazepina - Ninguna Carbamazepina-epóxido ↑ (Ver más abajo) No se requiere ajuste de dosis.
Clobazam	No hay datos disponibles	Ninguna
Clonazepam	No hay datos disponibles	Ninguna
Lacosamida	No hay datos disponibles	Ninguna
Lamotrigina	Ninguna	Ninguna
Levetiracetam	Ninguna	Ninguna
Oxcarbazepina	Ninguna	Ninguna (derivado monohidroxi, MHD)
Fenobarbital	ABC 19% ↓ No se requiere ajuste de dosis	Ninguna
Fenitoína	ABC 21% ↓ No se requiere ajuste de dosis	Ninguna ^a ABC 20% ↑ ^a C_{max} 20% ↑
Pregabalina	No hay datos disponibles	Ninguna
Topiramato	Ninguna	Ninguna
Ácido valproico	Ninguna	Ninguna
Zonisamida	No hay datos disponibles	Ninguna

^a de acuerdo a un estudio que implica la administración de una dosis supratrapéutica de brivaracetam de 400 mg/día

Carbamazepina

Brivaracetam es un inhibidor moderado reversible de la epóxido hidrolasa lo que conlleva a un aumento de la concentración de carbamazepina epóxido, un metabolito activo de carbamazepina. En estudios controlados, las concentraciones plasmáticas de carbamazepina epóxido aumentaron una media del 37%, 62% y 98% con una pequeña variabilidad a dosis de brivaracetam de 50 mg/día, 100 mg/día y 200 mg/día respectivamente. No se observaron riesgos de seguridad. No

hubo efecto aditivo de brivaracetam y valproato sobre el ABC de carbamazepina epóxido.

Anticonceptivos orales

La administración concomitante de brivaracetam (100 mg/día) con anticonceptivos orales que contienen etinilestradiol (0,03 mg) y levonorgestrel (0,15 mg) no influyó en la farmacocinética de ninguna de las sustancias. Cuando brivaracetam se administró a una dosis de 400 mg/día (dos veces la dosis diaria máxima recomendada) conjuntamente con un anticonceptivo oral conteniendo etinilestradiol (0,03 mg) y levonorgestrel (0,15 mg), se observó una disminución en las áreas bajo la curva (ABCs) de los estrógenos y la progestina del 27% y 23% respectivamente, sin impacto sobre la supresión de la ovulación. No hubo cambio, en general, en los perfiles de concentración-tiempo de los marcadores endógenos estradiol, progesterona, hormona luteinizante (LH), hormona folículo estimulante (FSH) y globulina fijadora de hormonas sexuales (SHBG).

Dosificación y Grupo Etario:

El tratamiento con brivaracetam puede iniciarse tanto por administración intravenosa como por administración oral. Cuando se pasa de la administración oral a la intravenosa o viceversa, se debe mantener la dosis diaria total y la frecuencia de administración. Brivaracetam solución inyectable y para perfusión es una alternativa para pacientes en los que la administración oral no es temporalmente viable.

La dosis de inicio recomendada es 50 mg/día ó 100 mg/día, según la evaluación del médico sobre la reducción de las crisis requerida frente a los posibles eventos adversos. La dosis se debe administrar en dos dosis iguales, una por la mañana y otra por la noche. La dosis se puede ajustar en función de la respuesta individual y de la tolerabilidad del paciente en un rango de dosis de 50 mg/día a 200 mg/día.

Dosis olvidadas

Si el paciente se olvida de tomar una o más dosis, se recomienda que tome una única dosis tan pronto como se acuerde y que tome la siguiente dosis a su hora normal por la mañana o por la noche. Esto puede evitar que la concentración plasmática de brivaracetam caiga por debajo del nivel de eficacia y que ocurran crisis repentinas.

Suspensión del tratamiento

Si se tiene que suspender el tratamiento con brivaracetam se recomienda hacerlo de forma gradual con reducciones de 50 mg/día semanalmente. Después de 1 semana de tratamiento con 50 mg/día, se recomienda una última semana de tratamiento con una dosis de 20 mg/día.

Vía de Administración: Oral

Condición de Venta: Venta con fórmula médica

Solicitud

El interesado presenta ante la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora alcance al radicado No. 2016108208 con el fin de dar respuesta al Auto No. 2016014909 y así continuar con la aprobación de los siguientes puntos para los productos de la referencia:

- Evaluación Farmacológica para un producto nuevo
- Protección de datos de acuerdo al decreto 2085
-

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada y dado que el interesado presenta respuesta satisfactoria al requerimiento emitido en el Acta No. 24 de 2016 Primera parte, numeral 3.1.1.2., Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos recomienda aprobar el producto de la referencia, únicamente con la siguiente información:

Composición:

Cada comprimido recubierto contiene: Brivaracetam 10 mg.

Cada comprimido recubierto contiene: Brivaracetam 25 mg.

Cada comprimido recubierto contiene: Brivaracetam 50 mg.

Cada comprimido recubierto contiene: Brivaracetam 100 mg

Forma Farmacéutica:

- **Comprimidos recubiertos**

Indicaciones:

Brivaracetam está indicado como terapia coadyuvante en el tratamiento de las crisis parciales con o sin generalización secundaria en adultos y adolescentes a partir de 16 años de edad con epilepsia refractaria a los tratamientos convencionales.

No se ha demostrado utilidad en pacientes que han fallado a levetiracetam o adicionado a el

No demostrado ventaja terapéutica sobre el levetiracetam.

No se han demostrado beneficios adicionales con dosis superiores a 100 mg.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al principio activo, a otros derivados de la pirrolidona o a alguno de los excipientes

Precauciones y Advertencias:

Pensamientos y comportamientos suicidas

Se han reportado casos de pensamientos y comportamientos suicidas en pacientes tratados con fármacos antiepilépticos, incluyendo brivaracetam, en diversas indicaciones. Un meta-análisis de estudios aleatorizados controlados con placebo, con fármacos antiepilépticos también ha demostrado un pequeño incremento en el riesgo de pensamientos y comportamientos suicidas. El mecanismo de este riesgo no se conoce y los datos disponibles no excluyen la posibilidad de un aumento de este tipo de riesgo con brivaracetam.

Los pacientes deben ser monitoreados para detectar signos de pensamientos y comportamientos suicidas y se debe considerar el tratamiento adecuado. Los pacientes (y sus cuidadores) deberán ser advertidos para buscar ayuda médica en caso de que se presenten signos de pensamientos o comportamientos suicidas.

Insuficiencia hepática

Los datos clínicos sobre el uso de brivaracetam en pacientes con insuficiencia hepática preexistente son escasos. Se recomienda el ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia hepática.

Comprimidos recubiertos - Intolerancia a la lactosa

Los comprimidos recubiertos de brivaracetam contienen lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, insuficiencia de lactasa de Lapp o problemas de absorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento

Solución oral - Contenido en sodio

Brivaracetam solución oral contiene sodio, lo que debe ser tenido en cuenta en pacientes con dietas pobres en sodio.

Solución oral - Intolerancia a la fructosa

La solución oral contiene sorbitol (E420). Los pacientes con intolerancia hereditaria a la fructosa no deben tomar este medicamento.

Solución oral -Excipientes que pueden causar intolerancia

La solución oral contiene parahidroxibenzoato de metilo (E218), lo que puede provocar reacciones alérgicas (posiblemente retardadas).

Solución inyectable - Contenido en sodio

La solución inyectable y para perfusión contiene 0,83 mmol (ó 19,14 mg) de sodio por vial, lo que debe ser tenido en cuenta en pacientes con dietas pobres en sodio.

Reacciones Adversas:

Resumen del perfil de seguridad

En todos los estudios controlados y no controlados en pacientes con epilepsia, 2.388 sujetos recibieron brivaracetam, de los cuales 1.740 fueron tratados durante ≥ 6 meses, 1.363 durante ≥ 12 meses, 923 durante ≥ 24 meses y 569 durante ≥ 60 meses (5 años).

Las reacciones adversas notificadas de forma más frecuente ($>10\%$) con el tratamiento de brivaracetam fueron: somnolencia (14,3%) y mareo (11,0%). Fueron normalmente leves a moderadas en intensidad. Somnolencia y fatiga (8,2%) fueron notificadas con una incidencia mayor al aumentar la dosis. Los tipos de reacciones adversas notificados durante los primeros 7 días de tratamiento fueron similares a los notificados durante el periodo de tratamiento total.

La tasa de abandono debido a reacciones adversas fue 3,5%, 3,4% y 4,0% para pacientes aleatorizados a brivaracetam a dosis de 50 mg/día, 100 mg/día y 200 mg/día respectivamente, y 1,7% para pacientes aleatorizados a placebo. Las reacciones adversas que de forma más frecuente condujeron al abandono del tratamiento con brivaracetam fueron mareo (0,8%) y convulsiones (0,8%).

Tabla de reacciones adversas

En la siguiente tabla se listan las reacciones adversas que se identificaron con base en la revisión completa de la base de datos de seguridad de estudios clínicos con brivaracetam, según la frecuencia y la clasificación de órganos del sistema MedDRA.

Las frecuencias se definen de la siguiente manera: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$). Los eventos adversos se presentan en orden decreciente de gravedad dentro de cada grupo de frecuencia.

Sistema de clasificación de órganos	Frecuencia	Reacciones adversas en estudios clínicos
Infecciones e infestaciones	Frecuente	Influenza
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Poco frecuente	Neutropenia
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Frecuente	Disminución del apetito
Trastornos psiquiátricos	Frecuente	Depresión, ansiedad, insomnio, irritabilidad
	Poco frecuente	Ideas de suicidio, trastorno psicótico, agresividad, agitación
Trastornos del sistema nervioso	Muy frecuente	Mareo, somnolencia
	Frecuente	Convulsión, vértigo
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Frecuente	Infecciones del tracto respiratorio superior, tos
Trastornos gastrointestinales	Frecuente	Náuseas, vómitos, estreñimiento
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Frecuente	Fatiga
Trastornos del sistema Inmunológico	Poco frecuente	Hipersensibilidad de tipo I

Descripción de algunas reacciones adversas seleccionadas

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Bogotá
 Principal: Cra 10 N° 64 - 28
 Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
 (1) 2948700
www.invima.gov.co



Neutropenia se ha notificado en el 0,5% (6/1.099) de los pacientes con brivaracetam y en el 0% (0/459) de los pacientes con placebo. Al inicio cuatro de estos sujetos tuvieron un recuento de neutrófilos más bajo, y experimentaron una disminución adicional en el recuento de neutrófilos tras iniciar el tratamiento con brivaracetam. Ninguno de los 6 casos de neutropenia fue grave, requirió tratamiento específico o condujo a la suspensión de brivaracetam y ninguno tuvo infecciones asociadas.

Se han reportado ideas suicidas en el 0,3% (3/1.099) de los pacientes con brivaracetam y en el 0,7% (3/459) de los pacientes con placebo. En los estudios clínicos a corto plazo de brivaracetam en pacientes con epilepsia, no se reportaron casos de suicidio ni de intento de suicidio, sin embargo, ambos se han reportado en los estudios de extensión de etiqueta abierta.

Durante el desarrollo clínico han sido reportadas reacciones sugestivas de hipersensibilidad inmediata (tipo I) en un pequeño número de pacientes con brivaracetam (9/3022)

Estudios de extensión de etiqueta abierta

El perfil de seguridad en los estudios de extensión de etiqueta abierta (hasta ocho años) fue similar a la observada en estudios de corto plazo controlados por placebo.

Población pediátrica

Los datos de seguridad de los estudios abiertos en niños desde 1 mes a <16 años de edad son escasos. Un total de 152 niños (1 mes a <16 años de edad) fueron tratados con brivaracetam en un estudio farmacocinético y su estudio de seguimiento relacionado. De los datos limitados disponibles, las reacciones adversas emergentes del tratamiento notificadas de forma más frecuente consideradas por el investigador como relacionadas con el medicamento fueron somnolencia (10%), pérdida del apetito (8%), fatiga (5%) y pérdida de peso (5%). El perfil de seguridad fue consistente con el que se conoce en adultos. No hay datos disponibles sobre neuro-desarrollo. Actualmente no hay datos clínicos disponibles en neonatos.

Personas de edad avanzada

De las 130 personas de edad avanzada reclutadas en el programa de desarrollo fase 2/3 de brivaracetam (44 con epilepsia), 100 tenían entre 65-74 años de edad y 30 entre 75-84 años de edad. El perfil de seguridad en **pacientes de edad avanzada fue similar al observado en pacientes adultos más jóvenes.**

Interacciones:

Interacciones farmacodinámicas

Tratamiento concomitante con levetiracetam

En los estudios clínicos, aunque los datos fueron escasos, no se observó beneficio de brivaracetam frente a placebo en pacientes que estaban tomando levetiracetam de forma concomitante. No se observaron problemas de seguridad o tolerabilidad adicionales.

Interacción con alcohol

En un estudio de interacción farmacocinético y farmacodinámico entre una dosis única de brivaracetam de 200 mg y una perfusión continua de etanol de 0,6 g/l en sujetos sanos, no hubo interacción farmacocinética pero brivaracetam aproximadamente dobló el efecto del alcohol sobre la función psicomotora, la atención y la memoria. No se recomienda tomar brivaracetam con alcohol.

Interacciones farmacocinéticas

Efectos de otros agentes sobre la farmacocinética de brivaracetam

Datos in vitro sugieren que brivaracetam tiene un potencial de interacción bajo. La principal ruta de eliminación de brivaracetam es por hidrólisis independiente de CYP. Una segunda ruta de eliminación incluye hidroxilación mediada por CYP2C19.

Las concentraciones plasmáticas de brivaracetam pueden aumentar cuando se administra conjuntamente con inhibidores potentes del CYP2C19 (ej. fluconazol, fluvoxamina), pero el riesgo de una interacción mediada por el CYP2C19 clínicamente relevante se considera bajo.

Rifampicina

La administración concomitante con el inductor enzimático potente rifampicina (600 mg/día durante 5 días) en sujetos sanos, disminuye el área bajo la curva de concentraciones plasmáticas (ABC) de brivaracetam en un 45%. Los médicos deben considerar un ajuste de la dosis de brivaracetam en pacientes que estén empezando o terminando un tratamiento con rifampicina.

Medicamentos antiepilépticos inductores enzimáticos potentes

Las concentraciones plasmáticas de brivaracetam disminuyen cuando se administra conjuntamente con medicamentos antiepilépticos inductores enzimáticos potentes (carbamazepina, fenobarbital, fenitoína) pero no se requiere ajuste de dosis.

Otros inductores enzimáticos

Otros inductores enzimáticos potentes (como la Hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*)) también pueden disminuir la exposición sistémica de brivaracetam. Por lo tanto, se debe iniciar o finalizar el tratamiento con la hierba de San Juan con precaución.

Efectos de brivaracetam sobre otros medicamentos

Brivaracetam a dosis de 50 o 150 mg/día no afectó el área bajo la curva (ABC) de midazolam (metabolizado por CYP3A4). El riesgo de interacciones CYP3A4 clínicamente relevantes se considera bajo.

Estudios in vitro han mostrado que brivaracetam no inhibe o inhibe muy poco las isoformas de CYP450 excepto la CYP2C19. Brivaracetam puede aumentar las concentraciones plasmáticas de los medicamentos metabolizados por CYP2C19 (ej. lansoprazol, omeprazol, diazepam). Cuando se ensayó in vitro brivaracetam no indujo el CYP1A1/2 pero indujo moderadamente el CYP3A4 y CYP2B6. No se encontró inducción del CYP3A4 in vivo (ver midazolam más arriba). La inducción del CYP2B6 no se ha investigado in vivo y brivaracetam puede reducir las concentraciones plasmáticas de medicamentos metabolizados por CYP2B6 (ej. efavirenz). In vitro, estudios de interacción para determinar los posibles efectos inhibitorios sobre los transportadores concluyeron que no hubo efectos clínicamente relevantes, excepto por OAT3. In vitro, brivaracetam inhibe OAT3 con la mitad de la concentración máxima inhibitoria 42 veces superior que la $C_{máx}$ a la dosis clínica más alta. Brivaracetam 200 mg/día puede aumentar las concentraciones plasmáticas de los medicamentos transportados por OAT3.

Medicamentos antiepilépticos

Las posibles interacciones entre brivaracetam (50 mg/día a 200 mg/día) y otros medicamentos antiepilépticos se investigaron en un análisis conjunto de las concentraciones plasmáticas del medicamento de todos los estudios fase 2-3, en un análisis farmacocinético de la población de los estudios fase 2-3 controlados con placebo, y en estudios de interacción farmacológica (para los siguientes medicamentos antiepilépticos: carbamazepina, lamotrigina, fenitoína y topiramato). El efecto de las interacciones sobre las concentraciones plasmáticas se resume en la tabla 1 (aumento se indica como “↑” y disminución como “↓”, área bajo la curva de concentración plasmática frente al tiempo como “ABC” y concentración máxima observada como $C_{máx}$).

Tabla 1: Interacciones farmacocinéticas entre brivaracetam y otros medicamentos antiepilépticos

Medicamentos antiepilépticos administrados de forma conjunta	Influencia de los medicamentos antiepilépticos sobre la concentración plasmática de brivaracetam	Influencia de brivaracetam sobre la concentración plasmática de los medicamentos antiepilépticos
Carbamazepina	ABC 29% ↓ C _{máx} 13% ↓ No se requiere ajuste de dosis	Carbamazepina - Ninguna Carbamazepina-epóxido ↑ (Ver más abajo) No se requiere ajuste de dosis.
Clobazam	No hay datos disponibles	Ninguna
Clonazepam	No hay datos disponibles	Ninguna
Lacosamida	No hay datos disponibles	Ninguna
Lamotrigina	Ninguna	Ninguna
Levetiracetam	Ninguna	Ninguna
Oxcarbazepina	Ninguna	Ninguna (derivado monohidroxi, MHD)
Fenobarbital	ABC 19% ↓ No se requiere ajuste de dosis	Ninguna
Fenitoína	ABC 21% ↓ No se requiere ajuste de dosis	Ninguna a ABC 20% ↑ a C _{max} 20% ↑
Pregabalina	No hay datos disponibles	Ninguna
Topiramato	Ninguna	Ninguna
Ácido valproico	Ninguna	Ninguna
Zonisamida	No hay datos disponibles	Ninguna

^a de acuerdo a un estudio que implica la administración de una dosis supraterapéutica de brivaracetam de 400 mg/día

Carbamazepina

Brivaracetam es un inhibidor moderado reversible de la epóxido hidrolasa lo que conlleva a un aumento de la concentración de carbamazepina epóxido, un metabolito activo de carbamazepina. En estudios controlados, las concentraciones plasmáticas de carbamazepina epóxido aumentaron una media del 37%, 62% y 98% con una pequeña variabilidad a dosis de brivaracetam de 50 mg/día, 100 mg/día y 200 mg/día respectivamente. No se observaron riesgos de seguridad. No hubo efecto aditivo de brivaracetam y valproato sobre el ABC de carbamazepina epóxido.

Anticonceptivos orales

La administración concomitante de brivaracetam (100 mg/día) con anticonceptivos orales que contienen etinilestradiol (0,03 mg) y levonorgestrel (0,15 mg) no influyó en la farmacocinética de ninguna de las sustancias. Cuando brivaracetam se administró a una dosis de 400 mg/día (dos veces la dosis diaria máxima recomendada) conjuntamente con un anticonceptivo oral conteniendo etinilestradiol (0,03 mg) y levonorgestrel (0,15 mg), se observó una disminución en las áreas bajo la curva (ABCs) de los estrógenos y la progestina del 27% y 23% respectivamente, sin impacto sobre la supresión de la ovulación. No hubo cambio, en general, en los perfiles de concentración-tiempo de los marcadores endógenos estradiol, progesterona, hormona luteinizante (LH), hormona folículo estimulante (FSH) y globulina fijadora de hormonas sexuales (SHBG).

Dosificación y Grupo Etario:

La dosis de inicio recomendada es 50 mg/día ó 100 mg/día, según la evaluación del médico sobre la reducción de las crisis requerida frente a los posibles eventos adversos. La dosis se debe administrar en dos dosis iguales, una por la mañana y otra por la noche. La dosis se puede ajustar en función de la respuesta individual y de la tolerabilidad del paciente en un rango de dosis de 50 mg/día a 100 mg/día.

Dosis olvidadas

Si el paciente se olvida de tomar una o más dosis, se recomienda que tome una única dosis tan pronto como se acuerde y que tome la siguiente dosis a su hora normal por la mañana o por la noche. Esto puede evitar que la concentración plasmática de brivaracetam caiga por debajo del nivel de eficacia y que ocurran crisis repentinas.

Suspensión del tratamiento

Si se tiene que suspender el tratamiento con brivaracetam se recomienda hacerlo de forma gradual con reducciones de 50 mg/día semanalmente. Después de 1 semana de tratamiento con 50 mg/día, se recomienda una última semana de tratamiento con una dosis de 20 mg/día.

Vía de Administración: Oral

Condición de Venta: Venta con fórmula médica

Norma Farmacológica: 19.9.0.0.N10

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

Así mismo, la Sala no recomienda la protección de la información no divulgada para el producto de la referencias a la luz del Decreto 2085 de 2002, teniendo en cuenta que el principio activo brivaracetam es un análogo de levetiracetam.

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

3.1.1.3. BELEODAQ®

Expediente : 20120393
Radicado : 2016178746/ 2017072120
Fecha : 13/12/2016
Interesado : Vitalchem Laboratories De Colombia S.A.

Composición: Cada vial contiene 500mg de Belinostat

Forma farmacéutica: Polvo liofilizado para reconstitución a solución I.V.

Indicaciones: Tratamiento de pacientes con linfoma de células T periférico refractario o reincidente.

Contraindicaciones: No informa

Precauciones y advertencias:

Toxicidad Hematológica

Beleodaq puede causar trombocitopenia, leucopenia (neutropenia y linfopenia) y/o anemia; Se debe controlar los conteos sanguíneos semanalmente durante el tratamiento y modificar la dosis según sea necesario.

Infecciones

Se han producido infecciones graves y algunas veces mortales, incluyendo neumonía y sepsis, con Beleodaq. No administre Beleodaq a pacientes con una infección activa. Los pacientes con un historial de quimioterapia extensiva o intensiva pueden estar en mayor riesgo de infecciones potencialmente mortales.

Hepatotoxicidad

Beleodaq puede causar hepatotoxicidad fatal y anomalías en la función hepática. Se debe monitorear las pruebas de función hepática antes del tratamiento y antes del comienzo de cada ciclo. Se debe interrumpir o ajustar la dosis hasta la recuperación, o discontinuar permanentemente Beleodaq basado en la gravedad de la toxicidad hepática.

5.4 Síndrome de Lisis Tumoral

El síndrome de lisis tumoral se ha producido en pacientes tratados con Beleodaq en el ensayo clínico de pacientes con PTCL reincidente o refractario. Vigile a los pacientes con enfermedad en estadio avanzado y/o carga tumoral alta y tome las precauciones apropiadas.

Toxicidad gastrointestinal

Nausea, vómitos y diarrea se producen con Beleodaq y puede requerir el uso de medicamentos antieméticos y antidiarreicos.

Toxicidad embriofetal

Beleodaq puede causar daño fetal cuando se administra a una mujer embarazada. Beleodaq puede causar teratogenicidad y / o letalidad embrio-fetal porque es genotóxico y se dirige a células que se dividen activamente. Las mujeres en edad fértil deben ser advertidas para evitar el embarazo mientras reciben Beleodaq. Si este medicamento se usa durante el embarazo, o si la paciente queda embarazada mientras toma este medicamento, la paciente debe ser informada de un riesgo potencial para el feto.

Reacciones adversas:

Las siguientes reacciones adversas graves se describen con más detalle en otras secciones de la información de prescripción.

- Toxicidad Hematológica
- Infección
- Hepatotoxicidad
- Síndrome de Lisis Tumoral
- Toxicidad gastrointestinal

Las reacciones adversas más comunes observadas en el ensayo de pacientes con PTCL reincidente o refractario tratados con Beleodaq fueron náuseas, fatiga, pirexia, anemia y vómitos

Interacciones:

Inhibidores de UGT1A1

Belinostat es principalmente metabolizado por UGT1A1. Evite la administración concomitante de Beleodaq con fuertes inhibidores de la UGT1A1.

Warfarina

La coadministración de Beleodaq y warfarina no dio lugar a ningún aumento clínicamente relevante de la exposición plasmática de la warfarina-R ni de la S-warfarina que requiriera un ajuste de la dosis

Vía de administración: Intravenosa

Dosificación y Grupo Etario:

Información sobre dosificación

La dosis recomendada de Beleodaq es de 1.000 mg/m² administrada durante 30 minutos por infusión intravenosa una vez al día en los días 1-5 de un ciclo de 21 días. Los ciclos pueden repetirse cada 21 días hasta la progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable.

Modificación de la dosis para las toxicidades hematológicas y no hematológicas

La Tabla 1 muestra las modificaciones recomendadas de la dosis de Beleodaq para toxicidades hematológicas y no hematológicas. Ajustes de la dosis base para la trombocitopenia y la neutropenia en los recuentos de nadir plaquetario y nadir neutrófilo absoluto (valor más bajo) en el ciclo de terapia anterior.

- El recuento absoluto de neutrófilos (ANC) debe ser mayor o igual a $1,0 \times 10^9/L$ y el recuento de plaquetas debe ser mayor o igual a $50 \times 10^9 / L$ antes del inicio de cada ciclo y antes de reanudar el tratamiento después de la toxicidad. Se debe reanudar el tratamiento posterior con Beleodaq de acuerdo con las directrices descritas en la Tabla 1 a continuación. Se debe suspender Beleodaq en pacientes con nadir recurrente de ANC inferior a $0,5 \times 10^9/L$ y/o nadada recurrente de plaquetas menor de $25 \times 10^9 / L$ después de dos dosis de reducción.
- Otras toxicidades deben ser NCI-CTCAE Grado 2 o menos antes del re-tratamiento.

Se debe monitorear los recuentos sanguíneos completos en la línea base y semanalmente. Se deben realizar pruebas químicas en suero, incluyendo las funciones renal y hepática antes del inicio de la primera dosis de cada ciclo.

Tabla 1: Modificaciones de la dosis para las toxicidades hematológicas y no hematológicas.

	Modificación de la dosis
Modificaciones de la dosis debidas a Toxicidades Hematológicas	
Conteo de plaquetas $\geq 25 \times 10^9/L$ y nadir ANC $\geq 0.5 \times 10^9/L$	Sin Cambio
Nadir ANC $< 0.5 \times 10^9/L$ (Cualquier conteo plaquetario)	Disminuir la dosis en un 25% (750 mg/m ²)
Cualquier conteo plaquetario $< 25 \times 10^9/L$ (cualquier nadir ANC)	
Modificaciones de la dosis debidas a Toxicidades no Hematológicas	
Cualquier CTCAE Grado 3 o reacción adversa 4 ^a	Disminuir la dosis en un 25% (750mg/m ²)
Recurrencia de CTCAE Grado 3 o reacciones adversas 4 después de 2 reducciones de dosis.	Descontinuar Beleodaq

a. Para náuseas, vómitos y diarrea, sólo se modifica la dosis si la duración es superior a 7 días con tratamiento de apoyo

Pacientes con actividad de UGT1A1 reducida

Se debe reducir la dosis inicial de Beleodaq a 750 mg/m² en pacientes que se sabe que son homocigóticos para el alelo UGT1A1 * 28

Condición de venta: Venta con fórmula médica

El interesado presenta ante la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora alcance al radicado bajo No. 2017072120, con el fin de continuar con la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- Evaluación farmacológica.
- Protección de datos de la Información no divulgada según decreto 2085 de 2002.
- Inserto Allegado mediante radicado No. 2016178746

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos considera que el interesado debe allegar información del estudio clínico en curso en fase más avanzada, ya que lo allegado hasta la fecha no muestra evidencia suficiente de seguridad y eficacia en la indicación propuesta. Adicionalmente, la Sala considera que el interesado debe allegar el plan de gestión de riesgos con la información en español en el formato de presentación de la evaluación farmacológica de molécula nueva para medicamentos de síntesis – SEMNNIMB.

3.1.1.4. BELKYRA™

Expediente : 20111440
Radicado : 2016086408/2017080539
Fecha : 08/06/2017
Interesado : Allergan De Colombia S.A.
Fabricante : Hospira Inc.

Composición: Cada mL contiene ácido desoxicólico 10 mg

Forma farmacéutica: Solución estéril inyectable

Indicaciones:

Exceso asociado con la grasa submentoniana:

Las inyecciones de Belkya™ (ácido desoxicólico) se indican para mejorar la apariencia de la convexidad o exceso moderado a grave asociado con la grasa submentoniana en adultos.

Limitación del uso:

La seguridad y uso efectivo de Belkya™ para el tratamiento de la grasa subcutánea fuera de la región submentoniana no se ha establecido y no se recomienda.

Contraindicaciones:

Belkya™ está contraindicado en la presencia de infección en los lugares de inyección. Hipersensibilidad a cualquiera de los componentes de la formulación.

Precauciones y Advertencias:

Lesión del nervio marginal mandibular:

Durante los ensayos clínicos se han informado casos de lesión del nervio marginal mandibular, que se manifiesta con una sonrisa asimétrica o debilidad de los músculos faciales (paresia). Para evitar la posibilidad de lesión del nervio, no se debe inyectar Belkya™ en el nervio o muy próximo a la rama marginal mandibular del nervio facial. Todas las lesiones del nervio marginal mandibular informadas en los ensayos se resolvieron de forma espontánea (osciló entre 1-298 días, mediana de 44 días).

Disfagia:

La dificultad para tragar (disfagia) se presentó en los ensayos clínicos en el contexto de reacciones en el lugar de administración, por ejemplo, dolor, inflamación e induración del área submentoniana. Los casos de disfagia se resolvieron de forma espontánea (osciló entre 1-81 días, mediana de 3 días).

Los sujetos con disfagia en la actualidad o con antecedente de la misma se excluyeron de los ensayos clínicos. Evite el uso de Belkya™ en estos pacientes puesto que se puede exacerbar la disfagia activa o preexistente.

Hematoma/equimosis en el lugar de la inyección:

En los ensayos clínicos, el 72 % de los sujetos tratados con Belkya™ experimentaron hematoma/equimosis en el lugar de la inyección.

Belkya™ se debe usar con precaución en pacientes con trastornos hemorrágicos o que reciban en la actualidad tratamiento antiplaquetario o anticoagulante puesto que se puede presentar hemorragia excesiva o equimosis en el área de tratamiento.

Riesgo de las inyecciones en la proximidad de estructuras anatómicas vulnerables:

Para evitar el posible daño en el tejido, Belkya™ no se debe inyectar dentro o muy próximo (1-1,5 cm) a las glándulas salivales, ganglios linfáticos y músculos.

Recomiende a los pacientes informar a sus profesionales de la salud si desarrollan signos de paresia del nervio marginal mandibular (por ejemplo, sonrisa asimétrica, debilidad de los músculos faciales), dificultad para tragar o si algún síntoma preexistente empeora.

Sobredosis:

La inyección de dosis/volúmenes excesivos de Belkya™ puede incrementar el riesgo de reacciones adversas.

Almacenar a temperatura no mayor a 30 °C.

Belkya™ posee un holograma único en la etiqueta del vial. Si usted no ve un holograma, no utilice el producto.

Cada vial es para uso único en un solo paciente. No lo diluya. Deseche cualquier parte no utilizada.

Reacciones Adversas:

Experiencia de los ensayos clínicos:

Debido a que los ensayos clínicos se llevan a cabo bajo condiciones muy diversas, las tasas de reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos de un medicamento no se pueden comparar directamente con las tasas en los ensayos clínicos de otro medicamento y pueden no reflejar las tasas que se observan en la práctica.

En los ensayos clínicos controlados con placebo, con doble enmascaramiento, se trataron 513 sujetos con Belkya™ y 506 sujetos se trataron con placebo. La población tenía entre 19 y 65 años de edad, 85% eran mujeres, 87% eran caucásicas, 8% afroamericanos. Al inicio la población tenía un IMC medio de 29 kg/m², convexidad submentoniana moderada a grave (clasificada como 2 o 3 en

una escala de 0 a 4) y no presentaba laxitud dérmica excesiva. Los sujetos recibieron hasta 6 tratamientos con al menos 1 mes de separación y se siguieron hasta por 6 meses después de recibir el último tratamiento.

Las reacciones adversas informadas con mayor frecuencia se enumeran a continuación (Tabla 1).

Tabla 1. Reacciones Adversas en los ensayos agrupados 1 y 2^a

Reacciones adversas	Belkya™ (N=513) n (%)	Placebo (N=506) n (%)
Reacciones en el lugar de la inyección	492 (96 %)	411 (81 %)
edema/inflamación	448 (87 %)	218 (43 %)
hematoma/equimosis	368 (72 %)	353 (70 %)
dolor	356 (70 %)	160 (32 %)
adormecimiento	341 (66 %)	29 (6 %)
eritema	136 (27 %)	91 (18 %)
induración	120 (23 %)	13 (3 %)
parestesia	70 (14 %)	20 (4 %)
nódulo	68 (13 %)	14 (3 %)
prurito	64 (12 %)	30 (6 %)
tensión de la piel	24 (5 %)	6 (1 %)
calor en el lugar	22 (4 %)	8 (2 %)
lesión del nervio ^b	20 (4 %)	1 (< 1 %)
Cefalea	41 (8 %)	20 (4 %)
Dolor orofaríngeo	15 (3 %)	7 (1 %)
Hipertensión	13 (3 %)	7 (1 %)
Náuseas	12 (2 %)	3 (1 %)
Disfagia	10 (2 %)	1 (<1 %)

^a Reacciones adversas que se presentaron en ≥ 2 % de sujetos tratados con Belkya™ y con incidencia mayor que el placebo

^b Paresia del nervio marginal mandibular

Otras reacciones adversas asociadas al uso de Belkya™ incluyen: hemorragia en el lugar de la inyección, decoloración en el lugar de la inyección, presíncope/síncope, linfadenopatía, urticaria en el lugar de la inyección y dolor cervical.

Las reacciones adversas que duraron más de 30 días y se presentaron en más del 10 % de los sujetos fueron adormecimiento en el lugar de la inyección (42 %).

edema/inflamación en el lugar de la inyección (20 %), dolor en lugar de la inyección (16 %) e induración en el lugar de la inyección (13 %).

Interacciones:

Ninguna conocida.

Los resultados provenientes de los estudios in vitro indican que el ácido desoxicólico no inhibe o induce las enzimas del citocromo humano P450 (CYP) a concentraciones clínicamente relevantes. El ácido desoxicólico no inhibe los siguientes transportadores: P-gp, BCRP, MRP4, MRP2, OATP1B1, OATP2B1, OATP1B3, OCT1, OCT2, OAT1, OAT3, NTCP ni ASBT.

Dosificación y Grupo Etario:

Dosis:

Belkya™ se inyecta dentro el tejido graso subcutáneo en el área submentoniana mediante el uso de una dosis ajustada al área de 2 mg/cm².

- Un tratamiento individual consta de un máximo de hasta 50 inyecciones de 0,2 mL cada una (hasta un total de 10 mL), separadas por una distancia de 1 cm.
- Se pueden administrar hasta 6 tratamientos individuales a intervalos no menores a un mes de separación.

La administración debe ser realizada en Adultos.

Uso en poblaciones específicas:

Embarazo:

No existen estudios adecuados y bien controlados de Belkya™ en mujeres embarazadas para informar el riesgo asociado al medicamento. El riesgo subyacente de anomalías congénitas importantes y aborto para la población indicada es desconocido. Sin embargo, el riesgo subyacente de anomalías congénitas importantes en la población general de los EEUU es de 2-4 % y de aborto es de 15-20 % de los embarazos clínicamente reconocidos. En estudios sobre reproducción en animales, no se observaron daños en el feto con la administración subcutánea de ácido Desoxicólico a ratas durante la organogénesis a dosis de hasta 5 veces la dosis máxima recomendada en humanos (MRHD, por sus siglas en inglés) de 100 mg

Datos provenientes de estudios en animales:

Se han llevado a cabo estudios del desarrollo embrionario fetal en ratas y conejos mediante el uso de dosis subcutáneas de ácido desoxicólico administrado durante el periodo de organogénesis. A efectos de comparar las dosis en animales con las dosis en humanos, la MRHD es 1,7 mg/kg (100 mg/60 kg). No se observó evidencia de daño fetal en ratas a las dosis más elevadas evaluadas (50 mg/kg), que es 5 veces mayor que la MRHD de Belkya™ basada en una comparación de mg/m². Sin embargo, se evidenció la pérdida del lóbulo pulmonar medio en conejos a todas las dosis evaluadas, incluso con la dosis más baja (10 mg/kg) que es 2 veces mayor que la MRHD de Belkya™ basada en una comparación de mg/m². Estos efectos pueden estar relacionados con la toxicidad materna, que también se observó en todas las dosis evaluadas.

Lactancia:

No existe información disponible sobre la presencia de ácido desoxicólico sintético en la leche humana, de los efectos del medicamento sobre el infante lactante o de los efectos del medicamento sobre la producción de leche. Los beneficios sobre el desarrollo y la salud de la lactancia materna deben considerarse junto con la necesidad clínica para la madre de Belkya™ y cualquier posible efecto adverso sobre el lactante por Belkya™ o por la afección materna subyacente.

Uso en población pediátrica:

La seguridad y efectividad en pacientes menores de 18 años no se ha establecido y Belkya™ no fue diseñada para usarse en niños o adolescentes.

Uso en población geriátrica:

Los ensayos clínicos de Belkya™ no incluyeron el número suficiente de sujetos de 65 años o más de edad para determinar si ellos responden de forma diferente que los sujetos más jóvenes. Otras experiencias clínicas informadas no han identificado diferencias en las respuestas entre los pacientes ancianos y los más jóvenes. En general, la selección de dosis para los pacientes ancianos debe ser cuidadosa, que usualmente inicia en el extremo inferior del rango de dosis, como consecuencia de la mayor frecuencia de trastornos en la función hepática, renal o cardíaca, enfermedades concomitantes u el uso de otros tratamientos farmacológicos.

Vía de Administración: Subcutánea

Condición de Venta: Venta con fórmula médica

El interesado presenta ante la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la comisión revisora recurso de reposición frente a la Resolución No. 2017015362 del 21 de abril de 2017 bajo las siguientes consideraciones:

- Afectación al debido proceso y derecho de defensa por parte del INVIMA, al no requerir a Allegan de Colombia S.A. más información farmacológica por parte de la Sala Especializada de medicamentos y productos biológicos de la comisión revisora
- Falta de motivación dentro de las decisiones tomadas en las actas de la Sala Especializada de medicamentos y productos biológicos y la dirección de medicamentos.
- Desconocimiento de la normatividad sanitaria frente al procedimiento de la evaluación farmacológica
- Indebida coordinación de la Sala Especializada de Medicamentos y la Sala Especializada de Dispositivos Médicos
- Solicitud de certificado requiere/no requiere

Con base en lo anterior, el interesado solicita que se revoque dicha resolución, la cual da cumplimiento a la normatividad sanitaria vigente y conforme a la argumentación presentada en este recurso, estableciendo el producto Belkyra® como medicamento.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos considera que teniendo en cuenta las características del producto en cuanto a forma de administración y debido a que tiene un efecto biológico en la disminución de la grasa submentoniana, el mismo es considerado un medicamento, recomienda aprobar el producto de la referencia únicamente con la siguiente información:

Composición: Cada mL contiene ácido desoxicólico 10 mg

Forma farmacéutica: Solución estéril inyectable

Indicaciones:

Exceso de la grasa submentoniana:

Las inyecciones de ácido desoxicólico se indican para mejorar la apariencia de la convexidad o exceso moderado a grave asociado con la grasa submentoniana en adultos, por tanto no está relacionado con la

recuperación o mantenimiento de la capacidad funcional o vital de las personas

Limitación del uso:

La seguridad y uso efectivo de Belkya™ para el tratamiento de la grasa subcutánea fuera de la región submentoniana no se ha establecido y no se recomienda

Contraindicaciones:

Belkya™ está contraindicado en la presencia de infección en los lugares de inyección. Hipersensibilidad a cualquiera de los componentes de la formulación.

Precauciones y Advertencias:

Lesión del nervio marginal mandibular:

Durante los ensayos clínicos se han informado casos de lesión del nervio marginal mandibular, que se manifiesta con una sonrisa asimétrica o debilidad de los músculos faciales (paresia). Para evitar la posibilidad de lesión del nervio, no se debe inyectar Belkya™ en el nervio o muy próximo a la rama marginal mandibular del nervio facial. Todas las lesiones del nervio marginal mandibular informadas en los ensayos se resolvieron de forma espontánea (osciló entre 1-298 días, mediana de 44 días).

Disfagia:

La dificultad para tragar (disfagia) se presentó en los ensayos clínicos en el contexto de reacciones en el lugar de administración, por ejemplo, dolor, inflamación e induración del área submentoniana. Los casos de disfagia se resolvieron de forma espontánea (osciló entre 1-81 días, mediana de 3 días). Los sujetos con disfagia en la actualidad o con antecedente de la misma se excluyeron de los ensayos clínicos. Evite el uso de Belkya™ en estos pacientes puesto que se puede exacerbar la disfagia activa o preexistente.

Hematoma/equimosis en el lugar de la inyección:

En los ensayos clínicos, el 72 % de los sujetos tratados con Belkya™ experimentaron hematoma/equimosis en el lugar de la inyección.

Belkya™ se debe usar con precaución en pacientes con trastornos hemorrágicos o que reciban en la actualidad tratamiento antiplaquetario o anticoagulante puesto que se puede presentar hemorragia excesiva o equimosis en el área de tratamiento.

Riesgo de las inyecciones en la proximidad de estructuras anatómicas vulnerables:

Para evitar el posible daño en el tejido, Belkya™ no se debe inyectar dentro o muy próximo (1-1,5 cm) a las glándulas salivales, ganglios linfáticos y músculos.

**Recomiende a los pacientes informar a sus profesionales de la salud si desarrollan signos de paresia del nervio marginal mandibular (por ejemplo, sonrisa asimétrica, debilidad de los músculos faciales), dificultad para tragar o si algún síntoma preexistente empeora.
Sobredosis:**

La inyección de dosis/volúmenes excesivos de Belkya™ puede incrementar el riesgo de reacciones adversas.

Almacenar a temperatura no mayor a 30 °C.

Belkya™ posee un holograma único en la etiqueta del vial. Si usted no ve un holograma, no utilice el producto.

Cada vial es para uso único en un solo paciente. No lo diluya. Deseche cualquier parte no utilizada.

Reacciones Adversas:

Experiencia de los ensayos clínicos:

Debido a que los ensayos clínicos se llevan a cabo bajo condiciones muy diversas, las tasas de reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos de un medicamento no se pueden comparar directamente con las tasas en los ensayos clínicos de otro medicamento y pueden no reflejar las tasas que se observan en la práctica.

En los ensayos clínicos controlados con placebo, con doble enmascaramiento, se trataron 513 sujetos con Belkya™ y 506 sujetos se trataron con placebo. La población tenía entre 19 y 65 años de edad, 85% eran mujeres, 87% eran caucásicas, 8% afroamericanos. Al inicio la población tenía un IMC medio de 29 kg/m² convexidad submentoniana.

moderada a grave (clasificada como 2 o 3 en una escala de 0 a 4) y no presentaba laxitud dérmica excesiva. Los sujetos recibieron hasta 6 tratamientos con al menos 1 mes de separación y se siguieron hasta por 6 meses después de recibir el último tratamiento.

Las reacciones adversas informadas con mayor frecuencia se enumeran a continuación (Tabla 1).

Tabla 1. Reacciones Adversas en los ensayos agrupados 1 y 2^a

Reacciones adversas	Belkya™ (N=513) n (%)	Placebo (N=506) n (%)
Reacciones en el lugar de la inyección	492 (96 %)	411 (81 %)
edema/inflamación	448 (87 %)	218 (43 %)
hematoma/equimosis	368 (72 %)	353 (70 %)
dolor	356 (70 %)	160 (32 %)
adormecimiento	341 (66 %)	29 (6 %)
eritema	136 (27 %)	91 (18 %)
induración	120 (23 %)	13 (3 %)
parestesia	70 (14 %)	20 (4 %)
nódulo	68 (13 %)	14 (3 %)
prurito	64 (12 %)	30 (6 %)
tensión de la piel	24 (5 %)	6 (1 %)
calor en el lugar	22 (4 %)	8 (2 %)
lesión del nervio ^b	20 (4 %)	1 (< 1 %)
Cefalea	41 (8 %)	20 (4 %)
Dolor orofaríngeo	15 (3 %)	7 (1 %)
Hipertensión	13 (3 %)	7 (1 %)
Náuseas	12 (2 %)	3 (1 %)
Disfagia	10 (2 %)	1 (<1 %)

^a Reacciones adversas que se presentaron en ≥ 2 % de sujetos tratados con Belkya™ y con incidencia mayor que el placebo

^b Paresia del nervio marginal mandibular

Otras reacciones adversas asociadas al uso de Belkya™ incluyen: hemorragia en el lugar de la inyección, decoloración en el lugar de la inyección, presíncope/síncope, linfadenopatía, urticaria en el lugar de la inyección y dolor cervical.

Las reacciones adversas que duraron más de 30 días y se presentaron en más del 10 % de los sujetos fueron adormecimiento en el lugar de la

inyección (42 %), edema/inflamación en el lugar de la inyección (20 %), dolor en lugar de la inyección (16 %) e induración en el lugar de la inyección (13 %).

Interacciones:

No se han realizado estudios clínicos de interacción farmacológica con Belkya™

Los resultados provenientes de los estudios in vitro indican que el ácido desoxicólico no inhibe o induce las enzimas del citocromo humano P450 (CYP) a concentraciones clínicamente relevantes. El ácido desoxicólico no inhibe los siguientes transportadores: P-gp, BCRP, MRP4, MRP2, OATP1B1, OATP2B1, OATP1B3, OCT1, OCT2, OAT1, OAT3, NTCP ni ASBT.

Dosificación y Grupo Etario:

Dosis:

Belkya™ se inyecta dentro el tejido graso subcutáneo en el área submentoniana mediante el uso de una dosis ajustada al área de 2 mg/cm².

- Un tratamiento individual consta de un máximo de hasta 50 inyecciones de 0,2 mL cada una (hasta un total de 10 mL), separadas por una distancia de 1 cm.
- Se pueden administrar hasta 6 tratamientos individuales a intervalos no menores a un mes de separación.

La administración debe ser realizada en Adultos.

Uso en poblaciones específicas:

Embarazo:

No existen estudios adecuados y bien controlados de Belkya™ en mujeres embarazadas para informar el riesgo asociado al medicamento. El riesgo subyacente de anomalías congénitas importantes y aborto para la población indicada es desconocido. Sin embargo, el riesgo subyacente de anomalías congénitas importantes en la población general de los EEUU es de 2-4 % y de aborto es de 15-20 % de los embarazos clínicamente reconocidos. En estudios sobre reproducción en animales, no se observaron daños en el feto con la administración subcutánea de ácido Desoxicólico a ratas durante la organogénesis a dosis de hasta 5 veces la dosis máxima recomendada en humanos (MRHD, por sus siglas en inglés) de 100 mg

Datos provenientes de estudios en animales:

Se han llevado a cabo estudios del desarrollo embrionario en ratas y conejos mediante el uso de dosis subcutáneas de ácido desoxicólico administrado durante el periodo de organogénesis. A efectos de comparar las dosis en animales con las dosis en humanos, la MRHD es 1,7 mg/kg (100 mg/60 kg). No se observó evidencia de daño fetal en ratas a las dosis más elevadas evaluadas (50 mg/kg), que es 5 veces mayor que la MRHD de Belkya™ basada en una comparación de mg/m². Sin embargo, se evidenció la pérdida del lóbulo pulmonar medio en conejos a todas las dosis evaluadas, incluso con la dosis más baja (10 mg/kg) que es 2 veces mayor que la MRHD de Belkya™ basada en una comparación de mg/m². Estos efectos pueden estar relacionados con la toxicidad materna, que también se observó en todas las dosis evaluadas.

Lactancia:

No existe información disponible sobre la presencia de ácido desoxicólico sintético en la leche humana, de los efectos del medicamento sobre el infante lactante o de los efectos del medicamento sobre la producción de leche. Los beneficios sobre el desarrollo y la salud de la lactancia materna deben considerarse junto con la necesidad clínica para la madre de Belkya™ y cualquier posible efecto adverso sobre el lactante por Belkya™ o por la afección materna subyacente.

Uso en población pediátrica:

La seguridad y efectividad en pacientes menores de 18 años no se ha establecido y Belkya™ no fue diseñada para usarse en niños o adolescentes.

Uso en población geriátrica:

Los ensayos clínicos de Belkya™ no incluyeron el número suficiente de sujetos de 65 años o más de edad para determinar si ellos responden de forma diferente que los sujetos más jóvenes. Otras experiencias clínicas informadas no han identificado diferencias en las respuestas entre los pacientes ancianos y los más jóvenes. En general, la selección de dosis para los pacientes ancianos debe ser cuidadosa, que usualmente inicia en el extremo inferior del rango de dosis, como consecuencia de la mayor frecuencia de trastornos en la función hepática, renal o cardíaca, enfermedades concomitantes u el uso de otros tratamientos farmacológicos.

Vía de Administración: Subcutánea

Condición de Venta: Venta con fórmula médica

Norma farmacológica: 13.1.16.0.N10

Adicionalmente, la Sala considera que el interesado debe ajustar el inserto al presente concepto.

Así mismo, la Sala considera que junto con la solicitud del Registro Sanitario el interesado debe presentar el plan de gestión de riesgos a la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos – Grupo Programas Especiales – Farmacovigilancia.

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

3.1.1.5. CHOLBAM®

Expediente : 20117741
Radicado : 2016150139 / 2017071841
Fecha : 23/05/2017
Interesado : Vexpro Consultores LTDA
Fabricante : Patheon France

Composición:
Cada cápsula contiene 50mg de
Cada cápsula contiene 250mg de ácido cólico

Forma Farmacéutica: Cápsula

Indicaciones: Tratamiento de los errores congénitos del colesterol y síntesis de ácidos biliares y el metabolismo.

Contraindicaciones: No informa

Precauciones y Advertencias: Vigilar la función hepática y suspender Cholbam® en pacientes que desarrollen empeoramiento de la función hepática durante el tratamiento. Las elevaciones concurrentes de glutamiltransferasa gamma en suero (GGT), alanina aminotransferasa (ALT) pueden indicar una sobredosis de Cholbam®

Se suspenderá el tratamiento con Cholbam® en cualquier momento si existen indicios clínicos o de laboratorio de empeoramiento de la función hepática o colestasis.

Reacciones adversas: Las reacciones adversas más comunes son diarrea, esofagitis por reflujo, malestar general, náuseas, dolor abdominal, pólipo intestinal, infección del tracto urinario, y la neuropatía periférica.

Interacciones: Las interacciones medicamentosas con Cholbam® se refieren principalmente a agentes capaces de interrumpir la circulación enterohepática de los ácidos biliares.

Los inhibidores de transportadores de ácidos biliares

Debe evitarse el uso concomitante de inhibidores de la bomba de salida de sales biliares (BSEP) como la ciclosporina. Medicaciones concomitantes que inhiben transportadores de ácidos biliares de la membrana canalicular como el BSEP pueden exacerbar la acumulación de sales biliares conjugados en el hígado y dar lugar a síntomas clínicos. Si se considera necesario el uso concomitante, se recomienda la monitorización de las transaminasas séricas y bilirrubina.

Ácidos biliares resinas de fijación

Las resinas vinculadas a ácidos biliares como colestiramina, colestipol, colesevelam pueden adsorber y reducir la absorción de ácidos biliares y puede reducir la eficacia de Cholbam®. Tome Cholbam® al menos 1 hora antes o 4 a 6 horas (o en un intervalo tan grande como sea posible) después de un ácido biliar.

Antiácidos basados en Aluminio

Los antiácidos a base de aluminio han demostrado adsorber los ácidos biliares in vitro y pueden reducir la biodisponibilidad de Cholbam®. Tome Cholbam® al menos 1 hora antes o 4 a 6 horas (o en tan grande de un intervalo como sea posible) después de un antiácido a base de aluminio.

Vía de administración: Oral

Dosificación y Grupo Etario: La dosis de ácido cólico se administra a pacientes con defectos genéticos en la síntesis de ácidos biliares.

La dosis recomendada de Cholbam® es de 10 a 15 mg kg / administrados por vía oral una vez al día o dividida en dos dosis, en pacientes pediátricos y en adultos

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. 2017003542 emitido con base en el concepto del Acta No. 03 de 2017 numeral 3.1.1.1., con el fin de continuar con la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la

referencia: Medicamentos y Alimentos - Invima

- Evaluación farmacológica.
- Protección de datos de la Información no divulgada según decreto 2085 de 2002.
- Inserto Allegado mediante radicado No. 2016150139

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada sobre el producto Acido colico (ácido primario de bilis y un producto final del colesterol en los seres humanos) y dado que el interesado no presenta respuesta satisfactoria al requerimiento emitido en el Acta No. 03 de 2017, numeral 3.1.1.1., Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos recomienda negar la evaluación farmacológica del producto de la referencia, ya que no se presenta el resultado final del estudio clínico CAC-002-001 y la información de la epidemiología de los trastornos que implica la indicación de este producto es incompleta e insuficiente

3.1.1.6. KISQALI® 200mg COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

Expediente : 20115059
Radicado : 2016131008 / 2017065845
Fecha : 11/05/2017
Interesado : Novartis de Colombia S.A.
Fabricante : Novartis SingaporePharmaceutical Manufacturing Pte. Ltd.

Composición: Cada comprimido recubierto contiene succinato de ribociclib, en cantidad equivalente a 200 mg de ribociclib.

Forma Farmacéutica: Comprimidos Recubiertos

Indicaciones:

Kisqali® (un inhibidor de cinasas dependientes de ciclinas, CDKi), en combinación con Letrozol, está indicado para el tratamiento de mujeres postmenopáusicas aquejadas de cáncer de mama avanzado o metastásico con positividad de receptores hormonales (RH) y negatividad de receptores 2 del factor de crecimiento epidérmico humano (HER2), como terapia endocrina inicial.

Contraindicaciones:

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

Precauciones y Advertencias:

Neutropenia:

La neutropenia fue la reacción adversa notificada con mayor frecuencia (74,3%) y se registraron descensos de las cifras de neutrófilos de grado 3 o 4 (según los datos de laboratorio) en el 59,6% de las pacientes que recibieron Kisqali® + Letrozol en el estudio clínico de fase III.

Entre las pacientes que presentaron una neutropenia de grado 2, 3 o 4, la mediana del tiempo transcurrido hasta la aparición de la neutropenia fue de 16 días. La mediana del tiempo transcurrido hasta la resolución de la neutropenia de grado ≥ 3 (es decir, hasta la normalización o una neutropenia de grado < 3) fue de 15 días en el grupo que recibió Kisqali + Letrozol. La severidad de la neutropenia depende de la concentración. Se observó neutropenia febril en el 1,5% de las pacientes expuestas a Kisqali en el ensayo clínico de fase III. El médico debe pedir a sus pacientes que notifiquen sin demora todo episodio febril.

Antes de iniciar el tratamiento con Kisqali debe realizarse un hemograma completo. Se repetirá cada 2 semanas durante los 2 primeros ciclos, al comienzo de cada uno de los 4 ciclos siguientes, y en lo sucesivo cuando exista indicación clínica.

La severidad de la neutropenia determinará si hay que interrumpir la administración, reducir la dosis o retirar el tratamiento con Kisqali, según se describe en la Tabla 2 Reacciones adversas hematológicas: modificaciones posológicas y tratamiento.

En las pacientes que presenten neutropenia de grado 1 o 2 no es preciso ajustar la dosis de Kisqali. En las pacientes que presenten neutropenia de grado 3 afebril se interrumpirá la administración de Kisqali hasta que el grado sea igual o inferior a 2 y luego se reanudará en el mismo nivel de dosis. Si reaparece una neutropenia de grado 3 afebril, se interrumpirá la administración de Kisqali hasta que el grado sea igual o inferior a 2 y luego se reanudará en el nivel de dosis inmediatamente inferior.

En las pacientes que presenten neutropenia febril de grado 3 (recuento absoluto de neutrófilos —RAN— entre 500 y $< 1000/\text{mm}^3$ con un único episodio de fiebre $> 38,3^\circ\text{C}$ (o) fiebre superior a 38°C durante más de una hora y/o una infección concurrente) y en las que presenten neutropenia de grado 4 se interrumpirá la administración de Kisqali hasta que el grado sea igual o inferior a 2 y luego se reanudará en el nivel de dosis inmediatamente inferior.

Toxicidad hepatobiliar:

En el ensayo clínico de fase III se observaron elevaciones de las transaminasas. Se notificaron elevaciones de grado 3 o 4 de la ALT (Kisqali + Letrozol: 10,2%; placebo + Letrozol: 1,2%) y de la AST (Kisqali + Letrozol: 6,9%; placebo + Letrozol: 1,5%).

En el ensayo clínico de fase III y el estudio de fase Ib. con la biterapia de Kisqali + Letrozol, el 83,8% (31/37) de los episodios de elevación de la ALT o la AST de grado 3 o 4 se produjeron durante los 6 primeros meses de tratamiento. La mayoría de estas elevaciones de la ALT y la AST no se acompañaban de un aumento de la bilirrubina. Entre las pacientes con elevaciones de la ALT o la AST de grado 3 o 4, la mediana del tiempo transcurrido hasta el comienzo de la reacción adversa fue de 57 días en el grupo tratado con Kisqali + Letrozol. La mediana del tiempo transcurrido hasta la resolución (es decir, hasta la normalización o una neutropenia de grado ≤ 2) fue de 24 días en el grupo tratado con Kisqali + Letrozol.

En 4 pacientes (1,2%) se registraron elevaciones de la AST o la ALT mayores que el triple del límite superior de la normalidad acompañadas de un aumento de la bilirrubina total superior a dos veces el límite superior de la normalidad, con concentraciones normales de fosfatasa alcalina y ausencia de colestasis, y en todas ellas las cifras se normalizaron en un máximo de 154 días desde la retirada del tratamiento con Kisqali.

Deben realizarse PFH antes de iniciar el tratamiento con Kisqali, cada 2 semanas durante los 2 primeros ciclos, al comienzo de cada uno de los 4 ciclos siguientes, y en lo sucesivo cuando exista indicación clínica.

El grado de elevación de las transaminasas determinará si hay que interrumpir la administración, reducir la dosis o retirar el tratamiento con Kisqali, según se describe en la Tabla 3 Reacciones adversas hepatobiliares: modificaciones posológicas y tratamiento. No se han establecido recomendaciones para las pacientes que presenten elevaciones de la AST o la ALT de grado ≥ 3 al inicio.

Prolongación del intervalo QT:

En el ensayo clínico de fase III, el examen de los registros electrocardiográficos (promedio de los ECG por triplicado) reveló que una paciente (0,3%) presentó un intervalo QTcF posterior al inicio >500 ms y en nueve pacientes (2,7%) el intervalo QTcF se prolongó >60 ms respecto al inicial. No se notificaron casos de taquicardia helicoidal (torsade de pointes).

Antes de iniciar el tratamiento debe llevarse a cabo una evaluación electrocardiográfica. Solo se empezará a administrar Kisqali si la paciente tiene un intervalo QTcF inferior a 450 ms. Se repetirá el ECG en torno al día 14 del primer

ciclo, al comienzo del segundo ciclo, y en lo sucesivo cuando exista indicación clínica.

Se vigilarán adecuadamente las concentraciones séricas de electrolitos (como el potasio, el calcio, el fósforo y el magnesio) antes de iniciar el tratamiento, al comienzo de los seis primeros ciclos, y en lo sucesivo cuando exista indicación clínica. Si hay anomalías, deberán corregirse antes de empezar a administrar Kisqali.

No deben recibir Kisqali las pacientes que ya presenten una prolongación del intervalo QTc o estén muy expuestas a presentarla, como las pacientes aquejadas de:

- Síndrome del QT largo
- Una cardiopatía no controlada o importante, como infarto de miocardio reciente, insuficiencia cardíaca congestiva, angina de pecho inestable o bradiarritmia;
- Anomalías electrolíticas.

Debe evitarse la administración de Kisqali con medicamentos que pueden prolongar el intervalo QTc o con inhibidores potentes de la CYP3A, pues ello puede conducir a una prolongación clínicamente trascendente del intervalo QTcF

La prolongación del intervalo QT observada durante el tratamiento con Kisqali será la que determine si hay que interrumpir la administración, reducir la dosis o retirar el tratamiento con Kisqali, según se describe en la Tabla 4-4 Prolongación del intervalo QT: modificaciones posológicas y tratamiento.

Toxicidad para la función reproductora:

Según lo observado en los estudios en animales y el mecanismo de acción del fármaco, Kisqali puede causar daños al feto si se administra durante el embarazo. Es preciso aconsejar a las mujeres con capacidad de procrear que utilicen un método anticonceptivo eficaz durante el tratamiento con Kisqali y hasta por lo menos 21 días después de la última dosis.

Resumen del perfil toxicológico:

La evaluación general de la seguridad de Kisqali se basa en los datos de 898 pacientes, de las cuales 568 recibieron Kisqali en la dosis recomendada de 600 mg y según la pauta posológica propuesta (días 1 a 21 de un ciclo de 28 días); en esta cifra se incluyen 381 pacientes que además de Kisqali recibieron una dosis diaria de 2,5 mg de Letrozol.

Los datos de seguridad que figuran a continuación proceden de un ensayo clínico de fase III llevado a cabo en 668 mujeres postmenopáusicas que fueron asignadas

aleatoriamente, en proporción 1:1, al grupo de Kisqali + Letrozol o de placebo + Letrozol.

La duración mediana de la exposición a Kisqali + Letrozol fue de 13 meses, y el 58,1% de las pacientes estuvieron expuestas al menos 12 meses.

La proporción de pacientes en las que hubo que reducir la dosis debido a eventos adversos, con independencia de la relación causal, fue del 44,6% entre las tratadas con Kisqali + Letrozol y del 3,0% entre las que recibieron placebo + Letrozol.

Se notificaron retiradas permanentes del tratamiento debido a eventos adversos en el 7,5% de las pacientes tratadas con Kisqali + Letrozol y el 2,1% de las que recibieron placebo + Letrozol. Los eventos adversos notificados con más frecuencia como causa de retirada del tratamiento con Kisqali + Letrozol fueron elevación de la ALT (2,7%), elevación de la AST (2,4%) y vómitos (1,5%).

Fallecieron durante el tratamiento, con independencia de la relación causal, tres (0,9%) de las pacientes tratadas con Kisqali + Letrozol y una (0,3%) de las pacientes que recibieron placebo + Letrozol. En el grupo tratado con Kisqali + Letrozol, cada fallecimiento se debió a una causa distinta, a saber: indicación del estudio, muerte (causa desconocida) y muerte súbita (en una paciente con hipopotasemia de grado 3 y prolongación del intervalo QT de grado 2). En el grupo que recibió placebo + Letrozol se produjo una muerte debida a la indicación del estudio.

Las reacciones adversas (RA) más frecuentes (notificadas con una frecuencia $\geq 20\%$ y más frecuentes entre las pacientes tratadas con Kisqali + Letrozol que entre las que recibieron placebo + Letrozol) fueron neutropenia, leucopenia, cefalea, dolor de espalda, náuseas, fatiga, diarrea, vómitos, estreñimiento, alopecia y erupción.

Las RA de grado 3 o 4 más frecuentes (notificadas con una frecuencia $\geq 2\%$ y más frecuentes entre las pacientes tratadas con Kisqali + Letrozol que entre las que recibieron placebo + Letrozol) fueron neutropenia, leucopenia, pruebas de función hepática anormales, Linfopenia, hipofosfatemia, vómitos, náuseas, fatiga y dolor de espalda.

Reacciones Adversas:

Resumen del perfil toxicológico:

La evaluación general de la seguridad de Kisqali se basa en los datos de 898 pacientes, de las cuales 568 recibieron Kisqali en la dosis recomendada de 600 mg y según la pauta posológica propuesta (días 1 a 21 de un ciclo de 28 días); en

esta cifra se incluyen 381 pacientes que además de Kisqali recibieron una dosis diaria de 2,5 mg de Letrozol.

Los datos de seguridad que figuran a continuación proceden de un ensayo clínico de fase III llevado a cabo en 668 mujeres postmenopáusicas que fueron asignadas aleatoriamente, en proporción 1:1, al grupo de Kisqali + Letrozol o de placebo + Letrozol.

La duración mediana de la exposición a Kisqali + Letrozol fue de 13 meses, y el 58,1% de las pacientes estuvieron expuestas al menos 12 meses.

La proporción de pacientes en las que hubo que reducir la dosis debido a eventos adversos, con independencia de la relación causal, fue del 44,6% entre las tratadas con Kisqali + Letrozol y del 3,0% entre las que recibieron placebo + Letrozol. Se notificaron retiradas permanentes del tratamiento debido a eventos adversos en el 7,5% de las pacientes tratadas con Kisqali + Letrozol y el 2,1% de las que recibieron placebo + Letrozol. Los eventos adversos notificados con más frecuencia como causa de retirada del tratamiento con Kisqali + Letrozol fueron elevación de la ALT (2,7%), elevación de la AST (2,4%) y vómitos (1,5%).

Fallecieron durante el tratamiento, con independencia de la relación causal, tres (0,9%) de las pacientes tratadas con Kisqali + Letrozol y una (0,3%) de las pacientes que recibieron placebo + Letrozol. En el grupo tratado con Kisqali + Letrozol, cada fallecimiento se debió a una causa distinta, a saber: indicación del estudio, muerte (causa desconocida) y muerte súbita (en una paciente con hipopotasemia de grado 3 y prolongación del intervalo QT de grado 2). En el grupo que recibió placebo + Letrozol se produjo una muerte debida a la indicación del estudio.

Las reacciones adversas (RA) más frecuentes (notificadas con una frecuencia $\geq 20\%$ y más frecuentes entre las pacientes tratadas con Kisqali + Letrozol que entre las que recibieron placebo + Letrozol) fueron neutropenia, leucopenia, cefalea, dolor de espalda, náuseas, fatiga, diarrea, vómitos, estreñimiento, alopecia y erupción.

Las RA de grado 3 o 4 más frecuentes (notificadas con una frecuencia $\geq 2\%$ y más frecuentes entre las pacientes tratadas con Kisqali + Letrozol que entre las que recibieron placebo + Letrozol) fueron neutropenia, leucopenia, pruebas de función hepática anormales, Linfopenia, hipofosfatemia, vómitos, náuseas, fatiga y dolor de espalda.

El ribociclib se metaboliza principalmente a través de la CYP3A y es un inhibidor cronodependiente de la CYP3A in vivo. Por consiguiente, los medicamentos que

afectan la actividad de la isoforma CYP3A pueden alterar la farmacocinética del ribociclib.

Medicamentos que pueden aumentar la concentración plasmática de ribociclib:

La coadministración de Ritonavir, un inhibidor potente de la CYP3A4, aumentó la exposición al ribociclib en una proporción de 3,21 en sujetos sanos. Debe evitarse el uso simultáneo de inhibidores potentes de la CYP3A tales como claritromicina, indinavir, itraconazol, ketoconazol, lopinavir, Ritonavir, Nefazodona, Nelfinavir, posaconazol, Ritonavir, Saquinavir, telaprevir, telitromicina, verapamilo y voriconazol. Se debe considerar la posibilidad de administrar medicamentos concomitantes alternativos con menor capacidad de inhibición de la CYP3A y es necesario vigilar la aparición de reacciones adversas en las pacientes.

En caso de que no pueda evitarse la administración conjunta de Kisqali con un inhibidor potente de la CYP3A, habrá que reducir la dosis de Kisqali a 200 mg (una vez al día). No obstante, no se dispone de datos clínicos sobre este ajuste de la dosis. Si se retira el tratamiento con el inhibidor potente de la CYP3A, se debe reanudar la administración de Kisqali (una vez que hayan transcurrido al menos 5 vidas medias del inhibidor) a la dosis que se estaba utilizando antes de empezar a administrar el inhibidor. Por motivos de variabilidad interindividual, los ajustes posológicos recomendados podrían no ser óptimos para todas las pacientes, por lo que se recomienda una vigilancia estrecha de las reacciones adversas. En caso de toxicidad relacionada con Kisqali, es necesario modificar la dosis o interrumpir el tratamiento hasta que hayan desaparecido las manifestaciones de toxicidad.

Se debe pedir a las pacientes que no consuman granadas, jugo de granada, pomelos (toronja) ni jugo de pomelo (toronja), pues son inhibidores conocidos de las enzimas CYP3A y pueden aumentar la exposición al ribociclib.

Medicamentos que pueden disminuir la concentración plasmática de ribociclib

La coadministración de rifampicina, un inductor potente de la CYP3A4, disminuyó en un 89% la exposición plasmática al ribociclib en sujetos sanos. Debe evitarse el uso simultáneo de inductores potentes de la CYP3A tales como fenitoína, rifampicina, carbamazepina y la hierba de san Juan (*Hypericum Perforatum*). Se debe considerar la posibilidad de administrar un medicamento concomitante alternativo con capacidad mínima o nula para inducir la CYP3A.

Medicamentos cuya concentración plasmática puede alterarse con ribociclib:

La administración conjunta de midazolam (un sustrato de la CYP3A4) con dosis múltiples de Kisqali (400 mg) aumentó la exposición al midazolam en un 280% (la multiplicó por 3,8) en sujetos sanos, en comparación con la administración de midazolam solo. Simulaciones realizadas con un modelo farmacocinético fisiológico indican que la administración de Kisqali a la dosis clínicamente

pertinente de 600 mg probablemente aumentará el AUC del midazolam en una proporción de 5,2.

Por lo tanto, se recomienda precaución cuando Kisqali se administre con sustratos de la CYP3A de bajo índice terapéutico. Es posible que deba reducirse la dosis de los sustratos sensibles de la CYP3A que tengan un índice terapéutico bajo tales como alfentanilo, ciclosporina, dihidroergotamina, ergotamina, everolimus, fentanilo, pimozida, quinidina, Sirolimus y Tacrolimus, dado que el ribociclib puede aumentar la exposición a estas sustancias.

La administración conjunta de cafeína (un sustrato de la CYP1A2) con dosis múltiples de Kisqali (400 mg) aumentó la exposición a la cafeína en un 20% (1,20 veces) en sujetos sanos, en comparación con la administración de cafeína sola. Con la dosis clínicamente pertinente de 600 mg, simulaciones realizadas con modelos farmacocinéticos fisiológicos predijeron solo un débil efecto inhibitor por parte del ribociclib en los sustratos de la CYP1A2 (aumento del AUC inferior al doble).

Medicamentos que son sustratos de transportadores:

Evaluaciones in vitro indican que, en concentraciones de interés clínico, Kisqali tiene poca capacidad para inhibir la actividad de los transportadores de sustancias gp-P, OAT1/3, OATP1B1/B3 y OCT1, pero puede inhibir la actividad de BCRP, OCT2, MATE1 y del BSEP humano a esas concentraciones.

Interacciones del fármaco con alimentos:

Kisqali puede administrarse con o sin alimentos.

En comparación con el estado de ayuno, la administración oral de una sola dosis de 600 mg de ribociclib en comprimidos recubiertos con una comida rica en grasas y calorías no afecta la velocidad ni el grado de absorción del ribociclib (cociente de medias geométricas [CMG] de la $C_{máx}$: 1,00; IC del 90%: 0,898; 1,11; CMG del $AUC_{0-\infty}$: 1,06; IC del 90%: 1,01-1,12

Medicamentos que elevan el pH gástrico:

El ribociclib es muy soluble a pH 4,5 o inferior y en medios de interés biológico (a pH 5,0 y 6,5). Aunque no se ha evaluado la administración conjunta de Kisqali con medicamentos que pueden elevar el pH gástrico en un ensayo clínico, no se ha observado una alteración de la absorción del ribociclib en el análisis farmacocinético poblacional ni en las simulaciones con modelos farmacocinéticos fisiológicos.

Interacciones previstas:

Antiarrítmicos y otros medicamentos que pueden prolongar el intervalo QT

Debe evitarse la administración simultánea de Kisqali con medicamentos que pueden prolongar el intervalo QT tales como los antiarrítmicos (amiodarona, disopiramida, procainamida, quinidina, sotalol, etcétera), cloroquina, halofantrina, claritromicina, haloperidol, metadona, moxifloxacino, bepridil, pimozida y ondansetrón intravenoso, entre otros.

Dosificación y Grupo Etario:

El tratamiento con Kisqali debe iniciarlo un médico con experiencia en el uso de tratamientos antineoplásicos.

Pauta posológica:

Población destinataria general

La dosis recomendada de Kisqali es de 600 mg (3 comprimidos recubiertos de 200 mg) por vía oral una vez al día durante 21 días consecutivos, seguidos de 7 días sin tratamiento con los que se completa el ciclo de 28 días. Kisqali se puede tomar con o sin alimentos.

Kisqali debe administrarse con 2,5 mg de Letrozol que se tomará una vez al día durante todo el ciclo de 28 días. Consulte la información completa para la prescripción de Letrozol.

Las pacientes deben tomar la dosis de Kisqali y de Letrozol aproximadamente a la misma hora todos los días, preferiblemente por la mañana.

Modificaciones de la dosis:

En caso de producirse reacciones adversas severas o intolerables es posible que haya que interrumpir temporalmente la administración, reducir la dosis o retirar el tratamiento con Kisqali. Si está indicado reducir la dosis, en la Tabla 1 se resumen las directrices relativas a las modificaciones posológicas recomendadas en las pacientes que presenten reacciones adversas.

Tabla 1 Directrices relativas a las modificaciones posológicas recomendadas en las pacientes con reacciones adversas

	Kisqali	
	Dosis	Número de comprimidos
Dosis inicial	600 mg/día	3 comprimidos de 200 mg
Primera reducción de dosis	400 mg/día	2 comprimidos de 200 mg
Segunda reducción de dosis	200 mg/día*	1 comprimido de 200 mg

*Si es preciso reducir la dosis a menos de 200 mg/día, se retirará el tratamiento.

En las Tablas 2, 3, 4 y 5 se resumen las recomendaciones relativas a la interrupción de la administración, la reducción de la dosis o la retirada del tratamiento con Kisqali en el caso de determinadas reacciones adversas. Será el juicio clínico del médico responsable, basado en un balance de los riesgos y beneficios, el que oriente el plan terapéutico de cada paciente.

Tabla 2 Reacciones adversas hematológicas: modificaciones posológicas y tratamiento

	Grado 1 o 2 (RAN 1000/mm ³ – <LIN)	Grado 3 (RAN 500 - <1000/mm ³)	Neutropenia febril de grado 3	Grado 4 (RAN <500/mm ³)
Neutropenia	No es necesario adaptar la dosis.	Interrumpa la administración de Kisqali hasta que el grado sea igual o inferior a 2. Reanude la administración de Kisqali en el mismo nivel de dosis. Si reaparece una neutropenia de grado 3, interrumpa la administración de Kisqali hasta que descienda de grado, luego reanúdela en el nivel de dosis inmediatamente inferior.	Interrumpa la administración de Kisqali hasta que la neutropenia sea de grado igual o inferior a 2. Reanude la administración de Kisqali en el nivel de dosis inmediatamente inferior.	Interrumpa la administración de Kisqali hasta que el grado sea igual o inferior a 2. Reanude la administración de Kisqali en el nivel de dosis inmediatamente inferior.
Antes de iniciar el tratamiento con Kisqali debe realizarse un hemograma completo. Una vez iniciado el tratamiento con Kisqali deben realizarse hemogramas completos cada 2 semanas durante los 2 primeros ciclos, al comienzo de cada uno de los 4 ciclos siguientes, y en lo sucesivo cuando exista indicación clínica.				
*Neutropenia de grado 3 con un único episodio de fiebre >38,3 °C (o) superior a 38 °C durante más de una hora y/o una infección concurrente. Las reacciones se clasifican según los Criterios terminológicos comunes para la clasificación de eventos adversos (CTCAE), versión 4.03.				

Tabla 3 Reacciones adversas hepatobiliares: modificaciones posológicas y tratamiento

	Grado 1 (>LSN a 3 × LSN)	Grado 2 (>3 a 5 × LSN)	Grado 3 (>5 a 20 × LSN)	Grado 4 (>20 × LSN)
Elevación de la AST, la ALT o ambas respecto al inicio*, sin aumento de la bilirrubina total por encima de 2 × LSN	No es necesario adaptar la dosis.	Grado < 2 al inicio: Interrumpa la administración de Kisqali hasta que el grado sea igual o inferior al inicial, y luego reanúdela en el mismo nivel de dosis. Si reaparece una elevación de grado 2, vuelva a administrar Kisqali en el nivel de dosis inmediatamente inferior. ----- Grado 2 al inicio: No interrumpa la administración de Kisqali.	Interrumpa la administración de Kisqali hasta que el grado sea igual o inferior al inicial, y luego reanúdela en el nivel de dosis inmediatamente inferior. Si reaparece una elevación de grado 3, retire el tratamiento con Kisqali.	Retire el tratamiento con Kisqali.
Elevación de la AST, la ALT o ambas con aumento de la bilirrubina total y sin colestasis	Con independencia del grado inicial, si la ALT, la AST o ambas >3 × LSN y la bilirrubina total >2 × LSN, retire el tratamiento con Kisqali.			

Antes de iniciar el tratamiento con Kisqali deben realizarse pruebas funcionales hepáticas (PFH). Una vez iniciado el tratamiento con Kisqali deben realizarse PFH cada 2 semanas durante los 2 primeros ciclos, al comienzo de cada uno de los 4 ciclos siguientes, y en lo sucesivo cuando exista indicación clínica.

En caso de observarse anomalías de grado ≥2, se recomienda realizar PFH con mayor frecuencia.

*Inicio = antes de iniciado el tratamiento.

Las reacciones se clasifican según los Criterios terminológicos comunes para la clasificación de eventos adversos (CTCAE), versión 4.03.

Tabla 4 Prolongación del intervalo QT: modificaciones posológicas y tratamiento

ECG con QTcF >480 ms	Interrumpa la administración de Kisqali. Si el intervalo QT corregido con la fórmula de Fridericia (QTcF) desciende a <481 ms, reanude la administración de Kisqali en el mismo nivel de dosis. Si reaparece un intervalo QTcF $\geq$ 481 ms, interrumpa la administración de Kisqali hasta que el QTcF sea <481 ms y luego reanúdela en el nivel de dosis inmediatamente inferior.
ECG con QTcF >500 ms	Si el intervalo QTcF > 500 ms en al menos 2 registros electrocardiográficos distintos: Interrumpa la administración de Kisqali hasta que el intervalo QTcF sea <481 ms y luego reanúdela en el nivel de dosis inmediatamente inferior. Si el intervalo QTcF es >500 ms o se ha prolongado más de 60 ms respecto al intervalo inicial y también se observa taquicardia helicoidal (torsade de pointes) o taquicardia ventricular polimorfa o signos o síntomas de arritmia grave, retire definitivamente el tratamiento con Kisqali.
Antes de iniciar el tratamiento es preciso llevar a cabo una evaluación electrocardiográfica (ECG). Una vez iniciado el tratamiento con Kisqali, se repetirá el ECG en torno al día 14 del primer ciclo, al comienzo del segundo ciclo, y en lo sucesivo cuando exista indicación clínica. En caso de prolongación del intervalo QTcF durante el tratamiento, se recomienda realizar ECG con mayor frecuencia.	

Tabla 5 Otras reacciones adversas*: modificaciones posológicas y tratamiento

	Grado 1 o 2	Grado 3	Grado 4
Otras reacciones adversas	No es necesario adaptar la dosis. Inicie el tratamiento médico pertinente y vigile a la paciente según esté indicado desde el punto de vista clínico.	Interrumpa la administración de Kisqali hasta que el grado sea igual o inferior a 1, y luego reanúdela en el mismo nivel de dosis. Si reaparece una reacción de grado 3, vuelva a administrar Kisqali en el nivel de dosis inmediatamente inferior.	Retire el tratamiento con Kisqali.
*Se excluyen las reacciones adversas hematológicas y hepatobiliares y la prolongación del intervalo QT. Las reacciones se clasifican según los Criterios terminológicos comunes para la clasificación de eventos adversos (CTCAE), versión 4.03.			

Modificaciones posológicas para administrar Kisqali con inhibidores potentes de la CYP3A:

Debe evitarse el uso simultáneo de Kisqali con inhibidores potentes de la CYP3A y hay que considerar la posibilidad de usar un medicamento concomitante alternativo con menor capacidad de inhibición de la CYP3A. Si fuera indispensable,

administrar un inhibidor potente de la CYP3A, se reducirá la dosis de Kisqali a 200 mg una vez al día.

Si se retira el tratamiento con el inhibidor potente de la CYP3A, se debe aumentar la dosis de Kisqali (una vez que hayan transcurrido al menos 5 vidas medias del inhibidor) a la dosis que se estaba utilizando antes de empezar a administrar el inhibidor.

Poblaciones especiales

Disfunción renal:

No es necesario ajustar la dosis en las pacientes con disfunción renal leve o moderada. Se procederá con precaución en las pacientes con disfunción renal severa, ya que no se tiene experiencia con el uso de Kisqali en esta población.

Disfunción hepática:

Según los resultados de un estudio de la disfunción hepática llevado a cabo en sujetos sanos y en sujetos con disfunción hepática no aquejados de cáncer, no es preciso ajustar la dosis en las pacientes con disfunción hepática leve (grado A de la clasificación de Child-Pugh). Se debe ajustar la dosis en las pacientes con disfunción hepática moderada (grado B de la clasificación de Child-Pugh) y severa (grado C de la clasificación de Child-Pugh); la dosis inicial recomendada es de 400 mg. No se ha estudiado Kisqali en pacientes con cáncer de mama y disfunción hepática moderada o severa.

Pacientes pediátricas:

Se tienen escasos datos en pacientes pediátricos y aún no se ha confirmado la seguridad ni la eficacia de Kisqali en esta población.

Pacientes geriátricas (mayores de 65 años):

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

Modo de administración:

Kisqali debe tomarse por vía oral una vez al día y siempre a la misma hora, preferiblemente por la mañana, con o sin alimentos. Si la paciente vomita después de tomar el medicamento u olvida una dosis, no debe tomar una dosis suplementaria ese día, sino la dosis prescrita siguiente en el horario habitual. Los comprimidos de Kisqali deben ingerirse enteros (sin masticarlos, triturarlos ni partirlos antes de ingerirlos). No se deben tomar comprimidos rotos, agrietados o con otros signos de no estar intactos.

Vía de Administración: Oral

Condición de Venta: Venta con fórmula médica

Solicitud

El interesado presenta ante la Sala Especializada de medicamentos y productos biológicos de la comisión revisora respuesta al Auto No. 2017004552 emitido con base en el concepto del Acta No. 27 de 2016 numeral 3.1.1.4., con el fin de continuar con la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- Evaluación Farmacológica de la Nueva entidad química
- Protección de los datos de prueba de acuerdo con el decreto 2085 /2002
- Inserto/ prospecto internaciones IPL y Declaración Sucinta BSS de Referencia Versión 19 de Agosto de 2016
- Inclusión en Normas Farmacológicas
- Asignación de la condición de venta
- Aprobación de la posología

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada y dado que el interesado presenta respuesta satisfactoria al requerimiento emitido en el Acta No. 27 de 2016, numeral 3.1.1.4., Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos recomienda aprobar el producto de la referencia, únicamente con la siguiente información:

Composición: Cada comprimido recubierto contiene succinato de ribociclib, en cantidad equivalente a 200 mg de ribociclib.

Forma Farmacéutica: Comprimidos Recubiertos

Indicaciones:

Ribociclib (un inhibidor de cinasas dependientes de ciclinas, CDKi), en combinación con Letrozol, está indicado para el tratamiento de mujeres postmenopáusicas con cáncer de mama avanzado o metastásico con positividad de receptores hormonales (RH) y negatividad de receptores 2 del factor de crecimiento epidérmico humano (HER2), como terapia endocrina inicial.

En pacientes con cáncer de mama avanzado o metastásico con positividad de receptores hormonales (RH) y negatividad de receptores 2 del factor de crecimiento epidérmico humano (HER2). Los inhibidores de cinasas dependientes de ciclinas CDKI a la fecha no han demostrado incremento en la sobrevida global ni diferencias en los resultados de la calidad de vida frente al tratamiento estándar.

Contraindicaciones:

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

Precauciones y Advertencias:**Neutropenia:**

La neutropenia fue la reacción adversa notificada con mayor frecuencia (74,3%) y se registraron descensos de las cifras de neutrófilos de grado 3 o 4 (según los datos de laboratorio) en el 59,6% de las pacientes que recibieron Kisqali® + Letrozol en el estudio clínico de fase III.

Entre las pacientes que presentaron una neutropenia de grado 2, 3 o 4, la mediana del tiempo transcurrido hasta la aparición de la neutropenia fue de 16 días. La mediana del tiempo transcurrido hasta la resolución de la neutropenia de grado ≥ 3 (es decir, hasta la normalización o una neutropenia de grado < 3) fue de 15 días en el grupo que recibió Kisqali + Letrozol. La severidad de la neutropenia depende de la concentración. Se observó neutropenia febril en el 1,5% de las pacientes expuestas a Kisqali en el ensayo clínico de fase III. El médico debe pedir a sus pacientes que notifiquen sin demora todo episodio febril.

Antes de iniciar el tratamiento con Kisqali debe realizarse un hemograma completo. Se repetirá cada 2 semanas durante los 2 primeros ciclos, al comienzo de cada uno de los 4 ciclos siguientes, y en lo sucesivo cuando exista indicación clínica.

La severidad de la neutropenia determinará si hay que interrumpir la administración, reducir la dosis o retirar el tratamiento con Kisqali, según se describe en la Tabla 2 Reacciones adversas hematológicas: modificaciones posológicas y tratamiento.

En las pacientes que presenten neutropenia de grado 1 o 2 no es preciso ajustar la dosis de Kisqali. En las pacientes que presenten neutropenia de grado 3 afebril se interrumpirá la administración de Kisqali hasta que el grado sea igual o inferior a 2 y luego se reanudará en el mismo nivel de dosis. Si reaparece una neutropenia de grado 3 afebril, se interrumpirá la administración de Kisqali hasta que el grado sea igual o inferior a 2 y luego se reanudará en el nivel de dosis inmediatamente inferior.

En las pacientes que presenten neutropenia febril de grado 3 (recuento absoluto de neutrófilos —RAN— entre 500 y $< 1000/\text{mm}^3$ con un único

episodio de fiebre $>38,3^{\circ}\text{C}$ (o) fiebre superior a 38°C durante más de una hora y/o una infección concurrente) y en las que presenten neutropenia de grado 4 se interrumpirá la administración de Kisqali hasta que el grado sea igual o inferior a 2 y luego se reanudará en el nivel de dosis inmediatamente inferior.

Toxicidad hepatobiliar:

En el ensayo clínico de fase III se observaron elevaciones de las transaminasas. Se notificaron elevaciones de grado 3 o 4 de la ALT (Kisqali + Letrozol: 10,2%; placebo + Letrozol: 1,2%) y de la AST (Kisqali + Letrozol: 6,9%; placebo + Letrozol: 1,5%).

En el ensayo clínico de fase III y el estudio de fase Ib. con la biterapia de Kisqali + Letrozol, el 83,8% (31/37) de los episodios de elevación de la ALT o la AST de grado 3 o 4 se produjeron durante los 6 primeros meses de tratamiento. La mayoría de estas elevaciones de la ALT y la AST no se acompañaban de un aumento de la bilirrubina. Entre las pacientes con elevaciones de la ALT o la AST de grado 3 o 4, la mediana del tiempo transcurrido hasta el comienzo de la reacción adversa fue de 57 días en el grupo tratado con Kisqali + Letrozol. La mediana del tiempo transcurrido hasta la resolución (es decir, hasta la normalización o una neutropenia de grado ≤ 2) fue de 24 días en el grupo tratado con Kisqali + Letrozol.

En 4 pacientes (1,2%) se registraron elevaciones de la AST o la ALT mayores que el triple del límite superior de la normalidad acompañadas de un aumento de la bilirrubina total superior a dos veces el límite superior de la normalidad, con concentraciones normales de fosfatasa alcalina y ausencia de colestasis, y en todas ellas las cifras se normalizaron en un máximo de 154 días desde la retirada del tratamiento con Kisqali.

Deben realizarse PFH antes de iniciar el tratamiento con Kisqali, cada 2 semanas durante los 2 primeros ciclos, al comienzo de cada uno de los 4 ciclos siguientes, y en lo sucesivo cuando exista indicación clínica.

El grado de elevación de las transaminasas determinará si hay que interrumpir la administración, reducir la dosis o retirar el tratamiento con Kisqali, según se describe en la Tabla 3 Reacciones adversas hepatobiliares: modificaciones posológicas y tratamiento. No se han establecido recomendaciones para las pacientes que presenten elevaciones de la AST o la ALT de grado ≥ 3 al inicio.

Prolongación del intervalo QT:

En el ensayo clínico de fase III, el examen de los registros electrocardiográficos (promedio de los ECG por triplicado) reveló que una

paciente (0,3%) presentó un intervalo QTcF posterior al inicio >500 ms y en nueve pacientes (2,7%) el intervalo QTcF se prolongó >60 ms respecto al inicial. No se notificaron casos de taquicardia helicoidal (torsade de pointes).

Antes de iniciar el tratamiento debe llevarse a cabo una evaluación electrocardiográfica. Solo se empezará a administrar Kisqali si la paciente tiene un intervalo QTcF inferior a 450 ms. Se repetirá el ECG en torno al día 14 del primer ciclo, al comienzo del segundo ciclo, y en lo sucesivo cuando exista indicación clínica.

Se vigilarán adecuadamente las concentraciones séricas de electrolitos (como el potasio, el calcio, el fósforo y el magnesio) antes de iniciar el tratamiento, al comienzo de los seis primeros ciclos, y en lo sucesivo cuando exista indicación clínica. Si hay anomalías, deberán corregirse antes de empezar a administrar Kisqali.

No deben recibir Kisqali las pacientes que ya presenten una prolongación del intervalo QTc o estén muy expuestas a presentarla, como las pacientes aquejadas de:

- Síndrome del QT largo
- Una cardiopatía no controlada o importante, como infarto de miocardio reciente, insuficiencia cardíaca congestiva, angina de pecho inestable o bradiarritmia;
- Anomalías electrolíticas.

Debe evitarse la administración de Kisqali con medicamentos que pueden prolongar el intervalo QTc o con inhibidores potentes de la CYP3A, pues ello puede conducir a una prolongación clínicamente trascendente del intervalo QTcF

La prolongación del intervalo QT observada durante el tratamiento con Kisqali será la que determine si hay que interrumpir la administración, reducir la dosis o retirar el tratamiento con Kisqali, según se describe en la Tabla 4-4 Prolongación del intervalo QT: modificaciones posológicas y tratamiento.

Toxicidad para la función reproductora:

Según lo observado en los estudios en animales y el mecanismo de acción del fármaco, Kisqali puede causar daños al feto si se administra durante el embarazo. Es preciso aconsejar a las mujeres con capacidad de procrear que utilicen un método anticonceptivo eficaz durante el tratamiento con Kisqali y hasta por lo menos 21 días después de la última dosis.

Resumen del perfil toxicológico:

La evaluación general de la seguridad de Kisqali se basa en los datos de 898 pacientes, de las cuales 568 recibieron Kisqali en la dosis recomendada de 600 mg y según la pauta posológica propuesta (días 1 a 21 de un ciclo de 28 días); en esta cifra se incluyen 381 pacientes que además de Kisqali recibieron una dosis diaria de 2,5 mg de Letrozol.

Los datos de seguridad que figuran a continuación proceden de un ensayo clínico de fase III llevado a cabo en 668 mujeres postmenopáusicas que fueron asignadas aleatoriamente, en proporción 1:1, al grupo de Kisqali + Letrozol o de placebo + Letrozol.

La duración mediana de la exposición a Kisqali + Letrozol fue de 13 meses, y el 58,1% de las pacientes estuvieron expuestas al menos 12 meses.

La proporción de pacientes en las que hubo que reducir la dosis debido a eventos adversos, con independencia de la relación causal, fue del 44,6% entre las tratadas con Kisqali + Letrozol y del 3,0% entre las que recibieron placebo + Letrozol.

Se notificaron retiradas permanentes del tratamiento debido a eventos adversos en el 7,5% de las pacientes tratadas con Kisqali + Letrozol y el 2,1% de las que recibieron placebo + Letrozol. Los eventos adversos notificados con más frecuencia como causa de retirada del tratamiento con Kisqali + Letrozol fueron elevación de la ALT (2,7%), elevación de la AST (2,4%) y vómitos (1,5%).

Fallecieron durante el tratamiento, con independencia de la relación causal, tres (0,9%) de las pacientes tratadas con Kisqali + Letrozol y una (0,3%) de las pacientes que recibieron placebo + Letrozol. En el grupo tratado con Kisqali + Letrozol, cada fallecimiento se debió a una causa distinta, a saber: indicación del estudio, muerte (causa desconocida) y muerte súbita (en una paciente con hipopotasemia de grado 3 y prolongación del intervalo QT de grado 2). En el grupo que recibió placebo + Letrozol se produjo una muerte debida a la indicación del estudio.

Las reacciones adversas (RA) más frecuentes (notificadas con una frecuencia $\geq 20\%$ y más frecuentes entre las pacientes tratadas con Kisqali + Letrozol que entre las que recibieron placebo + Letrozol) fueron neutropenia, leucopenia, cefalea, dolor de espalda, náuseas, fatiga, diarrea, vómitos, estreñimiento, alopecia y erupción.

Las RA de grado 3 o 4 más frecuentes (notificadas con una frecuencia $\geq 2\%$ y más frecuentes entre las pacientes tratadas con Kisqali + Letrozol que entre

las que recibieron placebo + Letrozol) fueron neutropenia, leucopenia, pruebas de función hepática anormales, Linfopenia, hipofosfatemia, vómitos, náuseas, fatiga y dolor de espalda.

Reacciones Adversas:

Resumen del perfil toxicológico:

La evaluación general de la seguridad de Kisqali se basa en los datos de 898 pacientes, de las cuales 568 recibieron Kisqali en la dosis recomendada de 600 mg y según la pauta posológica propuesta (días 1 a 21 de un ciclo de 28 días); en esta cifra se incluyen 381 pacientes que además de Kisqali recibieron una dosis diaria de 2,5 mg de Letrozol.

Los datos de seguridad que figuran a continuación proceden de un ensayo clínico de fase III llevado a cabo en 668 mujeres postmenopáusicas que fueron asignadas aleatoriamente, en proporción 1:1, al grupo de Kisqali + Letrozol o de placebo + Letrozol.

La duración mediana de la exposición a Kisqali + Letrozol fue de 13 meses, y el 58,1% de las pacientes estuvieron expuestas al menos 12 meses.

La proporción de pacientes en las que hubo que reducir la dosis debido a eventos adversos, con independencia de la relación causal, fue del 44,6% entre las tratadas con Kisqali + Letrozol y del 3,0% entre las que recibieron placebo + Letrozol. Se notificaron retiradas permanentes del tratamiento debido a eventos adversos en el 7,5% de las pacientes tratadas con Kisqali + Letrozol y el 2,1% de las que recibieron placebo + Letrozol. Los eventos adversos notificados con más frecuencia como causa de retirada del tratamiento con Kisqali + Letrozol fueron elevación de la ALT (2,7%), elevación de la AST (2,4%) y vómitos (1,5%).

Fallecieron durante el tratamiento, con independencia de la relación causal, tres (0,9%) de las pacientes tratadas con Kisqali + Letrozol y una (0,3%) de las pacientes que recibieron placebo + Letrozol. En el grupo tratado con Kisqali + Letrozol, cada fallecimiento se debió a una causa distinta, a saber: indicación del estudio, muerte (causa desconocida) y muerte súbita (en una paciente con hipopotasemia de grado 3 y prolongación del intervalo QT de grado 2). En el grupo que recibió placebo + Letrozol se produjo una muerte debida a la indicación del estudio.

Las reacciones adversas (RA) más frecuentes (notificadas con una frecuencia $\geq 20\%$ y más frecuentes entre las pacientes tratadas con Kisqali + Letrozol que entre las que recibieron placebo + Letrozol) fueron neutropenia,

leucopenia, cefalea, dolor de espalda, náuseas, fatiga, diarrea, vómitos, estreñimiento, alopecia y erupción.

Las RA de grado 3 o 4 más frecuentes (notificadas con una frecuencia $\geq 2\%$ y más frecuentes entre las pacientes tratadas con Kisqali + Letrozol que entre las que recibieron placebo + Letrozol) fueron neutropenia, leucopenia, pruebas de función hepática anormales, Linfopenia, hipofosfatemia, vómitos, náuseas, fatiga y dolor de espalda.

El ribociclib se metaboliza principalmente a través de la CYP3A y es un inhibidor cronodependiente de la CYP3A in vivo. Por consiguiente, los medicamentos que afectan la actividad de la isoforma CYP3A pueden alterar la farmacocinética del ribociclib.

Medicamentos que pueden aumentar la concentración plasmática de ribociclib:

La coadministración de Ritonavir, un inhibidor potente de la CYP3A4, aumentó la exposición al ribociclib en una proporción de 3,21 en sujetos sanos. Debe evitarse el uso simultáneo de inhibidores potentes de la CYP3A tales como claritromicina, indinavir, itraconazol, ketoconazol, lopinavir, Ritonavir, Nefazodona, Nelfinavir, posaconazol, Ritonavir, Saquinavir, telaprevir, telitromicina, verapamilo y voriconazol. Se debe considerar la posibilidad de administrar medicamentos concomitantes alternativos con menor capacidad de inhibición de la CYP3A y es necesario vigilar la aparición de reacciones adversas en las pacientes.

En caso de que no pueda evitarse la administración conjunta de Kisqali con un inhibidor potente de la CYP3A, habrá que reducir la dosis de Kisqali a 200 mg (una vez al día). No obstante, no se dispone de datos clínicos sobre este ajuste de la dosis. Si se retira el tratamiento con el inhibidor potente de la CYP3A, se debe reanudar la administración de Kisqali (una vez que hayan transcurrido al menos 5 vidas medias del inhibidor) a la dosis que se estaba utilizando antes de empezar a administrar el inhibidor. Por motivos de variabilidad interindividual, los ajustes posológicos recomendados podrían no ser óptimos para todas las pacientes, por lo que se recomienda una vigilancia estrecha de las reacciones adversas. En caso de toxicidad relacionada con Kisqali, es necesario modificar la dosis o interrumpir el tratamiento hasta que hayan desaparecido las manifestaciones de toxicidad.

Se debe pedir a las pacientes que no consuman granadas, jugo de granada, pomelos (toronja) ni jugo de pomelo (toronja), pues son inhibidores conocidos de las enzimas CYP3A y pueden aumentar la exposición al ribociclib.

Medicamentos que pueden disminuir la concentración plasmática de ribociclib

La coadministración de rifampicina, un inductor potente de la CYP3A4, disminuyó en un 89% la exposición plasmática al ribociclib en sujetos sanos. Debe evitarse el uso simultáneo de inductores potentes de la CYP3A tales como fenitoína, rifampicina, carbamazepina y la hierba de san Juan (*Hypericum Perforatum*). Se debe considerar la posibilidad de administrar un medicamento concomitante alternativo con capacidad mínima o nula para inducir la CYP3A.

Medicamentos cuya concentración plasmática puede alterarse con ribociclib:

La administración conjunta de midazolam (un sustrato de la CYP3A4) con dosis múltiples de Kisqali (400 mg) aumentó la exposición al midazolam en un 280% (la multiplicó por 3,8) en sujetos sanos, en comparación con la administración de midazolam solo. Simulaciones realizadas con un modelo farmacocinético fisiológico indican que la administración de Kisqali a la dosis clínicamente pertinente de 600 mg probablemente aumentará el AUC del midazolam en una proporción de 5,2.

Por lo tanto, se recomienda precaución cuando Kisqali se administre con sustratos de la CYP3A de bajo índice terapéutico. Es posible que deba reducirse la dosis de los sustratos sensibles de la CYP3A que tengan un índice terapéutico bajo tales como alfentanilo, ciclosporina, dihidroergotamina, ergotamina, everolimus, fentanilo, pimozida, quinidina, Sirolimus y Tacrolimus, dado que el ribociclib puede aumentar la exposición a estas sustancias.

La administración conjunta de cafeína (un sustrato de la CYP1A2) con dosis múltiples de Kisqali (400 mg) aumentó la exposición a la cafeína en un 20% (1,20 veces) en sujetos sanos, en comparación con la administración de cafeína sola. Con la dosis clínicamente pertinente de 600 mg, simulaciones realizadas con modelos farmacocinéticos fisiológicos predijeron solo un débil efecto inhibitorio por parte del ribociclib en los sustratos de la CYP1A2 (aumento del AUC inferior al doble).

Medicamentos que son sustratos de transportadores:

Evaluaciones in vitro indican que, en concentraciones de interés clínico, Kisqali tiene poca capacidad para inhibir la actividad de los transportadores de sustancias gp-P, OAT1/3, OATP1B1/B3 y OCT1, pero puede inhibir la

actividad de BCRP, OCT2, MATE1 y del BSEP humano a esas concentraciones.

Interacciones del fármaco con alimentos:

Kisqali puede administrarse con o sin alimentos.

En comparación con el estado de ayuno, la administración oral de una sola dosis de 600 mg de ribociclib en comprimidos recubiertos con una comida rica en grasas y calorías no afecta la velocidad ni el grado de absorción del ribociclib (cociente de medias geométricas [CMG] de la $C_{máx}$: 1,00; IC del 90%: 0,898; 1,11; CMG del $AUC_{0-\infty}$: 1,06; IC del 90%: 1,01-1,12

Medicamentos que elevan el pH gástrico:

El ribociclib es muy soluble a pH 4,5 o inferior y en medios de interés biológico (a pH 5,0 y 6,5). Aunque no se ha evaluado la administración conjunta de Kisqali con medicamentos que pueden elevar el pH gástrico en un ensayo clínico, no se ha observado una alteración de la absorción del ribociclib en el análisis farmacocinético poblacional ni en las simulaciones con modelos farmacocinéticos fisiológicos.

Interacciones previstas:

Antiarrítmicos y otros medicamentos que pueden prolongar el intervalo QT
Debe evitarse la administración simultánea de Kisqali con medicamentos que pueden prolongar el intervalo QT tales como los antiarrítmicos (amiodarona, disopiramida, procainamida, quinidina, sotalol, etcétera), cloroquina, halofantrina, claritromicina, haloperidol, metadona, moxifloxacino, bepridil, pimozida y ondansetrón intravenoso, entre otros.

Dosificación y Grupo Etario:

El tratamiento con Kisqali debe iniciarlo un médico con experiencia en el uso de tratamientos antineoplásicos.

Pauta posológica:

Población destinataria general

La dosis recomendada de Kisqali es de 600 mg (3 comprimidos recubiertos de 200 mg) por vía oral una vez al día durante 21 días consecutivos, seguidos de 7 días sin tratamiento con los que se completa el ciclo de 28 días. Kisqali se puede tomar con o sin alimentos.

Kisqali debe administrarse con 2,5 mg de Letrozol que se tomará una vez al día durante todo el ciclo de 28 días. Consulte la información completa para la **prescripción de Letrozol**.

Las pacientes deben tomar la dosis de Kisqali y de Letrozol aproximadamente a la misma hora todos los días, preferiblemente por la mañana.

Modificaciones de la dosis:

En caso de producirse reacciones adversas severas o intolerables es posible que haya que interrumpir temporalmente la administración, reducir la dosis o retirar el tratamiento con Kisqali. Si está indicado reducir la dosis, en la Tabla 1 se resumen las directrices relativas a las modificaciones posológicas recomendadas en las pacientes que presenten reacciones adversas.

Tabla 5 Directrices relativas a las modificaciones posológicas recomendadas en las pacientes con reacciones adversas

	Kisqali	
	Dosis	Número de comprimidos
Dosis inicial	600 mg/día	3 comprimidos de 200 mg
Primera reducción de dosis	400 mg/día	2 comprimidos de 200 mg
Segunda reducción de dosis	200 mg/día*	1 comprimido de 200 mg

*Si es preciso reducir la dosis a menos de 200 mg/día, se retirará el tratamiento.

En las Tablas 2, 3, 4 y 5 se resumen las recomendaciones relativas a la interrupción de la administración, la reducción de la dosis o la retirada del tratamiento con Kisqali en el caso de determinadas reacciones adversas. Será el juicio clínico del médico responsable, basado en un balance de los riesgos y beneficios, el que oriente el plan terapéutico de cada paciente.

Tabla 6 Reacciones adversas hematológicas: modificaciones posológicas y tratamiento

	Grado 1 o 2 (RAN 1000/mm³ - <LIN)	Grado 3 (RAN 500 - <1000/mm³)	Neutropenia febril de grado 3	Grado 4 (RAN <500/mm³)
Neutropenia	No es necesario adaptar la dosis.	Interrumpa la administración de Kisqali hasta que el grado sea igual o inferior a 2. Reanude la administración de Kisqali en el mismo nivel de dosis. Si reaparece una neutropenia de grado 3, interrumpa la administración de Kisqali hasta que descienda de grado, luego reanúdela en el nivel de dosis inmediatamente inferior.	Interrumpa la administración de Kisqali hasta que la neutropenia sea de grado igual o inferior a 2. Reanude la administración de Kisqali en el nivel de dosis inmediatamente inferior.	Interrumpa la administración de Kisqali hasta que el grado sea igual o inferior a 2. Reanude la administración de Kisqali en el nivel de dosis inmediatamente inferior.
Antes de iniciar el tratamiento con Kisqali debe realizarse un hemograma completo. Una vez iniciado el tratamiento con Kisqali deben realizarse hemogramas completos cada 2 semanas durante los 2 primeros ciclos, al comienzo de cada uno de los 4 ciclos siguientes, y en lo sucesivo cuando exista indicación clínica.				
*Neutropenia de grado 3 con un único episodio de fiebre >38,3 °C (o) superior a 38 °C durante más de una hora y/o una infección concurrente. Las reacciones se clasifican según los Criterios terminológicos comunes para la clasificación de eventos adversos (CTCAE), versión 4.03.				

Tabla 7 Reacciones adversas hepatobiliares: modificaciones posológicas y tratamiento

	Grado 1 (>LSN a 3 × LSN)	Grado 2 (>3 a 5 × LSN)	Grado 3 (>5 a 20 × LSN)	Grado 4 (>20 × LSN)
Elevación de la AST, la ALT o ambas respecto al inicio*, sin aumento de la bilirrubina total por encima de 2 × LSN	No es necesario adaptar la dosis.	Grado < 2 al inicio: Interrumpa la administración de Kisqali hasta que el grado sea igual o inferior al inicial, y luego reanúdela en el mismo nivel de dosis. Si reaparece una elevación de grado 2, vuelva a administrar Kisqali en el nivel de dosis inmediatamente inferior. ----- Grado 2 al inicio: No interrumpa la administración de Kisqali.	Interrumpa la administración de Kisqali hasta que el grado sea de igual o inferior al inicial, y luego reanúdela en el nivel de dosis inmediatamente inferior. Si reaparece una elevación de grado 3, retire el tratamiento con Kisqali.	Retire el tratamiento con Kisqali.
Elevación de la AST, la ALT o ambas con aumento de la bilirrubina total y sin colestasis	Con independencia del grado inicial, si la ALT, la AST o ambas >3 × LSN y la bilirrubina total >2 × LSN, retire el tratamiento con Kisqali.			
Antes de iniciar el tratamiento con Kisqali deben realizarse pruebas funcionales hepáticas (PFH). Una vez iniciado el tratamiento con Kisqali deben realizarse PFH cada 2 semanas durante los 2 primeros ciclos, al comienzo de cada uno de los 4 ciclos siguientes, y en lo sucesivo cuando exista indicación clínica. En caso de observarse anomalías de grado ≥2, se recomienda realizar PFH con mayor frecuencia.				
*Inicio = antes de iniciado el tratamiento. Las reacciones se clasifican según los Criterios terminológicos comunes para la clasificación de eventos adversos (CTCAE), versión 4.03.				

Tabla 8 Prolongación del intervalo QT: modificaciones posológicas y tratamiento

ECG con QTcF >480 ms	Interrumpa la administración de Kisqali. Si el intervalo QT corregido con la fórmula de Fridericia (QTcF) desciende a <481 ms, reanude la administración de Kisqali en el mismo nivel de dosis. Si reaparece un intervalo QTcF ≥481 ms, interrumpa la administración de Kisqali hasta que el QTcF sea <481 ms y luego reanúdela en el nivel de dosis inmediatamente inferior.
ECG con QTcF >500 ms	Si el intervalo QTcF > 500 ms en al menos 2 registros electrocardiográficos distintos: Interrumpa la administración de Kisqali hasta que el intervalo QTcF sea <481 ms y luego reanúdela en el nivel de dosis inmediatamente inferior. Si el intervalo QTcF es >500 ms o se ha prolongado más de 60 ms respecto al intervalo inicial y también se observa taquicardia helicoidal (torsade de pointes) o taquicardia ventricular polimorfa o signos o síntomas de arritmia grave, retire definitivamente el tratamiento con Kisqali.
Antes de iniciar el tratamiento es preciso llevar a cabo una evaluación electrocardiográfica (ECG). Una vez iniciado el tratamiento con Kisqali, se repetirá el ECG en torno al día 14 del primer ciclo, al comienzo del segundo ciclo, y en lo sucesivo cuando exista indicación clínica. En caso de prolongación del intervalo QTcF durante el tratamiento, se recomienda realizar ECG con mayor frecuencia.	

Tabla 5 Otras reacciones adversas*: modificaciones posológicas y tratamiento

	Grado 1 o 2	Grado 3	Grado 4
Otras reacciones adversas	No es necesario adaptar la dosis. Inicie el tratamiento médico pertinente y vigile a la paciente según esté indicado desde el punto de vista clínico.	Interrumpa la administración de Kisqali hasta que el grado sea igual o inferior a 1, y luego reanúdela en el mismo nivel de dosis. Si reaparece una reacción de grado 3, vuelva a administrar Kisqali en el nivel de dosis inmediatamente inferior.	Retire el tratamiento con Kisqali.
*Se excluyen las reacciones adversas hematológicas y hepatobiliares y la prolongación del intervalo QT. Las reacciones se clasifican según los Criterios terminológicos comunes para la clasificación de eventos adversos (CTCAE), versión 4.03.			

Modificaciones posológicas para administrar Kisqali con inhibidores potentes de la CYP3A.

Debe evitarse el uso simultáneo de Kisqali con inhibidores potentes de la CYP3A y hay que considerar la posibilidad de usar un medicamento concomitante alternativo con menor capacidad de inhibición de la CYP3A. Si fuera indispensable administrar un inhibidor potente de la CYP3A, se reducirá la dosis de Kisqali a 200 mg una vez al día.

Si se retira el tratamiento con el inhibidor potente de la CYP3A, se debe aumentar la dosis de Kisqali (una vez que hayan transcurrido al menos 5 vidas medias del inhibidor) a la dosis que se estaba utilizando antes de empezar a administrar el inhibidor.

Poblaciones especiales

Disfunción renal:

No es necesario ajustar la dosis en las pacientes con disfunción renal leve o moderada. Se procederá con precaución en las pacientes con disfunción renal severa, ya que no se tiene experiencia con el uso de Kisqali en esta población.

Disfunción hepática:

Según los resultados de un estudio de la disfunción hepática llevado a cabo en sujetos sanos y en sujetos con disfunción hepática no aquejados de cáncer, no es preciso ajustar la dosis en las pacientes con disfunción hepática leve (grado A de la clasificación de Child-Pugh). Se debe ajustar la dosis en las pacientes con disfunción hepática moderada (grado B de la clasificación de Child-Pugh) y severa (grado C de la clasificación de Child-Pugh); la dosis inicial recomendada es de 400 mg. No se ha estudiado Kisqali en pacientes con cáncer de mama y disfunción hepática moderada o severa.

Pacientes pediátricas:

Se tienen escasos datos en pacientes pediátricos y aún no se ha confirmado la seguridad ni la eficacia de Kisqali en esta población.

Pacientes geriátricas (mayores de 65 años):

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

Modo de administración:

Kisqali debe tomarse por vía oral una vez al día y siempre a la misma hora, preferiblemente por la mañana, con o sin alimentos. Si la paciente vomita después de tomar el medicamento u olvida una dosis, no debe tomar una dosis suplementaria ese día, sino la dosis prescrita siguiente en el horario habitual. Los comprimidos de Kisqali deben ingerirse enteros (sin

masticarlos, triturarlos ni partirlos antes de ingerirlos). No se deben tomar comprimidos rotos, agrietados o con otros signos de no estar intactos.

Vía de Administración: Oral

Condición de Venta: Venta con fórmula médica

Norma farmacológica: 6.0.0.0.N.10

Adicionalmente, la Sala considera que el interesado debe ajustar el Inserto/prospecto internaciones IPL y Declaración Sucinta BSS al presente concepto.

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

Finalmente, el plan de gestión de riesgos debe presentarse junto con la solicitud de registro sanitario para el análisis por parte del Grupo Programas Especiales – Farmacovigilancia de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos.

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

3.1.1.7. ODEFSEY 200mg-25mg-25mg TABLETAS RECUBIERTAS

Expediente : 20119027
Radicado : 2016164605 / 2017071392
Fecha : 22/05/2017
Interesado : Stendhal Colombia S.A.S
Fabricante : Patheon Inc. Toronto Regional Operations / Rottendorf Pharma GmbH

Composición: Cada tableta recubierta contiene 200mg de Emtricitabina + 25mg de Rilpivirina + 25 mg de Tenofovir Alafenamida

Forma farmacéutica: Tabletas recubiertas

Indicaciones: Odefsey está indicado para el tratamiento de adultos y adolescentes (de 12 años de edad o mayores con un peso corporal de al menos 35 kg) infectados con el virus de la inmunodeficiencia humana tipo 1 (VIH-1) sin mutaciones conocidas asociadas con resistencia a los inhibidores de la transcriptasa reversa no análogos de nucleósidos (ITRNN), tenofovir o emtricitabina y con una carga viral de ARN del VIH-1 $\leq 100\,000$ copias/mL

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

Odefsey no se debe administrar de forma concomitante con medicamentos que puedan causar disminuciones significativas de las concentraciones plasmáticas de rilpivirina (debido a la inducción enzimática del citocromo P450 [CYP] 3A o al aumento del pH gástrico), lo que puede dar como resultado la pérdida del efecto terapéutico de Odefsey, entre ellos:

- Carbamazepina, oxcarbazepina, fenobarbital y fenitoína
- Rifabutina, rifampicina, rifapentina
- Omeprazol, esomeprazol, dexlansoprazol, lansoprazol, pantoprazol, rabeprazol
- Dexametasona (dosis por vía oral o parenteral), excepto como tratamiento de dosis única
- Hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*).

Precauciones y advertencias:

- Fracaso virológico y aparición de resistencias
- Enfermedades cardiovasculares
- Pacientes coinfectados por el VIH y el virus de la hepatitis B o C
- Enfermedad hepática
- Peso y parámetros metabólicos
- Disfunción mitocondrial tras la exposición in utero
- Síndrome de reconstitución inmunitaria
- Infecciones oportunistas
- Osteonecrosis
- Nefrotoxicidad
- Administración concomitante de otros medicamentos

• **Excipientes**

Reacciones Adversas:

Frecuencia	Reacción adversa
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	
Frecuentes:	Disminución de la cuenta de leucocitos, disminución de la hemoglobina, disminución de la cuenta de plaquetas
Poco frecuentes:	anemia
Trastornos del sistema inmunológico	
Poco frecuentes:	síndrome de reconstitución inmune
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	
Muy frecuentes:	aumento del colesterol total (en ayuno), aumento del colesterol LDL (en ayuno)
Frecuentes:	disminución del apetito, aumento de triglicéridos (en ayuno)
Trastornos psiquiátricos	
Muy frecuentes:	insomnio
Frecuentes:	depresión, sueños anormales, trastornos del sueño, humor deprimido
Trastornos del sistema nervioso	
Muy frecuentes:	cefalea, mareo
Frecuentes:	somnolencia
Trastornos gastrointestinales	
Muy frecuentes:	náuseas, aumento de la amilasa pancreática
Frecuentes:	dolor abdominal, vómitos, aumento de la lipasa, malestar abdominal, sequedad de boca, flatulencia, diarrea
Poco frecuentes:	dispepsia

Frecuencia	Reacción adversa
Trastornos hepatobiliares	
Muy frecuentes:	aumento de transaminasas (AST y/o ALT)
Frecuentes:	aumento de la bilirrubina
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	
Frecuentes:	erupción cutánea
Poco frecuentes:	reacciones cutáneas graves con síntomas sistémicos angioedema, prurito
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	
Poco frecuentes:	artralgia
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	
Frecuentes:	fatiga

Interacciones: Odefsey está indicado para su uso como pauta completa para el tratamiento de la infección por VIH-1 y no debe ser administrado de forma concomitante con otros medicamentos antirretrovirales. Por lo tanto, no se facilita información sobre interacciones medicamentosas con otros antirretrovirales. Los estudios de interacciones se han realizado sólo en adultos.

Emtricitabina

Los estudios clínicos e in vitro de interacciones medicamentosas farmacocinéticas han mostrado que el potencial de interacciones mediadas por el CYP entre emtricitabina y otros medicamentos es bajo. La administración concomitante de emtricitabina con medicamentos que se eliminan mediante secreción tubular activa puede aumentar las concentraciones de emtricitabina y/o del medicamento administrado de forma concomitante. Los medicamentos que reducen la función renal pueden aumentar las concentraciones de emtricitabina.

Rilpivirina

Rilpivirina se metaboliza principalmente por CYP3A. Los medicamentos que inducen o inhiben CYP3A pueden, por tanto, afectar el aclaramiento de rilpivirina.

Rilpivirina inhibe la glucoproteína P (P-gp) in vitro (la concentración inhibitoria del 50 % [CI₅₀] es 9,2 µM). En un estudio clínico, rilpivirina no afectó significativamente a la farmacocinética de la digoxina. Además, en un estudio clínico de interacciones medicamentosas con tenofovir alafenamida, que es más sensible a la inhibición intestinal de la P-gp, rilpivirina no afectó a las exposiciones a tenofovir alafenamida cuando se administraron simultáneamente, indicando que rilpivirina no es un inhibidor de la P-gp in vivo.

Rilpivirina es un inhibidor in vitro del transportador MATE-2K, con una CI₅₀ de < 2,7 nM. Las implicaciones clínicas de este hallazgo se desconocen en la actualidad.

Tenofovir alafenamida

Tenofovir alafenamida es transportado por la P-gp y la proteína de resistencia de cáncer de mama (BCRP, por sus siglas en inglés). Los medicamentos que afectan a la actividad de la P-gp y BCRP pueden producir cambios en la absorción de tenofovir alafenamida (ver Tabla 1). Se prevé que los medicamentos que inducen la actividad de la P-gp (p. ej. rifampicina, rifabutina, carbamazepina, fenobarbital) reduzcan la absorción de tenofovir alafenamida, dando lugar a una concentración plasmática reducida de tenofovir alafenamida, lo que puede redundar en una pérdida del efecto terapéutico de Odefsey y la aparición de resistencias. Se prevé que la administración concomitante de Odefsey con otros medicamentos que inhiben la gpP (p. ej. ketoconazol, fluconazol, itraconazol, posaconazol, voriconazol, ciclosporina) aumente la absorción y la concentración plasmática de tenofovir alafenamida. Se desconoce si la administración concomitante de tenofovir alafenamida con inhibidores de la xantina oxidasa (p. ej. febuxostat) aumentaría la exposición sistémica a tenofovir.

Tenofovir alafenamida no es un inhibidor de CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 o CYP2D6 in vitro. Tenofovir alafenamida no es un inhibidor ni un inductor de CYP3A4 in vivo. Tenofovir alafenamida es un sustrato del polipéptido transportador de aniones orgánicos (OATP) 1B1 y de OATP1B3 in vitro. La distribución de tenofovir alafenamida en el organismo puede verse afectada por la actividad de OATP1B1 y de OATP1B3.

Uso concomitante contraindicado

Se ha observado que la administración concomitante de Odefsey y medicamentos que inducen CYP3A disminuye las concentraciones plasmáticas de rilpivirina, lo que potencialmente podría conducir a la pérdida de respuesta virológica a Odefsey y a la posible resistencia a rilpivirina y los ITRNN.

Se ha observado que la administración concomitante de Odefsey e inhibidores de la bomba de protones disminuye las concentraciones plasmáticas de rilpivirina (debido al aumento del pH gástrico), lo que potencialmente podría conducir a la pérdida de respuesta virológica a Odefsey y a la posible resistencia a rilpivirina y los ITRNN.

Uso concomitante para el cual se recomienda precaución

Inhibidores de las enzimas CYP

Se ha observado que la administración concomitante de Odefsey y medicamentos que inhiben la actividad de la enzima CYP3A aumenta las concentraciones plasmáticas de rilpivirina.

Medicamentos que producen prolongación de QT

Odefsey se debe utilizar con precaución cuando se administra junto con un medicamento asociado a un riesgo conocido de Torsade de Pointes

Otras interacciones

Tenofovir alafenamida no es un inhibidor de la uridina difosfato glucuronosiltransferasa (UGT) 1A1 humana in vitro. No se sabe si emtricitabina o tenofovir alafenamida son inhibidores de otras enzimas UGT. Emtricitabina no inhibió la reacción de glucuronidación de un sustrato UGT no específico in vitro.

Vía de administración: Oral

Dosificación y Grupo Etario:

Adultos y adolescentes de 12 años de edad o mayores con un peso de al menos 35 kg

Una tableta que se debe tomar una vez al día con alimentos.

Si el paciente omite una dosis de Odefsey en el plazo de 12 horas desde la hora normal de administración, debe tomar Odefsey lo antes posible con alimentos y continuar el horario habitual de administración. Si un paciente omite una dosis de Odefsey por más de 12 horas, no debe tomar la dosis omitida y simplemente debe continuar el horario habitual de administración.

Si el paciente vomita en el plazo de 4 horas después de tomar Odefsey, debe tomar otra tableta con alimentos. Si un paciente vomita más de 4 horas después de tomar Odefsey, no necesita tomar otra dosis de Odefsey sino hasta la siguiente dosis habitual programada.

Pacientes de edad avanzada

No se requiere un ajuste de la dosis de Odefsey en pacientes de edad avanzada.

Insuficiencia renal

No se requiere un ajuste de la dosis de Odefsey en adultos o en adolescentes (de al menos 12 años de edad y al menos 35 kg de peso corporal) con un aclaramiento de creatinina estimado (ClCr) ≥ 30 mL/min.

Odefsey no se debe iniciar en pacientes con un ClCr estimado < 30 mL/min, ya que no hay datos disponibles sobre el uso de Odefsey en esta población.

El tratamiento con Odefsey se debe suspender en los pacientes cuyo aclaramiento de creatinina estimado descienda por debajo de 30 mL/min durante el tratamiento.

Insuficiencia hepática

No se requiere un ajuste de la dosis de Odefsey en pacientes con insuficiencia hepática leve (clase A de Child-Pugh) o moderada (clase B de Child-Pugh). Odefsey se debe utilizar con precaución en pacientes con insuficiencia hepática moderada. No se ha estudiado Odefsey en pacientes con insuficiencia hepática grave (clase C de Child-Pugh); por tanto, no se recomienda el uso de Odefsey en pacientes con insuficiencia hepática grave.

Población pediátrica

No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia de Odefsey en niños menores de 12 años de edad o que pesen < 35 kg. No se dispone de datos.

Forma de administración

Odefsey se debe tomar por vía oral, una vez al día con alimentos. La tableta recubierta no se debe masticar, machacar ni partir.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Solicitud

El interesado presenta ante la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2017004876 del 10 de abril de 2017 generado a partir del concepto en el Acta No. 03 de 2017 numeral 3.1.2.1., con el fin de continuar con la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- Evaluación farmacológica.
- Inserto versión CO-SEP-16-EU-JUN16 (v1.0)
- Información para prescribir versión CO-SEP-16-EU-JUN16 (v1.0)

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada y dado que el interesado presenta respuesta satisfactoria al requerimiento emitido en el Acta No. 03 de 2017, numeral 3.1.2.1., Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos recomienda aprobar el inserto versión CO-SEP-16-EU-JUN16 (v1.0), la información para prescribir versión CO-SEP-16-EU-JUN16 (v1.0) y continuar con el proceso de aprobación del producto de la referencia.

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

Expediente : 20115382
Radicado : 2016134764/2017055881
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 labil, 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 $\geq$ 140mmHg y un incremento $\geq$ 15mmHg <u>O</u> PSD $\geq$ 90mmHg y un incremento $\geq$ 10 mmHg por al menos 3 visitas consecutivas	1.2	1.8
Criterios estrictos: SBP $\geq$ 140mmHg y un incremento $\geq$ 15mmHg <u>Y</u> PSD $\geq$ 90mmHg y un incremento $\geq$ 10 mmHg por al menos 3 visitas consecutivas	0.1	0.3
Cambios ascendentes en estado hipertensivo ^a , % pacientes		
Normal/Pre-hipertensiva $\rightarrow$ Etapa I/Etapa II	7.1	10.4

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

Pre-hipertensión: PSS $\geq$ 120mmHg y $\leq$ 139mmHg o PSD $\geq$ 80mmHg y $\leq$ 89mmHg

Hipertensión Etapa I: PSS $\geq$ 140mmHg y $\leq$ 159mmHg o PSD $\geq$ 90mmHg y $\leq$ 99mmHg

Hipertensión Etapa II: PSS $\geq$ 160mmHg o PSD $\geq$ 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 $\geq$ 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 ⁱ	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		
Término preferente	(N = 362) %	40 mg/d (N = 366) %	80 mg/d (N = 367) %	120 mg/d (N = 180) %
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:

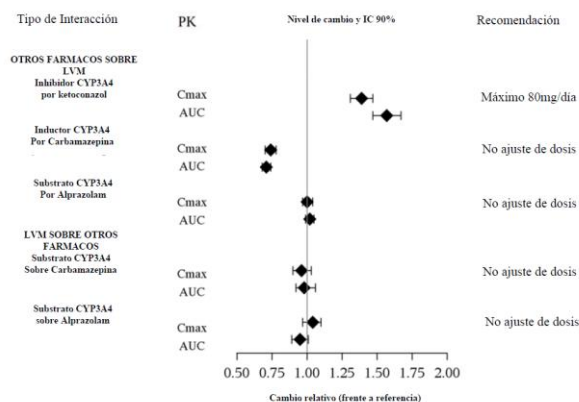
Se recomienda ajustar la dosis cuando se administre Fetzima con inhibidores potentes de CYP3A4 (por ejemplo, ketoconazol) [consultar Dosis y Administración (3.7)]. Un estudio in vivo mostró un aumento clínicamente significativo en la exposición de levomilnacipran cuando se administró FETZIMA junto con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

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

3.1.1.9. CYSTADROPS® 0.55%

Expediente : 20124069
Radicado : 2017029071
Fecha : 03/03/2017
Interesado : Recordati Rare Diseases SAS
Fabricante : Orphan Europe SARL

Composición: Cada mL contiene 3.8 mg de cisteamina clorhidrato

Forma farmacéutica: Solución Oftálmica

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

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

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

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

Lentes de contacto

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

Fertilidad, embarazo y lactancia

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

Embarazo

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

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

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

Lactancia

Se desconoce la excreción de la cisteamina en la leche humana. Sin embargo, debido a los resultados de los estudios en animales gestantes y sus neonatos (véase la sección 5.3), las mujeres que toman cisteamina oral no deben lactar.

Fertilidad

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

Reacciones adversas:

Resumen del perfil de seguridad

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

Lista tabulada de reacciones adversas

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

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

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

Población pediátrica

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

Interacciones: No se han realizado estudios de interacción.

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

Vía de administración: Oftálmica

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

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

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

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

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

Población pediátrica

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

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

Método de administración

Para uso ocular.

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

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

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

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

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

Condición de venta: Venta con fórmula médica

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

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

CONCEPTO: La Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora aplaza la evaluación de éste producto dado lo voluminoso del expediente, lo que dificulta el estudio para ésta sesión

3.1.1.10. RYDAPT ® 25 mg CÁPSULAS BLANDAS

Expediente : 20117428
Radicado : 2016146167/ 2017060097
Fecha : 14/10/2016
Interesado : Novartis de Colombia S.A.

Composición: Cada Cápsula Blanda contiene 25mg de Midostaurina

Forma farmacéutica: Cápsulas blandas

Indicaciones: Rydapt está indicado:

En combinación con quimioterapia estándar de inducción y consolidación, seguida de monoterapia de mantenimiento, en pacientes adultos con leucemia mieloide aguda (LMA) recién diagnosticada que dan positivo en una prueba de detección de mutaciones en *FLT3*.

Contraindicaciones: Rydapt está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad a la midostaurina o a alguno de sus excipientes.

Precauciones y advertencias:

Neutropenia / infecciones

Se ha descrito neutropenia en pacientes que recibían Rydapt en monoterapia o combinado con quimioterapia. Es necesario controlar periódicamente el número de leucocitos, especialmente al inicio del tratamiento.

En los pacientes que presenten signos de neutropenia severa sin causa aparente se deberá interrumpir el tratamiento con Rydapt hasta que el RAN sea igual o superior a $1 \times 10^9/l$, en los pacientes con LMA, o igual o superior a $1,5 \times 10^9/l$, en los pacientes con MS avanzada, como se recomienda en las Tablas 1 y 2. Se debe suspender definitivamente el tratamiento con Rydapt cuando el paciente presente una neutropenia severa recurrente o prolongada que suscite sospechas de guardar relación con Rydapt.

Cualquier infección activa grave debe estar bajo control antes de iniciar la monoterapia con Rydapt. Se debe vigilar la aparición de signos y síntomas de infección en el paciente y, si se diagnostica una infección, deberá instituirse un tratamiento adecuado de inmediato, que puede incluir, si procede, la suspensión definitiva del tratamiento con Rydapt.

Disfunción cardíaca

En los estudios sobre MS avanzada con Rydapt se registraron casos de disfunción cardíaca, como insuficiencia cardíaca congestiva (ICC), algunos mortales, así como disminuciones pasajeras de la fracción de expulsión del ventrículo izquierdo (FEVI). Aunque se registraron casos mortales de insuficiencia cardíaca en tales estudios, en el estudio aleatorizado sobre LMA no se observaron diferencias en la disfunción de la FEVI o la ICC entre el grupo tratado con Rydapt más quimioterapia y el que recibió el placebo más quimioterapia. En pacientes en riesgo, Rydapt debe usarse con cautela y los pacientes deben ser objeto de un seguimiento riguroso (al inicio del tratamiento y durante el mismo).

Toxicidad pulmonar

Se han descrito casos de enfermedad pulmonar intersticial y neumonitis, algunos mortales, en pacientes que recibieron Rydapt en monoterapia o combinado con quimioterapia. Se debe vigilar la aparición de síntomas pulmonares indicativos de enfermedad pulmonar intersticial o de neumonitis en los pacientes, debiéndose suspender definitivamente el tratamiento con Rydapt si tales síntomas son de grado ≥ 3 (según los NCI - CTCAE).

Toxicidad embriofetal y lactancia

Los resultados de los estudios con animales indican que Rydapt puede ser dañino para el feto cuando se administra a mujeres gestantes. La administración de midostaurina a ratas y conejas preñadas durante el período de la organogénesis resultó tóxica para el embrión o feto. Se debe advertir a las gestantes del riesgo para el feto; es necesario aconsejar a las mujeres con capacidad de procrear que usen un método anticonceptivo eficaz durante el tratamiento con Rydapt y hasta por lo menos 4 meses después de haberlo finalizado.

Como no puede descartarse que RYDAPT cause efectos adversos graves en los lactantes, se debe aconsejar a las madres lactantes que dejen de amamantar durante el tratamiento con Rydapt y hasta por lo menos 4 meses después de haberlo finalizado

Reacciones adversas: LMA - Resumen del perfil toxicológico

La evaluación de la seguridad de Rydapt (en dosis de 50 mg dos veces al día) en pacientes con LMA recién diagnosticada y mutación en *FLT3* se basa en un estudio de fase III, aleatorizado, con doble enmascaramiento y comparativo con placebo. Un total de 717 pacientes fueron aleatorizados (1:1) para recibir Rydapt o placebo de forma secuencial (del día 8 al día 21) en combinación con una terapia de inducción estándar con daunorubicina (60 mg/m² del día 1 al día 3) + citarabina (200 mg/m² del día 1 al día 7) y una terapia de consolidación con una dosis elevada de citarabina (3 g/m² los días 1, 3 y 5) y, luego, un tratamiento de mantenimiento continuo con Rydapt o placebo según la asignación inicial hasta un máximo de 12 ciclos (de 28 días cada uno). La duración mediana general de la exposición fue de 42 días (rango: 2 a 576 días) en los pacientes del grupo de RYDAPT más quimioterapia estándar, y de 34 días (rango: 1 a 465 días) en los pacientes del grupo del placebo más quimioterapia estándar. En los 206 pacientes que ingresaron en la fase de mantenimiento (120 en el grupo de RYDAPT y 85 en el del placebo), la duración mediana de la exposición fue de 11 meses (rango: 16 a 520 días).

Las reacciones adversas más frecuentes (incidencia $\geq 30\%$) en el grupo de RYDAPT más quimioterapia estándar fueron la neutropenia febril, las náuseas, la dermatitis exfoliativa, los vómitos, la cefalea, las petequias y la pirexia (fiebre). Las reacciones adversas de grado 3 o 4 más frecuentes (incidencia $\geq 10\%$) fueron la neutropenia febril, la linfopenia, la infección relacionada con un dispositivo médico, la dermatitis exfoliativa y las náuseas.

Se registraron reacciones adversas graves en el 46,3% de los pacientes del grupo de Rydapt más quimioterapia estándar y en el 51,8% de los pacientes del grupo del placebo más quimioterapia estándar. La reacción adversa grave más frecuente en los pacientes del grupo de Rydapt más quimioterapia estándar fue la neutropenia febril (15,7%), que se manifestó con una frecuencia similar en el grupo del placebo (15,8%).

Se suspendió definitivamente el tratamiento debido a un evento adverso en el 8,3% de los pacientes del grupo de Rydapt y en el 5,3% de los pacientes del grupo del placebo. El evento adverso de grado 3 o 4 más frecuente que condujo a la retirada del tratamiento en el grupo de RYDAPT fue la dermatitis exfoliativa (1,2%).

Fallecieron el 4,3% de los pacientes que recibieron Rydapt más quimioterapia estándar y el 6,3% de los pacientes tratados con placebo más quimioterapia estándar. La causa de muerte más frecuente en el grupo de Rydapt más

quimioterapia estándar fue la sepsis (1,2%), que se manifestó con una frecuencia similar en el grupo del placebo (1,8%).

Resumen tabulado de reacciones adversas descritas en los ensayos clínicos sobre LMA

La Tabla 3 recoge las categorías de frecuencia de las reacciones adversas notificadas en los pacientes con LMA recién diagnosticada y mutación en *FLT3* del estudio de fase III. Las reacciones adversas se enumeran con arreglo a la clase de órgano, aparato o sistema del MedDRA, y dentro de cada clase se han clasificado por orden decreciente de frecuencia. Además, también se proporciona la categoría de frecuencia correspondiente a cada reacción adversa aplicando la siguiente convención (del CIOMS III): muy frecuente ($\geq 1/10$); frecuente ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); infrecuente ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$); rara ($\geq 1/10\,000$ a $< 1/1000$); muy rara ($< 1/10\,000$); de frecuencia desconocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). La Tabla 4 presenta las anomalías de laboratorio importantes del mismo estudio de fase III registradas en pacientes con LMA recién diagnosticada y mutación en *FLT3*.

Tabla 3 Reacciones adversas notificadas en el estudio clínico de LMA

Reacciones adversas	Todos los grados		Grados 3 o 4		Categoría de frecuencia
	RYDAPT + quimio, $n = 229^1$ %	Placebo + quimio, $n = 226^1$ %	RYDAPT + quimio, $n = 344^1$ %	Placebo + quimio, $n = 335^1$ %	
Infecciones e infestaciones					
Infección relacionada con un dispositivo médico	24	17,3	16,2	10,1	Muy frecuente
Infección de las vías respiratorias altas	5,2	3,1	0,6	0,9	Frecuente
Sepsis neutropénica	0,9	0,4	3,5	0,3	Infrecuente
Trastornos de la sangre y del sistema linfático					
Neutropenia febril	83,4	80,5	83,2	83,3	Muy frecuente
Petequia	35,8	27	1,2	0,6	Muy frecuente
Linfopenia ²	16,6	18,6	19,7	22,7	Muy frecuente
Trastornos del sistema inmunitario					
Hipersensibilidad	15,7	14,2	0,6	1,2	Muy frecuente
Trastornos del metabolismo y de la nutrición					
Hiperuricemia	8,3	6,2	0,6	0,6	Frecuente
Trastornos psiquiátricos					
Insomnio	12,2	8	0	0,3	Muy frecuente
Trastornos del sistema nervioso					
Cefalea	45,9	38,1	2,6	3	Muy frecuente

Reacciones adversas	Todos los grados		Grados 3 o 4		Categoría de frecuencia
	RYDAPT + quimio, n = 229 ¹ %	Placebo + quimio, n = 226 ¹ %	RYDAPT + quimio, n = 344 ¹ %	Placebo + quimio, n = 335 ¹ %	
Síncope	5,2	4,9	4,6	3	Frecuente
Temblor	3,9	1,8	0	0	Frecuente
Trastornos oculares					
Edema palpebral	3,1	0,4	0	0	Frecuente
Trastornos cardíacos					
Hipotensión	14,4	15	5,5	3	Muy frecuente
Taquicardia sinusal	9,6	8	1,2	0	Frecuente
Hipertensión	7,9	5,8	2,3	1,2	Frecuente
Derrame pericárdico	3,5	1,3	0,6	0	Frecuente
Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino					
Epistaxis	27,5	23,5	2,6	0,6	Muy frecuente
Dolor laríngeo	11,8	9,7	0,6	0,9	Muy frecuente
Disnea	10,9	12,4	5,5	4,2	Muy frecuente
Derrame pleural	5,7	3,5	1,2	0,9	Frecuente
Rinofaringitis	8,7	6,6	0	0	Frecuente
Síndrome de dificultad respiratoria aguda	2,2	0,4	2,3	0,9	Frecuente
Trastornos gastrointestinales					
Náuseas	83,4	70,4	5,8	10,1	Muy frecuente
Vómitos	60,3	52,7	2,9	4,5	Muy frecuente
Estomatitis	21,8	14,2	3,5	2,7	Muy frecuente
Dolor en la parte superior del abdomen	16,6	14,6	0	0,3	Muy frecuente
Hemorroides	15,3	10,6	1,4	0	Muy frecuente
Malestar anorrectal	7	4	0,9	0	Frecuente
Malestar abdominal	3,5	0,9	0	0	Frecuente
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo					
Dermatitis exfoliativa	61,6	60,6	13,6	7,8	Muy frecuente
Hiperhidrosis	14,4	8	0	0	Muy frecuente
Piel seca	7	5,3	0	0	Frecuente
Queratitis	6,6	4,9	0,3	0,6	Frecuente
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo					
Dolor de espalda	21,8	15,5	1,4	0,6	Muy frecuente
Artralgia	14	8	0,3	0,3	Muy frecuente

Reacciones adversas	Todos los grados		Grados 3 o 4		Categoría de frecuencia
	RYDAPT + quimio, n = 229 ¹ %	Placebo + quimio, n = 226 ¹ %	RYDAPT + quimio, n = 344 ¹ %	Placebo + quimio, n = 335 ¹ %	
Dolor óseo	9,6	9,7	1,4	0,3	Frecuente
Dolor en una extremidad	9,6	8,8	1,4	0,4	Frecuente
Dolor de cuello	7,9	4	0,6	0	Frecuente
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de la administración					
Pirexia (fiebre)	34,5	35,4	2,9	2,7	Muy frecuente
Trombosis relacionada con catéter	3,5	1,3	2	1,8	Frecuente
Exploraciones complementarias					
Hiper glucemia	20,1	16,8	7	5,4	Muy frecuente
Prolongación del tiempo activado de tromboplastina parcial	12,7	8,4	2,6	1,8	Muy frecuente
Aumento de peso	6,6	3,1	0,9	0,3	Frecuente

¹En los centros de los estudios de América del Norte se recopilaron todos los grados de 13 eventos adversos previamente especificados. Para el resto de los eventos adversos solo se recopilaron los grados 3 y 4.

²Se observó una mayor frecuencia con RYDAPT durante la fase de mantenimiento, véase el epígrafe «Perfil toxicológico durante la fase de mantenimiento» un poco más adelante.

Tabla 4 Porcentaje de pacientes con anomalías de laboratorio importantes de grado 3 o 4

Anomalía de laboratorio importante	RYDAPT 50 mg dos veces al día (n = 345) Grado 3 o 4 %	Placebo (n = 335) Grado 3 o 4 %	Categoría de frecuencia (basada en todos los grados)
Disminución del recuento absoluto de neutrófilos	84	85,1	Muy frecuente
Disminución de la hemoglobina	77,4	77,6	Muy frecuente
Aumento de la aspartato-transaminasa (AST)	6,6	7,2	Muy frecuente
Aumento de la alanina-transaminasa (ALT)	19,7	15,8	Muy frecuente
Hipercalcemia	0,6	0,3	Frecuente
Hipopotasemia	13,9	14,3	Muy frecuente
Hipernatremia	1,2	1,8	Muy frecuente

Perfil toxicológico durante la fase de mantenimiento

Aunque la Tabla 3 proporciona la incidencia de las reacciones adversas registradas durante todo el estudio, cuando se evaluó de forma separada la fase de mantenimiento (con Rydapt en monoterapia o el placebo) se observó una

diferencia en el tipo y la severidad de las reacciones adversas. Además, la incidencia global de reacciones adversas durante la fase de mantenimiento fue por lo general menor. Las reacciones adversas que durante la fase de mantenimiento presentaban una diferencia $\geq 5\%$ entre el grupo de Rydapt y el del placebo fueron las náuseas (46,4% frente a 17,9%), la hiperglucemia (20,2% frente a 12,5%), los vómitos (19% frente a 5,4%) y la linfopenia (16,7% frente a 8,9%).

La mayoría de las anomalías hemáticas notificadas tuvieron lugar durante la fase de inducción y consolidación, cuando los pacientes recibieron Rydapt o el placebo en combinación con quimioterapia. Las anomalías hemáticas de grado 3 o 4 más frecuentes registradas en los pacientes con Rydapt durante la fase de mantenimiento fueron la disminución del recuento absoluto de neutrófilos (20,8% frente a 18,9%) y la leucopenia (7,5% frente a 5,9%).

En términos generales puede decirse que las reacciones adversas notificadas durante la fase de mantenimiento fueron de intensidad leve o moderada y dieron lugar a muy pocas retiradas (0,8% en el grupo de Rydapt frente al 1,2% en el grupo del placebo).

Descripción de reacciones adversas de especial interés

Trastornos gastrointestinales

Se han registrado náuseas y vómitos leves en pacientes con LMA durante la fase de mantenimiento; estos casos se resolvieron satisfactoriamente con un antiemético profiláctico de apoyo y solo en dos pacientes, uno de cada grupo terapéutico, llevaron a retirar el tratamiento.

Interacciones:

La midostaurina es metabolizada extensamente en el hígado a través de la isoforma CYP3A4 que es inducida o inhibida por un cierto número de medicamentos concomitantes. Por otro lado, datos *in vitro* indican que la midostaurina y sus metabolitos pueden inhibir o inducir las enzimas del citocromo P450 (CYP). Por consiguiente, RYDAPT puede ser tanto el blanco como el responsable de interacciones farmacológicas *in vivo*.

Efecto de otros medicamentos sobre Rydapt

Los fármacos o sustancias que afectan la actividad de la CYP3A4 pueden alterar las concentraciones plasmáticas de midostaurina y, por lo tanto, la seguridad y la eficacia de Rydapt.

Inhibidores potentes de la CYP3A4

Los inhibidores potentes de la CYP3A4 pueden aumentar la concentración sanguínea de midostaurina. En un estudio de 36 sujetos sanos, cuando se administró ketoconazol (un inhibidor potente de la CYP3A4) en el estado estacionario con una sola dosis de RYDAPT se observó un aumento significativo.

de la exposición a la midostaurina (la $C_{\text{máx}}$ fue 1,8 veces mayor y el $AUC_{0-\infty}$, diez veces mayor), mientras que las concentraciones máximas de los metabolitos activos, CGP62221 y CGP52421, se redujeron a la mitad. Otro estudio en el que se evaluaron múltiples administraciones de 50 mg de midostaurina dos veces al día con itraconazol (otro inhibidor potente de la CYP3A4) en el estado estacionario en un subgrupo de pacientes ($n = 7$) reveló que la exposición a la midostaurina ($C_{\text{mín}}$) en el estado estacionario se multiplicaba solo por 2,09. Durante la fase de inducción del estudio de LMA, hasta el 62% de los pacientes recibieron midostaurina con inhibidores potentes de la CYP3A4. La administración de RYDAPT con inhibidores de la CYP3A4 multiplicó por 1,44 la exposición a la midostaurina ($C_{\text{mín}}$). No se observó ningún efecto en CGP62221 ni en CGP52421. Dada la naturaleza cronodependiente de la farmacocinética de la midostaurina, la interacción entre los inhibidores potentes de la CYP3A4 y la exposición a la midostaurina reviste escaso interés clínico. Se debe aconsejar precaución cuando la midostaurina se administre simultáneamente con medicamentos que sean inhibidores potentes de la CYP3A4, como los antifúngicos (p. ej., ketoconazol), algunos antiviricos (p. ej., ritonavir), los antibióticos macrólidos (p. ej., claritromicina) y la nefazodona. Se debe pensar en la posibilidad de utilizar otros medicamentos que no inhiban con potencia la actividad de la CYP3A4. Cuando no existan opciones terapéuticas satisfactorias deberá efectuarse un seguimiento riguroso de los pacientes en busca de signos de toxicidad.

Inductores potentes de la CYP3A4

Los inductores potentes de la CYP3A4 pueden disminuir la concentración de midostaurina en la sangre. En un estudio en sujetos sanos, la administración de un inductor potente de la CYP3A4, la rifampicina (600 mg al día), en el estado estacionario con una sola dosis de midostaurina disminuyó la $C_{\text{máx}}$ de midostaurina en un 73% y el $AUC_{0-\infty}$ en un 96%, respectivamente. Algo similar se observó con ambos metabolitos, CGP62221 y CGP52421. Se debe evitar el uso simultáneo de RYDAPT con inductores potentes de la CYP3A4 (p. ej., carbamazepina, rifampicina, hierba de san Juan).

Efecto de RYDAPT sobre otros medicamentos

La farmacocinética del midazolam (un sustrato sensible de la CYP3A4) permaneció inalterada al cabo de cuatro días de administración de midostaurina a sujetos sanos. Aunque el midazolam se administró únicamente durante el período de exposición máxima a la midostaurina, los datos dan a entender que la midostaurina no es un inductor potente de la CYP3A4.

Según los resultados de la inhibición *in vitro*, los medicamentos de estrecho margen terapéutico que son sustratos de las isoformas CYP3A4, CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 o de la proteína de transporte OATP1B1 deben usarse con precaución cuando se administren con midostaurina, y podrían requerir ajustes posológicos para mantener una exposición óptima.

Embarazo, lactancia, mujeres y varones con capacidad de procrear

Embarazo

Resumen de los riesgos

RYDAPT puede causar daños al feto cuando se administra a una gestante.

No se han realizado estudios comparativos adecuados en mujeres gestantes. Los estudios de la función reproductora en ratas y conejas han revelado que la midostaurina es fetotóxica. Se ha observado un mayor número de resorciones tardías, una disminución del peso fetal y una menor osificación del esqueleto en ratas y conejos tras la exposición prenatal a concentraciones de midostaurina más de 50 veces menores que la exposición humana prevista con las dosis recomendadas de 50 y 100 mg dos veces al día, basada en el AUC. Se debe informar a las gestantes del riesgo para el feto.

Datos en animales

En los estudios de desarrollo embriofetal en ratas y conejas, las hembras preñadas recibieron dosis orales de midostaurina de 3, 10 y 30 mg/kg/d y 2, 10 y 20 mg/kg/d, respectivamente, durante el período de la organogénesis. En las ratas se apreció un aumento del número de resorciones tardías con todas las dosis y una disminución del peso fetal y de la osificación del esqueleto con la mayor dosis de 30 mg/kg/d; no se observó toxicidad materna. En las conejas se apreció toxicidad materna con todas las dosis. Con las dosis de 10 y 20 mg/kg/d se observó mortalidad en las progenitoras, disminución del peso fetal y retraso de la osificación. Las concentraciones que provocaron toxicidad materna y fetal en ambas especies son más de 50 veces menores que las exposiciones terapéuticas humanas que se logran con las dosis recomendadas de 50 y 100 mg dos veces al día, tomando como base la comparación de los AUC de las respectivas especies. En un estudio de desarrollo pre y posnatal, se administraron a ratas dosis orales de 5, 15 y 30 mg/kg/d durante la gestación y la lactancia hasta el destete. Con la dosis de 30 mg/kg/d se observó toxicidad materna, como signos de distocia y camadas de menor tamaño. En las crías de rata (generación F1) expuestas a la dosis de 30 mg/kg/d de midostaurina se observaron disminuciones del peso corporal y un retraso de la apertura ocular y la ontogenia del reflejo de sobresalto acústico. La exposición sistémica materna con la dosis de 30 mg/kg (basada en el AUC) fue más de 200 veces menor que la exposición terapéutica humana que se alcanza con las dosis de 50 y 100 mg dos veces al día.

Lactancia

No se sabe si la midostaurina o sus metabolitos activos pasan a la leche humana. No existen datos acerca de los efectos de Rydapt en los niños lactantes o sobre la producción de leche. Los estudios indican que la midostaurina administrada por vía oral y sus metabolitos activos pasan a la leche de las ratas lactantes. Puesto que muchos fármacos se excretan en la leche humana y dada la posibilidad de que ocurran reacciones adversas graves en los lactantes a causa de Rydapt, es

necesario advertir a la madre lactante del riesgo para el niño e interrumpir la lactancia durante el tratamiento con RYDAPT y hasta por lo menos 4 meses después de haberlo finalizado.

Mujeres y varones con capacidad de procrear

Prueba del embarazo

Se recomienda que las mujeres sexualmente activas con capacidad de procrear se hagan una prueba del embarazo antes de comenzar el tratamiento con Rydapt.

Anticoncepción

Se debe advertir a las mujeres con capacidad de procrear que los estudios con animales revelan que Rydapt puede ser perjudicial para el feto en desarrollo. Las mujeres sexualmente activas con capacidad de procrear deben usar un método anticonceptivo eficaz (con una tasa de embarazo inferior al 1%) mientras estén tomando Rydapt y hasta por lo menos 4 meses después de haber finalizado el tratamiento con Rydapt.

Los varones sexualmente activos que tomen Rydapt deben usar un preservativo durante el coito con mujeres fértiles o embarazadas y hasta por lo menos 4 meses después de haber finalizado el tratamiento con Rydapt para evitar el embarazo o el daño embriofetal.

Esterilidad

Rydapt puede menoscabar la fecundidad en el ser humano. La administración oral de midostaurina en dosis de 10, 30 y 60 mg/kg/d se asoció a toxicidad para la función reproductora en ratas machos y hembras (con la dosis de 60 mg/kg/d). En los machos, se observaron degeneración y atrofia testicular, alteraciones de la motilidad de los espermatozoides y una disminución del número de espermatozoides y del peso de los órganos genitales. En las hembras que recibieron 60 mg/kg/d se apreció un mayor número de resorciones y un menor número de embarazos, implantaciones y embriones vivos. En los perros se observó una inhibición de la espermatogénesis con dosis ≥ 3 mg/kg/d. Las concentraciones de midostaurina en las ratas con la dosis de 60 mg/kg/d y en los perros con la dosis de 3 mg/kg/d son 8 y 100 veces menores, respectivamente, que las exposiciones terapéuticas humanas que se alcanzan con las dosis recomendadas de 50 y 100 mg dos veces al día, basadas en el AUC.

Sobredosis

Se han comunicado muy pocos casos de sobredosis en seres humanos. Se han administrado dosis únicas de hasta 600 mg con una tolerabilidad aguda aceptable. En todos los casos de sobredosis deben tomarse medidas generales de apoyo.

Vía de administración: Oral

Dosificación y Grupo Etario:

El tratamiento con Rydapt debe iniciarlo un médico con experiencia en el uso de terapias antineoplásicas.

Posología

Población destinataria

Dosis recomendada en la LMA

La dosis recomendada de Rydapt es de 50 mg dos veces al día. Rydapt se administra del día 8 al día 21 de cada ciclo de quimioterapia de inducción y consolidación y luego dos veces al día como monoterapia de mantenimiento durante 12 meses.

Modificaciones de la dosis

Modificaciones de la dosis en la LMA

Las recomendaciones para modificar la dosis de Rydapt en pacientes con LMA se proporcionan en la Tabla 1.

Tabla -9 Recomendaciones para interrumpir, reducir o suspender definitivamente la dosis de Rydapt en pacientes con LMA

Criterios	Administración de RYDAPT
En la fase de mantenimiento: Neutropenia de grado 4 ($RAN < 0,5 \times 10^9/l$)	Interrumpa el tratamiento con RYDAPT hasta que el RAN sea $\geq 1,0 \times 10^9/l$, luego reanúdelo en dosis de 50 mg dos veces al día. Si la neutropenia ($RAN < 1,0 \times 10^9/l$) persiste más de 2xsemanas y está presuntamente relacionada con RYDAPT, deje de administrar RYDAPT.
RAN: recuento absoluto de neutrófilos.	

Poblaciones especiales

Disfunción renal

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con disfunción renal leve o moderada. Se tiene escasa experiencia clínica en pacientes con disfunción renal severa. No se dispone de datos en pacientes con insuficiencia renal terminal.

Disfunción hepática

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con disfunción hepática leve o moderada (clase A o B de Child-Pugh). No se ha llevado a cabo ningún estudio en pacientes con disfunción hepática severa (clase C de Child-Pugh).

Pacientes pediátricos (menores de 18 años)

Aún no se ha demostrado la seguridad ni la eficacia de Rydapt en pacientes pediátricos (menores de 18 años de edad).

Pacientes geriátricos (mayores de 65 años)

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

Modo de administración

Rydapt debe administrarse por vía oral, dos veces al día, cada 12 horas aproximadamente. Rydapt debe tomarse con alimentos para evitar las náuseas.

Se debe administrar un tratamiento antiemético preventivo según la práctica médica local y la tolerancia del paciente.

Las cápsulas de Rydapt deben ingerirse enteras con una cantidad suficiente de agua (un vaso). No deben abrirse, triturarse ni masticarse.

En caso de olvido de una dosis, el paciente no debe compensarla, solo debe tomar la dosis prevista siguiente a la hora programada.

En caso de vómitos, el paciente no debe tomar una dosis adicional de Rydapt, sino la dosis prevista siguiente.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

El interesado presenta ante la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos respuesta al Auto No. 2017002604 generado a partir del concepto emitido mediante Acta No. 30 de 2016, numeral 3.1.1.2., para continuar con la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- Evaluación farmacológica.
- Protección de datos de la Información no divulgada según decreto 2085 de 2002.
- Inserto NPI. Fecha de Entrada en Vigor : 6 de Julio de 2016
- Declaración Sucinta v1.0. BSS. Fecha de Entrada en Vigor : 6 de Julio de 2016
- Plan de gestión del riesgo

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada y dado que el interesado presenta respuesta satisfactoria al requerimiento emitido en el Acta No. 30 de 2016, numeral 3.1.1.2., la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar el producto de la referencia, con la siguiente información:

Composición: Cada cápsula blanda contiene 25 mg de midostaurina

Forma farmacéutica: Cápsulas blandas

Indicaciones: Rydapt está indicado:

En combinación con quimioterapia estándar de inducción y consolidación, seguida de monoterapia de mantenimiento, en pacientes adultos con leucemia mieloide aguda (LMA) recién diagnosticada que dan positivo en una prueba de detección de mutaciones en *FLT3*.

Contraindicaciones: Rydapt está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad a la midostaurina o a alguno de sus excipientes.

Precauciones y advertencias:

Neutropenia / infecciones

Se ha descrito neutropenia en pacientes que recibían Rydapt en monoterapia o combinado con quimioterapia. Es necesario controlar periódicamente el número de leucocitos, especialmente al inicio del tratamiento.

En los pacientes que presenten signos de neutropenia severa sin causa aparente se deberá interrumpir el tratamiento con Rydapt hasta que el RAN sea igual o superior a $1 \times 10^9/l$, en los pacientes con LMA, o igual o superior a $1,5 \times 10^9/l$, en los pacientes con MS avanzada, como se recomienda en las Tablas 1 y 2. Se debe suspender definitivamente el tratamiento con Rydapt cuando el paciente presente una neutropenia severa recurrente o prolongada que suscite sospechas de guardar relación con Rydapt.

Cualquier infección activa grave debe estar bajo control antes de iniciar la monoterapia con Rydapt. Se debe vigilar la aparición de signos y síntomas de infección en el paciente y, si se diagnostica una infección, deberá instituirse un tratamiento adecuado de inmediato, que puede incluir, si procede, la suspensión definitiva del tratamiento con Rydapt.

Disfunción cardíaca

En los estudios sobre MS avanzada con Rydapt se registraron casos de disfunción cardíaca, como insuficiencia cardíaca congestiva (ICC), algunos mortales, así como disminuciones pasajeras de la fracción de expulsión del ventrículo izquierdo (FEVI). Aunque se registraron casos mortales de insuficiencia cardíaca en tales estudios, en el estudio aleatorizado sobre LMA no se observaron diferencias en la disfunción de la FEVI o la ICC entre el grupo tratado con Rydapt más quimioterapia y el que recibió el placebo más quimioterapia. En pacientes en riesgo, Rydapt debe usarse con cautela y los pacientes deben ser objeto de un seguimiento riguroso (al inicio del tratamiento y durante el mismo).

Toxicidad pulmonar

Se han descrito casos de enfermedad pulmonar intersticial y neumonitis, algunos mortales, en pacientes que recibieron Rydapt en monoterapia o combinado con quimioterapia. Se debe vigilar la aparición de síntomas pulmonares indicativos de enfermedad pulmonar intersticial o de neumonitis en los pacientes, debiéndose suspender definitivamente el tratamiento con Rydapt si tales síntomas son de grado ≥ 3 (según los NCI - CTCAE).

Toxicidad embriofetal y lactancia

Los resultados de los estudios con animales indican que Rydapt puede ser dañino para el feto cuando se administra a mujeres gestantes. La administración de midostaurina a ratas y conejas preñadas durante el período de la organogénesis resultó tóxica para el embrión o feto. Se debe advertir a las gestantes del riesgo para el feto; es necesario aconsejar a las mujeres con capacidad de procrear que usen un método anticonceptivo eficaz durante el tratamiento con Rydapt y hasta por lo menos 4 meses después de haberlo finalizado.

Como no puede descartarse que RYDAPT cause efectos adversos graves en los lactantes, se debe aconsejar a las madres lactantes que dejen de amamantar durante el tratamiento con Rydapt y hasta por lo menos 4 meses después de haberlo finalizado

Reacciones adversas: LMA - Resumen del perfil toxicológico

La evaluación de la seguridad de Rydapt (en dosis de 50 mg dos veces al día) en pacientes con LMA recién diagnosticada y mutación en *FLT3* se basa en un estudio de fase III, aleatorizado, con doble enmascaramiento y comparativo con placebo. Un total de 717 pacientes fueron aleatorizados (1:1) para recibir Rydapt o placebo de forma secuencial (del día 8 al día 21) en combinación con una terapia de inducción estándar con daunorubicina (60 mg/m² del día 1 al día 3) + citarabina (200 mg/m² del día 1 al día 7) y una terapia de consolidación con una dosis elevada de citarabina (3 g/m² los días 1, 3 y 5) y, luego, un tratamiento de mantenimiento continuo con Rydapt o placebo según la asignación inicial hasta un máximo de 12 ciclos (de 28 días cada uno). La duración mediana general de la exposición fue de 42 días (rango: 2 a 576 días) en los pacientes del grupo de RYDAPT más quimioterapia estándar, y de 34 días (rango: 1 a 465 días) en los pacientes del grupo del placebo más quimioterapia estándar. En los 206 pacientes que ingresaron en la fase de mantenimiento (120 en el grupo de RYDAPT y 85 en el del placebo), la duración mediana de la exposición fue de 11 meses (rango: 16 a 520 días).

Las reacciones adversas más frecuentes (incidencia $\geq 30\%$) en el grupo de RYDAPT más quimioterapia estándar fueron la neutropenia febril, las náuseas, la dermatitis exfoliativa, los vómitos, la cefalea, las petequias y la pirexia (fiebre). Las reacciones adversas de grado 3 o 4 más frecuentes (incidencia $\geq 10\%$) fueron la neutropenia febril, la linfopenia, la infección relacionada con un dispositivo médico, la dermatitis exfoliativa y las náuseas.

Se registraron reacciones adversas graves en el 46,3% de los pacientes del grupo de Rydapt más quimioterapia estándar y en el 51,8% de los pacientes del grupo del placebo más quimioterapia estándar. La reacción adversa grave más frecuente en los pacientes del grupo de Rydapt más

quimioterapia estándar fue la neutropenia febril (15,7%), que se manifestó con una frecuencia similar en el grupo del placebo (15,8%).

Se suspendió definitivamente el tratamiento debido a un evento adverso en el 8,3% de los pacientes del grupo de Rydapt y en el 5,3% de los pacientes del grupo del placebo. El evento adverso de grado 3 o 4 más frecuente que condujo a la retirada del tratamiento en el grupo de RYDAPT fue la dermatitis exfoliativa (1,2%).

Fallecieron el 4,3% de los pacientes que recibieron Rydapt más quimioterapia estándar y el 6,3% de los pacientes tratados con placebo más quimioterapia estándar. La causa de muerte más frecuente en el grupo de Rydapt más quimioterapia estándar fue la sepsis (1,2%), que se manifestó con una frecuencia similar en el grupo del placebo (1,8%).

Resumen tabulado de reacciones adversas descritas en los ensayos clínicos sobre LMA

La Tabla 3 recoge las categorías de frecuencia de las reacciones adversas notificadas en los pacientes con LMA recién diagnosticada y mutación en *FLT3* del estudio de fase III. Las reacciones adversas se enumeran con arreglo a la clase de órgano, aparato o sistema del MedDRA, y dentro de cada clase se han clasificado por orden decreciente de frecuencia. Además, también se proporciona la categoría de frecuencia correspondiente a cada reacción adversa aplicando la siguiente convención (del CIOMS III): muy frecuente ($\geq 1/10$); frecuente ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); infrecuente ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$); rara ($\geq 1/10\ 000$ a $< 1/1000$); muy rara ($< 1/10\ 000$); de frecuencia desconocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). La Tabla 4 presenta las anomalías de laboratorio importantes del mismo estudio de fase III registradas en pacientes con LMA recién diagnosticada y mutación en *FLT3*.

Tabla 3 Reacciones adversas notificadas en el estudio clínico de LMA

Reacciones adversas	Todos los grados		Grados 3 o 4		Categoría de frecuencia
	RYDAPT + quimio, $n = 229^1$ %	Placebo + quimio, $n = 226^1$ %	RYDAPT + quimio, $n = 344^1$ %	Placebo + quimio, $n = 335^1$ %	
Infecciones e infestaciones					
Infección relacionada con un dispositivo médico	24	17,3	16,2	10,1	Muy frecuente
Infección de las vías respiratorias altas	5,2	3,1	0,6	0,9	Frecuente
Sepsis neutropénica	0,9	0,4	3,5	0,3	Infrecuente
Trastornos de la sangre y del sistema linfático					
Neutropenia febril	83,4	80,5	83,2	83,3	Muy frecuente
Petequia	35,8	27	1,2	0,6	Muy frecuente

Reacciones adversas	Todos los grados		Grados 3 o 4		Categoría de frecuencia
	RYDAPT + quimio, n = 229 ¹ %	Placebo + quimio, n = 226 ¹ %	RYDAPT + quimio, n = 344 ¹ %	Placebo + quimio, n = 335 ¹ %	
Linfopenia²	16,6	18,6	19,7	22,7	Muy frecuente
Trastornos del sistema inmunitario					
Hipersensibilidad	15,7	14,2	0,6	1,2	Muy frecuente
Trastornos del metabolismo y de la nutrición					
Hiperuricemia	8,3	6,2	0,6	0,6	Frecuente
Trastornos psiquiátricos					
Insomnio	12,2	8	0	0,3	Muy frecuente
Trastornos del sistema nervioso					
Cefalea	45,9	38,1	2,6	3	Muy frecuente
Síncope	5,2	4,9	4,6	3	Frecuente
Temblor	3,9	1,8	0	0	Frecuente
Trastornos oculares					
Edema palpebral	3,1	0,4	0	0	Frecuente
Trastornos cardíacos					
Hipotensión	14,4	15	5,5	3	Muy frecuente
Taquicardia sinusal	9,6	8	1,2	0	Frecuente
Hipertensión	7,9	5,8	2,3	1,2	Frecuente
Derrame pericárdico	3,5	1,3	0,6	0	Frecuente
Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino					
Epistaxis	27,5	23,5	2,6	0,6	Muy frecuente
Dolor laríngeo	11,8	9,7	0,6	0,9	Muy frecuente
Disnea	10,9	12,4	5,5	4,2	Muy frecuente
Derrame pleural	5,7	3,5	1,2	0,9	Frecuente
Rinofaringitis	8,7	6,6	0	0	Frecuente
Síndrome de dificultad respiratoria aguda	2,2	0,4	2,3	0,9	Frecuente
Trastornos gastrointestinales					
Náuseas	83,4	70,4	5,8	10,1	Muy frecuente

Reacciones adversas	Todos los grados		Grados 3 o 4		Categoría de frecuencia
	RYDAPT + quimio, n = 229 ¹ %	Placebo + quimio, n = 226 ¹ %	RYDAPT + quimio, n = 344 ¹ %	Placebo + quimio, n = 335 ¹ %	
Vómitos	60,3	52,7	2,9	4,5	frecuente
Estomatitis	21,8	14,2	3,5	2,7	Muy frecuente
Dolor en la parte superior del abdomen	16,6	14,6	0	0,3	Muy frecuente
Hemorroides	15,3	10,6	1,4	0	Muy frecuente
Malestar anorrectal	7	4	0,9	0	Frecuente
Malestar abdominal	3,5	0,9	0	0	Frecuente
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo					
Dermatitis exfoliativa	61,6	60,6	13,6	7,8	Muy frecuente
Hiperhidrosis	14,4	8	0	0	Muy frecuente
Piel seca	7	5,3	0	0	Frecuente
Queratitis	6,6	4,9	0,3	0,6	Frecuente
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo					
Dolor de espalda	21,8	15,5	1,4	0,6	Muy frecuente
Artralgia	14	8	0,3	0,3	Muy frecuente
Dolor óseo	9,6	9,7	1,4	0,3	Frecuente
Dolor en una extremidad	9,6	8,8	1,4	0,4	Frecuente
Dolor de cuello	7,9	4	0,6	0	Frecuente
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de la administración					
Pirexia (fiebre)	34,5	35,4	2,9	2,7	Muy frecuente
Trombosis relacionada con catéter	3,5	1,3	2	1,8	Frecuente
Exploraciones complementarias					
Hiperglucemia	20,1	16,8	7	5,4	Muy frecuente
Prolongación del tiempo activado de tromboplastina parcial	12,7	8,4	2,6	1,8	Muy frecuente
Aumento de peso	6,6	3,1	0,9	0,3	Frecuente

Reacciones adversas	Todos los grados		Grados 3 o 4		Categoría de frecuencia
	RYDAPT + quimio, n = 229 ¹ %	Placebo + quimio, n = 226 ¹ %	RYDAPT + quimio, n = 344 ¹ %	Placebo + quimio, n = 335 ¹ %	

¹En los centros de los estudios de América del Norte se recopilaban todos los grados de 13 eventos adversos previamente especificados. Para el resto de los eventos adversos solo se recopilaban los grados 3 y 4.

²Se observó una mayor frecuencia con RYDAPT durante la fase de mantenimiento, véase el epígrafe «Perfil toxicológico durante la fase de mantenimiento» un poco más adelante.

Tabla 4 Porcentaje de pacientes con anomalías de laboratorio importantes de grado 3 o 4

Anomalia de laboratorio importante	RYDAPT 50 mg dos veces al día (n = 345) Grado 3 o 4 %	Placebo (n = 335) Grado 3 o 4 %	Categoría de frecuencia (basada en todos los grados)
Disminución del recuento absoluto de neutrófilos	84	85,1	Muy frecuente
Disminución de la hemoglobina	77,4	77,6	Muy frecuente
Aumento de la aspartato-transaminasa (AST)	6,6	7,2	Muy frecuente
Aumento de la alanina-transaminasa (ALT)	19,7	15,8	Muy frecuente
Hipercalcemia	0,6	0,3	Frecuente
Hipopotasemia	13,9	14,3	Muy frecuente
Hipernatremia	1,2	1,8	Muy frecuente

Perfil toxicológico durante la fase de mantenimiento

Aunque la Tabla 3 proporciona la incidencia de las reacciones adversas registradas durante todo el estudio, cuando se evaluó de forma separada la fase de mantenimiento (con Rydapt en monoterapia o el placebo) se observó una diferencia en el tipo y la severidad de las reacciones adversas. Además, la incidencia global de reacciones adversas durante la fase de mantenimiento fue por lo general menor. Las reacciones adversas que durante la fase de mantenimiento presentaban una diferencia $\geq 5\%$ entre el grupo de Rydapt y el del placebo fueron las náuseas (46,4% frente a

17,9%), la hiperglucemia (20,2% frente a 12,5%), los vómitos (19% frente a 5,4%) y la linfopenia (16,7% frente a 8,9%).

La mayoría de las anomalías hemáticas notificadas tuvieron lugar durante la fase de inducción y consolidación, cuando los pacientes recibieron Rydapt o el placebo en combinación con quimioterapia. Las anomalías hemáticas de grado 3 o 4 más frecuentes registradas en los pacientes con Rydapt durante la fase de mantenimiento fueron la disminución del recuento absoluto de neutrófilos (20,8% frente a 18,9%) y la leucopenia (7,5% frente a 5,9%).

En términos generales puede decirse que las reacciones adversas notificadas durante la fase de mantenimiento fueron de intensidad leve o moderada y dieron lugar a muy pocas retiradas (0,8% en el grupo de Rydapt frente al 1,2% en el grupo del placebo).

Descripción de reacciones adversas de especial interés

Trastornos gastrointestinales

Se han registrado náuseas y vómitos leves en pacientes con LMA durante la fase de mantenimiento; estos casos se resolvieron satisfactoriamente con un antiemético profiláctico de apoyo y solo en dos pacientes, uno de cada grupo terapéutico, llevaron a retirar el tratamiento.

Interacciones:

La midostaurina es metabolizada extensamente en el hígado a través de la isoforma CYP3A4 que es inducida o inhibida por un cierto número de medicamentos concomitantes. Por otro lado, datos *in vitro* indican que la midostaurina y sus metabolitos pueden inhibir o inducir las enzimas del citocromo P450 (CYP). Por consiguiente, RYDAPT puede ser tanto el blanco como el responsable de interacciones farmacológicas *in vivo*.

Efecto de otros medicamentos sobre Rydapt

Los fármacos o sustancias que afectan la actividad de la CYP3A4 pueden alterar las concentraciones plasmáticas de midostaurina y, por lo tanto, la seguridad y la eficacia de Rydapt.

Inhibidores potentes de la CYP3A4

Los inhibidores potentes de la CYP3A4 pueden aumentar la concentración sanguínea de midostaurina. En un estudio de 36 sujetos sanos, cuando se administró ketoconazol (un inhibidor potente de la CYP3A4) en el estado estacionario con una sola dosis de RYDAPT se observó un aumento significativo de la exposición a la midostaurina (la $C_{m\acute{a}x}$ fue 1,8 veces mayor y el $AUC_{0-\infty}$, diez veces mayor), mientras que las concentraciones máximas de los metabolitos activos, CGP62221 y CGP52421, se redujeron a la mitad. Otro estudio en el que se evaluaron múltiples administraciones de 50 mg de

midostaurina dos veces al día con itraconazol (otro inhibidor potente de la CYP3A4) en el estado estacionario en un subgrupo de pacientes ($n = 7$) reveló que la exposición a la midostaurina ($C_{\min}$) en el estado estacionario se multiplicaba solo por 2,09. Durante la fase de inducción del estudio de LMA, hasta el 62% de los pacientes recibieron midostaurina con inhibidores potentes de la CYP3A4. La administración de RYDAPT con inhibidores de la CYP3A4 multiplicó por 1,44 la exposición a la midostaurina ($C_{\min}$). No se observó ningún efecto en CGP62221 ni en CGP52421. Dada la naturaleza cronodependiente de la farmacocinética de la midostaurina, la interacción entre los inhibidores potentes de la CYP3A4 y la exposición a la midostaurina reviste escaso interés clínico. Se debe aconsejar precaución cuando la midostaurina se administre simultáneamente con medicamentos que sean inhibidores potentes de la CYP3A4, como los antifúngicos (p. ej., ketoconazol), algunos antivíricos (p. ej., ritonavir), los antibióticos macrólidos (p. ej., claritromicina) y la nefazodona. Se debe pensar en la posibilidad de utilizar otros medicamentos que no inhiban con potencia la actividad de la CYP3A4. Cuando no existan opciones terapéuticas satisfactorias deberá efectuarse un seguimiento riguroso de los pacientes en busca de signos de toxicidad.

Inductores potentes de la CYP3A4

Los inductores potentes de la CYP3A4 pueden disminuir la concentración de midostaurina en la sangre. En un estudio en sujetos sanos, la administración de un inductor potente de la CYP3A4, la rifampicina (600 mg al día), en el estado estacionario con una sola dosis de midostaurina disminuyó la $C_{\max}$ de midostaurina en un 73% y el $AUC_{0-\infty}$ en un 96%, respectivamente. Algo similar se observó con ambos metabolitos, CGP62221 y CGP52421. Se debe evitar el uso simultáneo de RYDAPT con inductores potentes de la CYP3A4 (p. ej., carbamazepina, rifampicina, hierba de san Juan).

Efecto de RYDAPT sobre otros medicamentos

La farmacocinética del midazolam (un sustrato sensible de la CYP3A4) permaneció inalterada al cabo de cuatro días de administración de midostaurina a sujetos sanos. Aunque el midazolam se administró únicamente durante el período de exposición máxima a la midostaurina, los datos dan a entender que la midostaurina no es un inductor potente de la CYP3A4.

Según los resultados de la inhibición *in vitro*, los medicamentos de estrecho margen terapéutico que son sustratos de las isoformas CYP3A4, CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 o de la proteína de transporte OATP1B1 deben usarse con precaución cuando se administren con midostaurina, y podrían requerir ajustes posológicos para mantener una exposición óptima.

Embarazo, lactancia, mujeres y varones con capacidad de procrear

Embarazo

Resumen de los riesgos

RYDAPT puede causar daños al feto cuando se administra a una gestante. No se han realizado estudios comparativos adecuados en mujeres gestantes. Los estudios de la función reproductora en ratas y conejas han revelado que la midostaurina es fetotóxica. Se ha observado un mayor número de resorciones tardías, una disminución del peso fetal y una menor osificación del esqueleto en ratas y conejos tras la exposición prenatal a concentraciones de midostaurina más de 50 veces menores que la exposición humana prevista con las dosis recomendadas de 50 y 100 mg dos veces al día, basada en el AUC. Se debe informar a las gestantes del riesgo para el feto.

Datos en animales

En los estudios de desarrollo embriofetal en ratas y conejas, las hembras preñadas recibieron dosis orales de midostaurina de 3, 10 y 30 mg/kg/d y 2, 10 y 20 mg/kg/d, respectivamente, durante el período de la organogénesis. En las ratas se apreció un aumento del número de resorciones tardías con todas las dosis y una disminución del peso fetal y de la osificación del esqueleto con la mayor dosis de 30 mg/kg/d; no se observó toxicidad materna. En las conejas se apreció toxicidad materna con todas las dosis. Con las dosis de 10 y 20 mg/kg/d se observó mortalidad en las progenitoras, disminución del peso fetal y retraso de la osificación. Las concentraciones que provocaron toxicidad materna y fetal en ambas especies son más de 50 veces menores que las exposiciones terapéuticas humanas que se logran con las dosis recomendadas de 50 y 100 mg dos veces al día, tomando como base la comparación de los AUC de las respectivas especies.

En un estudio de desarrollo pre y posnatal, se administraron a ratas dosis orales de 5, 15 y 30 mg/kg/d durante la gestación y la lactancia hasta el destete. Con la dosis de 30 mg/kg/d se observó toxicidad materna, como signos de distocia y camadas de menor tamaño. En las crías de rata (generación F1) expuestas a la dosis de 30 mg/kg/d de midostaurina se observaron disminuciones del peso corporal y un retraso de la apertura ocular y la ontogenia del reflejo de sobresalto acústico. La exposición sistémica materna con la dosis de 30 mg/kg (basada en el AUC) fue más de 200 veces menor que la exposición terapéutica humana que se alcanza con las dosis de 50 y 100 mg dos veces al día.

Lactancia

No se sabe si la midostaurina o sus metabolitos activos pasan a la leche humana. No existen datos acerca de los efectos de Rydapt en los niños lactantes o sobre la producción de leche. Los estudios indican que la

midostaurina administrada por vía oral y sus metabolitos activos pasan a la leche de las ratas lactantes. Puesto que muchos fármacos se excretan en la leche humana y dada la posibilidad de que ocurran reacciones adversas graves en los lactantes a causa de Rydapt, es necesario advertir a la madre lactante del riesgo para el niño e interrumpir la lactancia durante el tratamiento con RYDAPT y hasta por lo menos 4 meses después de haberlo finalizado.

Mujeres y varones con capacidad de procrear

Prueba del embarazo

Se recomienda que las mujeres sexualmente activas con capacidad de procrear se hagan una prueba del embarazo antes de comenzar el tratamiento con Rydapt.

Anticoncepción

Se debe advertir a las mujeres con capacidad de procrear que los estudios con animales revelan que Rydapt puede ser perjudicial para el feto en desarrollo. Las mujeres sexualmente activas con capacidad de procrear deben usar un método anticonceptivo eficaz (con una tasa de embarazo inferior al 1%) mientras estén tomando Rydapt y hasta por lo menos 4 meses después de haber finalizado el tratamiento con Rydapt.

Los varones sexualmente activos que tomen Rydapt deben usar un preservativo durante el coito con mujeres fértiles o embarazadas y hasta por lo menos 4 meses después de haber finalizado el tratamiento con Rydapt para evitar el embarazo o el daño embriofetal.

Esterilidad

Rydapt puede menoscabar la fecundidad en el ser humano. La administración oral de midostaurina en dosis de 10, 30 y 60 mg/kg/d se asoció a toxicidad para la función reproductora en ratas machos y hembras (con la dosis de 60 mg/kg/d). En los machos, se observaron degeneración y atrofia testicular, alteraciones de la motilidad de los espermatozoides y una disminución del número de espermatozoides y del peso de los órganos genitales. En las hembras que recibieron 60 mg/kg/d se apreció un mayor número de resorciones y un menor número de embarazos, implantaciones y embriones vivos. En los perros se observó una inhibición de la espermatogénesis con dosis ≥ 3 mg/kg/d. Las concentraciones de midostaurina en las ratas con la dosis de 60 mg/kg/d y en los perros con la dosis de 3 mg/kg/d son 8 y 100 veces menores, respectivamente, que las exposiciones terapéuticas humanas que se alcanzan con las dosis recomendadas de 50 y 100 mg dos veces al día, basadas en el AUC.

Sobredosis

Se han comunicado muy pocos casos de sobredosis en seres humanos. Se han administrado dosis únicas de hasta 600 mg con una tolerabilidad aguda aceptable.

En todos los casos de sobredosis deben tomarse medidas generales de apoyo.

Vía de administración: Oral

Dosificación y Grupo Etario:

El tratamiento con Rydapt debe iniciarlo un médico con experiencia en el uso de terapias antineoplásicas.

Posología

Población destinataria

Dosis recomendada en la LMA

La dosis recomendada de Rydapt es de 50 mg dos veces al día. Rydapt se administra del día 8 al día 21 de cada ciclo de quimioterapia de inducción y consolidación y luego dos veces al día como monoterapia de mantenimiento durante 12 meses.

Modificaciones de la dosis

Modificaciones de la dosis en la LMA

Las recomendaciones para modificar la dosis de Rydapt en pacientes con LMA se proporcionan en la Tabla 1.

Tabla -10 Recomendaciones para interrumpir, reducir o suspender definitivamente la dosis de Rydapt en pacientes con LMA

Criterios	Administración de RYDAPT
En la fase de mantenimiento: Neutropenia de grado 4 (RAN $< 0,5 \times 10^9/l$)	Interrumpa el tratamiento con RYDAPT hasta que el RAN sea $\geq 1,0 \times 10^9/l$, luego reanúdelo en dosis de 50 mg dos veces al día. Si la neutropenia (RAN $< 1,0 \times 10^9/l$) persiste más de 2xsemanas y está presuntamente relacionada con RYDAPT, deje de administrar RYDAPT.

RAN: recuento absoluto de neutrófilos.

Poblaciones especiales

Disfunción renal

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con disfunción renal leve o moderada. Se tiene escasa experiencia clínica en pacientes con disfunción renal severa. No se dispone de datos en pacientes con insuficiencia renal terminal.

Disfunción hepática

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con disfunción hepática leve o moderada (clase A o B de Child-Pugh). No se ha llevado a cabo ningún estudio en pacientes con disfunción hepática severa (clase C de Child-Pugh).

Pacientes pediátricos (menores de 18 años)

Aún no se ha demostrado la seguridad ni la eficacia de Rydapt en pacientes pediátricos (menores de 18 años de edad).

Pacientes geriátricos (mayores de 65 años)

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

Modo de administración

Rydapt debe administrarse por vía oral, dos veces al día, cada 12 horas aproximadamente. Rydapt debe tomarse con alimentos para evitar las náuseas.

Se debe administrar un tratamiento antiemético preventivo según la práctica médica local y la tolerancia del paciente.

Las cápsulas de Rydapt deben ingerirse enteras con una cantidad suficiente de agua (un vaso). No deben abrirse, triturarse ni masticarse.

En caso de olvido de una dosis, el paciente no debe compensarla, solo debe tomar la dosis prevista siguiente a la hora programada.

En caso de vómitos, el paciente no debe tomar una dosis adicional de Rydapt, sino la dosis prevista siguiente.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Norma: 6.0.0.0.N10.

Adicionalmente, la Sala recomienda aprobar el inserto NPI. Fecha de Entrada en Vigor: 6 de Julio de 2016 y la declaración sucinta v1.0. BSS. Fecha de Entrada en Vigor: 6 de Julio de 2016

Así mismo, la Sala no recomienda la protección de la información no divulgada para el producto de la referencias a la luz del Decreto 2085 de 2002, teniendo en cuenta que el principio activo midostaurina es un derivado estructural del producto natural staurosporine.

El plan de gestión de riesgos debe presentarse junto con la solicitud de Registro Sanitario para el análisis por parte del grupo Programas Especiales – Farmacovigilancia de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos, incluyendo las siguientes Observaciones:

1. El PSUR/PBRER debe ser allegado en los tiempos establecidos por normas ICH, en la etapa post-comercialización, de ser aprobado el producto en el país.

2. La actualización del PGR debe realizarse, en el momento en el que haya algún cambio en la información del producto post-comercialización.

3. Dentro de las actividades de farmacovigilancia, se solicita diseñar un programa de pacientes para acompañamiento y vigilancia post-comercialización.

comercialización del producto, y allegar las especificaciones junto con el material educativo definido para profesionales de la salud y pacientes al momento de la solicitud del Registro Sanitario.

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

**3.1.1.11. LONSURF 15 mg/6,14mg
LONSURF 20 mg/8.19 mg**

Expediente : 20126342
Radicado : 2017056380
Fecha : 25/04/2017
Interesado : Mutter y Asociados S.A.S
Fabricante : Taiho Pharmaceutical Co., Ltd

Composición:

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

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

Forma farmacéutica: Comprimido recubierto con película

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

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

Precauciones y advertencias: Supresión de la médula ósea
Lonsurf provocó un aumento en la incidencia de mielosupresión, incluyendo anemia, neutropenia, leucopenia y trombocitopenia.

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

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

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

Toxicidad gastrointestinal

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

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

Insuficiencia renal

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

Insuficiencia hepática

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

Proteinuria

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

Intolerancia a la lactosa

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Ajustes de dosis recomendados

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

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

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

Poblaciones especiales

Insuficiencia renal

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

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

Insuficiencia renal grave (CrCl inferior a 30 mL/min) o insuficiencia renal terminal
No se recomienda la administración en pacientes con insuficiencia renal grave o insuficiencia renal terminal ya que no se dispone de datos para estos pacientes.

Insuficiencia hepática

Insuficiencia hepática leve

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

Insuficiencia hepática moderada o grave

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

Pacientes de edad avanzada

No se requiere un ajuste de la dosis inicial en pacientes ≥ 65 años.

Los datos de seguridad y eficacia en pacientes mayores de 75 años son escasos.

Población pediátrica

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

Diferencias étnicas

No se requiere un ajuste de la dosis inicial en base a la raza del paciente.

Existen escasos datos de Lonsurf en pacientes de raza Negra/Afroamericana pero no hay una base biológica para suponer diferencias entre este subgrupo y la población general

Condición de venta: Venta con fórmula médica

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

- Evaluación farmacológica.
- Inserto allegado mediante radicado No. 2017056380
- Información para prescribir allegado mediante radicado No. 2017056380
- Plan de Gestión del Riesgo versión 4.0

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada y dado que el interesado no presenta información adicional que modifique el concepto del Acta No. 22 de 2016 Primera Parte, numeral 3.1.1.5, la Sala Especializada de Moléculas

Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe allegar:

1_ Estudios clínicos adicionales que permitan demostrar la seguridad y eficacia del producto en la indicación propuesta por cuanto la información presentada, tal y como se había mencionado en el concepto referenciado, no permite establecer un balance riesgo/beneficio favorable, dado que los resultados del estudio clínico presentado en cuanto a sobrevida global y supervivencia libre de progresión no muestran una real utilidad clínica en el uso propuesto y se presentan efectos adversos frecuentes y serios principalmente hematológicos y gastrointestinales.

2_ Un Plan de Gestión del Riesgo que incluya:

Adicionar resumen de estudios preclínicos de toxicidad en el formato respectivo de Invima (formato de evaluación y presentación de la evaluación farmacológica para medicamento nuevo SEMNNIMB- CR).

Incluir dentro de los riesgos e información faltante del PGR el uso en pacientes con trastornos cardíacos con su respectivo plan de farmacovigilancia y MMR (medidas de minimización de riesgos).

Incluir como riesgo potencial "hiperbilirrubinemia en pacientes con línea de base de insuficiencia hepática moderada a severa". Con su respectivo plan de farmacovigilancia y MMR (medidas de minimización de riesgos).

Incluir como riesgo identificado proteinuria con su respectivo plan de farmacovigilancia y MMR (medidas de minimización de riesgos).

Diseñar programa de seguimiento a pacientes para monitorización de eventos.

**3.1.1.12. CILTEN 5mg
CILTEN 10mg
CILTEN 20mg**

Expediente : 20125577

Radicado : 2017046798

Fecha : 05/04/2017

Interesado : Laboratorio Lafrancol S.A.S

Fabricante : Laboratorio Franco Colombiano Lafrancol S.A.

Composición:

Cada Tableta contiene 5 mg de Cilnidipino.

Cada Tableta contiene 10 mg de Cilnidipino.

Cada Tableta contiene 20 mg de Cilnidipino

Forma farmacéutica: Tabletas

Indicaciones: Antihipertensivo.

Contraindicaciones: Shock cardiogénico; infarto miocárdico reciente o angina inestable; estenosis aórtica severa

Precauciones y Advertencias: Hipotensión, bajo gasto cardíaco, falla cardíaca.

La suspensión súbita puede exacerbar angina. Se debe discontinuar el tratamiento en pacientes que experimentan dolor precordial después de la administración del cilnidipino. Embarazo y lactancia, ya que no existen estudios suficientes en esta población.

Pueden aparecer valores espectrofotométricos urinarios falsamente elevados de ácido vanililmandélico

Reacciones adversas: Mareo; rubor; cefalea; hipotensión; edema periférico; taquicardia; palpitaciones; Trastornos gastrointestinales; poliuria; letargo; depresión; dolor precordial; Isquemia cerebral o miocárdica; erupciones; fiebre; función hepática anormal; Hiperplasia gingival; mialgia; temblor.

Interacciones: Otros antihipertensivos; aldesleukin; la administración concomitante con antipsicóticos puede causar hipotensión; se puede modificar la respuesta a la glucosa y la insulina; quinidina; carbamazepina; fenitoina; rifampicina; cimetidina; eritromicina.

Vía de administración: Oral

Dosificación y Grupo etario: 5 o 10 mg una vez al día. Incrementar, si es necesario hasta 20 mg una vez al día

Condición de venta: Venta con fórmula médica.

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora la aprobación de la evaluación farmacológica para los productos de la referencia.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada y dado que la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el análisis del plan de gestión de riesgos se hace necesario para concluir sobre la seguridad y eficacia del producto de la referencia, por lo tanto se remite este documento al Grupo de Famacovigilancia de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos para su preevaluación.

**3.1.1.13. NINLARO® 2.3mg
NINLARO® 3mg
NINLARO® 4mg**

Expediente : 20123410
Radicado : 2017020844
Fecha : 17/02/2017
Interesado : Takeda S.A.S.
Fabricante : Haupt Pharma Amareg GmbH

Composición:

Cada capsula contiene 2.3 mg de ixazomib (equivalente a 3.3 mg de citrato de ixazomib)

Cada capsula contiene 3 mg de ixazomib (equivalente a 4.3 mg de citrato de ixazomib)

Cada capsula contiene 4 mg de ixazomib (equivalente a 5.7 mg de citrato de ixazomib)

Forma farmacéutica: Cápsula Dura

Indicaciones: Ixazomib se indica, en combinación con lenalidomida y dexametasona, para el tratamiento de pacientes con mieloma múltiple que hayan recibido al menos un tratamiento anterior.

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

Precauciones y Advertencias: Trombocitopenia

Se ha informado trombocitopenia con ixazomib con mínimos de plaquetas que ocurren usualmente entre los días 14 y 21 de cada ciclo de 28 días y recuperación a la línea base para el inicio del siguiente ciclo. El 3% de los pacientes en el régimen de ixazomib y el 1% de los pacientes en el régimen placebo presentaron un recuento de plaquetas $\leq 10000/\text{mm}^3$ durante el tratamiento. Menos del 1% de los pacientes en ambos regímenes presentó un recuento de plaquetas $\leq 5000/\text{mm}^3$ durante el tratamiento. La trombocitopenia llevó a la discontinuación

de una o más de los tres medicamentos en < 1% de los pacientes en el régimen de ixazomib y el 2% de los pacientes en el régimen placebo. La trombocitopenia no conllevó un aumento en eventos hemorrágicos ni transfusiones de plaquetas. , Monitorear los recuentos de plaquetas al menos mensualmente durante el tratamiento con ixazomib.6 Considerar un monitoreo más frecuente durante los tres primeros ciclos según la información de producto de la lenalidomida. Controlar la trombocitopenia con modificaciones de dosis 13 y transfusiones de plaquetas , según las directrices médicas estándares.

Toxicidades Gastrointestinales

Se han informado diarrea, náuseas y vómitos con ixazomib, con necesidad ocasional de uso de medicamentos antieméticos y antidiarreicos y cuidados de apoyo. La diarrea llevó a la discontinuación de una o más de los tres medicamentos en el 1% de los pacientes en el régimen de ixazomib y < 1% de los pacientes en el régimen placebo.22 Ajustar la administración en caso de síntomas severos (Grados 3-4) (consultar la sección 4.2).13

Embarazo

Ixazomib puede causar daño fetal cuando se le administra a una embarazada, con base en el mecanismo de acción y los hallazgos en animales. A las mujeres en edad fértil se les debe orientar que eviten quedarse embarazadas mientras estén en tratamiento con ixazomib. Si ixazomib se usa durante el embarazo o si la paciente se queda embarazada mientras lo está tomando, se le debe informar a la paciente sobre los peligros potenciales para el feto. Orientarles a las mujeres en edad fértil que debe usar métodos anticonceptivos efectivos durante el tratamiento con ixazomib y durante los 90 días posteriores a la dosis final. Las mujeres que usen anticonceptivos hormonales deben usar adicionalmente un método anticonceptivo de barrera.

Reacciones adversas: Estudios Clínicos:

Infecciones e infestaciones: Infección del tracto respiratorio superior, Herpes zóster.

Trastornos de la sangre y del sistema linfático: Trombocitopenia

Trastornos del sistema nervioso: Neuropatías periféricas

Trastornos gastrointestinales: Diarrea, Estreñimiento, Náuseas, Vómitos.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: Erupción cutánea.

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo: Dolor de espaldas.

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración: Edema periférico

Las reacciones adversas de Grado 3 muy frecuentes incluyeron trombocitopenia. Las reacciones adversas de Grado 3 frecuentes incluyeron neuropatías periféricas, diarrea, vómitos, náusea, erupción cutánea, dolor de espaldas y edema periférico. Las reacciones adversas de Grado 3 poco frecuentes incluyeron infección del tracto respiratorio superior, herpes zóster, estreñimiento y dolor de espaldas. La trombocitopenia de Grado 4 fue frecuente.

Interacciones: Efecto de Otros Fármacos sobre el Ixazomib

Inductores Fuertes de la CYP3A

La coadministración de ixazomib con rifampicina disminuyó la $C_{máx}$ en un 54% y el ABC en un 74%.

Inhibidores Fuertes de la CYP3A

La coadministración de ixazomib con claritromicina no provocó un cambio clínicamente importante en la exposición sistémica de ixazomib. La $C_{máx}$ de ixazomib disminuyó en un 4% y el ABC aumentó en un 11%.

Inhibidores Fuertes de la CYP1A2

La coadministración de ixazomib con inhibidores fuertes de la CYP1A2 no provocó un cambio clínicamente importante en la exposición sistémica de ixazomib, con base en un análisis de FC poblacional

Vía de administración: Oral

Dosificación y Grupo etario: Ixazomib en combinación con lenalidomida y dexametasona.

La dosis inicial recomendada de ixazomib es una cápsula de 4 mg administrada por vía oral una vez a la semana en los Días 1, 8 y 15 de un ciclo de tratamiento de 28 días.

La dosis inicial recomendada de lenalidomida son 25 mg administrados a diario en los Días 1 a 21 de un ciclo de tratamiento de 28 días.

La dosis inicial recomendada de dexametasona son 40 mg administrados en los Días 1, 8, 15 y 22 de un ciclo de tratamiento de 28 días.

Para información adicional sobre la lenalidomida y la dexametasona, consulte su información de producto.

Antes de iniciar un nuevo ciclo de tratamiento:

- El recuento absoluto de neutrófilos debe ser $\geq 1000/\text{mm}^3$
 - El recuento de plaquetas debe ser $\geq 75000/\text{mm}^3$
 - Las toxicidades no hematológicas, a criterio del médico, por lo general debe haberse recuperado a la condición basal del paciente o $\leq$ Grado 1
- El tratamiento debe continuarse hasta la progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable.

Dosis atrasadas o perdidas

Si se atrasa o pierde una dosis de ixazomib, la misma debe tomarse únicamente si el tiempo hasta la próxima dosis programada es ≥ 72 horas. Una dosis perdida no debe tomarse a menos de 72 horas de la próxima dosis programada. No debe tomarse una dosis dupla para compensar la dosis perdida.

Si un paciente vomita tras tomar una dosis, no debe repetirla. El paciente debe reanudar la dosificación en el momento de la próxima dosis programada.

Poblaciones de Pacientes Especiales

Pacientes de Edad Avanzada

No es necesario ningún ajuste de dosis de ixazomib para pacientes de edad superior a 65 años con base en los resultados del análisis de farmacocinética (FC) poblacional.

En los estudios de ixazomib, no hubo diferencias clínicamente significativas en la seguridad y eficacia entre los pacientes con menos de 65 años y los de 65 años o más.

Pacientes Pediátricos

No se ha establecido la seguridad ni la eficacia de ixazomib en niños de menos de 18 años de edad. No hay datos disponibles.

Función hepática afectada

No es necesario ningún ajuste de dosis de ixazomib para pacientes con insuficiencia hepática leve (bilirrubina total $\leq$ límite superior de lo normal (LSN) y aspartato aminotransferasa (AST) $>$ LSN o bilirrubina total > 1 -1,5 LSN y cualquier valor de AST), con base en los resultados de un análisis de FC poblacional. Se recomienda una dosis menor de una cápsula de 3 mg para pacientes con insuficiencia hepática moderada (bilirrubina total $> 1,5$ -3 x LSN) o severa (bilirrubina total > 3 x LSN), con base en los resultados de un estudio FC.

Función renal afectada

No es necesario ningún ajuste de dosis de ixazomib para pacientes con insuficiencia leve o moderada (depuración de creatinina de ≥ 30 mL/min), con base en los resultados de un análisis de FC poblacional. Se recomienda una dosis menor de una cápsula de 3 mg para pacientes con insuficiencia renal severa.

(depuración de creatinina de < 30 mL/min) o enfermedad renal terminal (ERT) con necesidad de diálisis, con base en los resultados de un estudio FC. Ixazomib no se dializa y, por lo tanto, puede administrarse sin considerar el momento de la diálisis.

Consultar la información de producto de lenalidomida para recomendaciones de administración en pacientes con insuficiencia renal.

Método de Administración

Ixazomib debe tomarse una vez a la semana en el mismo día y aproximadamente en el mismo horario durante las tres primeras semanas de un ciclo de cuatro semanas. Ixazomib debe tomarse al menos una hora antes o al menos dos horas después de la comida. La cápsula debe deglutirse entera con agua. La cápsula no debe aplastarse, masticarse ni abrirse

Condición de venta:

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

- Evaluación farmacológica.
- Declaración de nueva entidad química, con protección de datos bajo el decreto 2085 de 2002.
- Inserto para pacientes, basado en el CCDS v.1.0, 29 de febrero de 2016.
- Información para el prescriptor, basada en el CCDS v.1.0, 29 de febrero de 2016
- Plan de Gestión del Riesgo versión 1.3

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora considera que los estudios clínicos aportados muestran resultados aún inmaduros, particularmente en el desenlace de supervivencia global, sin que muestre diferencie clínicamente relevante con respecto al grupo control, por lo que recomienda al interesado enviar la información final respectiva o más avanzada de desarrollo.

En cuanto al Plan de Gestión del Riesgo se considera que el interesado debe:

- **Incluir e informar sobre el material educativo para profesionales de la salud y pacientes que contemple los riesgos identificados para el producto.**

- Allegar los respectivos informes post comercialización del producto (PSUR/PBRER) en los tiempos establecidos por ICH y la actualización del PGR de haber cambios en la información de seguridad del mismo.

**3.1.1.14. SUPECT 100 mg CÁPSULAS
SUPECT 200 mg CÁPSULAS**

Expediente : 20115032
Radicado : 2016130774/2017065494
Fecha : 12/05/2017
Interesado : Laboratorios Biopas S.A.
Fabricante : IL-YANG BioPharm

Composición:

- Supect 100mg Cápsulas: Cada cápsula contiene 106.8 mg de Radotinib hidrocloreto (100 mg como Radotinib).
- Supect 200 mg Cápsulas: Cada cápsula contiene 213.6 mg de Radotinib hidrocloreto (200 mg como Radotinib)

Forma Farmacéutica: Cápsula

Indicaciones:

Tratamiento de la fase crónica (CP) de la Leucemia Mieloide Crónica positiva de Filadelfia (Ph + CML) en pacientes adultos con resistencia o intolerancia a la terapia anterior que incluyera imatinib. La eficacia de este medicamento se basa en las tasas de respuesta citogénica.

Contraindicaciones:

Pacientes con hipersensibilidad al ingrediente activo o a otros ingredientes de Supect

Precauciones y Advertencias:

Administrar con cuidado en los siguientes pacientes:

Los datos in vitro mostraron una posibilidad de que Supect pueda prolongar un intervalo QT. Un estudio fase 1 para 22 pacientes con leucemia mieloide crónica que tenían resistencia o intolerancia a la terapia previa incluyendo imatinib reportaron que hubo 3 pacientes con aumento del QTcF (≥ 30 msec), y entre ellos, 2 pacientes mostraron aumento del QTcF ≥ 60 msec con un QTcF ≥ 480 msec. Un estudio Fase 2, en el cual se administraron cerca de 400 mg de Supect dos veces al día en pacientes con Ph + CML en fase crónica que tenían resistencia o intolerancia a la terapia previa que incluyera imatinib, reveló que 6 de 77 pacientes mostraron un aumento en el QTcF de ≥ 30 msec desde el inicio, pero ningún paciente mostró aumento en QTcF ≥ 60 msec. Cinco de 77 pacientes mostraron un

QTcF ≥ 450 mseg. Pero ningún paciente mostró QTcF ≥ 480 mseg, y no hubo intervalos QT prolongados clínicamente significativos ni reacciones adversas cardiovasculares al medicamento como TorsadedePointes.

Si Supect se administra de manera inapropiada con alimentos, fuertes inhibidores CYP3A4 y/o productos medicinales con un potencial conocido de prolongar el intervalo QT, un intervalo QT puede prolongarse significativamente. Por lo tanto, la coadministración con alimentos debe evitarse y también el uso concomitante con inhibidores fuertes CYP3A4 y/o productos medicinales con un potencial conocido de prolongación del intervalo QT.

Supect debe administrarse con precaución en pacientes con riesgo significativo de prolongación del QTc (pacientes con síndrome congénito de QT largo, enfermedad cardiovascular no controlada o significativa (incluyendo infarto reciente del miocardio, insuficiencia cardíaca congestiva, angina inestable o bradicardia clínicamente significativa)). Se recomienda obtener ECGs al inicio, y los ECGs deben medirse en caso de un signo clínico

Se reportó un caso de muerte en un paciente a quien se administraron 800 mg/día, causada por un trastorno cardiovascular durante un estudio clínico para pacientes con CML con resistencia o intolerancia a la terapia previa incluyendo imatinib, pero el caso tenía una historia de trastorno cardiovascular y por lo tanto no se aclaró una relación directa entre Supect y el trastorno cardiovascular.

Debe evitarse la administración de Supect con agentes que son fuertes inhibidores CYP3A4 y medicamentos anti-arrítmicos que pueden prolongar el intervalo QT. Si se requiere tratamiento con cualquiera de estos agentes, se recomienda interrumpir la terapia con Supect. Si no es posible la interrupción del tratamiento con Supect, los pacientes individuales deben monitorearse de cerca para la prolongación del intervalo QT. La administración concomitante de Supect con inductores CYP3A4 fuertes puede reducir la exposición a Supect a un nivel clínicamente significativo. Por lo tanto, en pacientes que reciben Supect, debe elegirse el uso concomitante de agentes terapéuticos alternativos con menos potencial de inducción CYP3A4.

Hepatotoxicidad:

La Hiperbilirrubinemia (53.2%) se reportó más comúnmente en un estudio clínico, y la incidencia $\geq$ grado 3 fue 32.5%. La incidencia de SGPT (ALT) elevado fue 40.3% y la de SGPT (ALT) elevado $\geq$ grado 3 fue 10.4%. La incidencia de SGOT (AST) elevado fue 33.8% y la de SGOT (AST) elevado $\geq$ grado 3 fue 1.3%. En pacientes con disfunción hepática (leve, moderada o seria), deben monitorearse cuidadosamente los conteos sanguíneos periféricos y las enzimas hepáticas.

Análisis de laboratorio:

La administración de Supect está relacionada frecuentemente con la trombocitopenia, la neutropenia y la anemia (NCI CTC grado $\frac{3}{4}$). Por lo tanto, deben realizarse conteos sanguíneos completo (CBC) cada dos semanas durante los primeros dos meses y después cada mes, o como se indique clínicamente. La mielosupresión es generalmente reversible y usualmente se maneja retirando Supect temporalmente o con reducción de dosis.

Se deberá realizar serología del VHB a todos los pacientes antes de iniciar tratamiento con inhibidores de la tirosina quinasa BCR-ABL:

En caso de que dicha serología diese un resultado positivo (incluidos pacientes con enfermedad activa), antes de administrar el inhibidor de la tirosina quinasa BCR-ABL, se deberá consultar a un especialista en el manejo de la hepatitis B.

Así mismo se consultará con un especialista siempre que, una vez iniciado el tratamiento con un inhibidor de la tirosina quinasa BCR-ABL, se obtenga un resultado positivo en la serología del VHB.

En los portadores del VHB que requieran tratamiento con un inhibidor de la tirosina quinasa BCR-ABL se vigilará estrechamente, durante el tratamiento y varios meses tras finalizar el mismo, la aparición de cualquier signo o síntoma indicativo de infección activa por el virus

Reacciones Adversas:

Pacientes con Ph+ CML-CP con resistencia o intolerancia a la terapia previa incluyendo imatinib:

En pacientes con Ph+ CML-CP que mostraron resistencia o intolerancia a la terapia previa incluyendo imatinib, la duración media del tratamiento con Supect 400 mg dos veces al día fueron 13.5 meses.

El evento adverso más frecuente relacionado con el medicamento fue la Hiperbilirrubinemia, observada en 51.9% (40/77 pacientes) de los pacientes, y se observó Hiperbilirrubinemia $\geq$ grado 3 en 31.2% (24/77 pacientes) de los pacientes.

El evento adverso relacionado con el medicamento que mostró la segunda mayor incidencia fue SGPT (ALT) elevado en 37.7% (29/77 pacientes), y la incidencia $\geq$ grado 3 fue 10.4% (8/77 pacientes).

El evento adverso relacionado con el medicamento que mostró la tercera mayor incidencia fue SGOT (AST) elevado en 31.2% (24/77 pacientes), y la incidencia $\geq$ grado 3 fue 1.3% (1/77 pacientes).

Otros eventos adversos relacionados con el medicamento con tasa de incidencia $\geq 10\%$ fueron la trombocitopenia en 28.6% (22/77 pacientes), erupción en 23.4% (18/77 pacientes), fatiga en 16.9% (13/77 pacientes), prurito en 14.3% (11/77 pacientes), dolor de cabeza en 13.0% (10/77 pacientes), hiperglicemia en 11.7% (9/77 pacientes), neutropenia en 10.4% (8/77 pacientes), náusea en 10.4% (8/77 pacientes), disminución del apetito en 10.4% (8/77 pacientes) y mialgia en 10.4% (8/77 pacientes).

Otros eventos adversos relacionados con el medicamento con una tasa de incidencia $\geq 5\%$ incluyeron astenia, fosfatasa alcalina elevada, vómito, dispepsia, pirexia, lipasa elevada, artralgia, anemia, diarrea, amilasa elevada, dolor en las extremidades y alopecia.

El evento adverso hematológico relacionado con el medicamento observado más frecuentemente fue la trombocitopenia, observada en 28.6% (22/77 pacientes), todos los cuales fueron $\geq$ grado 3).

Otros eventos adversos hematológicos relacionados con el medicamento incluyeron neutropenia en 10.4% (8/77 pacientes), anemia en 5.2% (4/77 pacientes), leucopenia en 1.3% (1/77 pacientes), neutropenia febril en 1.3% (1/77 pacientes), leucocitosis en 1.3% (1/77 pacientes) y pancitopenia en 1.3% (1/77 pacientes).

Las anormalidades de laboratorio incluyeron Hiperbilirrubinemia en 51.9% (40/77 pacientes), ALT elevado (SGPT) en 37.7% (29/77 pacientes), AST elevado (SGOT) en 31.2% (24/77 pacientes), fosfatasa alcalina elevada en sangre en 7.8% (6/77 pacientes), lipasa elevada en 6.5% (5/77 pacientes), amilasa elevada en sangre en 5.2% (4/77 pacientes), bilirrubina elevada en sangre en 2.6% (2/77 pacientes), reducción del potasio en sangre en 2.6% (2/77 pacientes), aumento de la gamma-glutamyltransferasa en 2.6% (2/77 pacientes), anormalidad del color de la orina en 2.6% (2/77 pacientes), reducción del peso en 2.6% (2/77 pacientes) y glucosa elevada en sangre en 1.3% (1/77 pacientes). La mayoría de los pacientes mejoraron después de la interrupción temporal del medicamento en estudio clínico y pudieron continuar el tratamiento.

No hubo otras reacciones adversas cardiovasculares al medicamento, como la prolongación clínicamente significativa del intervalo QT o TorsadedePointes. El 20% de los pacientes descontinuaron la administración debido a eventos adversos sin relación causal con el medicamento.

Reacciones adversas reportadas más frecuentemente:

La Tabla 3 muestra la incidencia de las reacciones adversas no hematológicas (excluyendo anomalías de laboratorio). Se incluyen las reacciones adversas reportadas en más del 10% de los pacientes que recibieron Supect.

Tabla 3. Reacciones adversas no hematológicas reportadas más frecuentemente ($\geq 10\%$)

Reacciones Adversas	Todos los grados	Grado 3/4
	% (N = 77)	
Trastornos gastrointestinales		
Náusea	11.7	2.6
Trastornos generales y condiciones en el sitio de administración		
Fatiga	18.2	3.9
Pirexia	16.9	1.3
Astenia	11.7	3.9
Trastornos metabólicos y nutricionales		
Hiperglicemia	14.3	11.7
Disminución del apetito	10.4	0.0
Trastornos musculoesqueléticos y conectivos		
Mialgia	16.9	1.3
Trastornos del sistema nervioso		
Dolor de cabeza	18.2	1.3
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastinales		
Tos	13.0	0.0
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		
Erupción	26.0	1.3
Prurito	16.9	1.3

Interacciones:

Si Supect se administra de manera inapropiada con alimentos, fuertes inhibidores CYP3A4 y/o productos medicinales con un potencial conocido de prolongar el intervalo QT, un intervalo QT puede prolongarse significativamente. Por lo tanto, la coadministración con alimentos debe evitarse y también el uso concomitante con inhibidores fuertes CYP3A4 y/o productos medicinales con un potencial conocido de prolongación del intervalo QT.

Debe evitarse la administración de Supect con agentes que son fuertes inhibidores CYP3A4 y medicamentos anti-arrítmicos que pueden prolongar el intervalo QT. Si se requiere tratamiento con cualquiera de estos agentes, se recomienda interrumpir la terapia con Supect. Si no es posible la interrupción del tratamiento con Supect, los pacientes individuales deben monitorearse de cerca para la prolongación del intervalo QT. La administración concomitante de Supect con inductores CYP3A4 fuertes puede reducir la exposición a un nivel clínicamente significativo. Por lo tanto, en pacientes que reciben Supect, debe

elegirse el uso concomitante de agentes terapéuticos alternativos con menos potencial de inducción CYP3A4.

Medicamentos anti-arrítmicos y otros medicamentos propensos a prolongar el intervalo QT

Debe evitarse la coadministración de Supect con medicamentos anti-arrítmicos (e.g.: amiodarona, disopiramida, procainamida, quinidina o sotalol) u otros medicamentos propensos a prolongar un intervalo QT (e.g.: cloroquina, halofantrina, claritromicina, haloperidol, metadona, moxifloxacino, o bepiridil, pimozida).

Dosificación y Grupo Etario:

La terapia debe iniciarse por un médico con experiencia en el diagnóstico y tratamiento de los pacientes con CML.

Supect debe tomarse dos veces al día en intervalos de 12 horas. No debe consumirse comida por lo menos 2 horas antes y después de tomar la dosis, y las cápsulas no deben masticarse sino tragarse enteras con agua.

Posología para CML en pacientes adultos:

La dosis recomendada de Supect son 400mg de forma oral dos veces al día para pacientes en la fase crónica (CP) de la Leucemia Mieloide Crónica positiva de Filadelfia (Ph + CML) en pacientes adultos con resistencia o intolerancia a la terapia anterior que incluyera imatinib.

La fase crónica de CML se define cuando todos los siguientes criterios se cumplen: blastos <15% en la sangre y médula ósea, basófilos en sangre periférica <20%, plaquetas >100 x 10⁹/L.

Duración del tratamiento: en estudios clínicos, el tratamiento con Supect se continuó hasta la progresión de la enfermedad. El efecto de detener el tratamiento después de lograr una respuesta citogenética completo aún no ha sido investigado.

Ajuste de la dosis para reacciones adversas

Neutropenia y trombocitopenia:

Tabla 1. Ajustes de dosis para neutropenia y trombocitopenia:

ANC* <1x10⁹/L y/o conteo de	1. Detener Supect y monitorear el conteo sanguíneo 2. Reiniciar en un plazo de 2 semanas con una dosis anterior si ANC > 1 x 10⁹/L y/o plaquetas >50 x 10⁹/L. Si
--	---

plaquetas $<50 \times 10^9/L$	ocurre esta reacción adversa, considerar la reducción de la dosis paso por paso (300 mg dos veces al día – 200 mg dos veces al día – discontinuación del tratamiento si recurre repetitivamente). 3. Si los conteos sanguíneos permanecen bajos durante más de 2 semanas y se recuperan en un plazo de 6 semanas, resumir el tratamiento con 300 mg dos veces al día. Si ocurre esta reacción adversa, considerar una reducción de la dosis paso por paso (200 mg dos veces al día – discontinuación del tratamiento si recurre repetitivamente). 4. Si los conteos sanguíneos permanecen bajos durante más de 6 semanas, considerar la discontinuación del tratamiento.
-------------------------------	--

* ANC = Conteo Absoluto de Neutrófilos

Prolongación del intervalo QT:

Tabla 2. Ajustes de dosis para prolongación del intervalo QT:

QTcF > 480 mseg	1. Detener Supect y monitorear al paciente con análisis repetidos de ECG hasta que el QTcF retorne a <480 mseg. 2. Si el QTcF retorna a <480 mseg en 2 semanas, resumir a una dosis menor, 300mg dos veces al día. 3. Si el QTcF > 480 mseg después de la nueva provocación, medir repetidamente con ECG y si el QTcF retorna a <480 mseg en 2 semanas, resumir el tratamiento con 200 mg dos veces al día. 4. Si después de la reducción de la dosis a 200 mg dos veces al día vuelve a suceder la anomalía del valor QTcF, debe considerarse la discontinuación del tratamiento.
-------------------	---

3. Elevación en suero de la bilirrubina y las transaminasas hepáticas:

Interrumpir Supect si la bilirrubina y las transaminasas hepáticas en suero aumentan más allá de Grado 3. Resumir el tratamiento con 300 mg dos veces al día cuando se recupere el nivel. Cuando recurra, reducir la dosis gradualmente a 200 mg dos veces al día; y si el evento persiste, Supect debe ser discontinuado.

4. Otras reacciones adversas no hematológicas:

Si se desarrollan otras toxicidades no hematológicas serias $\geq$ Grado 3, debe interrumpirse la dosificación, y puede resumirse con 300 mg dos veces al día cuando se resuelva la toxicidad.

*Si es clínicamente apropiado, debe considerarse el re-escalamiento de la dosis a 400 mg dos veces al día.

Vía de Administración: Oral

Condición de Venta: Venta con formula medica

El interesado presenta ante la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos respuesta al Auto No. 2017004548 emitido de acuerdo al concepto del acta No. 27 de 2016 numeral 3.1.1.6., con el fin de continuar con la aprobación de los siguientes puntos para los productos de la referencia:

- Evaluación Farmacológica del nuevo producto
- Inserto Versión 3.3 actualización 2015-03-13 (Folio 52-77)
- Información Para Prescribir Versión 3.3 actualización 2015-03-13(Folio 25-50)
- Inclusión en Normas Farmacológicas.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada y dado que la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el análisis del plan de gestión de riesgos se hace necesario para concluir sobre la seguridad y eficacia del producto de la referencia, por lo tanto se remite este documento al Grupo de Farmacovigilancia de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos para su preevaluación.

3.1.2 MODIFICACIÓN DE INDICACIONES

3.1.2.1. INCRUSE ELLIPTA 62,5 mcg POLVO PARA INHALACION

Expediente : 20090770
Radicado : 2017072934
Fecha : 24/05/2017
Interesado : Glaxosmithkline Colombia S.A

Composición:

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Bogotá
Principal: Cra 10 N° 64 - 28
Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(1) 2948700
www.invima.gov.co



Cada dosis administrada contiene 55mcg de bromuro de umeclidinio equivalente a umeclidinio

Forma farmacéutica: Polvo para Inhalación

Indicaciones:

Incruse ellipta en combinación con corticoesteroides inhalados / agonistas de los receptores beta2-adrenérgicos de acción prolongada (ics/labas por sus siglas en inglés), está indicado para el mantenimiento del tratamiento broncodilatador de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (copd por sus siglas en inglés, o epoc en español).

Contraindicaciones:

- Hipersensibilidad al umeclidinio o a cualquier otro componente del producto.
- Incruse ellipta está contraindicado en pacientes con alergia grave a la proteína de la leche.

Precauciones y advertencias:

Incruse ellipta está indicado en el tratamiento de mantenimiento de la epoc. No debe utilizarse para el alivio de síntomas agudos, es decir, como terapia de rescate para el tratamiento de episodios agudos de broncoespasmo. Los síntomas agudos deben ser tratados con un broncodilatador de acción corta inhalado. El uso cada vez más frecuente de broncodilatadores de acción corta para aliviar síntomas indica un deterioro en el control, por lo cual los pacientes deben ser examinados por un médico.

Al igual que con otras terapias inhaladas, la administración de incruse ellipta puede producir broncoespasmo paradójico que podría poner en peligro la vida. en caso de ocurrir broncoespasmo paradójico, se debe suspender el tratamiento con incruse ellipta y, de ser necesario, instituir una terapia alternativa.

Es posible que se observen efectos cardiovasculares tales como arritmias, p. ej., fibrilación auricular y taquicardia, después de la administración de antagonistas de receptores muscarínicos, incluyendo incruse ellipta.

Por lo tanto, incrise ellipta debe utilizarse con precaución en pacientes con trastornos cardiovasculares graves, en especial con arritmias cardiacas.

Consistentemente con su actividad antimuscarínica, incrise ellipta debe utilizarse con precaución en pacientes con glaucoma de ángulo cerrado o retención urinaria

Solicitud

El interesado solicita ante la Sala Especializada de medicamentos y Productos Biológicos de la comisión revisora la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- Modificación de Indicaciones
- Modificación de Reacciones Adversas
- Modificación del ítem de vida útil
- Modificación de las Instrucciones de uso/manejo
- Inserto e Información Para Prescribir Versión GDS09/IP110 de fecha 07 de Febrero de 2017

Nuevas Indicaciones:

- Incrise Ellipta está indicado en el tratamiento broncodilatador de mantenimiento para aliviar síntomas asociados con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC).
- Incrise Ellipta en combinación con corticoesteroides inhalados / agonistas de los receptores beta2-adrenérgicos de acción prolongada (ICS/LABAs por sus siglas en inglés), está indicado para el mantenimiento del tratamiento broncodilatador de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD por sus siglas en inglés, o EPOC en español).

Nuevas Reacciones Adversas:

Datos posteriores a la comercialización

<u>MedDRA</u> Clase de sistemas y órganos	Reacción(es) adversa(s)	Frecuencia
Trastornos Sistema Inmune	Reacciones de hipersensibilidad incluyendo: Exantema, urticaria y prurito Anafilaxia, angioedema	No común Raro
Trastornos oculares	Visión borrosa Dolor de ojo Glaucoma	Raro Raro Raro
Trastornos Sistema Nervioso	Disgeusia	Común
Trastornos renales y urinarios	Retención urinaria Disuria	Raro Raro

Nuevo ítem de vida útil:

Vida útil:

- La fecha de caducidad se indica en el envase.

Vida útil durante su uso:

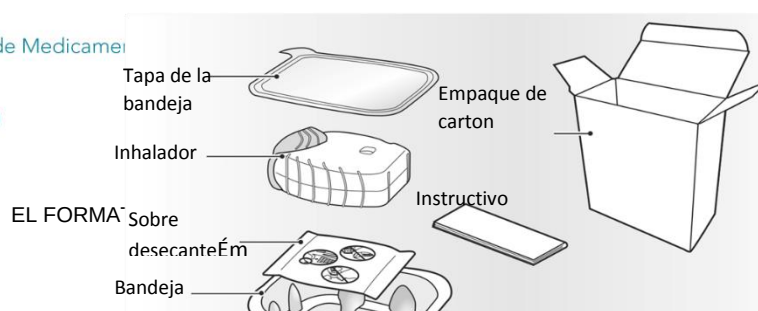
- Después de retirarse de la bandeja blíster, el producto puede almacenarse durante un período máximo de 6 semanas.
- Anote en el espacio proveído en la etiqueta la fecha en que debe desechar el inhalador. La fecha se debe agregar tan pronto como el inhalador se ha extraído de la bandeja.

Nuevas Instrucciones de uso:

Instrucciones de uso/manejo

Cuando utilice por primera vez el inhalador Ellipta, no necesita revisar que se encuentre funcionando adecuadamente y no necesita prepararlo para su uso de manera especial. Simplemente siga las instrucciones que se presentan a continuación.

Su empaque de cartón del inhalador Ellipta contiene



El inhalador se encuentra empacado en una bandeja blíster. No abra la bandeja hasta que esté listo para inhalar una dosis de su medicina. Cuando esté listo para usar su inhalador, despegue la tapa para abrir la bandeja. La bandeja contiene un sobre desecante para disminuir la humedad. Tire a la basura este sobre desecante – no lo abra, ingiera o inhale.



Al sacar el inhalador de la bandeja blíster, éste se encontrará en posición ‘cerrada’. No abra el inhalador hasta que esté listo para inhalar una dosis del medicamento. Anote “Desechar” y la fecha en el espacio proveído en la etiqueta. La fecha para “Desechar” es 6 semanas a partir de la fecha en que abrió la bandeja. Después de esta fecha, no debe usar mas el inhalador.

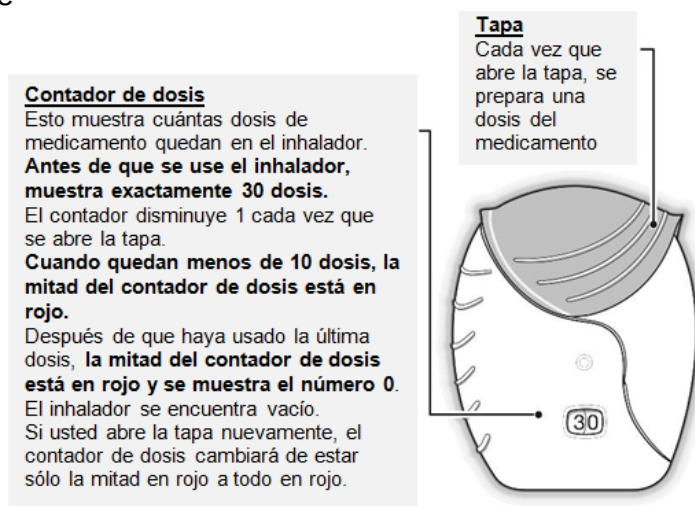
Las instrucciones paso a paso que se muestran a continuación para el inhalador Ellipta de 30 dosis (suministro para 30 días) también aplican para el inhalador Ellipta de 7 dosis (suministro para 7 días).

a) Lea esto antes de iniciar

Si usted abre y cierra la tapa sin inhalar el medicamento, perderá la dosis.

La dosis perdida se mantendrá de forma segura dentro del inhalador, pero ya no estará disponible.

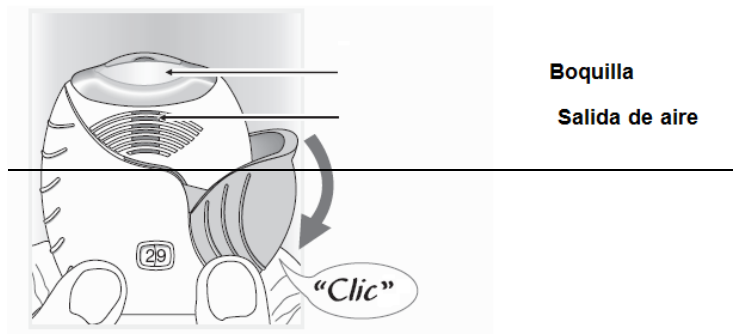
No es posible tomar medicamento extra o duplicar la dosis en una inhalación accidentalmente



b) Prepare una dosis

Espere a abrir la tapa hasta que esté listo para inhalar su dosis.
No agite el inhalador.

Deslice la tapa completamente hasta escuchar un “clic”.



Su medicamento está listo para ser inhalado.

El contador de dosis disminuye en 1 para confirmar.

Si el contador de dosis no disminuye conforme escucha el "clic", el inhalador no administrará el medicamento.

Llévelo a su farmacéutico para recibir orientación.
No agite el inhalador en ningún momento.

c) Inhale su medicamento

Manteniendo el inhalador lejos de su boca, exhale la mayor cantidad de aire que pueda, mientras se sienta cómodo.

No exhale dentro del inhalador.

Coloque la boquilla entre sus labios y cierre los labios firmemente alrededor de la misma.

No bloquee la salida de aire con sus dedos.



Tome una inhalación profunda, larga y constante. Mantenga el aire lo más que pueda (por lo menos 3 a 4 segundos).

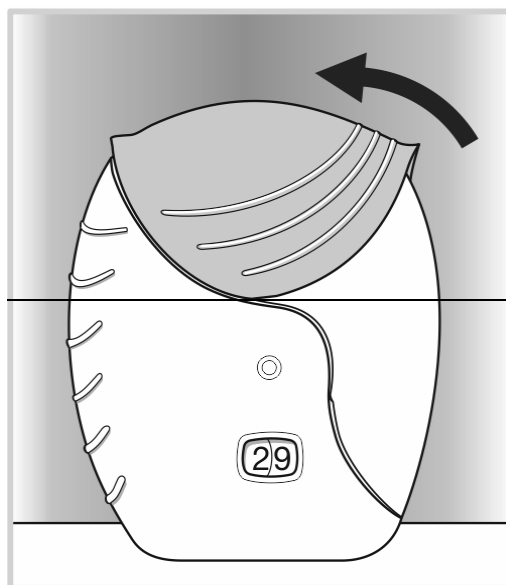
Retire el inhalador de su boca.

Respire lenta y suavemente.

Es posible que usted no sienta el medicamento o perciba su sabor, aun cuando esté utilizando el inhalador de forma correcta.

Si desea limpiar la boquilla, utilice un pañuelo desechable seco antes de cerrar la tapa.

d) Cierre el inhalador



Para cubrir la boquilla, deslice la tapa hacia arriba hasta donde llegue.

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

- **Modificación de Indicaciones**
- **Modificación de Reacciones Adversas**
- **Modificación del ítem de vida útil**
- **Modificación de las Instrucciones de uso/manejo**
- **Inserto e Información Para Prescribir Versión GDS09/IPI10 de fecha 07 de Febrero de 2017**

Nuevas Indicaciones:

- **Incruse Ellipta está indicado en el tratamiento broncodilatador de mantenimiento para aliviar síntomas asociados con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC).**
- **Incruse Ellipta en combinación con corticoesteroides inhalados / agonistas de los receptores beta2-adrenérgicos de acción prolongada (ICS/LABAs por sus siglas en inglés), está indicado para el mantenimiento del tratamiento broncodilatador de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD por sus siglas en inglés, o EPOC en español).**

Nuevas Reacciones Adversas:

Datos posteriores a la comercialización

<u>MedDRA</u> Clase de sistemas y órganos	Reacción(es) adversa(s)	Frecuencia
Trastornos Sistema Inmune	Reacciones de hipersensibilidad incluyendo: Exantema, urticaria y prurito Anafilaxia, angioedema	No común Raro
Trastornos oculares	Visión borrosa Dolor de ojo Glaucoma	Raro Raro Raro
Trastornos Sistema Nervioso	Disgeusia	Común
Trastornos renales y urinarios	Retención urinaria Disuria	Raro Raro

Nuevo ítem de vida útil:

Vida útil:

- La fecha de caducidad se indica en el envase.

Vida útil durante su uso:

- Después de retirarse de la bandeja blíster, el producto puede almacenarse durante un período máximo de 6 semanas.
- Anote en el espacio proveído en la etiqueta la fecha en que debe desechar el inhalador. La fecha se debe agregar tan pronto como el inhalador se ha extraído de la bandeja.

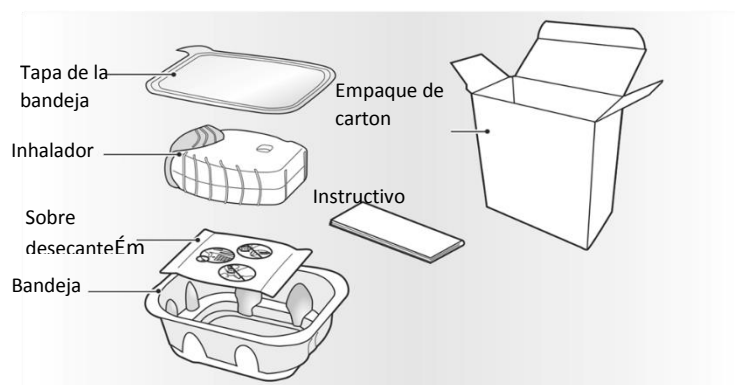
Nuevas Instrucciones de uso:

Instrucciones de uso/manejo

Cuando utilice por primera vez el inhalador Ellipta, no necesita revisar que se encuentre funcionando adecuadamente y no necesita prepararlo para su

uso de manera especial. Simplemente siga las instrucciones que se presentan a continuación.

Su empaque de cartón del inhalador Ellipta contiene



El inhalador se encuentra empacado en una bandeja blíster. No abra la bandeja hasta que esté listo para inhalar una dosis de su medicina. Cuando esté listo para usar su inhalador, despegue la tapa para abrir la bandeja. La bandeja contiene un sobre desecante para disminuir la humedad. Tire a la basura este sobre desecante – no lo abra, ingiera o inhale.



Al sacar el inhalador de la bandeja blíster, éste se encontrará en posición ‘cerrada’. No abra el inhalador hasta que esté listo para inhalar una dosis del medicamento. Anote “Desechar” y la fecha en el espacio proveído en la etiqueta. La fecha para “Desechar” es 6 semanas a partir de la fecha en que abrió la bandeja. Después de esta fecha, no debe usar más el inhalador.

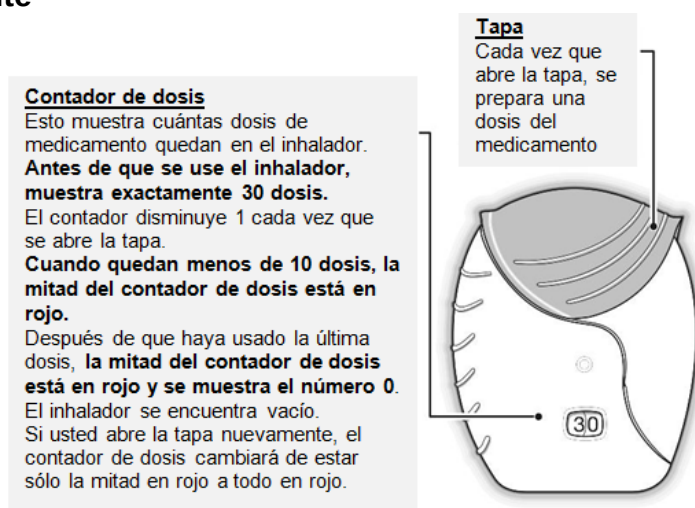
Las instrucciones paso a paso que se muestran a continuación para el inhalador Ellipta de 30 dosis (suministro para 30 días) también aplican para el inhalador Ellipta de 7 dosis (suministro para 7 días).

a) Lea esto antes de iniciar

Si usted abre y cierra la tapa sin inhalar el medicamento, perderá la dosis.

La dosis perdida se mantendrá de forma segura dentro del inhalador, pero ya no estará disponible.

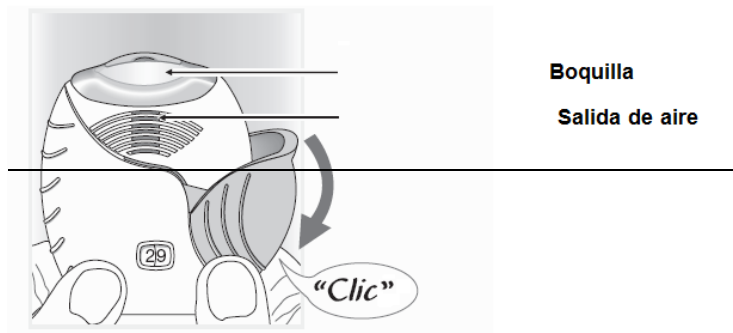
No es posible tomar medicamento extra o duplicar la dosis en una inhalación accidentalmente



b) Prepare una dosis

Espere a abrir la tapa hasta que esté listo para inhalar su dosis. No agite el inhalador.

Deslice la tapa completamente hasta escuchar un “clic”.



Su medicamento está listo para ser inhalado.

El contador de dosis disminuye en 1 para confirmar.

Si el contador de dosis no disminuye conforme escucha el "clic", el inhalador no administrará el medicamento.

**Llévelo a su farmacéutico para recibir orientación.
No agite el inhalador en ningún momento.**

c) Inhale su medicamento

Manteniendo el inhalador lejos de su boca, exhale la mayor cantidad de aire que pueda, mientras se sienta cómodo.

No exhale dentro del inhalador.

Coloque la boquilla entre sus labios y cierre los labios firmemente alrededor de la misma.

No bloquee la salida de aire con sus dedos.



Tome una inhalación profunda, larga y constante. Mantenga el aire lo más que pueda (por lo menos 3 a 4 segundos).

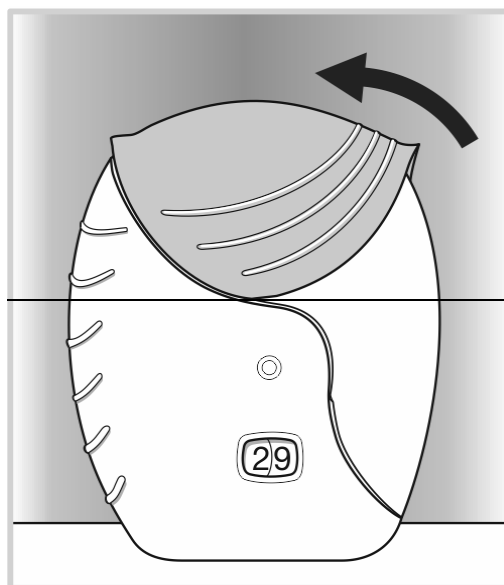
Retire el inhalador de su boca.

Respire lenta y suavemente.

Es posible que usted no sienta el medicamento o perciba su sabor, aun cuando esté utilizando el inhalador de forma correcta.

Si desea limpiar la boquilla, utilice un pañuelo desechable seco antes de cerrar la tapa.

d) Cierre el inhalador



Para cubrir la boquilla, deslice la tapa hacia arriba hasta donde llegue.

3.1.2.2. STREPSILS INTENSIVE® MIEL & LIMON

Expediente : 20071641
Radicado : 2017073828
Fecha : 25/05/2017
Interesado : Reckitt Benckiser Colombia S.A

Composición:

Cada tableta bucal contiene 8.75mg de Flurbiprofeno

Forma Farmacéutica: Tabletas Bucales

Indicaciones:

Antiinflamatorio De Uso Tópico Bucofaríngeo.

Contraindicaciones:

- Hipersensibilidad a cualquiera de los componentes.
- Pacientes que previamente han mostrado reacciones de hipersensibilidad (como asma, rinitis, angioedema o urticaria) en respuesta a la aspirina u otro antiinflamatorio no esteroide. Historia o activa úlcera péptica/hemorrágica recurrente (dos o más episodios probados de hemorragia o ulceración).

- Antecedentes de sangrado gastrointestinal o perforación relacionadas con anteriores terapias con aines, insuficiencia cardíaca severa, falla renal o falla hepática.
- Embarazo.

Precauciones:

No tome si usted ha tenido o tiene úlcera estomacal, perforación o hemorragias, es alérgico al flurbiprofeno o algunos de los ingredientes o a la aspirina u otros analgésicos, no tome si está tomando otros aines para el dolor o aspirina con una dosis diaria por encima de 75 mg. consulte con el médico si tiene o ha tenido asma, diabetes, colesterol alto, presión arterial alta, derrame cerebral, problemas del corazón, hígado, riñones o intestino.

Advertencias:

- Manténgase fuera del alcance de los niños.
- Si los síntomas persisten consulte al médico.
- No usarse en niños menores de 12 años.
- Consultar al médico si está en embarazo o está lactando.

Solicitud

El interesado solicita ante la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la comisión revisora la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- Modificación de Indicaciones
- Proclamas

Nuevas Indicaciones:

Antiinflamatorio de uso tópico bucofaríngeo. Alivio sintomático del dolor de garganta

Proclamas:

1. Alivio efectivo del dolor de garganta.
2. Alivio efectivo del dolor, irritación e inflamación de la garganta.

Estas 2 primeras proclamas ya se encuentran aprobadas en el arte allegado en el registro sanitario otorgado por el INVIMA, y la solicitud obedece a evitar algunos autos emitidos por el grupo de publicidad, donde solicitan eliminar estas frases, ya que no las encuentran literalmente descritas en actas de comisión revisora.

Adicional a estas 2 primeras proclamas, solicitamos la aprobación de las siguientes, las cuales están debidamente soportadas con los estudios allegados.

junto a esta solicitud y que nuestra empresa desea utilizar con su aprobación, en la aprobación del producto:

3. Actúa directo sobre el dolor de garganta
4. Actúa directo sobre la inflamación de garganta
5. Clínicamente comprobado que actúa en 2 minutos y provee un alivio hasta por 4 horas
6. Acción rápida: asegura rápido alivio del dolor de garganta a partir de 2 minutos de consumirlo
7. Reducción del dolor que dura hasta por 3 horas
8. Reducción de la inflamación y dificultad para tragar hasta por 4 horas
9. Combate la inflamación de la garganta sin importar la causa
10. Alivio de la faringitis aguda o dolor de garganta
11. Es un analgésico y anti-inflamatorio que ofrece alivio efectivo del dolor de garganta
12. Es un analgésico y anti-inflamatorio que ofrece alivio efectivo de la inflamación de la garganta
13. Trata directamente la inflamación, la causa subyacente de los síntomas del dolor de garganta
14. Alivia el dolor de garganta desde la primera dosis
15. Ha sido diseñado para darle un rápido y localizado alivio del dolor
16. Trata directamente la inflamación, la principal causa de los síntomas el dolor de garganta!
17. Actúa en la raíz de la causa Del dolor de garganta: la inflamación!
18. Rápido alivio que sentirás en 2 minutos y hasta por 4 horas
19. Alivio delicioso del dolor e inflamación de garganta

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

Nuevas Indicaciones:

Antiinflamatorio de uso tópico bucofaríngeo. Alivio sintomático del dolor de garganta.

La Sala, no recomienda aprobar las proclamas puesto que ya se encuentran dentro de las indicaciones y adicionalmente son repetitivas, inapropiadas e inexactas.

3.1.2.3. JARDIANCE 10mg JARDIANCE 25mg

Expediente : 20073367/20061998
Radicado : 2017078706
Fecha : 05/06/2017
Interesado : Boehringer Ingelheim S.A.

Composición:

- Cada Tableta recubierta contiene 10mg de Empagliflozina
- Cada Tableta recubierta contiene 25mg de Empagliflozina

Forma Farmacéutica: Comprimidos Recubiertos

Indicaciones:

- Para pacientes con diabetes mellitus tipo 2 en monoterapia en quienes no pueden utilizar metformina.
- Para pacientes con diabetes mellitus tipo 2 en terapia combinada con otros medicamentos hipoglicemiantes, incluyendo insulina, cuando éstos junto con la dieta y el ejercicio no proveen adecuado control de glicemia

Contraindicaciones:

- Hipersensibilidad a la empagliflozina o a cualquiera de los excipientes.
- En el caso de trastornos hereditarios raros que puedan ser incompatibles con alguno de los excipientes del producto, el uso de este producto está contraindicado.
- Insuficiencia renal grave, menores de 18 años.

Advertencias y precauciones:

Jardiance® no debe ser utilizado en pacientes con diabetes tipo 1 ni para el tratamiento de la cetoacidosis diabética.

Cetoacidosis diabética

Se han informado casos raros de cetoacidosis diabética (cad) en pacientes tratados con inhibidores del sglt-2 (transportador de sodio-glucosa tipo 2), incluida la empagliflozina. En varios de los casos informados, la afección se presentó de manera atípica con un aumento apenas moderado de los valores de glucosa en sangre, por debajo de 14 mmol/l (250mg/dl).

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

En caso de presentarse estos síntomas, los pacientes deben evaluarse de inmediato para descartar la presencia de cetoacidosis diabética, independientemente del nivel de glucosa en sangre. Debe considerarse la suspensión o interrupción temporal de jardiance®, hasta que se aclare la situación.

Los pacientes que pueden presentar mayor riesgo de padecer cad mientras toman inhibidores del sglt2 son aquellos que siguen una dieta muy baja en carbohidratos (dado que la combinación puede incrementar más la producción de cuerpos cetónicos), pacientes con deshidratación severa, y pacientes con antecedentes de cetoacidosis o que tienen una baja reserva funcional de las células beta. Jardiance® se debe usar con precaución en estos pacientes. Se debe tener precaución al reducir la dosis de insulina] en pacientes que requieran insulina.

Uso en pacientes con deterioro renal

El uso de jardiance® no está recomendado en pacientes con un cuadro persistente de tfge $<45 \text{ ml/min/1,73 m}^2$.

Monitoreo de la función renal

Debido a su mecanismo de acción, la eficacia de la empagliflozina es dependiente de la función renal. Por lo tanto, se recomienda evaluar la función renal antes de iniciar la terapia con jardiance® y a intervalos periódicos durante el tratamiento, como mínimo una vez al año.

Uso en pacientes con riesgo de depleción del volumen

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

En el caso de patologías que pueden conducir a una pérdida de líquidos (p. ej., enfermedad gastrointestinal), se recomienda un monitoreo cuidadoso del estado de volumen (p. ej., examen físico, mediciones de presión arterial, pruebas de laboratorio, incluyendo nivel de hematocrito) y de los electrolitos en los pacientes.

que reciben empagliflozina. Debe considerarse la interrupción temporal del tratamiento con empagliflozina hasta que se corrija la pérdida de líquidos.

Infecciones de las vías urinarias

La frecuencia general de infecciones de las vías urinarias informadas como un evento adverso fue más alta que la observada con el placebo en los pacientes tratados con empagliflozina 10 mg, y similar a la observada con el placebo en los pacientes tratados con empagliflozina 25 mg. Las infecciones de las vías urinarias complicadas (p. ej., pielonefritis o urosepsis) se produjeron con una frecuencia similar en los pacientes tratados con empagliflozina en comparación con aquellos que recibieron placebo. Sin embargo, debe considerarse la interrupción temporal de la empagliflozina en los pacientes con infecciones complicadas de las vías urinarias.

Pacientes de edad avanzada

Los pacientes de 75 años de edad o más pueden tener un mayor riesgo de tener un cuadro de depleción de volumen; por lo tanto, Jardiance® debe prescribirse con precaución en estos pacientes.

La experiencia terapéutica en pacientes de 85 años de edad en adelante es limitada. No se recomienda el inicio de un tratamiento con empagliflozina en esta población.

Solicitud

El interesado solicita ante la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la comisión revisora la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- Modificación de Indicaciones
- Modificación de Contraindicaciones, Precauciones, Advertencias
- Inserto 20170424
- Información Para Prescribir 0278-10 del 24 de Abril de 2017

Nuevas Indicaciones:

- Jardiance® está indicado como tratamiento complementario de un régimen de dieta y ejercicio físico para mejorar el control glucémico en adultos con diabetes mellitus tipo 2 (DMT2).
- Para reducir el riesgo de muerte cardiovascular en pacientes adultos con diabetes mellitus tipo 2 y enfermedad cardiovascular establecida.

Nuevas Contraindicaciones, Precauciones y Advertencias:

Nuevas Contraindicaciones:

- Hipersensibilidad a la empagliflozina o a cualquiera de los excipientes.
- En el caso de trastornos hereditarios raros que puedan ser incompatibles con alguno de los excipientes del producto, el uso de este producto está contraindicado.

Nuevas Advertencias y precauciones especiales:

Jardiance® no debe ser utilizado en pacientes con diabetes tipo 1.

Cetoacidosis diabética

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

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

En caso de presentarse estos síntomas, los pacientes deben ser evaluados de inmediato para descartar la presencia de cetoacidosis, independientemente del nivel de glucosa en sangre. En caso de sospecha de cetoacidosis, se debe suspender el uso de Jardiance®, evaluar al paciente e iniciar el tratamiento de inmediato.

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

Uso en pacientes con deterioro renal

El uso de Jardiance® no está recomendado en pacientes con un cuadro de eGFR <30 ml/min/1,73 m².

Monitoreo de la función renal

Debido a su mecanismo de acción, la eficacia de la empagliflozina es dependiente de la función renal. Por lo tanto, se recomienda evaluar la función renal antes de iniciar la terapia con Jardiance® y a intervalos periódicos durante el tratamiento, como mínimo una vez al año.

Uso en pacientes con riesgo de depleción del volumen

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

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

Infecciones de las vías urinarias

En los estudios combinados doble ciego comparativos con placebo de 18 a 24 semanas de duración, la frecuencia general de infecciones de las vías urinarias informadas como un evento adverso fue más alta que la observada con el placebo en los pacientes tratados con empagliflozina 10 mg, y similar a la observada con el placebo en los pacientes tratados con empagliflozina 25 mg. Las infecciones complicadas de las vías urinarias (incluyendo infecciones serias de las vías urinarias, pielonefritis o urosepsis) se produjeron con una frecuencia similar en los pacientes tratados con empagliflozina en comparación con aquellos que recibieron placebo. Sin embargo, debe considerarse la interrupción temporal de Jardiance® en los pacientes con infecciones complicadas de las vías urinarias.

Pacientes de edad avanzada

Los pacientes de 75 años de edad o más pueden tener un mayor riesgo de tener un cuadro de depleción de volumen; por lo tanto, Jardiance® debe prescribirse con precaución en estos pacientes. La experiencia terapéutica en pacientes de 85 años de edad en adelante es limitada. No se recomienda el inicio de un tratamiento con Jardiance® en esta población.

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

Nuevas Indicaciones:

Cuando la dieta y el ejercicio no proveen control glicémico adecuado:

- Para pacientes con diabetes mellitus tipo 2 en terapia combinada, cuando metformina no logra el control glicémico bien sea sola o con otros medicamentos antidiabéticos, incluyendo insulina.
- Para pacientes con diabetes mellitus tipo 2 en monoterapia en quienes no pueden utilizar metformina.
- Para reducir el riesgo de muerte cardiovascular en pacientes adultos con diabetes mellitus tipo 2 y falla cardíaca

La Sala llama la atención que en los resultados de los estudios los siguientes desenlaces no mostraron efecto significativo: infarto silente, hospitalización por angina inestable, revascularización coronaria, ACV fatal y no fatal, accidente isquémico transitorio, por lo cual no recomienda la indicación en los térmicos solicitados.

Nuevas Contraindicaciones:

Hipersensibilidad a empagliflozina o a cualquiera de los excipientes.
Pacientes con insuficiencia renal con eGFR menor de 45 mL / min / 1.73m².
Insuficiencia Renal grave, enfermedad renal terminal y pacientes en diálisis.

En el caso de trastornos hereditarios raros que puedan ser incompatibles con alguno de los excipientes del producto, el uso de este producto está contraindicado

Menores de 18 años.

Nuevas Advertencias y precauciones especiales:

Jardiance® no debe ser utilizado en pacientes con diabetes tipo 1.

Cetoacidosis diabética

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

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

En caso de presentarse estos síntomas, los pacientes deben ser evaluados de inmediato para descartar la presencia de cetoacidosis, independientemente del nivel de glucosa en sangre. En caso de sospecha de cetoacidosis, se debe suspender el uso de Jardiance®, evaluar al paciente e iniciar el tratamiento de inmediato.

Los pacientes que pueden presentar mayor riesgo de padecer cetoacidosis mientras toman Jardiance® son aquellos que siguen una dieta muy baja en carbohidratos (dado que la combinación puede incrementar más la producción de cuerpos cetónicos), pacientes con una enfermedad aguda, trastornos pancreáticos que sugieren una deficiencia de insulina (p. ej., diabetes tipo 1, antecedentes de pancreatitis o una cirugía pancreática), **reducción de las dosis de insulina (incluida la falla de la bomba de insulina), consumo excesivo de alcohol, deshidratación grave y pacientes con**

antecedentes de cetoacidosis. Jardiance® se debe usar con precaución en estos pacientes. Se debe tener precaución al reducir la dosis de insulina. En los pacientes tratados con Jardiance®, considere un monitoreo en busca de cetoacidosis y la suspensión temporal de Jardiance® en situaciones clínicas que se sabe predisponen a la enfermedad (p. ej., un ayuno prolongado debido a una enfermedad aguda o una cirugía).

Uso en pacientes con deterioro renal

El uso de Jardiance® no está recomendado en pacientes con un cuadro de eGFR <30 ml/min/1,73 m².

Monitoreo de la función renal

Debido a su mecanismo de acción, la eficacia de la empagliflozina es dependiente de la función renal. Por lo tanto, se recomienda evaluar la función renal antes de iniciar la terapia con Jardiance® y a intervalos periódicos durante el tratamiento, como mínimo una vez al año.

Uso en pacientes con riesgo de depleción del volumen

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

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

Infecciones de las vías urinarias

En los estudios combinados doble ciego comparativos con placebo de 18 a 24 semanas de duración, la frecuencia general de infecciones de las vías urinarias informadas como un evento adverso fue más alta que la observada

con el placebo en los pacientes tratados con empagliflozina 10 mg, y similar a la observada con el placebo en los pacientes tratados con empagliflozina 25 mg. Las infecciones complicadas de las vías urinarias (incluyendo infecciones serias de las vías urinarias, pielonefritis o urosepsis) se produjeron con una frecuencia similar en los pacientes tratados con empagliflozina en comparación con aquellos que recibieron placebo. Sin embargo, debe considerarse la interrupción temporal de Jardiance® en los pacientes con infecciones complicadas de las vías urinarias.

Pacientes de edad avanzada

Los pacientes de 75 años de edad o más pueden tener un mayor riesgo de tener un cuadro de depleción de volumen; por lo tanto, Jardiance® debe prescribirse con precaución en estos pacientes. La experiencia terapéutica en pacientes de 85 años de edad en adelante es limitada. No se recomienda el inicio de un tratamiento con Jardiance® en esta población.

Posibilidad de riesgo de amputación no traumática de miembros inferiores

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

3.1.2.4. ILEVRO® 0.3% SUSPENSIÓN OFTÁLMICA

Expediente : 20068507
Radicado : 2016103238 / 2017032999
Fecha : 10/03/2017
Interesado : Laboratorios Alcon de Colombia S.A

Composición: Cada mL contiene 3mg de Nepafenaco

Forma farmacéutica: Suspensión Oftálmica

Indicaciones: Indicado para el tratamiento del dolor y la inflamación asociados a la cirugía de cataratas.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a cualquiera de los ingredientes de la fórmula o a otros aines.

Advertencias y precauciones: aumento del tiempo de sangrado: con algunos fármacos antiinflamatorios no esteroides, incluido Ilevro™ (suspensión oftálmica)

de nepafenaco) al 0,3 %, existe el potencial de aumento del tiempo de sangrado debido a interferencia con la agregación trombocítica. Ha habido informes que indican que los fármacos antiinflamatorios no esteroides aplicados en los ojos pueden causar un aumento del sangrado de los tejidos oculares (incluido hipema) junto con la cirugía ocular. Se recomienda usar ilevro™ (suspensión oftálmica de nepafenaco) al 0,3 % con precaución en pacientes con tendencias conocidas al sangrado o que están recibiendo otros medicamentos que puedan prolongar el tiempo de sangrado. Demora de la cicatrización: los fármacos antiinflamatorios no esteroides (Aine) tópicos, incluido ilevro™ (suspensión oftálmica de nepafenaco) al 0,3 %, pueden retardar o demorar la cicatrización. También se sabe que los corticosteroides tópicos retardan o demoran la cicatrización. El uso concomitante de fármacos aine tópicos y corticosteroides tópicos puede aumentar el potencial de problemas de cicatrización. Efectos corneales: el uso de fármacos aine tópicos puede ocasionar queratitis. En algunos pacientes susceptibles, el uso continuado de fármacos aine tópicos puede ocasionar ruptura del epitelio, adelgazamiento corneal, erosión corneal, ulceración corneal o perforación corneal. Estos eventos pueden constituir una amenaza para la vista. Los pacientes con indicios de ruptura del epitelio corneal deben interrumpir inmediatamente el uso de fármacos aine tópicos, incluido ilevro™ (suspensión oftálmica de nepafenaco) al 0,3 %, y se debe hacer un control cuidadoso de la salud de la córnea. La experiencia posterior a la comercialización con fármacos aine tópicos indica que es posible que los pacientes con cirugías oculares complicadas, denervación corneal, defectos del epitelio corneal, diabetes mellitus, enfermedades de la superficie ocular (p. Ej., síndrome de ojo seco), artritis reumatoide o repetidas cirugías oculares en un período corto tengan un mayor riesgo de eventos adversos corneales que pueden llegar a constituir una amenaza para la vista. Los fármacos aine tópicos deben usarse con precaución en estos pacientes. La experiencia posterior a la comercialización con fármacos aine tópicos también indica que el uso más de 1 día antes de la cirugía o el uso posterior a los 14 días después de la cirugía puede aumentar el riesgo del paciente y la gravedad de los eventos adversos corneales. Uso de lentes de contacto: ilevro™ (suspensión oftálmica de nepafenaco) al 0,3 % no debe administrarse mientras se usan lentes de contacto. Uso en poblaciones específicas: embarazo: efectos teratogénos.

Categoría c para el embarazo: los estudios de reproducción realizados con nepafenaco en conejos y ratas en dosis orales de hasta 10 mg/kg/día no han revelado indicios de teratogenia debida a nepafenaco, pese a la inducción de toxicidad materna. En esta dosis, la exposición a nepafenaco y amfenaco en el plasma de los animales fue, en el caso de las ratas, de aproximadamente 70 y 630 veces la exposición en el plasma de los seres humanos en la dosis oftálmica tópica humana recomendada, y en el caso de los conejos, de 20 y 180 veces la exposición en el plasma de los seres humanos, respectivamente. En las ratas, las dosis tóxicas a nivel materno = 10 mg/kg se asociaron a distocia, aumento de las

pérdidas posteriores a la implantación, menor peso y crecimiento fetal y menor supervivencia fetal. Se ha demostrado que nepafenaco atraviesa la barrera placentaria en las ratas. No hay estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas. Debido a que los estudios de reproducción realizados con animales no siempre predicen la respuesta humana, ilevro™ (Suspensión oftálmica de nepafenaco) al 0,3 % debe usarse durante el embarazo únicamente si el beneficio potencial justifica el riesgo potencial para el feto. Efectos no teratogénos. Debido a los efectos conocidos de los fármacos inhibidores de la biosíntesis de las prostaglandinas en el sistema cardiovascular fetal (cierre del conducto arterial), se debe evitar el uso de ilevro™ (suspensión oftálmica de nepafenaco) al 0,3 % durante las últimas etapas del embarazo. Madres en período de lactancia: nepafenaco se excreta en la leche de ratas en período de lactancia. Se desconoce si este fármaco se excreta en la leche humana. Debido a que muchos fármacos se excretan en la leche humana, se debe proceder con precaución cuando se administre ilevro™ (suspensión oftálmica de nepafenaco) al 0,3 % a una mujer en período de lactancia. Uso pediátrico: no se han establecido la seguridad y eficacia de ilevro™ (suspensión oftálmica de nepafenaco) al 0,3 % en pacientes pediátricos menores de 10 años. Uso geriátrico: no se han observado diferencias generales de seguridad y eficacia entre los pacientes ancianos y más jóvenes.

El interesado presenta ante la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora alcance al expediente bajo el No. 2017032999, con el fin de continuar con la modificación de indicaciones, para el producto de la referencia.

Nuevas indicaciones:

Prevención y tratamiento del dolor y de la inflamación asociados a cirugía de catarata.

Manejo del dolor e inflamación asociado con cirugía de catarata.

Reducción del riesgo del edema macular postoperatorio asociado a la cirugía de catarata en pacientes diabéticos.

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

Nuevas indicaciones:

Prevención y tratamiento del dolor y la inflamación asociada con la cirugía de catarata y reducción del riesgo de edema macular postoperatorio asociado a la cirugía de catarata en pacientes diabéticos.

**3.1.2.5. ARAKOR® 120mg TABLETAS RECUBIERTAS
ARAKOR® 60mg TABLETAS RECUBIERTAS**

Expediente : 20092601 / 20063491
Radicado : 2016067751/2016175301/2016066931/2016175185
Fecha : 06/12/2016
Interesado : Stendhal Colombia S.A.S.

Composición:

- Cada tableta recubierta contiene 60mg de Fimasartán Potásico
- Cada tableta recubierta contiene 120mg de Fimasartán Potásico

Forma farmacéutica: Tableta recubierta

Indicaciones: Arakor® es un bloqueador del receptor angiotensina II (ARB) indicado para el tratamiento de la hipertensión arterial sistémica.

Contraindicaciones: Sujetos que tienen hipersensibilidad a cualquiera de los componentes de este producto. Mujeres embarazadas o lactantes. Pacientes con hemodiálisis (no existe experiencia en esta población de pacientes). Insuficiencia renal (no existe experiencia en esta población de pacientes). Insuficiencia hepática (no existe experiencia en esta población de pacientes). Obstrucción hepatobiliar. Pacientes con trastornos genéticos tales como intolerancia a la galactosa, deficiencia de galactosa dde lapp, o malabsorción de glucosa-galactosa (arakor® contiene lactosa)

Precauciones:

Hiperpotasemia. Hipertensión renovascular. Inhibición doble del sistema de renina-angiotensina. Hipotensión sintomática transitoria. Hipotensión durante la anestesia y procedimientos quirúrgicos. Reducción excesiva de la presión sanguínea. Efectos sobre conducción de vehículos y la operación de máquinas. Estenosis de la válvula.

Advertencias:

Toxicidad fetal. Insuficiencia renal. Hipotensión y desequilibrio de líquidos y electrolitos. No administrar en combinación con aliskireno en pacientes diabéticos y/o en pacientes con insuficiencia renal moderada a severa.

Solicitud

El interesado presenta ante la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2016009924 del 20 de septiembre de 2016 generado a partir del Acta No. 18 de 2016 numeral 3.3.5., para continuar con la aprobación de los siguientes puntos para los productos de la referencia:

- Modificación de indicaciones.
- Modificación de contraindicaciones.
- Inserto Versión: Regiones: PECV Núm. de la revisión: 8 fecha de la revisión: 15 Nov 2016
- Información para prescribir versión: 2 Fecha de la versión: Jul 2015 Revisión: 6 Fecha de la revisión: 15 Nov 2016

Nuevas indicaciones:

Arakor® es un bloqueador del receptor de angiotensina II (ARA II) indicado, como monoterapia o en combinación con otros agentes antihipertensivos, para el tratamiento de la hipertensión arterial sistémica.

Nuevas contraindicaciones:

- Pacientes con hipersensibilidad a cualquiera de los componentes de este producto
- Mujeres embarazadas o en lactancia
- Pacientes en hemodiálisis (no existe experiencia en esta población de pacientes)
- Pacientes con insuficiencia renal grave o terminal (depuración de creatinina <30 mL/min)
- Pacientes con insuficiencia hepática de moderada a severa
- Pacientes con obstrucción hepatobiliar

- Combinación de aliskireno con IECA o ARA II en pacientes con diabetes y/o con insuficiencia renal moderada a severa (depuración de creatinina < 60 mL/min)
- Aldosteronismo primario
- Pacientes con trastornos genéticos tales como intolerancia a la galactosa, deficiencia de galactosa en población Laponia (LAPP), o malabsorción de glucosa-galactosa. Arakor contiene lactosa

Precauciones y Advertencias:

- Insuficiencia renal
- Hipotensión y desequilibrio de líquidos y electrolitos
- Hiperkalemia (Hiperpotasemia)
- Hipertensión renovascular
- Inhibición doble del sistema renina-angiotensina
- No administrar en combinación con Aliskireno en pacientes diabéticos y/o en pacientes con insuficiencia renal moderada a severa.
- Hipotensión sintomática transitoria
- Hipotensión durante la anestesia y procedimientos quirúrgicos
- Reducción excesiva de la presión arterial
- Estenosis de la válvula mitral o aórtica
- Aldosteronismo primario
- Alergia o hipersensibilidad a tartrazina (colorante amarillo N°5; sólo para Arakor 60 mg).
- Efectos sobre conducción de vehículos y la operación de máquinas.
- Toxicidad fetal

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada y dado que el interesado presenta respuesta satisfactoria al requerimiento emitido en el Acta No. 18 de 2016, numeral 3.3.5, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas

Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- **Modificación de indicaciones.**
- **Modificación de contraindicaciones.**
- **Inserto Versión: Regiones: PECV Núm. de la revisión: 8 fecha de la revisión: 15 Nov 2016**
- **Información para prescribir versión: 2 Fecha de la versión: Jul 2015 Revisión: 6 Fecha de la revisión: 15 Nov 2016**

Nuevas Indicaciones:

Arakor® es un bloqueador del receptor de angiotensina II (ARA II) indicado, como monoterapia o en combinación con otros agentes antihipertensivos, para el tratamiento de la hipertensión arterial sistémica.

Nuevas Contraindicaciones:

- **Pacientes con hipersensibilidad a cualquiera de los componentes de este producto**
- **Mujeres embarazadas o en lactancia**
- **Pacientes en hemodiálisis (no existe experiencia en esta población de pacientes)**
- **Pacientes con insuficiencia renal grave o terminal (depuración de creatinina <30 mL/min)**
- **Pacientes con insuficiencia hepática de moderada a severa**
- **Pacientes con obstrucción hepatobiliar**
- **Combinación de aliskireno con IECA o ARA II en pacientes con diabetes y/o con insuficiencia renal moderada a severa (depuración de creatinina < 60 mL/min)**
- **Aldosteronismo primario**
- **Pacientes con trastornos genéticos tales como intolerancia a la galactosa, deficiencia de galactosa en población Laponia (LAPP), o malabsorción de glucosa-galactosa. Arakor contiene lactosa**

Nuevas Precauciones y Advertencias:

- **Insuficiencia renal**
- **Hipotensión y desequilibrio de líquidos y electrolitos**
- **Hiperkalemia (Hiperpotasemia)**
- **Hipertensión renovascular**

Inhibición doble del sistema renina-angiotensina

- No administrar en combinación con Aliskireno en pacientes diabéticos y/o en pacientes con insuficiencia renal moderada a severa.
- Hipotensión sintomática transitoria
- Hipotensión durante la anestesia y procedimientos quirúrgicos
- Reducción excesiva de la presión arterial
- Estenosis de la válvula mitral o aórtica
- Aldosteronismo primario
- Alergia o hipersensibilidad a tartrazina (colorante amarillo N°5; sólo para Arakor 60 mg).
- Efectos sobre conducción de vehículos y la operación de máquinas.
- Toxicidad fetal
- Estenosis de la arteria renal.

**3.1.2.6. TARCEVA® TABLETAS LACADAS 150 mg
TARCEVA® 100 mg TABLETAS RECUBIERTAS**

Expediente : 19961228/19961229
Radicado : 2016010055 / 2016144125/ 2016010056 / 2016144122
Fecha : 12/10/2016
Interesado : Productos Roche S.A.

Composición:

- Cada tableta contiene 150mg de Erlotinib
- Cada tableta contiene 100 mg de Erlotinib

Forma farmacéutica: Tableta

Indicaciones: Está indicado para el tratamiento de los pacientes con cáncer pulmonar no microcítico localmente avanzado o metastásico después del fracaso de al menos un régimen de quimioterapia previo. Útil en pacientes con carcinoma pancreático en asociación con gemcitabina como tratamiento de primera línea.

Tarceva ésta indicado como tratamiento de primera línea del carcinoma pulmonar no microcítico (CPNM) localmente avanzando o metastásico con mutaciones activadoras del EGFR

Contraindicaciones: Pacientes con fuerte hipersensibilidad al erlotinib o a cualquier otro componente de tarceva.

Solicitud

El interesado presenta ante la Sala Especializada de medicamentos y Productos biológicos de la comisión revisora recurso de reposición contra la Resolución No. 2017008380 del 01 de marzo de 2017 bajo los siguientes fundamentos:

- Que de acuerdo al artículo segundo de la resolución de negación No. 2017008380 del 01 de marzo de 2017 se negó el inserto e información para prescribir versión octubre de 2015 – CDS 16.0, acorde al concepto emitido en el Acta No. 30 de 2016 numeral 3.3.18.
- Revisando antecedentes se puede evidenciar en el Acta No. 10 de 2016 numeral 3.3.3., que la sala cuestionó la siguiente indicación: “Tarceva esta indicado asimismo para el tratamiento del CPNM localmente avanzado o metastásico tras el fracaso de al menos una pauta de quimioterapia anterior”. De acuerdo a esto la sala no recomendó por cuanto los resultados de diferentes estudios clínicos entre otros el I1 muestran la falta de efectividad del agente erlotinib en cancer pulmonar de célula no pequeña en pacientes que no presentan mutación activadora del EGFR. Posteriormente en el Acta No. 30 de 2016 numeral 3.3.18., la sala niega la indicación por cuanto la respuesta del auto no fue satisfactoria.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora ratifica el concepto del Acta No. 30 de 2016, numeral 3.3.18., por cuanto lo presentado y el estado del arte no muestra evidencia de la real utilidad en la indicación solicitada.

**3.1.2.7. RISPERDAL® TABLETAS 1 mg, 2 mg, y 3 mg
RISPERDAL® QUICKLET TABLETAS 0.5 mg, 1 mg, 2 mg
RISPERDAL® 1 mg/mL**

Expediente : 49090/49091/49092/19936267/19936268/19936269/50888
Radicado :
2015024878/2015024873/2015024870/2015024869/2015024867/2015024877/2017057695/2017057694/2017057689/2017057690/2017057692/2017057696
Fecha : 26/04/2017
Interesado : Janssen Cilag S.A.

Composición:

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Bogotá
Principal: Cra 10 N° 64 - 28
Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(1) 2948700
www.invima.gov.co



Cada tableta contiene 1 mg de risperidona

Cada tableta contiene 2 mg de risperidona

Cada tableta contiene 3 mg de risperidona

Cada tableta orodispersable contiene 0.5 mg de risperidona

Cada tableta orodispersable contiene 1 mg de risperidona

Cada tableta orodispersable contiene 2 mg de risperidona

Cada mL de solución oral contiene 1 mg de risperidona

Forma Farmacéutica: Tabletas; Tabletas orodispersables y Solución oral

Indicaciones: Alternativo en los tratamientos de esquizofrenia aguda y crónica. Monoterapia en desórden bipolar. Tratamiento de los desórdenes de la conducta en niños, adolescentes y adultos con retardo mental. Coadyuvante a corto y mediano plazo en el manejo de la enfermedad de autismo, se desconoce su eficacia a largo plazo y por lo tanto no se acepta su uso si existe evidencia clínica de su eficacia en tratamientos a largo plazo.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a la risperidona, embarazo y lactancia. Puede producir hipotensión ortostática e interferir con actividades que requieren agudeza visual. Puede interactuar con otros depresores del sistema nervioso central puede antagonizar los efectos de la levodopa y otros agonistas dopaminérgicos. Úsese bajo estricta vigilancia médica.

Solicitud

El interesado presenta ante la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta a los Autos No. 2017000999, 2017000998, 2017000948, 2017000949, 2017000950 y 2017000996 del 30 de enero de 2017 emitido con base en el Acta No. 07 de 2014 numeral 3.3.2., con el fin de continuar con la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- Modificación de las indicaciones
- Aprobación de la información para prescribir versión noviembre 3 de 2013

Nuevas indicaciones:

Alternativa en los tratamientos de esquizofrenia aguda y crónica. Monoterapia en desorden bipolar. Tratamiento de agitación, agresión o síntomas psicóticos en pacientes con demencia moderada a grave de tipo Alzheimer. Tratamiento de los

desórdenes de la conducta en niños, adolescentes y adultos con retardo mental. Coadyuvante a corto y mediano plazo en el manejo de la enfermedad de autismo. Se desconoce su eficacia a largo plazo y por lo tanto no se acepta su uso mientras no exista evidencia clínica de su eficacia en tratamientos a largo plazo.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, y dado que el interesado dio respuesta satisfactoria al concepto emitido mediante Acta No. 07 de 2014 numeral 3.3.2., Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- **Modificación de las indicaciones**
- **Información para prescribir versión noviembre 3 de 2013**

Nuevas indicaciones:

Alternativa en los tratamientos de esquizofrenia aguda y crónica. Monoterapia en desorden bipolar. Tratamiento (hasta por doce semanas) de agitación, agresión o síntomas sicóticos en pacientes con demencia moderada a grave de tipo Alzheimer. Tratamiento de los desórdenes de la conducta en niños, adolescentes y adultos con retardo mental. Coadyuvante a corto y mediano plazo en el manejo de la enfermedad de autismo. Se desconoce su eficacia a largo plazo y por lo tanto no se acepta su uso mientras no exista evidencia clínica de su eficacia en tratamientos a largo plazo.

3.1.2.8. DILATREND TABLETAS 6,25 mg DILATREND TABLETAS 12,5 mg DILATREND TABLETAS 25 mg

Expediente : 40526 / 218021 / 218019
Radicado : 2017061836 / 2017061834 / 2017061829
Fecha : 04/05/2017
Interesado : Productos Roche S.A

Composición:

- Cada tableta contiene 25mg de Carvedilol
- Cada tableta contiene 12.5mg de Carvedilol
- Cada tableta contiene 6.25mg de Carvedilol

Forma Farmacéutica: Tableta

Indicaciones:

Antihipertensivo en el manejo de la falla cardíaca y en enfermedades coronarias.

Contraindicaciones:

Insuficiencia cardíaca no controlada, bloqueo cardíaco de segundo y tercer grado, shock cardiogénico, bradicardia severa, asma, embarazo, lactancia y niños menores de 12 años. debe emplearse con precaución en pacientes que vayan a someterse a anestesia general, o que sean diabéticos, o si las funciones renal o hepática están alteradas. Las indicaciones en enfermedad coronaria y en falla cardíaca son de exclusiva prescripción del especialista.

Solicitud

El interesado presenta ante la Sala Especializada de medicamentos y productos biológicos de la comisión revisora la aprobación de los siguientes puntos para los productos de la referencia:

- Modificación de Indicaciones
- Modificación de contraindicaciones
- Información Para Prescribir Versión CDS 6.0 Marzo 2014

Nuevas Indicaciones:

- Hipertensión arterial: El carvedilol está indicado para el tratamiento de la hipertensión idiopática (esencial). Puede administrarse solo o en asociación con otros antihipertensivos (por ejemplo: antagonistas del calcio, diuréticos)”
- Cardiopatía coronaria: El carvedilol ha demostrado tener eficacia clínica en la cardiopatía coronaria. Datos preliminares muestran su eficacia y seguridad en pacientes con angina inestable e isquemia miocárdica asintomática.
- Insuficiencia cardíaca crónica: Salvo que exista alguna contraindicación, el carvedilol está indicado en el tratamiento de todos los pacientes con insuficiencia cardíaca crónica estable y sintomática —leve, moderada o grave— de origen isquémico o de otro origen, en asociación con el tratamiento habitual (incluidos los inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina [IECA] y los diuréticos, con o sin digitálicos).

Nueva indicación:

- Disfunción ventricular izquierda posterior al infarto agudo de miocardio: Tratamiento a largo plazo después del infarto de miocardio complicado con una disfunción ventricular izquierda (fracción de eyección del ventrículo izquierdo [FEVI] $\leq 40\%$ o índice de movilidad parietal $\leq 1,3$), en asociación con IECA y otros fármacos recomendados para el tratamiento de los pacientes después del infarto de miocardio

Nuevas contraindicaciones:

El carvedilol no debe usarse en pacientes con:

- Hipersensibilidad al carvedilol o a cualquier ingrediente del producto
- Insuficiencia cardíaca inestable o descompensada
- Disfunción hepática clínicamente manifiesta

Como ocurre con otros bloqueantes β , el carvedilol no debe utilizarse en pacientes con:

- Bloqueo auriculoventricular (AV) de 2º o 3er grado (salvo si se ha implantado un marcapasos permanente)
- Bradicardia grave (< 50 latidos/minuto)
- Síndrome de disfunción del nódulo sinusal (incluido el bloqueo sinoauricular)
- Hipotensión arterial grave (tensión arterial sistólica < 85 mmHg)
- Choque cardiogénico
- Antecedentes de broncoespasmo o asma"
- Embarazo, lactancia y niños menores de 18 años

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

- **Modificación de Indicaciones**
- **Modificación de contraindicaciones**
- **Información Para Prescribir Versión CDS 6.0 Marzo 2014**

Nuevas Indicaciones:

- **Hipertensión arterial:** El carvedilol está indicado para el tratamiento de la hipertensión idiopática (esencial). Puede administrarse solo o en asociación con otros antihipertensivos (por ejemplo: antagonistas del calcio, diuréticos)”
- **Cardiopatía coronaria:** El carvedilol ha demostrado tener eficacia clínica en la cardiopatía coronaria. Incluyendo la disfunción ventricular izquierda posterior al infarto agudo de miocardio: Tratamiento a largo plazo después del infarto de miocardio complicado con una disfunción ventricular izquierda (fracción de eyección del ventrículo izquierdo [FEVI] $\leq 40\%$ o índice de movilidad parietal $\leq 1,3$), en asociación con IECA y otros fármacos recomendados para el tratamiento de los pacientes después del infarto de miocardio
- **Insuficiencia cardíaca crónica:** Salvo que exista alguna contraindicación, el carvedilol está indicado en el tratamiento de todos los pacientes con insuficiencia cardíaca crónica estable y sintomática —leve, moderada o grave— de origen isquémico o de otro origen, en asociación con el tratamiento habitual (incluidos los inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina [IECA] y los diuréticos, con o sin digitálicos).

Nuevas contraindicaciones:

El carvedilol no debe usarse en pacientes con:

- Hipersensibilidad al carvedilol o a cualquier ingrediente del producto
- Insuficiencia cardíaca inestable o descompensada
- Disfunción hepática clínicamente manifiesta

Como ocurre con otros bloqueantes β , el carvedilol no debe utilizarse en pacientes con:

- Bloqueo auriculoventricular (AV) de 2° o 3er grado (salvo si se ha implantado un marcapasos permanente)
- Bradicardia grave (< 50 latidos/minuto)
- Síndrome de disfunción del nódulo sinusal (incluido el bloqueo sinoauricular)
- Hipotensión arterial grave (tensión arterial sistólica < 85 mmHg)
- Choque cardiogénico
- Antecedentes de broncoespasmo o asma”
- Embarazo, lactancia y niños menores de 18 años

3.1.2.9. LIPOPLUS 20% (EMULSIÓN PARA PERFUSIÓN IV)

Expediente : 19962049
Radicado : 2017084118
Fecha : 14/06/2017
Interesado : B. Braun Medical S.A.

Composición:

Cada 1000 mL contienen:
100g de Triglicéridos de Cadena Media
80g de Aceite de Soja Refinado
20g de Triglicéridos Con Ácidos Grasos Omega 3

Forma Farmacéutica: Emulsión Inyectable

Indicaciones:

Aporte de lípidos incluyendo ácidos grasos esenciales omega 6 y ácidos grasos omega 3, como parte de un régimen de nutrición parenteral para adultos, cuando la nutrición oral o enteral es imposible, insuficiente o está contraindicada.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad a cualquiera de los componentes del producto. Hiperlipemia grave, alteración grave de la coagulación sanguínea, colestasis intrahepática, insuficiencia renal o hepática grave, infarto de miocardio, enfermedad tromboembólica aguda, embolismo lipídico. Estados de colapso y shock, estados metabólicos inestables, edema pulmonar agudo, hiperhidratación, insuficiencia cardíaca descompensada, deshidratación hipotónica, hipocalemia.

El interesado solicita ante la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la comisión revisora la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- Modificación de Indicaciones y grupo etario
- Modificación de contraindicaciones, Precauciones y advertencias
- Inserto, Información Para Prescribir e Instrucciones de uso (DfU) Versión 09/2016

Nuevas Indicaciones y Grupo Etario:

- Aporte de energía incluyendo un componente lipídico de fácil utilización (triglicéridos de cadena media) y ácidos grasos esenciales omega 6 y omega 3, como parte de la nutrición parenteral cuando la nutrición oral o entérica es imposible, insuficiente, o está contraindicada.

- Lipoplus está indicado para adultos, recién nacidos pretérmino y a término, lactantes y niños de corta edad, niños y adolescentes

Nuevas contraindicaciones, Precauciones y Advertencias:

- Hipersensibilidad a los principios activos, a las proteínas del huevo, pescado, cacahuete o soja, o a alguno de los excipientes
- Hiperlipidemia grave, caracterizada por hipertrigliceridemia (≥ 1000 mg/dl o 11,4 mmol/l)
- Coagulopatía grave
- Colestasis intrahepática
- Insuficiencia hepática grave
- Insuficiencia renal grave, en ausencia de tratamiento de reemplazo renal
- Acontecimientos tromboembólicos agudos, embolia grasa
- Acidosis

Algunas contraindicaciones generales para la nutrición parenteral son las siguientes:

- Situación circulatoria inestable con amenaza vital (estados de colapso y choque)
- Fases agudas de infarto de miocardio o accidente cerebrovascular
- Estados metabólicos inestables (p. ej., diabetes mellitus descompensada, sepsis grave, coma de origen desconocido)
- Aporte insuficiente de oxígeno celular
- Trastornos del equilibrio hidroelectrolítico
- Edema pulmonar agudo
- Insuficiencia cardíaca descompensada

Advertencias y Precauciones:

Se debe vigilar la concentración sérica de triglicéridos al perfundir Lipoplus.

En pacientes en los que se sospechan alteraciones del metabolismo de los lípidos, antes de iniciar la perfusión se debe descartar la hiperlipidemia en ayunas.

En función del estado metabólico del paciente, en ocasiones, puede producirse una hipertrigliceridemia. Si la concentración plasmática de triglicéridos es superior a 4,6 mmol/l (400 mg/dl) en los adultos durante la administración de lípidos, se recomienda reducir la velocidad de perfusión. Se debe interrumpir la perfusión si la concentración plasmática de triglicéridos es superior a 11,4 mmol/l (1000 mg/dl), ya que estas concentraciones se han asociado con un mayor riesgo de pancreatitis aguda.

Antes del comienzo de la perfusión se deben corregir las alteraciones del equilibrio hidroelectrolítico o ácido-base. La rehidratación o reposición de pacientes.

desnutridos o deficitarios puede causar hipopotasemia, hipofosfatemia e hipomagnesemia. Es necesario realizar una suplementación adecuada de electrolitos de acuerdo con las desviaciones con respecto a los valores normales.

Es necesario realizar controles de los electrolitos séricos, el equilibrio hídrico, el equilibrio ácido-base, y de los recuentos celulares sanguíneos, el estado de la coagulación, y las funciones hepática y renal.

Cualquier signo o síntoma de reacción anafiláctica (como fiebre, temblores, erupción cutánea o disnea) debe llevar a la interrupción inmediata de la perfusión.

El aporte de energía solamente con emulsiones de lípidos podría causar acidosis metabólica. Por lo tanto, se recomienda perfundir, además de la emulsión grasa, una cantidad adecuada de carbohidratos por vía intravenosa o soluciones de aminoácidos que contengan carbohidratos.

En los pacientes que requieren nutrición parenteral completa, se requiere la administración complementaria de carbohidratos, aminoácidos, electrolitos, vitaminas y oligoelementos. Asimismo, se debe garantizar una ingesta adecuada de líquidos totales.

La alteración de la capacidad para eliminar triglicéridos puede provocar un «síndrome de sobrecarga grasa» que puede ser causada por sobredosis.

La mezcla con sustancias incompatibles podría llevar a la rotura de la emulsión o a la precipitación de partículas, dando lugar ambas a un riesgo alto de embolia.

La experiencia es todavía limitada en el uso de Lipoplus durante períodos superiores a siete días.

Al igual que con todas las soluciones intravenosas, especialmente para nutrición parenteral, para la perfusión de Lipoplus se requieren estrictas precauciones asépticas.

Pacientes con diabetes mellitus, disfunción cardíaca o renal.

Al igual que con todas las soluciones de perfusión de gran volumen, Lipoplus se debe administrar con precaución a los pacientes con disfunción cardíaca o renal.

Sólo se dispone de experiencia limitada sobre su uso en los pacientes con diabetes mellitus o insuficiencia renal.

Pacientes con alteración del metabolismo de los lípidos

Lipoplus se debe administrar con precaución a los pacientes con alteraciones del metabolismo de los lípidos, con aumento de los triglicéridos séricos, p. ej., insuficiencia renal, diabetes mellitus, pancreatitis, disfunción hepática, hipotiroidismo (con hipertrigliceridemia), sepsis y síndrome metabólico. Si Lipoplus se administra a pacientes con estas afecciones, se precisará una vigilancia más frecuente de los triglicéridos séricos para garantizar la eliminación de los triglicéridos y unas concentraciones estables de triglicéridos, inferiores a 11,4 mmol/l (1000 mg/dl).

En las hiperlipidemias combinadas y en el síndrome metabólico, las concentraciones de triglicéridos reaccionan a la glucosa, los lípidos y la sobrenutrición. Se debe ajustar la dosis en consecuencia. Se deben evaluar y vigilar otras fuentes de lípidos y glucosa, así como los medicamentos que interfieren en su metabolismo.

La presencia de hipertrigliceridemia 12 horas después de la administración de lípidos también indica un trastorno del metabolismo de los lípidos.

Población pediátrica

Los ácidos grasos libres (AGL) compiten con la bilirrubina por los sitios de unión de la albúmina. Especialmente, los niños muy prematuros pueden presentar un mayor riesgo de hiperbilirrubinemia, a causa de las concentraciones altas de AGL liberados de los triglicéridos, dando lugar a un cociente AGL/albúmina alto. En los lactantes que reciben alimentación parenteral con riesgo de hiperbilirrubinemia, se deben vigilar las concentraciones séricas de triglicéridos y bilirrubina, y si se considera necesario, se debe ajustar la velocidad de perfusión de los lípidos.

Durante la perfusión, se debe proteger Lipoplus de la luz de la fototerapia, a fin de reducir la formación de hidroperóxidos de triglicéridos, que son potencialmente dañinos.

Se debe vigilar regularmente la concentración sérica de triglicéridos durante la perfusión de Lipoplus (especialmente en los recién nacidos pretérmino que son muy pequeños), especialmente si existe un mayor riesgo de hiperlipidemia (p. ej., en situaciones de estrés o infección). Puede ser aconsejable un aumento gradual de la dosis diaria.

En función del estado metabólico del paciente, en ocasiones, puede producirse una hipertrigliceridemia. En los lactantes se debe sopesar la disminución de la dosis si la concentración plasmática de triglicéridos durante la perfusión es superior a 2,8 mmol/l (250 mg/dl). En los niños más mayores y en los adolescentes, se debe sopesar la disminución de la dosis si la concentración plasmática de triglicéridos durante la perfusión es superior a 4,6 mmol/l (400 mg/dl).

Advertencias y precauciones especiales sobre los excipientes

Lipoplus contiene 2,6 mmol/l de sodio. Esto se debe tener en cuenta en los pacientes con dietas con el sodio controlado.

Interferencia con las pruebas de laboratorio

Los lípidos pueden interferir con ciertas pruebas de laboratorio (como la bilirrubina, la lactato deshidrogenasa o la saturación de oxígeno) cuando la muestra de sangre se extrae antes de haber eliminado los lípidos de la circulación sanguínea, lo cual puede tardar de 4 a 6 horas.

Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

No se han realizado estudios de interacciones.

La heparina, administrada en dosis clínicas, provoca una liberación transitoria de lipoproteína lipasa a la circulación sanguínea. Esto puede ocasionar inicialmente un aumento de la lipólisis plasmática, y después, una disminución transitoria del aclaramiento de triglicéridos.

El aceite de soja tiene un contenido natural de vitamina K1. Esto puede interferir con el efecto terapéutico de los derivados cumarínicos, que se deben vigilar estrechamente en los pacientes tratados con dichos medicamentos.

Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

No hay datos o éstos son limitados relativos al uso de Lipoplus en mujeres embarazadas. Los estudios en animales llevados a cabo con emulsiones de lípidos que contienen el doble de cantidad de triglicéridos de ácidos omega 3 y una cantidad correspondientemente más pequeña de triglicéridos de ácidos omega 6, en comparación con Lipoplus, no sugieren efectos perjudiciales directos ni indirectos en términos de toxicidad para la reproducción.

Puede hacerse necesaria la nutrición parenteral durante el embarazo. Solo se debe administrar Lipoplus a las mujeres embarazadas después de sopesar meticulosamente la relación riesgo-beneficio.

Lactancia

Los componentes y metabolitos de Lipoplus se excretan en la leche materna, pero a las dosis terapéuticas de Lipoplus, no se esperan efectos en los recién nacidos o lactantes en periodo de lactancia. En general, no se recomienda la lactancia para las madres que reciben nutrición parenteral.

Fertilidad

No se dispone de información relativa al uso de Lipoplus.

CONCEPTO: La Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora aplaza la evaluación de éste producto dado lo voluminoso del expediente, lo que dificulta el estudio para ésta sesión

3.1.2.10. PROFENID COMPRIMIDOS 100 mg

Expediente : 19918722
Radicado : 2016114561 / 2017066780
Fecha : 12/05/2017
Interesado : Sanofi Aventis De Colombia S.A.

Composición:

Cada Tableta Con Cubierta Enterica contiene 100mg de Ketoprofeno

Forma Farmacéutica: Tableta Con Cubierta Enterica

Indicaciones:
Antiinflamatorio, Analgésico.

Contraindicaciones:

- Hipersensibilidad al principio activo o a sus excipientes.
- Broncoespasmo, rinitis aguda, pólipos nasales y edema angioneurotico.
- Reacciones alérgicas a ácido acetil salicílico o aines.
- Úlcera péptica, sangrado gastrointestinal y antecedente de enfermedad ácido péptica.
- Disfunción hepática severa.
- Cirugía de derivación arterial coronaria (bypass).
- Este producto puede aumentar los efectos anticoagulantes de la cumarina.

Solicitud

El interesado presenta ante la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la comisión revisora respuesta al Auto No. 2017002741 del 28 de febrero 2017, con el fin de continuar con la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia:

Modificación en la expresión de las Indicaciones

- Aprobación de la Información Prescriptiva Profenid® - BI-PROFENID® Ketoprofeno según CCDS V9 LRC 09 Junio 2.016. Revisión Mayo 2.017

Nuevas Expresión de Indicaciones:

Antiinflamatorio, analgésico indicado en el tratamiento sintomático de:

- Enfermedades Reumáticas crónicas inflamatorias, especialmente en artritis reumatoidea.
- Enfermedades articulares degenerativas
- Trastornos musculoesqueléticos y los trastornos de la articulación (dolor de hombro agudo, tendinitis, esguinces, luxaciones, etc)
- Dolor, de diferente origen, tales como el dolor dental, dolor de cabeza y dismenorrea primaria

CONCEPTO: La Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora considera que la información de las indicaciones debe ajustarse a lo aprobado en el Registro Sanitario. En cuanto a los usos relacionados con la indicación aprobada, el interesado debe allegar la evidencia científica que justifique los usos propuestos.

3.1.2.11. RUPAFIN 10mg

Expediente : 20095543
Radicado : 2017046920
Fecha : 05/04/2017
Interesado : BCN Medical S.A.

Composición:

Cada tableta contiene 10mg de Rupatadina Fumarato Equivalente a 12.8 mg Rupatadina

Forma Farmacéutica: Tableta

Indicaciones: Rinitis Alérgica

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad a rupatadina o a alguno de los excipientes.

Precauciones y Advertencias:

No se recomienda la administración de rupatadina con jugo de toronja.

- Los efectos cardiacos de rupatadina se evaluaron en un estudio sobre el intervalo qt/rtc. dosis de hasta 10 veces la dosis terapéutica de rupatadina no produjeron ningún efecto negativo en el ecg y por lo tanto no se esperan alteraciones cardíacas.
- Sin embargo, rupatadina debe utilizarse con precaución en pacientes con prolongación del intervalo qt, hipocaliemia, así como en pacientes con condiciones pro-arrítmicas tales como bradicardia clínicamente relevante o isquemia miocárdica aguda.
- Rupatadina 10 mg debe utilizarse con precaución en pacientes ancianos (más de 65 años).
- Aunque en los ensayos clínicos realizados no se observaron diferencias en la eficacia o seguridad, debido al bajo número de pacientes ancianos incluidos, no puede excluirse una mayor sensibilidad en algunos individuos.
- Debido a que rupatadina 10 mg contiene lactosa monohidrato, los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, insuficiencia de lactasa de lapp o problemas de absorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.
- Debe de administrarse con precaución en pacientes que presenten patología hepática, renal y cardiaca.
- Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas: una dosis única de 10 mg de rupatadina no tuvo influencia alguna sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.
- No obstante, el paciente deberá tener precaución al conducir o manejar maquinaria, hasta que no se establezca cómo le puede afectar la toma de rupatadina de forma individual.

El interesado solicita ante la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la comisión revisora la aprobación del siguiente punto para el producto de la referencia:

- Modificación en las Indicaciones

Nueva Indicación:

- Rinitis Crónica y Urticaria Crónica Idiopática

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe allegar estudios clínicos con comparador activo para la indicación de urticaria crónica idiopática dado que lo allegado es un estudio comparado con placebo.

**3.1.2.12. MOVIPROST® 8 mcg
MOVIPROST® 24 mcg**

Expediente : 20057095 / 20057097
Radicado : 2017062306
Fecha : 05/05/2017
Interesado : Tecnoquimicas S.A.

Composición:

- Cada cápsula Blanda contiene 8 µg de Lubiprostone
- Cada cápsula Blanda contiene 24 µg de Lubiprostone

Forma Farmacéutica: Cápsula Blanda

Indicaciones: Tratamiento del Estreñimiento Crónico Idiopático

Contraindicaciones: La lubiprostona está contraindicada en pacientes con obstrucción gastrointestinal mecánica sospechosa confirmada. Las mujeres que podrían quedar embarazadas deben tener un test negativo de embarazo antes de comenzar la terapia con la lubiprostona y debe ser capaz de cumplir con eficaces medidas anticonceptivas. Los pacientes que toman lubiprostona pueden experimentar náuseas. Si esto ocurre, la administración concomitante de alimentos con la lubiprostona puede reducir los síntomas de las náuseas. La lubiprostona no debe ser prescrita a pacientes que tienen diarrea severa. Los pacientes deben ser consientes de la posible aparición de diarrea durante el tratamiento. Los pacientes deben ser instruidos a informar a su médico si se produce diarrea severa. En pacientes con síntomas sugestivos de obstrucción mecánica gastrointestinal, el médico debe realizar una evaluación a fondo para confirmar la ausencia de dicha obstrucción antes de iniciar la terapia con lubiprostona.

Solicitud

El interesado presenta ante la Sala Especializada de medicamentos y productos biológicos de la comisión revisora la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- Modificación de Indicaciones
- Modificación de Contraindicaciones y Precauciones

Nuevas Indicaciones:

- Tratamiento del estreñimiento crónico idiopático.
- Tratamiento de la Constipación Inducida por Opioides en adultos con dolor crónico no oncológico.

Nuevas Contraindicaciones y Precauciones:

Hipersensibilidad conocida al Lubiprostone o a cualquier ingrediente de la fórmula. El Lubiprostone está contraindicado en pacientes con obstrucción gastrointestinal mecánica sospechosa confirmada. No se ha establecido la eficacia en el tratamiento de la Constipación Inducida por Opioides en pacientes que toman opioides difenilheptanos (por ejemplo, metadona). Las mujeres que podrían quedar embarazadas deben tener una prueba negativa de embarazo antes de comenzar la terapia con Lubiprostone y debe ser capaz de cumplir con medidas anticonceptivas eficaces. Los pacientes que toman Lubiprostone pueden experimentar náuseas. Si esto ocurre, la administración concomitante de alimentos con Lubiprostone puede reducir los síntomas de las náuseas. El Lubiprostone no debe ser prescrito a pacientes que tienen diarrea severa. Los pacientes deben ser conscientes de la posible.

Aparición de diarrea durante el tratamiento. Los pacientes deben ser instruidos a informar a su médico si se produce diarrea severa. En pacientes con síntomas sugestivos de obstrucción mecánica gastrointestinal, el médico debe realizar una evaluación a fondo para confirmar la ausencia de dicha obstrucción antes de iniciar la terapia con Lubiprostone.

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

Nuevas Indicaciones:

- Tratamiento del estreñimiento crónico idiopático.
- **Alternativo de la constipación inducida por opioides diferentes a los derivados del difenilheptano como la metadona en adultos con dolor crónico no oncológico.**

Nuevas Contraindicaciones y Precauciones:

Hipersensibilidad conocida al Lubiprostone o a cualquier ingrediente de la fórmula. El Lubiprostone está contraindicado en pacientes con obstrucción gastrointestinal mecánica sospechosa confirmada. No se ha establecido la eficacia en el tratamiento de la Constipación Inducida por Opioides en

pacientes que toman opioides difenilheptanos (por ejemplo, metadona). Las mujeres que podrían quedar embarazadas deben tener una prueba negativa de embarazo antes de comenzar la terapia con Lubiprostone y debe ser capaz de cumplir con medidas anticonceptivas eficaces. Los pacientes que toman Lubiprostone pueden experimentar náuseas. Si esto ocurre, la administración concomitante de alimentos con Lubiprostone puede reducir los síntomas de las náuseas. El Lubiprostone no debe ser prescrito a pacientes que tienen diarrea severa. Los pacientes deben ser conscientes de la posible.

Aparición de diarrea durante el tratamiento. Los pacientes deben ser instruidos a informar a su médico si se produce diarrea severa. En pacientes con síntomas sugestivos de obstrucción mecánica gastrointestinal, el médico debe realizar una evaluación a fondo para confirmar la ausencia de dicha obstrucción antes de iniciar la terapia con Lubiprostone.

3.1.2.13 COTELIC TABLETAS 20 mg

Expediente : 20119351
Radicado : 2016168419
Fecha : 12/06/2017
Interesado : Productos Roche S.A.

Composición: Cada tableta lacada contiene 20mg de Cobimetinib

Forma farmacéutica: Tabletas lacadas

Indicaciones: Cotellic (cobimetinib) está indicado para el uso en combinación con Zelboraf en el tratamiento de pacientes con melanoma irresecable o metastásico positivo para la mutación BRAF V600

Contraindicaciones: Cotellic está contraindicado en pacientes con una hipersensibilidad conocida al cobimetinib o a cualquiera de los excipientes. Pacientes con falla renal severa y falla hepática, deterioro cardiaco, mujeres lactantes, menores de 18 años.

Precauciones y advertencias: Advertencias y precauciones generales
Consúltese la información de prescripción o ficha técnica completa de Zelboraf, que se utiliza en combinación con Cotellic.

Retinopatía serosa

Se ha observado una retinopatía serosa (acumulación de líquido en el interior de las capas de la retina) en pacientes tratados con inhibidores de la MEK, incluido Cotellic. La mayoría de los episodios se notificaron como casos de coriorretinopatía o de desprendimiento de retina.

La mediana de tiempo transcurrido hasta el inicio de los episodios de retinopatía serosa fue de 1 mes (intervalo 0-9 meses). La mayoría de los episodios observados en los ensayos clínicos se resolvieron o presentaron una mejoría hasta alcanzar un grado 1 asintomático, tras la interrupción o reducción del tratamiento.

En los pacientes que refieran la aparición de alteraciones visuales o un agravamiento de las ya existentes, se recomienda un examen oftalmológico. Si se diagnostica una retinopatía serosa, deberá suspenderse el tratamiento con Cotellic hasta que se haya producido una mejoría en los síntomas visuales que alcance un grado ≤ 1 . La retinopatía serosa puede abordarse con una interrupción temporal del tratamiento, una reducción de la dosis o una suspensión definitiva.

Disfunción ventricular izquierda

Se ha descrito una disminución de la fracción de eyección ventricular izquierda (FEVI) con respecto al valor inicial en pacientes que estaban siendo tratados con Cotellic. La mediana de tiempo transcurrido hasta el inicio de los episodios fue de 4 meses (intervalo 1-13 meses).

Deberá determinarse la FEVI antes de iniciar el tratamiento, con objeto de establecer los valores iniciales, y se volverá a determinar después del primer mes de tratamiento y, como mínimo, cada 3 meses o cuando esté indicado clínicamente, hasta la suspensión definitiva del tratamiento. La disminución de la FEVI respecto a su valor inicial puede abordarse con una interrupción temporal del tratamiento, una reducción de la dosis o una suspensión definitiva.

No se ha estudiado a pacientes en los que la FEVI inicial esté por debajo del límite inferior de la normalidad (LIN) establecido en el centro o sea inferior a 50%.

Abuso y dependencia del fármaco

No hay datos al respecto.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No se han realizado estudios respecto a los efectos sobre la capacidad para conducir o utilizar máquinas.

Se han descrito alteraciones visuales en algunos pacientes tratados con COTELLIC durante los ensayos clínicos. Deberá recomendarse a los pacientes precaución al conducir o utilizar máquinas si presentan un deterioro de la visión. Fotosensibilidad cuando se administra en combinación con vemurafenib, Hepatotoxicidad severa (Grado 3), Alteración en la fertilidad femenina, Teratogenicidad y toxicidad embrionaria.

Reacciones adversas: La seguridad de Cotellic en combinación con Zelboraf se ha evaluado en 254 pacientes con melanoma avanzado positivo para la mutación BRAF V600, en el estudio GO28141.

La mediana de tiempo hasta la aparición del primer acontecimiento adverso de grado ≥ 3 fue de 0,5 meses en el grupo de Cotellic junto con Zelboraf frente a 0,8 meses en el grupo de placebo junto con Zelboraf.

La seguridad de Cotellic en combinación con Zelboraf se ha evaluado también en 129 pacientes con melanoma avanzado positivo para la mutación BRAF V600, en el estudio GO25395. El perfil de seguridad de NO25395 coincidió con el observado en el estudio GO28141.

En la tabla que sigue se resumen las RAM aparecidas con una incidencia $\geq 5\%$ superior (considerando todos los grados) o con una incidencia $\geq 2\%$ superior (considerando los grados 3-5) en los pacientes tratados con COTELLIC en combinación con Zelboraf en el estudio de fase III. Se han utilizado las siguientes categorías para clasificar la frecuencia de aparición: muy frecuente ($\geq 1/10$), frecuente ($\geq 1/100$ y $< 1/10$), poco frecuente ($\geq 1/1000$ y $< 1/100$), rara ($\geq 1/10\ 000$ y $< 1/1000$), muy rara ($< 1/10\ 000$).

Reacciones adversas de cualquier grado de intensidad (incidencia $\geq 5\%$ superior a la del grupo control) o de grado 3-4 (incidencia $\geq 2\%$ superior a la del grupo de control)

RAM	Estudio de fase III: GO28141				Frecuencia* (todos los grados)
	[NOMBRE COMERCIAL] + Zelboraf		Placebo + Zelboraf (N = 1201)		
	Todos los 4 grados (%)	Grado 3 / (%)	Todos los 4 grados (%)	Grado 3 / (%)	
Trastornos oculares					
Coriorretinopatía	12	<1	<1	-	muy frecuente
Visión borrosa	9	-	2	-	frecuente
Desprendimiento de retina	8	2	-	-	frecuente
Trastornos gastrointestinales					
Diarrea	57	6	28	-	muy frecuente
Náuseas	39	1	24	1	muy frecuente
Vómitos	21	1	12	1	muy frecuente
Trastornos generales y del lugar de administración					
Pirexia	26	2	22	-	muy frecuente
Exploraciones complementarias					
Disminución de la fracción de eyección	8	1	3	1	frecuente
Trastornos del metabolismo y de la nutrición					
Deshidratación	4	2	1	-	frecuente
Hipofosfatemia	4	2	<1	-	frecuente
Hiponatremia	4	2	1	<1	frecuente
Neoplasias benignas, malignas y sin especificar					
Carcinoma basocelular	4	4	2	2	frecuente
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo					
Fotosensibilidad*	41	3	31	-	muy frecuente
Trastornos vasculares					
Hipertensión	14	4	8	3	muy frecuente

^a Basado en los acontecimientos adversos de todos los grados registrados en el estudio de fase III GO28141

^b La cifra global incluye las notificaciones de reacción de fotosensibilidad, quemadura solar, dermatitis solar y elastosis actínica

Las siguientes ram (de todos los grados) se registraron con una incidencia <5% superior en el grupo de cotellic en comparación con el grupo de control en el estudio go28141:

Trastornos oculares:

Deterioro visual (3% en el grupo de cotellic junto con zelboraf en comparación con 0% en el grupo de placebo junto con zelboraf.

Trastornos del metabolismo y de la nutrición:

Hiperglucemia (3% en el grupo de cotellic junto con zelboraf en comparación con 1% en el grupo de placebo junto con zelboraf).

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos: neumonitis (1% en el grupo de cotellic junto con zelboraf en comparación con <1% en el grupo de placebo junto con zelboraf).

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:

Erupción (39% en el grupo de cotellic junto con zelboraf en comparación con 36% en el grupo de placebo junto con zelboraf), erupción maculopapulosa (15% en el grupo de cotellic junto con zelboraf en comparación con 16% en el grupo de placebo junto con zelboraf), dermatitis acneiforme (13% en el grupo de cotellic junto con zelboraf en comparación con 9% en el grupo de placebo junto con zelboraf).

Fatiga, elevación de transaminasas, artralgia, mialgia, carcinoma escamocelular

Interacciones: Efectos sobre el cobimetinib de las medicaciones utilizadas simultáneamente Inhibidores/inductores del CYP3A:

El cobimetinib es metabolizado por el CYP3A y el ABC del cobimetinib aumenta en aproximadamente 7 veces en presencia de un inhibidor potente del CYP3A (itraconazol) en individuos sanos. Dado que el cobimetinib es un sustrato sensible del CYP3A, es probable que la exposición al cobimetinib sea significativamente inferior en presencia de inductores del CYP3A. En consecuencia, no se recomienda la administración simultánea con inductores o inhibidores potentes del CYP3A. Deberá tenerse precaución al administrar el cobimetinib conjuntamente con inductores o inhibidores del CYP3A de potencia moderada.

Fármacos reductores de la acidez:

La farmacocinética del cobimetinib no se modifica cuando se toma al mismo tiempo un inhibidor de la bomba de protones. Se administró cobimetinib en presencia de rabeprazol (un inhibidor de la bomba de protones) a individuos sanos, con objeto de determinar el efecto del aumento del pH gástrico. Las elevaciones del pH gástrico no afectan a la absorción del cobimetinib.

Efectos del cobimetinib sobre las medicaciones utilizadas simultáneamente

Substratos del CYP: Los datos obtenidos in vitro indican que el cobimetinib es un inhibidor del CYP3A y del CYP2D6. Un estudio de interacciones farmacológicas (IF) clínicas realizado en pacientes con cáncer puso de manifiesto que las

concentraciones plasmáticas de midazolam (un sustrato sensible del CYP3A) y las de dextrometorfano (un sustrato sensible del CYP2D6) no se modificaron en presencia de cobimetinib. Así pues, el cobimetinib puede administrarse conjuntamente con medicaciones que sean sustratos del CYP3A o del CYP2D6.

Otros fármacos anticancerosos:

Zelboraf: No hay ningún dato que indique una interacción farmacológica clínicamente significativa entre Cotellic y Zelboraf en pacientes con melanoma irresecable o metastásico.

Efectos del cobimetinib sobre los sistemas de transporte de fármacos:

Los estudios realizados in vitro han puesto de manifiesto que el cobimetinib es un sustrato, pero no un inhibidor de la glucoproteína P (P-gp). En estudios in vitro se ha evidenciado también que el cobimetinib no es un sustrato de la proteína de resistencia al cáncer de mama (BCRP), pero que sí es un inhibidor moderado de dicha proteína.

Asimismo, en estudios llevados a cabo in vitro se ha puesto de relieve que el cobimetinib no es un sustrato de los transportadores de captación hepática OATP1B1, OATP1B3 y OCT1; sin embargo, sí es un inhibidor débil de esos transportadores.

No se ha investigado la trascendencia clínica que puedan tener tales observaciones

Vía de administración: Oral

Dosificación y grupo etario: El tratamiento con Cotellic deberá ser iniciado y supervisado exclusivamente por un profesional de la salud con experiencia en el tratamiento de pacientes con cáncer.

Para tratar a un paciente con Cotellic en combinación con Zelboraf debe haberse confirmado que el melanoma es positivo para la mutación Braf v600 con una prueba validada.

Consúltese la ficha técnica completa de Zelboraf, que se utiliza en combinación con COTELLIC.

Posología habitual: la dosis recomendada de Cotellic es de 60 mg (tres comprimidos de 20 mg) una vez al día.

Cotellic se toma en ciclos de 28 días. Cada dosis de cotellic consta de tres comprimidos de 20 mg (60 mg), que deberán tomarse una vez al día durante 21

días consecutivos (días 1 a 21: periodo de tratamiento); a continuación se interrumpirá el tratamiento con [nombre comercial] durante 7 días (días 22 a 28: interrupción del tratamiento).

Cada dosis de tres comprimidos de 20 mg (60 mg) puede tomarse con comida o sin ella. Los comprimidos de cotellic deberán tragarse enteros con agua.

Duración del tratamiento: el tratamiento con cotellic deberá continuarse hasta que deje de aportar un efecto beneficioso al paciente o se produzca una toxicidad inaceptable.

Dosis omitidas o retrasadas: si se omite la toma de una dosis, puede tomarse más tarde, como máximo 12 horas antes de la dosis siguiente, con objeto de mantener la pauta de administración una vez al día.

Vómitos: en el caso de que se produzcan vómitos tras la administración de cotellic, el paciente no deberá tomar una dosis adicional de cotellic ese día, y se continuará el tratamiento al día siguiente según lo prescrito.

Recomendaciones sobre la modificación de la dosis

Instrucciones generales: la modificación de la dosis de cotellic deberá basarse en la evaluación de la seguridad o la tolerabilidad realizada por el prescriptor en cada paciente concreto.

Si se omite la toma de dosis por motivos de toxicidad, las dosis no tomadas no deberán recuperarse. Una vez reducida la dosis, no deberá aumentarse un momento posterior.

La modificación de la dosis de cotellic es independiente de la modificación de la dosis de zelboraf. La decisión de reducir la dosis de uno o ambos fármacos deberá basarse en una evaluación clínica.

En la información prescriptiva se presentan las recomendaciones generales para la modificación de la dosis de cotellic

Condición de venta: Venta con fórmula médica

El interesado presenta a la Sala Especializada de medicamentos y productos biológicos de la comisión revisora respuesta al concepto emitido en el acta No. 05 de 2017 numeral 3.1.1.3, con el fin de continuar con el proceso de aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- Evaluación farmacológica.
- Protección de datos de la Información no divulgada según decreto 2085 de 2002.
- Información para prescribir allegada mediante radicado No. 2016168419

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada y dado que el interesado presenta respuesta satisfactoria al requerimiento emitido en el Acta No. 05 de 2017, numeral 3.1.1.3., la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos recomienda continuar con el proceso de aprobación de la evaluación farmacológica para el producto de la referencia.

3.2. MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS

3.2.1. MOLÉCULAS NUEVAS

3.2.1.1. OCREVUS® CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA INFUSIÓN 300 mg/10 mL

Expediente : 20115374
Radicado : 2016134647/2017071757/
Fecha : 23/05/2017
Interesado : Productos Roche S.A

Composición:
Cada vial contiene 300 mg de ocrelizumab

Forma Farmacéutica: Solución concentrada para infusión

Indicaciones:

- Ocrevus está indicado para el tratamiento de pacientes con formas recidivantes de esclerosis múltiple (EMR) para suprimir las recaídas y la progresión de la enfermedad (actividad de la enfermedad clínica y subclínica)
- Ocrevus está indicado para el tratamiento de pacientes con esclerosis múltiple progresiva primaria (EMPP) para retrasar la progresión de la enfermedad y reducir el deterioro de la velocidad de marcha

Contraindicaciones:

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

Precauciones y Advertencias:

Reacciones relacionadas con la infusión (RRI)

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

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

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

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

Manejo de las reacciones relacionadas con la infusión

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

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

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

Reacciones de hipersensibilidad

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

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

Infecciones

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

Leucoencefalopatía multifocal progresiva (LEMP)

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

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

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

Reactivación de la hepatitis B

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

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

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

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

Vacunaciones

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

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

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

Abuso y dependencia del fármaco

No se han realizado estudios sobre el abuso y la dependencia del fármaco.

Reacciones Adversas:

Ensayos clínicos

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

Formas recidivantes de la esclerosis múltiple

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

Esclerosis múltiple progresiva primaria

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

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

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

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

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

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

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

Reacciones relacionadas con la infusión

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

En los ensayos clínicos comparativos con tratamiento activo (EMR), las RRI fueron el evento adverso más frecuente en los pacientes tratados con Ocrevus en dosis de 600 mg, con una incidencia global del 34,3 %, en comparación con una incidencia del 9,9 % en el grupo de tratamiento con el interferón β-1a (infusión de placebo). La incidencia más elevada de RRI se registró en la infusión 1 de la dosis 1 (27,5 %) y disminuyó con el transcurso del tiempo, hasta <10 % con la dosis 4 [6, 31]. La mayoría de las RRI en ambos grupos de tratamiento fueron de leves a moderadas.

En el ensayo clínico comparativo con placebo (EMPP), la mayor incidencia de RRI se registró en la infusión 1 de la dosis 1 (27,4 %) y disminuyó en las dosis

posteriores, hasta <10 % con la dosis 4. En cada grupo, la proporción de pacientes que presentaron RRI con la primera infusión de cada dosis fue mayor que con la segunda infusión de dicha dosis [6]. La mayoría de las RRI fueron de leves a moderadas

Infección

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

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

Infecciones respiratorias

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

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

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

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

El uso de Ocrevus en combinación con medicamentos inmunosupresores administrados concomitantemente (por ejemplo: tratamiento prolongado con esteroides, fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad [FAME]

tanto biológicos como no biológicos, micofenolato mofetilo, ciclofosfamida, azatioprina) se ha estudiado en otras afecciones autoinmunitarias.

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

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

Alteraciones analíticas

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

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

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

Neutrófilos:

En el periodo de tratamiento comparativo con tratamiento activo (EMR), se observó una cifra baja de neutrófilos en el 14,7 % de los pacientes tratados con Ocrevus, en comparación con el 40,9 % de los pacientes tratados con interferón β -1a.

En el ensayo clínico comparativo con placebo (EMPP), la proporción de

pacientes que presentaban una cifra de neutrófilos baja fue ligeramente mayor con Ocrevus (12,9 %) que con el placebo (10,0 %)

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

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

Interacciones:

Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción

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

Dosificación y Grupo Etario:

Posología y forma de administración

Información general

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

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

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

Se debe observar al paciente durante al menos 1 hora después de finalizar la infusión.

Dosis inicial: Ocrevus se administra mediante infusión i.v. en dosis de 600 mg cada 6 meses.

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

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

Entre cada dosis de Ocrevus y la siguiente se debe mantener un intervalo mínimo de 5 meses.

Tabla 1 Dosis y pauta posológica de Ocrevus

		Cantidad de OCREVUS que debe administrarse*	Instrucciones para la infusión
Dosis inicial (600 mg) dividida en 2 infusiones	Infusión 1	300 mg en 250 ml	- Se inicia la infusión a una velocidad de 30 ml/h. - Luego puede aumentarse la velocidad a razón de 30 ml/h cada 30 minutos, hasta un máximo de 180 ml/h. - Cada infusión debe tener una duración de aproximadamente 2,5 h.
	Infusión 2 (2 semanas después)	300 mg en 250 ml	
Dosis posteriores** (600 mg) una vez cada 6 meses	Infusión única	600 mg en 500 ml	- Se inicia la infusión a una velocidad de 40 ml/h. - Luego puede aumentarse la velocidad a razón de 40 ml/h cada 30 minutos, hasta un máximo de 200 ml/h. - Cada infusión debe tener una duración de aproximadamente 3,5 h.

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

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

Dosis diferidas u omitidas

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

Ajustes de la infusión durante el tratamiento

No se recomienda reducir la dosis de Ocrevus.

En caso de RRI durante cualquier infusión, se presenta más información sobre las RRI.

Reacciones relacionadas con la infusión potencialmente mortales

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima

Bogotá

Principal: Cra 10 N° 64 - 28

Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60

(1) 2948700

www.invima.gov.co



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

Reacciones graves relacionadas con la infusión

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

Reacciones relacionadas con la infusión de leves a moderadas

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

Pautas posológicas especiales

Pacientes pediátricos

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

Pacientes geriátricos

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

Insuficiencia renal

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

Insuficiencia hepática

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

Vía de Administración: Infusión intravenosa

Condición de Venta: Venta con fórmula médica

Solicitud

El interesado presenta ante la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2017006136 de 8 de Mayo de 2017 emitido de acuerdo al concepto del Acta No. 05 de 2017 numeral 3.1.1.11., con el fin de continuar con la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- Evaluación farmacológica de la nueva entidad molecular
- Protección de datos de la Información no divulgada según decreto 2085 de 2002
- Información para prescribir e inserto versión Julio de 2016 – CDS 2.0

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada y dado que el interesado presenta respuesta satisfactoria al requerimiento emitido en el Acta No. 05 de 2017, numeral 3.1.1.11, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos recomienda continuar con el proceso de aprobación del producto de la referencia.

Los reportes e informes de Farmacovigilancia deben presentarse a la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos – Grupo Programas Especiales - Farmacovigilancia, con la periodicidad establecida en la Resolución N° 2004009455 del 28 de mayo de 2004 E incluir en el plan de gestión de riesgo: • Las estrategias y materiales educativos propuestos por el titular, dan respuesta a lo solicitado en el concepto previo emitido por el grupo de farmacovigilancia del Invima, en cuanto a los errores de medicación relacionados con el producto. • Por tratarse de un anticuerpo monoclonal humanizado anti-CD20, se solicita allegar al Invima el PSUR-PBRER de la molécula, en los tiempos estipulados por normas de la Conferencia Internacional sobre Armonización de Requisitos Técnicos para el Registro de Productos Farmacéuticos para Uso Humano que reúne a las autoridades reguladoras y la industria farmacéutica de Europa, Japón y los EE.UU (ICH) a partir de la fecha de comercialización del producto, para estudio de los riesgos de Leucoencefalopatía multifocal resistente y reactivación de virus de la hepatitis B, relacionados a otros medicamentos de esta clase farmacológica. • Incluir en la actualización del PGR, los anteriores eventos como riesgos potenciales con las medidas educativas para los profesionales de la salud donde incluyan estos riesgos y planeación de Programa de pacientes de alta intensidad para monitorización de estos riesgos (incluyendo riesgo cardiovascular), dado su corto tiempo de comercialización.

3.2.1.2. NEXOBRID®

Expediente : 20111086
Radicado : 2016082163 / 2016164488 / 2017079366
Fecha : 06/06/2017
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) o 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 Medicamentos y Productos Biológicos de la comisión revisora respuesta al Auto No. 2017004529 del 03 de abril de 2017 generado a partir del concepto emitido en el Acta No. 03 de 2017 numeral 3.1.1.10., con el fin de continuar con la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- Evaluación farmacológica
- Inserto versión 01, June 30, 2014
- Inclusión en el listado de medicamentos vitales no disponibles

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada y dado que el interesado no presenta respuesta satisfactoria al requerimiento emitido en el Acta No. 03 de 2017, numeral 3.1.1.10., la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos recomienda negar la evaluación farmacológica del producto de la referencia, ya que existen múltiples alternativas con un mecanismo de acción similar que pudieran ser utilizados en estudios clínicos comparativos.

3.2.2 MOLÉCULAS COMPETIDORAS

3.2.2.1. DERISE 25 DERISE 40

Expediente : 20127874
Radicado : 2017071694
Fecha : 23/05/2017
Interesado : Seven Pharma Colombia S.A.S
Fabricante : Hetero Drugs Limited. Unit-III

Composición:

- Cada vial contiene 25mcg de Darbepoetina alfa (Origen ADNR)
- Cada vial contiene 40mcg de Darbepoetina alfa (Origen ADNR)

Indicaciones:

Darbepoetina alfa inyección se indica para:

- Tratamiento de la anemia sintomática asociada a insuficiencia renal crónica (IRC) en adultos.
- Tratamiento de la anemia sintomática en pacientes adultos con cáncer con patologías malignas no mieloides tratados con quimioterapia

Contraindicaciones:

No use Darbepoetina alfa:

- Si es usted alérgico a la darbepoetina alfa o cualquier otro de los ingredientes de esta medicina
- Si ha sido diagnosticado con presión sanguínea alta que no está siendo controlada con otros medicamentos recetados por su médico

Precauciones y Advertencias:

General:

Para mejorar la trazabilidad de los agentes estimulantes de la eritropoyesis (AEEs), el nombre comercial del AEE administrado debe ser claramente anotado (o hacerlo constar) en la historia clínica del paciente.

Se debe controlar la presión arterial de todos los pacientes, especialmente al inicio del tratamiento con Darbepoetina alfa. Si fuera difícil controlar la presión arterial mediante la instauración de medidas apropiadas, la hemoglobina puede reducirse disminuyendo o interrumpiendo la dosis de Darbepoetina alfa. En pacientes con

IRC tratados con Darbepoetina alfa, se han observado casos de hipertensión grave, incluyendo crisis hipertensiva, encefalopatía hipertensiva y ataques.

Con objeto de asegurar una eritropoyesis efectiva, se deben determinar los niveles de hierro en todos los pacientes antes y durante el tratamiento, pudiendo ser necesario un tratamiento con suplemento de hierro.

La falta de respuesta al tratamiento con Darbepoetina alfa debe investigarse para conocer sus causas. Deficiencias de hierro, ácido fólico o de vitamina B12 reducen la efectividad de los AEEs y, por lo tanto, deben corregirse. Las infecciones intercurrentes, los episodios inflamatorios o traumáticos, las hemorragias ocultas, la hemólisis, la toxicidad grave por aluminio, las enfermedades hematológicas subyacentes o la fibrosis de médula ósea pueden comprometer también la respuesta eritropoyética. Se considerará la realización de un recuento de reticulocitos como parte de la evaluación. Si se han excluido las causas comunes de falta de respuesta, y el paciente presenta reticulocitopenia, se considerará la realización de un examen de la médula ósea. Si la biopsia de la médula ósea es compatible con la aplasia pura de células rojas (APCR), se realizará un test de anticuerpos anti-eritropoyetina.

Se han descrito casos de aplasia pura de células rojas causada por anticuerpos neutralizantes Anti-eritropoyetina, asociados con tratamientos con AEEs, incluyendo Darbepoetina alfa. La mayoría de los casos han sido notificados en pacientes con insuficiencia renal crónica tratados por vía subcutánea. Se ha observado que estos anticuerpos presentan reacciones cruzadas con todas las proteínas eritropoyéticas, por lo que los pacientes en los que se sospeche o se haya confirmado la presencia de anticuerpos neutralizantes contra eritropoyetina no deben ser tratados con Darbepoetina alfa.

Una reducción paradójica en la concentración de hemoglobina y el desarrollo de anemia grave asociada con recuentos bajos de reticulocitos debería conllevar una interrupción del tratamiento con epoetina y la realización de un test con anticuerpos de anti-eritropoyetina. Se han notificado casos en pacientes con hepatitis C tratados con interferón y ribavirina, cuando las epoetinas se usan de forma concomitante. Las epoetinas no están aprobadas en el tratamiento de la anemia asociada a hepatitis C.

La enfermedad hepática activa fue un criterio de exclusión en todos los estudios de Darbepoetina alfa, por lo que no se tienen datos de pacientes con la función hepática alterada. Como se cree que el hígado es la principal vía de eliminación de darbepoetina alfa y r-HuEPO, Darbepoetina alfa se administrará con precaución en pacientes con enfermedad hepática.

Darbepoetina alfa debe utilizarse con precaución en los pacientes con anemia de células falciformes. El uso indebido de Darbepoetina alfa por personas sanas puede producir un aumento excesivo del volumen de la masa globular. Ello puede asociarse a complicaciones del sistema cardiovascular que pueden llegar a tener consecuencias fatales.

La cubierta de la aguja de la jeringa prellenada contiene caucho natural (un derivado del látex) que puede provocar reacciones alérgicas.

En pacientes con insuficiencia renal crónica, la concentración de hemoglobina en la fase de mantenimiento no debe exceder el límite superior del rango recomendado. En ensayos clínicos se observó un aumento del riesgo de muerte, de aparición de episodios cardiovasculares graves o cerebrovasculares, incluyendo ictus y de trombosis de los accesos vasculares cuando se administraron AEEs con el fin de alcanzar un nivel de hemoglobina superior a 12 g/dl (7.5 mmol/l).

En ensayos clínicos controlados no se han observado beneficios significativos atribuibles a la administración de epoetinas cuando se aumentaba la concentración de hemoglobina por encima del nivel necesario para controlar los síntomas de anemia y evitar las transfusiones sanguíneas.

Darbepoetina alfa se debe utilizar con precaución en pacientes epilépticos. Se han notificado casos de convulsiones en pacientes tratados con Darbepoetina alfa. Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por dosis, esto es fundamentalmente “libre de sodio”.

- Pacientes con insuficiencia renal crónica:

En pacientes con insuficiencia renal crónica, la concentración de hemoglobina en la fase de mantenimiento no debe exceder el límite superior del rango recomendado. En ensayos clínicos, se observó un aumento del riesgo de muerte, de aparición de episodios cardiovasculares graves o cerebrovasculares, incluyendo apoplejía y trombosis de los accesos vasculares cuando se administraron AEEs con el fin de alcanzar un nivel de hemoglobina superior a 12 g/dl (7.5 mmol/l).

En ensayos clínicos controlados no se han observado beneficios significativos atribuibles a la administración de epoetinas cuando la concentración de hemoglobina se incrementa por encima del nivel necesario para controlar los síntomas de anemia y evitar las transfusiones sanguíneas.

El tratamiento con suplemento de hierro está recomendado para todos los pacientes cuyos niveles de ferritina séricos sean inferiores a 100 µg/l o cuya saturación de transferrina esté por debajo del 20%.

Los niveles séricos de potasio deben vigilarse regularmente durante el tratamiento con Darbepoetina alfa. Se ha reportado elevación de los niveles de potasio en algunos pacientes tratados con Darbepoetina alfa, aunque no se ha establecido una relación de causalidad. Si se observaran niveles de potasio altos o una elevación de los mismos debería considerarse la suspensión del tratamiento con Darbepoetina alfa hasta que dichos niveles sean corregidos.

- Pacientes con cáncer:
- Efecto sobre el crecimiento del tumor:

Las epoetinas son factores de crecimiento que estimulan principalmente la producción de glóbulos rojos. Los receptores de eritropoyetina pueden ser expresados en la superficie de diversos tipos de células tumorales. Como ocurre con todos los factores de crecimiento, existe la preocupación que las epoetinas puedan estimular el crecimiento de tumores. En diversos ensayos clínicos controlados, no se ha observado que las epoetinas mejoren la supervivencia global o reduzcan el riesgo de progresión tumoral en pacientes con anemia asociada a cáncer.

En ensayos clínicos controlados, se ha observado que el uso de Darbepoetina alfa y otros AEEs:

- Reducía el tiempo hasta la progresión del tumor en pacientes con cáncer de cabeza y cuello avanzado que recibían radioterapia cuando se administraba para conseguir una concentración de hemoglobina por encima de 14 g/dl (8.7 mmol/l). El uso de AEEs no está indicado en esta población de pacientes.
- Reducía la supervivencia global y aumentaba el número de muertes atribuidas a la progresión de la enfermedad a los cuatro meses, en pacientes con cáncer de mama metastásico que recibían quimioterapia cuando se administraba para conseguir una concentración de hemoglobina entre 12 y 14 g/dl (entre 7.5 y 8.7 mmol/l).
- Aumentaba el riesgo de muerte cuando se administraba para conseguir una concentración de hemoglobina de 12 g/dl (7.5 mmol/l) en pacientes con neoplasia maligna activa que no recibían ni quimioterapia ni radioterapia. El uso de AEEs no está indicado en esta población de pacientes.
- En vista de lo anterior, en algunas situaciones clínicas la transfusión sanguínea debe ser el tratamiento de elección para la anemia en pacientes con cáncer. La decisión de administrar eritropoyetinas recombinantes se tomará en base a la evaluación de la relación beneficio/riesgo junto con la aceptación individual del paciente y teniendo en cuenta el contexto clínico específico. Los factores que deben considerarse en esta evaluación son el tipo de tumor y su estadio, el grado de anemia, la esperanza de vida, el

entorno en el que el paciente está siendo tratado y la preferencia del paciente.

- En pacientes con tumores sólidos o malignidades linfoproliferativas, si los valores de hemoglobina superan los 12 g/dl (7.5 mmol/l), se seguirá el ajuste de dosis descrito en la posología con objeto de minimizar el riesgo potencial de accidentes tromboembólicos. El recuento de plaquetas y los niveles de hemoglobina también deberán monitorizarse periódicamente.
- Fertilidad, embarazo y lactancia Embarazo:
No hay estudios adecuados y bien controlados con Darbepoetina alfa en mujeres embarazadas. Los estudios en animales no indican efectos nocivos directos sobre el embarazo, el desarrollo embrionario/fetal, el parto o el desarrollo posparto. No se detectó alteración en la fertilidad. Debe tenerse precaución a la hora de recetarla a mujeres embarazadas.
- Lactancia:
Se desconoce si Darbepoetina alfa se excreta en la leche materna humana. No puede descartarse un riesgo para el lactante. Se debe tomar una decisión respecto de discontinuar la lactancia o discontinuar/abstenerse de la terapia de Darbepoetina alfa teniendo en cuenta el beneficio de amamantar al niño y el beneficio de la terapia para la mujer.
- Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas: Darbepoetina alfa no tiene influencia significativa sobre la capacidad de conducir y utilizar maquinaria.

Reacciones Adversas:

Según lo descrito a detalle en la sección “Advertencias y precauciones” después de las reacciones adversas graves se ha reportado con Darbepoetina alfa:

- Incremento de mortalidad, infarto de miocardio, apoplejía y tromboembolismo
- Incremento de mortalidad y/o incremento de riesgo de progresión de tumor o recurrencia en pacientes con cáncer
- Hipertensión
- Convulsiones
- PRCA
- Reacciones alérgicas graves

Inmunogenicidad

Es posible una inmunogenicidad con Darbepoetina alfa como todas las proteínas terapéuticas. Los anticuerpos neutralizantes de Darbepoetina alfa que reaccionan:

de forma cruzada con la eritropoyetina endógena y otros ESAs pueden resultar en PRCA o anemia grave (con o sin otra citopenia).

Pacientes con Insuficiencia Renal Crónica

Pacientes adultos

Las reacciones adversas que aparecen en pacientes tratados con Darbepoetina alfa son: Hipertensión, disnea, edema periférico, tos, hipotensión durante el procedimiento, angina de pecho, complicaciones de acceso vascular, sobrecarga de fluidos, sarpullido/eritema y trombosis de injerto arteriovenoso.

Pacientes pediátricos

Las reacciones adversas reportadas con más frecuencia con Darbepoetina alfa en ensayos clínicos fueron hipertensión y convulsiones. Los estudios no evaluaron los efectos de Darbepoetina alfa cuando se administró a pacientes pediátricos como el tratamiento inicial para la anemia asociada con ERC.

Pacientes con cáncer que reciben quimioterapia

Las reacciones adversas trombovasculares (embolismo pulmonar, infarto de miocardio) dolor abdominal y edema aparecieron con mayor incidencia en pacientes que tomaron Darbepoetina alfa.

Interacciones:

- No se ha realizado ningún estudio formal de interacción entre medicamentos de Darbepoetina alfa.
- Los resultados clínicos obtenidos a la fecha no indican ninguna interacción de Darbepoetina alfa con otras sustancias. Sin embargo, es posible una interacción con sustancias que están altamente ligadas a las células rojas, por ejemplo, Ciclosporina, Tacrolimus. Si Darbepoetina alfa se administra de manera concomitante con cualquiera de estos tratamientos, los niveles en sangre de estas sustancias se deberán monitorear y la dosis se deberá ajustar a medida que el nivel de hemoglobina incremente.

Dosificación y Grupo Etario:

Pacientes con Insuficiencia Renal Crónica/ pacientes con Enfermedad Renal Crónica

Darbepoetina alfa se administra como una inyección semanal única por vía subcutánea. Cuando se inicia o ajusta la terapia de Darbepoetina alfa, se debe controlar la hemoglobina semanalmente hasta que se estabilice y se debe monitorear por lo menos durante un mes a partir de ese momento. Durante la terapia, los parámetros hematológicos deben ser monitoreados regularmente. Las dosis deben ser individuales para asegurar que la hemoglobina se mantenga en un nivel apropiado para cada paciente. Para los pacientes que respondan a la Darbepoetina alfa con un rápido incremento en la hemoglobina (por ejemplo, más

de 1 g/dL en un periodo de 2 semanas), la dosis de Darbepoetina alfa debe ser reducida.

Corrección de la anemia

La dosis inicial por administración subcutánea es 0.45 mcg/kg peso corporal, como un inyección única una vez a la semana. Como alternativa, en pacientes que no reciben diálisis, una dosis inicial de 0.75 mcg/kg puede ser administrada subcutáneamente como una inyección única una vez cada 2 semanas o 1.5 mcg/kg una vez al mes.

Si se producen excursiones de hemoglobina fuera del intervalo recomendado, la dosis de Darbepoetina alfa debe ajustarse como se describe a continuación.

El uso de Darbepoetina alfa en pacientes pediátricos con insuficiencia renal crónica como tratamiento inicial para corregir la anemia no ha sido estudiado.

Dosis de mantenimiento

La dosis debe ser ajustada para cada paciente para lograr y mantener los niveles de hemoglobina dentro del rango de 10 a 12 g/dL. Si aparecen excursiones de hemoglobina fuera del intervalo recomendado, las dosis de Darbepoetina alfa se deben ajustar. El incremento en la dosis no se debe realizar con más frecuencia que una vez al mes.

Ajuste de dosis

Si la hemoglobina está incrementándose y acercándose a 12 g/dL, la dosis debe ser reducida por aproximadamente 25%. Si la hemoglobina continúa incrementándose, la dosis debe ser temporalmente suspendida hasta que los niveles de hemoglobina empiecen a bajar, punto en el que la terapia debe ser reiniciada a una dosis aproximada de 25% por debajo de la dosis previa. Si la dosis de hemoglobina aumenta por más de 1 g/dL en un periodo de 2 semanas, la dosis debe ser disminuida por aproximadamente 25%.

Si el incremento en hemoglobina es menos de 1 g/dL durante 4 semanas y las reservas de hierro son adecuadas, la dosis de Darbepoetina alfa puede incrementarse por aproximadamente 25% de la dosis previa. Se pueden realizar incrementos adicionales en intervalos de 4 semanas hasta obtener la hemoglobina especificada.

Para pacientes cuya hemoglobina no alcance un nivel dentro del rango de 10 a 12 g/dL con el uso de dosis apropiadas de Darbepoetina alfa durante un periodo de 12 semanas.

No administrar dosis más altas de Darbepoetina alfa y utilizar la dosis más baja que mantendrá un nivel de hemoglobina suficiente para evitar la necesidad recurrente de transfusiones de glóbulos rojos, evaluar y tratar por otras causas de

anemia y a partir de ahí, la hemoglobina debe seguir siendo monitoreada y si la respuesta mejora, los ajustes de la dosis de Darbepoetina alfa deben realizarse según lo descrito previamente; discontinuar Darbepoetina alfa si la respuesta no mejora y el paciente necesita transfusiones de glóbulos rojos recurrentemente.

Conversión de Epoetina alfa a Darbepoetina alfa:

La dosis inicial semanal de Darbepoetina alfa para adultos y pacientes pediátricos está estimada en base a la dosis semanal de Epoetina alfa al momento de la sustitución. Debido a la variedad, la dosis debe ser valorada para lograr y mantener los niveles de hemoglobina dentro del rango de 10 a 12 g/dL. Debido a la vida media sérica más larga, Darbepoetina alfa debe ser administrado con menos frecuencia que Epoetina alfa. Darbepoetina alfa debe ser administrado una vez a la semana en pacientes que reciben Epoetina alfa de 2 a 3 veces semanales. Darbepoetina alfa debe ser administrado una vez cada 2 semanas si el paciente está recibiendo Epoetina alfa una vez por semana. Se debe mantener la vía de administración subcutánea.

Dosis previa semanal de Epoetina alfa (unidades/semana)	Dosis semanal de Darbepoetina (mcg/semana)	
	Pacientes adultos	Pacientes pediátricos
< 1,500	6.25	Ver texto*
1,500 a 2,499	6.25	6.25
2,500 a 4,999	12.5	10
5,000 a 10,999	25	20
11,000 a 17,999	40	40
18,000 a 33,999	60	60
34,000 a 89,999	100	100
≥ 90,000	200	200

* Para pacientes pediátricos que reciben una dosis semanal de Epoetina alfa <1,500 unidades/semana, los datos disponibles no son suficientes para determinar la conversión de dosis de Darbepoetina alfa.

Pacientes en quimioterapia por cáncer

Comenzar la Darbepoetina alfa en pacientes en quimioterapia por cáncer solo si la hemoglobina es menos de 10g/dL, y si hay un mínimo de dos meses adicionales de quimioterapia planeados.

Utilizar la menor dosis de Darbepoetina alfa necesaria para evitar las transfusiones de glóbulos rojos.

Dosis inicial recomendada:

Las dosis iniciales y programadas recomendadas son:

- 2.25 mcg/kg cada semana vía subcutánea hasta terminar el curso de la quimioterapia.

- 500 mcg cada 3 semanas vía subcutánea hasta terminar el curso de la quimioterapia.
- Ajuste de dosis

Ajuste de dosis	Programación semanal	Programación cada 3 semanas
Si la hemoglobina aumenta más de 1 g/dL en algún periodo de 2 semanas o Si la hemoglobina alcanza un nivel necesario para evitar la transfusión de glóbulos rojos	Dosis reducida por 40%	Dosis reducida por 40%
Si la hemoglobina excede un nivel necesario para evitar la transfusión de glóbulos rojos	Detener la dosis hasta que la hemoglobina alcance un nivel donde la transfusión de glóbulos rojos pueda ser requerida Reiniciar a una dosis 40% por debajo de la dosis previa	Detener la dosis hasta que la hemoglobina alcance un nivel donde la transfusión de glóbulos rojos pueda ser requerida Reiniciar a una dosis 40% por debajo de la dosis previa
Si la hemoglobina aumenta por menos de 1 g/dL y permanece por debajo de 10 g/dL después de 6 semanas de terapia	Aumentar la dosis a 4.5 mcg/kg/semana	No hay ajuste de dosis
Si no hay respuesta como medida por niveles de hemoglobina o si se requieren transfusiones de glóbulos rojos después de 8 semanas de terapia Después de completar el curso de la quimioterapia	Suspender Darbepoetina alfa	Suspender Darbepoetina alfa

Uso en pacientes con insuficiencia hepática

- No se recomienda el ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve (Child-Pugh Clase A), moderada (Child –Pugh Clase B) o grave (Child-Pugh Clase C).

Uso en pacientes de edad avanzada

- No se recomienda el ajuste de dosis.
- Preparación y administración de Darbepoetina alfa inyección
- No agitar la jeringa prellenada que contenga Darbepoetina alfa inyección. Después de retirar la jeringa prellenada del refrigerador, proteger de la luz hasta la administración. Agitar muy fuerte o exponer a la luz puede dañar la Darbepoetina alfa, provocando que se vuelva inactivo biológicamente. Siempre almacenar Darbepoetina inyección en su caja hasta su uso.

- Se debe inspeccionar visualmente la Darbepoetina alfa inyección para ver si hay partículas o decoloración previa a la administración. No utilizar la jeringa prellenda si se observa partículas o decoloración.
- No diluir la inyección de Darbepoetina alfa.
- Darbepoetina alfa no contiene preservantes. Desechar inmediatamente cualquier porción sin utilizar de la inyección. No utilizar si la inyección de Darbepoetina alfa está vencida.

Vía de administración: Subcutánea e intravenosa

Condición de Venta: Uso Institucional

Solicitud

El interesado solicita a la Sala Especializada de medicamentos y productos biológicos de la comisión revisora la aprobación de los siguientes puntos para los productos de la referencia:

- Evaluación Farmacológica de producto biológico nuevo
- Inserto (Folio 3720-3735)

CONCEPTO: CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos considera que a la luz del estado del arte y la normatividad sanitaria, todos los estudios para presentar evaluación farmacológica deben mantener el mismo comparador en todas las fases. Se evidencia que en la información presentada existe variabilidad del comparador en las diferentes fases de los estudios realizados por lo tanto el interesado debe justificar las razones por las cuales los estudios clínicos se realizan con eritropoyetina y los preclínicos con darbepoetina alfa.

Adicionalmente, la Sala considera que el plan de gestión de riesgos debe incluir:

- En precauciones y advertencias, uso en pacientes con insuficiencia hepática, cardíaca o pulmonar, conforme a la información de seguridad del medicamento innovador.
- En reacciones adversas: Síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica, acorde a alerta de seguridad.

3.2.2. TRUXIMA®

Expediente : 20128733
Radicado : 2017081447
Fecha : 09/06/2017
Interesado : Rb Pharmaceuticals S.A.S.
Fabricante : Celltrion, Inc

Composición:

- Cada vial contiene 100mg de Rituximab
- Cada vial contiene 500mg de Rituximab

Forma Farmacéutica: Concentrado para solución para infusión

Indicaciones:

Linfoma no Hodgkin (LNH)

Truxima está indicado en combinación con quimioterapia para el tratamiento de pacientes con linfoma folicular en etapa III – IV que no han sido tratados previamente.

Truxima está indicado para el tratamiento de mantenimiento en pacientes con linfoma folicular que hayan respondido a la terapia de inducción.

Truxima como monoterapia está indicada para el tratamiento de pacientes con linfoma folicular en etapa III - IV que son quimio - resistentes o están en su segunda o subsiguiente recaída tras la quimioterapia.

Truxima está indicado para el tratamiento de pacientes con linfoma no-Hodgkin difuso de células B grandes CD20 positivo en combinación con quimioterapia CHOP (ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina, prednisolona).

Leucemia linfocítica crónica (LLC)

Truxima está indicado en combinación con quimioterapia para el tratamiento de pacientes con LLC, con recaída, refractarios o que no hayan sido tratados previamente. Sólo hay datos limitados disponibles sobre la eficacia y la seguridad de los pacientes previamente tratados con anticuerpos monoclonales incluyendo Truxima o pacientes refractarios a la terapia anterior Truxima más quimioterapia.

Artritis reumatoide

Truxima en combinación con metotrexato está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con artritis reumatoide activa grave que han tenido una respuesta inadecuada o intolerancia a otros fármacos antirreumáticos modificadores del curso de la enfermedad (FARME), incluyendo una o más terapias inh

Truxima ha demostrado para reducir la tasa de progresión del daño articular medido por rayos X y mejorar la función física, cuando se administra en combinación con metotrexato.

Granulomatosis con poliangitis y poliangitis microscópica

Truxima, En combinación con glucocorticoides, está indicado para la inducción de la remisión en pacientes adultos con granulomatosis con poliangitis activa y grave (de Wegener) (GP) y poliangitis microscópica (PAM).

Contraindicaciones:

Contraindicaciones para su uso en el linfoma no-Hodgkin y la leucemia linfocítica crónica:

Hipersensibilidad al principio activo o a las proteínas murinas o a cualquiera de los otros excipientes

Infecciones graves y activas :

Pacientes en un estado gravemente inmunodeprimido.

Contraindicaciones para su uso en artritis reumatoide, Granulomatosis con poliangitis y poliangitis microscópica:

Hipersensibilidad al principio activo o a las proteínas murinas o a cualquiera de los otros excipientes

Infecciones graves y activas:

Pacientes en un estado gravemente inmunodeprimido.

Insuficiencia cardíaca severa (New York Heart Association Clase IV) o enfermedad cardíaca grave, no controlada

Precauciones y Advertencias:

Con el fin de mejorar la trazabilidad de los medicamentos biológicos, el nombre comercial y número de lote del producto administrado debe ser claramente registrado (o declarado) en el archivo del paciente.

Leucoencefalopatía multifocal progresiva

Todos los pacientes tratados con Truxima para la artritis reumatoide, Granulomatosis con poliangitis y poliangitis microscópica deben tener la tarjeta de alerta con cada infusión. La tarjeta de alerta contiene información de seguridad importante para los pacientes con respecto al potencial aumento del riesgo de infecciones, como la leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP).

Muy raros casos de LMP fatales se han reportado después del uso de rituximab.

Los pacientes deben ser monitoreados a intervalos regulares para cualquier síntoma o signos neurológicos nuevos o peores que pueden ser indicativos de LMP. Si se sospecha de LMP, deberá interrumpirse además la administración.

hasta que se haya descartado una LMP. El médico debe evaluar al paciente para determinar si los síntomas son indicativos de disfunción neurológica, y si es así, si estos síntomas son indicativos de LMP. La consulta con un neurólogo se debe considerar como clínicamente indicada.

Si existe alguna duda, se debe considerar la evaluación adicional, incluyendo resonancia magnética preferiblemente con contraste, análisis del líquido cefalorraquídeo (LCR) para el ADN del virus JC y repetir las evaluaciones neurológicas.

El médico debe estar especialmente alerta a los síntomas indicativos de LMP que el paciente no puede notar (por ejemplo, síntomas cognitivos, neurológicos o psiquiátricos). Los pacientes deben ser advertidos de reportar a su pareja o cuidadores acerca de su tratamiento, ya que pueden notar síntomas que el paciente no.

Si un paciente desarrolla LMP la dosificación de Truxima deberá suspenderse permanentemente.

Después de la reconstitución del sistema inmune en pacientes inmunocomprometidos con LMP, se ha observado la estabilización o la mejora de los resultados. Aún se desconoce si la detección precoz de la LMP y la suspensión de la terapia con Truxima pueden conducir a una estabilización similar o un mejor resultado.

Linfoma no-Hodgkin y leucemia linfocítica crónica

Reacciones relacionadas con la infusión

Truxima se asocia con reacciones relacionadas con la infusión, que pueden estar relacionadas con la liberación de citoquinas y / u otros mediadores químicos. El síndrome de liberación de citoquinas puede ser clínicamente indistinguible de las reacciones de hipersensibilidad aguda.

Este conjunto de reacciones que incluye el síndrome de liberación de citoquinas, síndrome de lisis tumoral y las reacciones anafilácticas y de hipersensibilidad se describen a continuación.

Infusión severa - Las reacciones relacionadas con desenlace fatal se han reportado durante la post comercialización para uso de la formulación intravenosa de rituximab, con un inicio que van dentro de 30 minutos a 2 horas después de comenzar la primera infusión intravenosa de rituximab. Se caracterizaron por acontecimientos pulmonares y en algunos casos incluían lisis tumoral rápida y las características del síndrome de lisis tumoral, además de fiebre, escalofríos, rigidez, hipotensión, urticaria, angioedema y otros síntomas.

El síndrome de liberación de citoquinas grave se caracteriza por disnea grave, a menudo acompañada de broncoespasmo e hipoxia, además de fiebre, escalofríos, rigidez, urticaria y angioedema. Este síndrome puede estar asociado con algunas de las características del síndrome de lisis tumoral tales como hiperuricemia, hiperpotasemia, hipocalcemia, hiperfosfatemia, insuficiencia renal aguda, lactato deshidrogenasa elevada (LDH) y puede estar asociada con insuficiencia respiratoria aguda y la muerte. La insuficiencia respiratoria aguda puede ir acompañada de eventos tales como la infiltración intersticial pulmonar o edema, visible en una radiografía - rayo. El síndrome se manifiesta frecuentemente dentro de una o dos horas de iniciada la primera infusión. Los pacientes con antecedentes de insuficiencia pulmonar o con infiltración tumoral pulmonar, pueden estar en mayor riesgo y deben ser tratados con una mayor precaución. Los pacientes que desarrollan un síndrome de liberación de citoquinas grave deben interrumpir la infusión inmediatamente y deben recibir el tratamiento sintomático agresivo. Dado que la mejoría inicial de los síntomas clínicos puede ser seguido por deterioro, estos pacientes deben ser estrechamente monitoreados hasta que el síndrome de lisis tumoral y la infiltración pulmonar se hayan resuelto o descartado. El tratamiento posterior de los pacientes después de la resolución completa de los signos y síntomas, raramente resulta en síndrome de liberación de citoquinas grave repetido.

Los pacientes con una alta carga tumoral o con un número alto ($\geq 25 \times 10^9$ / L) de células malignas circulantes, tales como pacientes con LLC, que pueden estar en mayor riesgo de síndrome de liberación de citoquinas especialmente grave, sólo deben ser tratados con extrema precaución. Estos pacientes deben ser monitoreados muy de cerca a lo largo de la primera infusión. Se debe considerar que el uso de una velocidad de infusión reducido para la primera infusión en estos pacientes o una fracción de la dosificación de más de dos días durante el primer ciclo y cualquier ciclo subsiguiente si el recuento de linfocitos es todavía $> 25 \times 10^9$ / L.

Las reacciones adversas relacionadas con la infusión de todo tipo se han observado en el 77 % de los pacientes tratados con rituximab (incluyendo síndrome de liberación de citoquinas acompañado de hipotensión y broncoespasmo en el 10 % de los pacientes). Estos síntomas son generalmente reversibles con la interrupción de la infusión de rituximab y administración de un antipirético, un antihistamínico, y, ocasionalmente, oxígeno, solución salina intravenosa o broncodilatadores, si es necesario.

Las reacciones anafilácticas y de hipersensibilidad, se han reportado después de la administración intravenosa de proteínas a los pacientes. A diferencia del síndrome de liberación de citoquinas, las verdaderas reacciones de hipersensibilidad suelen producirse en cuestión de minutos después de iniciar la

infusión. Medicamentos para el tratamiento de reacciones de hipersensibilidad, como la epinefrina (adrenalina), antihistamínicos y glucocorticoides, deben estar disponibles para su uso inmediato en caso de una reacción alérgica durante la administración de Truxima. Las manifestaciones clínicas de anafilaxia pueden parecerse a las manifestaciones clínicas del síndrome de liberación de citoquinas (descrito anteriormente). Las reacciones atribuibles a la hipersensibilidad se han reportado menos frecuentemente que las atribuidas a la liberación de citoquinas.

Las reacciones reportadas en algunos casos fueron infarto de miocardio, fibrilación auricular, edema pulmonar y trombocitopenia aguda reversible.

Dado que se puede producir hipotensión durante la administración de Truxima, se debe considerar interrumpir los tratamientos antihipertensivos 12 horas antes de la infusión de Truxima.

Trastornos cardíacos

Se ha producido angina de pecho, arritmias cardíacas, tales como el aleteo auricular y la fibrilación, insuficiencia cardíaca y / o infarto de miocardio en los pacientes tratados con rituximab. Por lo tanto, los pacientes con antecedentes de enfermedad cardíaca y / o quimioterapia cardiotoxica deben ser estrechamente monitoreados.

Toxicidades hematológicas

A pesar de que Truxima no es mielosupresor en monoterapia, se debe tener precaución al considerar el tratamiento de pacientes con recuento de neutrófilos $< 1.5 \times 10^9 / L$ y / o recuento de plaquetas $< 75 \times 10^9 / L$, según la experiencia clínica en esta población es limitada. El rituximab se ha utilizado en 21 pacientes sometidos a trasplante autólogo de médula ósea y otros grupos de riesgo con una función de la médula ósea presumiblemente reducida sin inducir mielotoxicidad. Deben llevarse a cabo conteos sanguíneos regulares completos, incluyendo neutrófilos y plaquetas, durante la terapia con Truxima.

Infecciones

Pueden ocurrir infecciones graves, incluso fatales, durante el tratamiento con Truxima. Truxima no debe ser administrado a pacientes con una infección activa, grave (por ejemplo, tuberculosis, sepsis e infecciones oportunistas).

Los médicos deben tener precaución cuando consideren el uso de Truxima en pacientes con antecedentes de infecciones recurrentes o crónicas o con condiciones subyacentes que puedan predisponer a infecciones graves.

Han sido reportados casos de reactivación de hepatitis B en los sujetos que recibieron rituximab, incluyendo hepatitis fulminante con desenlace fatal. La mayoría de estos pacientes habían estado expuestos también a la quimioterapia.

citotóxica. La información limitada de un estudio en pacientes con LLC en recaída / refractaria sugiere que el tratamiento con rituximab también puede empeorar el resultado de las infecciones por hepatitis B primarias. Se debe realizar el cribado de virus de la hepatitis B (VHB) en todos los pacientes antes de iniciar el tratamiento con Truxima. Como mínimo esta debe incluir estado de HBsAg y estado de HBcAb. Estos pueden complementarse con otros marcadores apropiados según las directrices locales. Los pacientes con enfermedad activa de la hepatitis B no deben ser tratados con Truxima. Los pacientes con serología positiva de la hepatitis B (HBsAg o bien HBcAb) deben consultar a los expertos en enfermedades del hígado antes de comenzar el tratamiento y deben ser monitoreados y administrados siguiendo los estándares médicos locales para prevenir la reactivación de la hepatitis B.

Se han reportado casos muy raros de leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP) durante el uso post - comercialización de rituximab en LNH y LLC. La mayoría de los pacientes habían recibido rituximab en combinación con quimioterapia o como parte de un trasplante de células madre hematopoyéticas.

Inmunizaciones

La seguridad de la inmunización con vacunas de virus vivos, después de la terapia con Truxima no se ha estudiado para los pacientes con LNH y LLC y la vacunación con vacunas de virus vivos no es recomendable. Los pacientes tratados con Truxima no pueden recibir vacunas vivas. Sin embargo, con vacunas no vivas las tasas de respuesta pueden ser reducidas. En un estudio no aleatorizado, los pacientes con LNH de bajo grado en recaída que recibieron la monoterapia de rituximab cuando se compara con los controles no tratados sanos tenían una tasa de respuesta menor a la vacunación con antígeno de recuerdo del tétanos (16 % vs. 81 %) y neoantígeno de hemocianina de Lapa de ojo de cerradura (KLH) (4 % frente a 76 % cuando se evaluó por > 2 veces el título del anticuerpo). Para los pacientes con LLC son asumibles resultados similares teniendo en cuenta las similitudes entre ambas enfermedades pero no se han investigado en ensayos clínicos.

La media de los títulos de los anticuerpos pre - terapéuticos contra un panel de antígenos (*Streptococcus pneumoniae*, gripe A, las paperas, la rubéola, varicela) se mantuvieron durante al menos 6 meses después del tratamiento con rituximab.

Reacciones cutáneas

Se han reportado reacciones graves en la piel, tales como necrólisis epidérmica tóxica (síndrome de Lyell) y el Síndrome de Stevens - Johnson, algunas con desenlace fatal. En caso de un evento de este tipo, con una sospechosa relación con Truxima, el tratamiento debe interrumpirse de forma permanente.

Artritis reumatoide, Granulomatosis con poliangiitis y poliangiitis microscópica
Metotrexato (MTX) poblaciones sin tratamiento farmacológico previo con artritis reumatoide

El uso de Truxima no se recomienda en pacientes no tratados previamente con MTX ya que no ha sido establecida una relación riesgo - beneficio favorable.

Reacciones relacionadas con la infusión

Truxima se asocia con reacciones relacionadas con la infusión (RRI), que pueden estar relacionadas con la liberación de citoquinas y / u otros mediadores químicos. Siempre se debe administrar la premedicación con un fármaco antipirético / analgésico y un medicamento antihistamínico, antes de cada infusión de Truxima. También se debe administrar premedicación con glucocorticoides en la artritis reumatoide antes de cada infusión de Truxima con el fin de reducir la frecuencia y severidad de las RRI.

Se han reportado RRI graves con resultado de muerte en pacientes con artritis reumatoide en el ajuste postcomercialización. En la artritis reumatoide, la mayoría de los eventos relacionados con la infusión, observados en los ensayos clínicos fueron de intensidad leve a moderada. Los síntomas más comunes fueron reacciones alérgicas como cefalea, prurito, irritación de la garganta, enrojecimiento, erupción cutánea, urticaria, hipertensión y pirexia. En general, la proporción de pacientes que experimentaron cualquier reacción a la infusión fue mayor después de la primera infusión seguida de la segunda infusión de cualquier curso de tratamiento. La incidencia de RRI se redujo con cursos posteriores. Las reacciones reportadas fueron generalmente reversibles con una reducción de la tasa, o la interrupción, de la infusión de rituximab y la administración de un antipirético, un antihistamínico y, de vez en cuando, si se requería, oxígeno, solución salina intravenosa o broncodilatadores, y glucocorticoides. Monitorear de cerca a los pacientes con enfermedades cardíacas preexistentes y los que experimentan reacciones adversas cardiopulmonares previas. Dependiendo de la severidad de la RRI y las intervenciones necesarias, suspender Truxima de manera temporal o permanente. En la mayoría de los casos, la infusión se puede reanudar a una reducción del 50 % en la tasa (por ejemplo, de 100 mg / h hasta 50 mg / h) cuando los síntomas hayan desaparecido por completo.

Los medicamentos para el tratamiento de las reacciones de hipersensibilidad, por ejemplo, la epinefrina (adrenalina), antihistamínicos y glucocorticoides, se deben tener disponibles para su uso inmediato en caso de una reacción alérgica durante la administración de Truxima.

No existen datos sobre la seguridad de Truxima en pacientes con insuficiencia cardíaca moderada (NYHA clase III) o enfermedad cardiovascular grave, no

controlada. En los pacientes tratados con rituximab, se ha observado que la ocurrencia de condiciones cardíacas isquémicas preexistentes se convierten en sintomáticas, tales como angina de pecho, así como la fibrilación auricular y flúter. Por lo tanto, en pacientes con antecedentes de cardiopatía, y aquellos que experimentaron reacciones adversas cardiopulmonares previas, el riesgo de complicaciones cardiovasculares derivadas de las reacciones a la infusión se debe considerar antes del tratamiento con Truxima y los pacientes deben ser estrechamente monitoreados durante la administración. Dado que se puede producir hipotensión durante la infusión de rituximab, debe considerarse la posibilidad de retirar la medicación antihipertensiva 12 horas antes de la infusión de Truxima.

Las RRI para los pacientes con Granulomatosis con poliangeitis y poliangeitis microscópica fueron similares a los observados en los pacientes con artritis reumatoide en ensayos clínicos.

Trastornos cardíacos

La angina de pecho, arritmias cardíacas, tales como el aleteo auricular y la fibrilación, insuficiencia cardíaca y / o infarto de miocardio se han producido en los pacientes tratados con rituximab. Por lo tanto, los pacientes con antecedentes de enfermedad cardíaca deben ser estrechamente monitoreados

Infecciones

Basándose en el mecanismo de acción de Truxima y el conocimiento de que las células B desempeñan un papel importante en el mantenimiento de la respuesta inmune normal, los pacientes tienen un mayor riesgo de infección después de la terapia con Truxima. Pueden ocurrir infecciones graves, incluso fatales, durante el tratamiento con Truxima. Truxima no debe ser administrado en pacientes con una infección activa, grave (por ejemplo, tuberculosis, sepsis e infecciones oportunistas) o pacientes severamente inmunocomprometidos (por ejemplo, donde los niveles de CD4 o CD8 son muy bajos). Los médicos deben tener precaución cuando consideren el uso de Truxima en pacientes con antecedentes de infecciones recurrentes o crónicas o con enfermedades subyacentes que puedan predisponer a infecciones graves, por ejemplo, hipogammaglobulinemia. Se recomienda determinar los niveles de inmunoglobulinas antes de iniciar el tratamiento con Truxima.

Los pacientes que reportan signos y síntomas de infección después del tratamiento con Truxima deben ser evaluados con prontitud y tratarse adecuadamente. Antes de administrar los ciclos siguientes del tratamiento con Truxima, los pacientes deben ser reevaluados para cualquier riesgo potencial de

infecciones. Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima

Se han reportado casos muy raros de leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP) fatal después del uso de rituximab para el tratamiento de la artritis reumatoide y enfermedades autoinmunes incluyendo lupus eritematoso sistémico (LES) y vasculitis.

Infecciones por hepatitis B

Se han reportado casos de reactivación de hepatitis B, incluyendo los que tienen un desenlace fatal, en la artritis reumatoide, Granulomatosis con poliangeitis y los pacientes poliangeitis microscópicas que reciben rituximab.

Se debe realizar el cribado del virus de la hepatitis B (VHB) en todos los pacientes antes de iniciar el tratamiento con Truxima. Como mínimo este debe incluir estado de HBsAg y estado de HBcAb. Estos pueden complementarse con otros marcadores apropiados según las directrices locales. Los pacientes con enfermedad activa de la hepatitis B no deben ser tratados con Truxima. Los pacientes con serología positiva de la hepatitis B (HBsAg o bien HBcAb) deben consultar a los expertos en enfermedades del hígado antes de comenzar el tratamiento y deben ser monitoreados y administrados siguiendo los estándares médicos locales para prevenir la reactivación de hepatitis B.

Neutropenia tardía

Medir los neutrófilos en la sangre antes de cada curso de Truxima, y regularmente hasta 6 meses después de la interrupción del tratamiento, y en los signos o síntomas de infección.

Reacciones cutáneas

Se han reportado reacciones graves en la piel, tales como necrólisis epidérmica tóxica (síndrome de Lyell) y el Síndrome de Stevens - Johnson, algunas con desenlace fatal. En caso de un evento de este tipo con presunta relación con Truxima, el tratamiento debe interrumpirse de forma permanente.

Inmunización

Los médicos deben revisar el estado de vacunación del paciente y seguir las pautas de vacunación vigente antes de proceder a la terapia con Truxima. La vacunación debe completarse al menos 4 semanas antes de la primera administración de Truxima.

No se ha estudiado la seguridad de la inmunización con vacunas de virus vivos después de la terapia con Truxima. Por lo tanto, no se recomienda la vacunación con vacunas de virus vivos mientras se trata con Truxima o mientras hay depleción de células B periféricas.

Los pacientes tratados con Truxima no pueden recibir vacunas vivas. Sin embargo, las tasas de respuesta a vacunas no vivas pueden ser reducidas. En un ensayo aleatorio, los pacientes con artritis reumatoide tratados con rituximab y metotrexato tenían tasas de respuesta comparables a antígeno de recuerdo del tétanos (39 % vs. 42 %), la reducción de las tasas a la vacuna de polisacárido neumocócico (43 % vs. 82 % a por lo menos 2 serotipos de neumococo de anticuerpos), y neoantígeno KLH (47 % vs. 93 %), cuando se administra después de 6 meses rituximab en comparación con los pacientes sólo recibieron metotrexato. En caso de que se requieran vacunas no vivas mientras estaban recibiendo terapia con Truxima, estas deben ser completadas al menos 4 semanas antes de comenzar el próximo curso de Truxima.

En general, la experiencia de rituximab al repetir el tratamiento más de un año en la artritis reumatoide, la proporción de pacientes con detección de anticuerpos contra *S. pneumoniae*, gripe, paperas, rubéola, varicela y toxoide tetánico fueron generalmente similares a las proporciones al inicio del estudio.

Uso concomitante / secuencial de otros FARME en la artritis reumatoide

No se recomienda el uso concomitante de Truxima y terapias antirreumáticas distintas a las incluidas en la indicación y posología de artritis reumatoide.

Existen datos limitados de ensayos clínicos para evaluar plenamente la seguridad del uso secuencial de otros FAMES (incluidos los inhibidores de FNT y otros productos biológicos) después de Truxima. Los datos disponibles indican que la tasa de infección clínicamente relevante es sin cambios cuando se utilizan este tipo de terapias en pacientes previamente tratados con rituximab Sin embargo, los pacientes deben ser estrechamente monitoreados para detectar signos de infección si se utilizan agentes biológicos y / o un FARME después de la terapia con Truxima.

Malignidad

Los fármacos inmunomoduladores pueden aumentar el riesgo de malignidad. Con base en la experiencia limitada con rituximab en pacientes con artritis reumatoide los datos actuales no parecen sugerir cualquier aumento en el riesgo de malignidad. Sin embargo, el posible riesgo para el desarrollo de los tumores sólidos no se puede excluir en este momento.

Reacciones Adversas:

Experiencia de linfoma no-Hodgkin y leucemia linfocítica crónica

Resumen del perfil de seguridad

El perfil de seguridad global de rituximab en el linfoma no-Hodgkin y de LLC se basa en los datos de los pacientes de los ensayos clínicos y de correos vigilancia de la comercialización. Estos pacientes fueron tratados con monoterapia de rituximab (como tratamiento de inducción o el tratamiento de mantenimiento después del tratamiento de inducción) o en combinación con quimioterapia.

Las reacciones adversas observadas con mayor frecuencia los medicamentos (RAM) en los pacientes tratados con rituximab eran RRI que se produjeron en la mayoría de los pacientes durante la primera infusión. La incidencia de síntomas relacionados con la infusión disminuyó sustancialmente con las posteriores infusiones y es menor del 1 % después de ocho dosis de rituximab.

Los eventos infecciosos (predominantemente bacterianos y virales) ocurrieron en aproximadamente el 30 - 55 % de los pacientes durante los ensayos clínicos en pacientes con linfoma no-Hodgkin y en el 30 - 50 % de los pacientes durante los ensayos clínicos en pacientes con LLC

Las graves reacciones adversas reportadas u observadas más frecuentes fueron:

- RRI (incluyendo síndrome de liberación de citoquinas, síndrome de lisis tumoral)
- Infecciones
- Eventos cardiovasculares

Otras reacciones adversas graves reportadas incluyen reactivación de hepatitis B y LMP

Lista tabulada de reacciones adversas

Las frecuencias de las reacciones adversas reportadas con rituximab solo o en combinación con quimioterapia se resumen en la Tabla 1. En cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad. Las frecuencias se definen como muy frecuentes ($\geq 1 / 10$), frecuentes ($\geq 1 / 100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1 / 1.000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1 / 10.000$ a $< 1 / 1000$), muy raras ($< 1 / 10.000$) y frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Las RAM identificadas solamente durante la vigilancia post comercialización, y para los cuales no se pudo estimar una frecuencia, se enumeran bajo "no conocido".

Tabla 1 RAM reportadas en los ensayos clínicos o durante la vigilancia post comercialización en los pacientes con linfoma no-Hodgkin y la enfermedad LLC tratada con rituximab en monoterapia / como mantenimiento o en combinación con quimioterapia

Clase de órgano sistema	Muy común	Común	Poco común	Raro	Muy raro	No conocido
Infecciones e infestaciones	infecciones bacterianas, infecciones virales, + bronquitis	septicemia, + neumonía, + infección febril, + infección de herpes, + tracto respiratorio infección, infecciones por hongos, infecciones de etiología desconocida, + bronquitis aguda, + sinusitis, hepatitis B ¹		Infección viral grave ² Pneumocystis jirovecii	LMP	
Trastornos del sistema sanguíneo y linfática	neutropenia, leucopenia, + neutropenia febril, + trombocitopenia	anemia, + pancitopenia, + granulocitopenia	trastornos de la coagulación, anemia aplásica, anemia hemolítica, linfadenopatía		aumento transitorio de niveles IgM en suero ³	Neutropenia tardía ³
Trastornos del sistema inmune	reacciones relacionadas con la infusión ⁴ , angioedema	hipersensibilidad		anafilaxia	síndrome de lisis tumoral, síndrome de liberación de citoquinas ⁴ , enfermedad del suero	trombocitopenia reversible aguda relacionada con la infusión ⁴
Trastornos del metabolismo y de la nutrición		hiperglucemia, disminución de peso, edema periférico, edema facial, aumento de LDH, hipocalcemia				

Clase de órgano sistema	Muy común	Común	Poco común	Raro	Muy raro	No conocido
Desórdenes psiquiátricos			depresión, nerviosismo,			
Trastornos del sistema nervioso		parestesia, hipoestesia, agitación, insomnio, vasodilatación, mareos, ansiedad	disgeusia		neuropatía periférica, parálisis del nervio facial ⁵	neuropatía craneal, pérdida de otros sentidos ⁵
Trastornos oculares		trastorno de lagrimeo, conjuntivitis			pérdida severa de la visión ⁵	
Trastornos del oído y del laberinto		tinnitus, dolor de oído				pérdida auditiva ⁵
trastornos cardíacos		+ infarto al miocardio ^{4 y 6} , + arritmia, + fibrilación auricular, + taquicardia, + trastorno cardíaco	+ insuficiencia ventricular izquierda, + taquicardia supra ventricular, + taquicardia ventricular, + angina, + infarto isquemia, bradicardia	trastornos cardíacos graves ^{4 y 6}	Falla cardíaca ^{4 y 6}	
trastornos vasculares		hipertensión, hipotensión ortostática, hipotensión			vasculitis (predominantemente e cutánea), vasculitis leucocitoclástica	
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		broncoespasmo ⁴ , enfermedad respiratoria, dolor torácico, disnea, aumento de la tos, rinitis	asma, bronquiolitis obliterante, trastorno pulmonar, hipoxia	enfermedad pulmonar intersticial ⁷	falla respiratoria ⁴	infiltración pulmonar
Desórdenes gastrointestinales	náusea	vómitos, diarrea, dolor abdominal, disfagia, estomatitis, estreñimiento, dispepsia, anorexia, irritación de la garganta	agrandamiento del abdomen		perforación gastrointestinal ⁷	

Clase de órgano sistema	Muy común	Común	Poco común	Raro	Muy raro	No conocido
Piel y tejido subcutáneo	prurito, rash, + alopecia	urticaria, sudoración, sudoración nocturna, + trastornos de la piel			reacciones cutáneas ampulosas severas, síndrome de Stevens - Johnson necrólisis epidérmica tóxica (Síndrome de Lyell) ⁷	
Trastornos musculoesqueléticos, del tejido conjuntivo y óseos		hipertonía, mialgia, artralgia, espalda. dolor, dolor de cuello, dolor				
Trastornos renales y urinarios					falla renal ⁴	
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	fiebre, escalofríos, astenia, dolor de cabeza	dolor tumoral, enrojecimiento, malestar, síndrome de resfriado, + fatiga, + escalofríos, + falla multiorgánica	dolor en el lugar de infusión			
investigaciones	disminución de los niveles de IgG					
Para cada término, el cálculo de la frecuencia se basa en las reacciones de todos los grados (de leve a grave), a excepción de los términos marcados con "+" en el que el cálculo de la frecuencia se basa únicamente en las reacciones graves (≥ grado 3 de NCI criterios comunes de toxicidad). Sólo la frecuencia más alta observada en los ensayos se reportó ¹ incluye reactivación y las infecciones primarias; Frecuencia función del regimen R - FC en la LLC en recaída / refractaria ² ver también la sección infección más abajo ³ ver también la sección reacciones adversas hematológicas por debajo ⁴ ver también la sección reacciones relacionadas con la infusión abajo. casos fatales reportados raramente ⁵ signos y síntomas de la neuropatía craneal. Ocurrido en varias ocasiones hasta varios meses después de la finalización de la terapia con rituximab ⁶ observado principalmente en pacientes con enfermedad cardíaca preexistente y / o quimioterapia cardiotóxica y se asociaron con la mayoría reacción relacionada con la infusiones ⁷ incluye casos fatales						

Los siguientes términos han sido reportados como eventos adversos durante los ensayos clínicos, sin embargo, fueron reportadas con una incidencia similar o inferior en los brazos de rituximab en comparación con los brazos control: toxicidad hematológica, infección neutropénica, infección del tracto urinario, trastornos sensoriales, pirexia.

Los signos y síntomas sugestivos de una reacción relacionada con la infusión se reportaron en más del 50 % de los pacientes en los ensayos clínicos, y fueron observados predominantemente durante la primera infusión, normalmente en la primera de una a dos horas. Estos síntomas incluyeron principalmente fiebre, escalofríos y rigidez. Otros síntomas incluyen enrojecimiento, angioedema, broncoespasmo, vómitos, náuseas, urticaria / sarpullido, fatiga, dolor de cabeza, irritación de garganta, rinitis, prurito, dolor, taquicardia, hipertensión, hipotensión, disnea, dispepsia, astenia y características del síndrome de lisis tumoral. Las reacciones graves relacionadas con la infusión (Tales como broncoespasmo, hipotensión) producido en hasta el 12 % de los casos. Las reacciones reportadas en algunos casos fueron infarto de miocardio, fibrilación auricular, edema pulmonar y trombocitopenia aguda reversible. La exacerbación de enfermedades cardíacas preexistentes tales como angina de pecho o insuficiencia cardíaca congestiva o trastornos cardíacos graves (insuficiencia cardíaca, infarto de miocardio, fibrilación auricular), edema pulmonar, insuficiencia multiorgánica, síndrome de lisis tumoral, síndrome de liberación de citoquinas, la insuficiencia renal y la insuficiencia respiratoria fueron reportados en las frecuencias más bajas o desconocidas. La incidencia de los síntomas relacionados con la infusión disminuyó sustancialmente con las infusiones posteriores y es < 1 % de los pacientes en el octavo ciclo de rituximab - Con el tratamiento.

Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

Infecciones

Rituximab induce la depleción de células B en el 70 - 80 % de los pacientes, pero se asoció con una disminución de las inmunoglobulinas séricas solamente en una minoría de pacientes.

Las infecciones por candida localizadas así como herpes zoster fueron reportadas con una incidencia mayor en el brazo de rituximab de estudios aleatorios. Se reportaron infecciones graves en aproximadamente el 4 % de los pacientes tratados con monoterapia de rituximab. No se observaron frecuencias más altas de infecciones en general, incluyendo grado 3 o 4 infecciones, durante el tratamiento con rituximab de hasta 2 años en comparación con la observación. No hubo toxicidad acumulada en términos de infecciones reportadas sobre un período de tratamiento de 2 años. Además, han sido reportadas otras infecciones virales graves, ya sean nuevos, reactivaciones o exacerbaciones, algunas de las cuales fueron fatales, con rituximab tratamiento. La mayoría de los pacientes había recibido rituximab en combinación con quimioterapia o como parte de un trasplante de células madre hematopoyéticas. Ejemplos de estas infecciones virales graves son las infecciones causadas por los virus del herpes (citomegalovirus, virus Varicela Zoster y Herpes Simplex Virus), el virus JC

(leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP)) y el virus de la hepatitis C. Los casos de LMP fatales que ocurrieron después de progresión de la enfermedad y el nuevo tratamiento también se han reportado en los ensayos clínicos. Se han reportado casos de reactivación de hepatitis B, la mayoría de las cuales fueron en pacientes que reciben rituximab en combinación con quimioterapia citotóxica. En los pacientes con LLC en recaída / refractaria, la incidencia de grado 3 / 4 infección de la hepatitis B (reactivación y la infección primaria) fue del 2 % en R - FC vs 0 % FC. La progresión de sarcoma de Kaposi se ha observado en pacientes expuestos a rituximab con sarcoma de Kaposi preexistente. Estos casos ocurrieron en indicaciones no aprobadas y la mayoría de los pacientes eran VIH positivos.

Reacciones adversas hematológicas

En los ensayos clínicos con rituximab monoterapia administrado durante 4 semanas, las anomalías hematológicas que aparecieron en una minoría de los pacientes y fueron generalmente leves y reversibles. Se reportó neutropenia (grados 3 / 4) en el 4.2 %, la anemia en un 1.1 % y trombocitopenia en el 1.7 % de los pacientes. Durante el tratamiento de mantenimiento de rituximab por un máximo de 2 años, leucopenia (5 % vs. 2 %, grado 3 / 4) y neutropenia (10 % frente al 4 %, grado 3 / 4) fueron reportadas con una incidencia más alta en comparación con la observación. La incidencia de trombocitopenia fue baja (< 1 %, grado 3 / 4) y no fue diferente entre los grupos de tratamiento. Durante el curso del tratamiento en los estudios con rituximab en combinación con la quimioterapia, leucopenia grado 3 / 4 (R - CHOP 88 % vs. CHOP 79 %, R - FC 23 % vs. FC 12 %), neutropenia (R - CVP 24 % vs. CVP 14 %; R - CHOP 97 % vs. CHOP 88 %, R - FC 30 % vs FC 19 % en LLC no tratada previamente), pancitopenia (R - FC 3 % vs FC 1 % en la LLC no tratada previamente) se divulga generalmente con frecuencias más altas en comparación con la quimioterapia sola. Sin embargo, la mayor incidencia de neutropenia en pacientes tratados con rituximab y la quimioterapia no se asoció con una mayor incidencia de infecciones e infestaciones en comparación con los pacientes tratados con quimioterapia sola. Los estudios realizados en la LLC no tratada previamente y en recaída / refractaria han establecido que en hasta el 25 % de los pacientes tratados con R - FC neutropenia fue prolongada (definida como recuento de neutrófilos que queda por debajo de 1×10^9 / L entre los días 24 y 42 después de la última dosis) o se ha producido con una aparición tardía (definida como recuento de neutrófilos por debajo de 1×10^9 / L, a más tardar 42 días después de la última dosis en pacientes sin anterior neutropenia prolongada o que se recuperó antes del día 42) después del tratamiento con rituximab además de FC. No hubo diferencias reportadas por la incidencia de anemia. Fueron reportados algunos casos de neutropenia tardía ocurridas tras más de cuatro semanas después de la última infusión de rituximab.

En el estudio LLC de primera línea, los pacientes en etapa C Binet experimentaron más eventos adversos en el R - FC brazo en comparación con el brazo FC (R - FC

83 % vs FC 71 %). En un estudio de LLC refractaria / en recaída, la trombocitopenia de grado $\frac{3}{4}$ se reportó en el 11 % de los pacientes en el R - grupo FC en comparación con el 9 % de los pacientes en el grupo de FC.

En los estudios de rituximab en pacientes con macroglobulinemia de Waldenstrom, se han observado aumentos transitorios en los niveles séricos de IgM tras el inicio del tratamiento, que puede estar asociado con hiperviscosidad y síntomas relacionados. El aumento transitorio de IgM generalmente descendió hasta al menos el nivel basal dentro de 4 meses.

Reacciones adversas cardiovasculares

Las reacciones cardiovasculares durante los ensayos clínicos de monoterapia con rituximab se reportaron en el 18.8 % de los pacientes con los eventos más frecuentes siendo hipotensión e hipertensión. Se reportaron casos de arritmias grado 3 o 4 (incluyendo taquicardia ventricular y supraventricular) y de angina de pecho durante la infusión. Durante el tratamiento de mantenimiento, la incidencia de trastornos cardíacos grado 3 / 4 fue comparable entre los pacientes tratados con rituximab y la observación. Los eventos cardíacos fueron reportados como graves acontecimientos adversos (incluyendo fibrilación auricular, infarto de miocardio, insuficiencia ventricular izquierda, isquemia miocárdica) en el 3 % de los pacientes tratados con rituximab en comparación con < 1 % en la observación. En los estudios de evaluación de rituximab en combinación con la quimioterapia, la incidencia de grado 3 y 4 arritmias cardíacas, arritmias supraventriculares predominantemente como taquicardia y fibrilación / aleteo auricular, fue mayor en el grupo R - CHOP (14 pacientes, 6.9 %) en comparación con el grupo de CHOP (3 pacientes, 1.5 %). Todas estas arritmias se dieron en el contexto de una infusión de rituximab o se asociaron con factores predisponentes tales como fiebre, infección, infarto de miocardio agudo o respiratoria preexistente y las enfermedades cardiovasculares. No se observó diferencia entre los grupos R - CHOP y CHOP en la incidencia de otros eventos cardíacos grado 3 y 4, como insuficiencia cardíaca, enfermedad miocárdica y manifestaciones de la enfermedad de la arteria coronaria. En la LLC, la incidencia global de grado 3 o 4 trastornos cardíacos fue baja tanto en el estudio de primera línea (4 % R - FC, 3 % FC) y en el estudio en recaída / refractario (4 % R - FC, 4 % FC).

Sistema respiratorio

Se han reportado los casos de enfermedad pulmonar intersticial, algunos con desenlace fatal.

Trastornos neurológicos

Durante el período de tratamiento (fase de tratamiento de inducción que consta de R - CHOP por un máximo de ocho ciclos), cuatro pacientes (2 %) tratados con R - CHOP, todos con factores de riesgo cardiovascular, sufrieron accidentes.

cerebrovasculares tromboembólicos durante el primer ciclo de tratamiento. No hubo diferencias entre los grupos de tratamiento en la incidencia de otros eventos tromboembólicos. En contraste, tres pacientes (1.5 %) tuvieron acontecimientos cerebrovasculares en el grupo de CHOP, todos ellos ocurridos durante el período de seguimiento. En la LLC, la incidencia global de 4 trastornos del sistema nervioso de grado 3 o fue baja tanto en el estudio de primera línea (4 % R - FC, 4 % FC) y en el estudio en recaída / refractario (3 % R - FC, 3 % FC).

Se han reportado casos de síndrome de encefalopatía posterior reversible (SEPR) / síndrome de leucoencefalopatía posterior reversible (SLPR). Los signos y síntomas incluyen trastornos de la visión, dolor de cabeza, convulsiones y alteración del estado mental, con o sin hipertensión asociada. Un diagnóstico de SEPR / SLPR exige la confirmación por imágenes del cerebro. Los casos reportados habían reconocido los factores de riesgo para SEPR / SLPR, incluyendo la enfermedad subyacente de los pacientes, la hipertensión, la terapia inmunosupresora y / o quimioterapia.

Desórdenes gastrointestinales

La perforación gastrointestinal en algunos casos con resultado de muerte se ha observado en los pacientes que recibieron rituximab para el tratamiento del linfoma no-Hodgkin. En la mayoría de estos casos, rituximab se administró con quimioterapia.

Niveles de IgG

En el ensayo clínico para evaluar rituximab tratamiento de mantenimiento en el linfoma folicular refractaria / en recaída, la mediana de los niveles de IgG estaba por debajo del límite inferior normal (LIN) ($< 7 \text{ g / L}$) después del tratamiento de inducción, tanto en la observación y la rituximab grupos. En el grupo de observación, el nivel de IgG mediana aumentó posteriormente por encima del LIN, pero se mantuvo constante en el grupo de rituximab. La proporción de pacientes con niveles de IgG por debajo del LIN fue aproximadamente del 60 % en el grupo de rituximab a lo largo del período de tratamiento de 2 años, mientras que disminuyó en el grupo de observación (36 % después de 2 años).

Se han observado un pequeño número de casos espontáneos y de literatura de hipogammaglobulinemia en pacientes pediátricos tratados con rituximab, En algunos casos graves y que requieren terapia de sustitución de inmunoglobulina a largo plazo. Las consecuencias de depleción de células B a largo plazo en pacientes pediátricos son desconocidas.

Piel y tejido subcutáneo

Se ha reportado muy raramente la necrólisis epidérmica tóxica (síndrome de Lyell) y el Síndrome de Stevens - Johnson, algunas con desenlace fatal.

Subpoblaciones de pacientes - rituximab monoterapia

Pacientes de edad avanzada (≥ 65 años):

La incidencia de RAM de todos los grados y RAM de grado 3 / 4 fue similar en pacientes de edad avanzada en comparación con los pacientes más jóvenes (< 65 años).

Enfermedad voluminosa

Hubo una mayor incidencia de reacciones adversas de grado 3 / 4 en pacientes con enfermedad masiva que en pacientes sin enfermedad voluminosa (25.6 % vs. 15.4 %). La incidencia de reacciones adversas de cualquier grado fue similar en ambos grupos.

Retratamiento

El porcentaje de pacientes que reportaron sobre las RAM de volver a administrar más ciclos de rituximab fue similar al porcentaje de pacientes que reportaron RAM inicial (de cualquier grado y RAM de grado 3 / 4).

Subpoblaciones de pacientes - terapia de combinación con rituximab

Pacientes de edad avanzada (≥ 65 años):

La incidencia de eventos adversos linfáticos y sanguíneos de grado 3 / 4 los fue mayor en los pacientes de edad avanzada en comparación con los pacientes más jóvenes (< 65 años), no tratados previamente con LLC o reincidente / refractaria.

Experiencia de la artritis reumatoide

Resumen del perfil de seguridad

El perfil de seguridad global rituximab en la artritis reumatoide se basa en datos de pacientes de ensayos clínicos y de los estudios post - comercialización.

El perfil de seguridad de rituximab en pacientes con artritis reumatoide moderada a grave (AR) está resumido en las siguientes secciones. En los ensayos clínicos más de 3100 pacientes recibieron al menos un ciclo de tratamiento, seguidos por períodos que van desde 6 meses hasta los 5 años; aproximadamente 2400 pacientes recibieron dos o más ciclos de tratamiento con más de 1000 haber recibido 5 o más cursos. La información de seguridad recogida durante la comercialización se refleja el perfil de reacciones adversas esperada como se ve en los ensayos clínicos de rituximab.

Los pacientes recibieron 2 x 1000 mg de rituximab separados por un intervalo de dos semanas; además de metotrexato (10 - 25 mg / semana). Las infusiones de rituximab se administraron después de una infusión intravenosa de 100 mg de metilprednisolona; los pacientes también recibieron tratamiento con prednisona oral durante 15 días.

Lista tabulada de reacciones adversas

Las reacciones adversas se enumeran en la Tabla 2. Las frecuencias se definen como muy frecuentes ($\geq 1 / 10$), frecuentes ($\geq 1 / 100$ a $< 1 / 10$), poco frecuentes ($\geq 1 / 1.000$ a $< 1 / 100$) y muy raras ($< 1 / 10.000$). Dentro de cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad.

Las reacciones adversas más frecuentes consideradas debido a la recepción de rituximab fueron RRI. La incidencia global de RRI en los ensayos clínicos fue del 23 % en la primera infusión y la disminución en las infusiones posteriores. RRI graves fueron poco frecuentes (0.5 % de los pacientes) observándose predominantemente durante el curso inicial. Además de las reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos de AR de rituximab, se ha reportado leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP) y reacción tipo enfermedad del suero durante la experiencia post - comercialización.

Tabla 2 Resumen de las reacciones adversas a medicamentos reportadas en los ensayos clínicos o durante la vigilancia posterior a la comercialización se producen en pacientes con artritis reumatoide que recibieron rituximab

Clase de órgano sistema	Muy común	Común	Poco común	Raro	Muy raro
infecciones e infestaciones	infección del tracto respiratorio superior, infecciones del tracto urinario	bronquitis, sinusitis, la gastroenteritis, tinea pedis			LMP, reactivación de la hepatitis B
Sangre y del sistema linfático		Neutropenia ¹		neutropenia final ²	reacción tipo enfermedad del suero
Trastornos cardíacos				angina de pecho, fibrilación auricular, insuficiencia cardíaca, infarto de miocardio	aleteo auricular
Trastornos del sistema inmune	³ reacciones relacionadas con la infusión (hipertensión,		³ reacciones relacionadas con la infusión (edema generalizado,		

Clase de órgano sistema	Muy común	Común	Poco común	Raro	Muy raro
sitio de administración	náuseas, erupción cutánea, fiebre, prurito, urticaria, irritación de la garganta, sofocos, hipotensión, rinitis, escalofríos, taquicardia, fatiga, dolor orofaríngeo, edema periférico, eritema)		broncoespasmo, sibilancias, edema laríngeo, edema angioneurótico, prurito generalizado, anafilaxis, reacción anafilactoide)		
Trastornos del metabolismo y nutricionales		hipercolesterolemia			
Trastornos del sistema nervioso	dolor de cabeza	parestesia, cefalea, mareos, ciática			
Piel y del tejido subcutáneo		alopecia			Necrosis epidérmica tóxica (síndrome de Lyell), síndrome de Stevens - Johnson ⁵
Desórdenes psiquiátricos		depresión, ansiedad			
Desórdenes gastrointestinales		dispepsia, diarrea, reflujo gastroesofágico, úlceras en la boca, dolor abdominal superior			
Trastornos musculoesqueléticos		artralgia / dolor musculoesquelético, la osteoartritis, bursitis			
investigaciones	disminución de niveles de IgM ⁴	disminución de niveles de IgG ⁴			
¹ Categoría de frecuencia derivada de los valores de laboratorio recoge como parte de la vigilancia de laboratorio de rutina en ensayos clínicos ² Categoría de frecuencia derivada datos pos comercialización. ³ Reacciones que se producen durante o dentro de las 24 horas de la infusión. Ver también de infusión - Las reacciones relacionadas a continuación. RRI pueden ocurrir como resultado de la hipersensibilidad y / o al mecanismo de acción. ⁴ Incluye observaciones recogidas como parte de la vigilancia de laboratorio de rutina. ⁵ Incluye casos fatales					

Cursos múltiples

Los cursos múltiples de tratamiento están asociados con un perfil de RAM similar a las observadas después de la primera exposición. La tasa de todas las reacciones adversas tras la primera exposición a rituximab fue mayor durante los primeros 6 meses y disminuyó a partir de entonces. Esto se debe principalmente a por RRI (más frecuentes durante el primer ciclo de tratamiento), exacerbación de la AR y las infecciones todos los cuales fueron más frecuentes en los primeros 6 meses de tratamiento.

Las reacciones relacionadas con la infusión

Las reacciones adversas más frecuentes después de la recepción de rituximab en los estudios clínicos fueron RRI (ver tabla 2). Entre los 3189 pacientes tratados con rituximab, 1135 (36 %) experimentaron al menos un RRI con 733 / 3189 (23 %) de los pacientes que experimentan una RRI tras la primera infusión de la primera exposición al rituximab. La incidencia de RRI se redujo con infusiones posteriores. En los ensayos clínicos menos de un 1 % (17 / 3189) de los pacientes experimentaron una RRI grave. No hubo CCT RRI de grado 4 y ninguna muerte debido a RRI en los ensayos clínicos. La proporción de eventos de CCT grado 3, y de IRR que conducen a la retirada disminuyó en curso y eran raras del curso de 3 en adelante. La premedicación con glucocorticoides por vía intravenosa redujo significativamente la incidencia y la gravedad de RRI. Han sido reportados RRI graves con resultado de muerte en la configuración post comercialización.

En un ensayo diseñado para evaluar la seguridad de una infusión más rápida rituximab en pacientes con artritis reumatoide, pacientes con artritis reumatoide activa moderada a severa que no experimentan una RRI grave durante o dentro de las 24 horas de su primera infusión estudiada fueron autorizados a recibir una infusión intravenosa de 2 horas de rituximab. Los pacientes con antecedentes de una reacción grave a la infusión a una terapia biológica para la AR fueron excluidos de entrada. La incidencia, tipo y gravedad de la RRI fueron consistentes con lo observado históricamente. No se observaron RRI graves.

Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

Infecciones

La tasa global de infección fue de aproximadamente 94 por cada 100 pacientes - año en los pacientes tratados con rituximab. Las infecciones fueron predominantemente leves a moderadas y consistieron sobre todo en infecciones del tracto respiratorio superior e infecciones del tracto urinario. La incidencia de infecciones graves o que requieren antibióticos por vía intravenosa, fue de aproximadamente 4 por 100 pacientes - año. La tasa de infecciones graves no mostró ningún aumento significativo después de múltiples ciclos de rituximab. Las infecciones del tracto respiratorio inferior (como la neumonía) han sido reportadas durante los ensayos clínicos, con una incidencia similar en los brazos de rituximab en comparación con los brazos control.

Los casos de leucoencefalopatía multifocal progresiva con resultado de muerte se han reportado siguiendo el uso rituximab para el tratamiento de enfermedades autoinmunes. Esto incluye la artritis reumatoide enfermedades autoinmunes no especificadas, incluyendo lupus eritematoso sistémico (LES) y vasculitis.

En pacientes con linfoma no-Hodgkin que recibieron rituximab en combinación con quimioterapia citotóxica, se han reportado casos de reactivación de hepatitis B (ver linfoma no-Hodgkin). La reactivación de la infección por hepatitis B también se ha reportado muy raramente en pacientes con artritis reumatoide que reciben rituximab.

Reacciones adversas cardiovasculares

Las reacciones cardíacas graves se registraron a una tasa de 1.3 por cada 100 pacientes - año en los pacientes tratados con rituximab en comparación con 1.3 por 100 pacientes - año en los pacientes tratados con placebo. Las proporciones de pacientes que experimentan reacciones cardíacas (todas o graves) no aumentaron durante varios cursos.

Trastornos neurológicos

Se han reportado casos de síndrome de encefalopatía posterior reversible (SEPR) / síndrome de leucoencefalopatía posterior reversible (SLPR). Los signos y síntomas incluyen trastornos de la visión, dolor de cabeza, convulsiones y alteración del estado mental, con o sin hipertensión asociada. Un diagnóstico de SEPR / SLPR exige la confirmación por imágenes del cerebro. Los casos reportados han reconocido los factores de riesgo para SEPR / SLPR, incluyendo la enfermedad subyacente de los pacientes, la hipertensión, la terapia inmunosupresora y / o la quimioterapia.

Neutropenia

No se observaron eventos de neutropenia con rituximab el tratamiento, la mayoría de los cuales fueron transitorios y leves o moderados en gravedad. La neutropenia puede ocurrir varios meses después de la administración de rituximab.

En períodos controlados con placebo de los ensayos clínicos, 0.94 % (13 / 1382) de rituximab pacientes tratados y 0.27 % (2 / 731) de los pacientes tratados con placebo desarrollaron neutropenia grave.

Los acontecimientos neutropénicos, incluyendo la aparición tardía grave y la neutropenia persistente, rara vez se han reportado en el post ajuste de comercialización, algunos de los cuales estaban asociados con infecciones fatales.

Piel y del tejido subcutáneo

Necrólisis epidérmica tóxica (síndrome de Lyell) y el Síndrome de Stevens - Johnson, algunas con desenlace fatal, se han reportado muy raramente.

Anormalidades de laboratorio

Hipogammaglobulinemia (IgG o IgM por debajo del límite inferior normal) se ha observado en pacientes con AR tratados con rituximab. No hubo aumento en la tasa de infecciones generales o infecciones graves después del desarrollo de baja IgG o IgM.

Un pequeño número de casos espontáneos y la literatura de hipogammaglobulinemia se han observado en pacientes pediátricos tratados con rituximab, En algunos casos graves y que requieren terapia de sustitución de inmunoglobulina a largo plazo. Las consecuencias de depleción de células B a largo plazo en pacientes pediátricos son desconocidas.

Experiencia de Granulomatosis con poliangitis y poliangitis microscópica

Resumen del perfil de seguridad

En el ensayo clínico en Granulomatosis con poliangitis y poliangitis microscópica, 99 pacientes fueron tratados con rituximab (375 mg / m², una vez por semana durante 4 semanas) y glucocorticoides.

Lista tabulada de reacciones adversas

Dichas reacciones en la Tabla 3 fueron todos los eventos adversos que ocurrieron con una incidencia $\geq 5\%$ en el grupo de rituximab.

Tabla 3 Reacciones adversas medicamentosas que ocurrieron a los 6 meses en $\geq 5\%$ de los pacientes que recibieron rituximab, y a una frecuencia más alta que el grupo de comparación, en el estudio clínico pivotal.

Sistema corporal Reacción adversa	Rituximab (n = 99)
Trastornos del sistema Sanguíneo y linfático	
Trombocitopenia	7 %
Gastrointestinal trastornos	
Diarrea	18 %
Dispepsia	6 %
Estreñimiento	5 %
Trastornos generales y el sitio de administración	

Sistema corporal Reacción adversa	Rituximab (n = 99)
Edema periférico	16 %
Trastornos del sistema inmunológico	
Síndrome de liberación de citoquinas	5 %
Infecciones e infestaciones	
Infección del tracto urinario	7 %
Bronquitis	5 %
Infección de herpes	5 %
Nasofaringitis	5 %
investigaciones	
Disminución de la hemoglobina	6 %
Trastornos metabólicos y nutricionales	
hiperpotasemia	5 %
Musculoesqueléticos y trastornos del tejido	
Espasmos musculares	18 %
Artralgia	15 %
Dolor de espalda	10 %
Debilidad muscular	5 %
Dolor musculoesquelético	5 %
Dolor en las extremidades	5 %
Trastornos del sistema nervioso	
Mareo	10 %
Temblor	10 %
Desórdenes psiquiátricos	
Insomnio	14 %
Desórdenes respiratorios, torácicos y Mediastínicos	
Tos	12 %
Disnea	11 %
Epistaxis	11 %
Congestión nasal	6 %
Trastornos de la Piel y tejido subcutáneo	
Acné	7 %
Trastornos vasculares	
Hipertensión	12 %
Flushing	5 %

Descripción de reacciones adversas a medicamentos elegidos

Reacciones relacionadas con la infusión

Las RRI en el ensayo clínico de GP y PAM se definieron como cualquier evento adverso que ocurre dentro de las 24 horas de la infusión y que se consideran relacionadas con la infusión por los investigadores en la población de seguridad. Noventa y nueve pacientes fueron tratados con rituximab y el 12 % experimentó al menos un RRI. Todos los IRR fueron CCT

Grado 1 ó 2. Los RRI más comunes incluyen el síndrome de liberación de citoquinas, enrojecimiento, irritación de la garganta, y el temblor. Rituximab se administró en combinación con glucocorticoides por vía intravenosa lo que puede reducir la incidencia y gravedad de estos eventos.

Infecciones

En los 99 pacientes de rituximab, la tasa global de infección fue de aproximadamente 237 por 100 pacientes (IC del 95 %: 197 - 285) en el criterio de valoración primario de 6 meses. Las infecciones fueron predominantemente leves a moderadas y consistieron sobre todo en infecciones del tracto respiratorio superior, herpes zoster e infecciones del tracto urinario.

La tasa de infecciones graves fue de aproximadamente 25 por cada 100 pacientes - año. La infección grave reportada más frecuentemente en el grupo de rituximab fue neumonía a una frecuencia del 4 %.

Tumores malignos

La incidencia de tumores malignos en los pacientes tratados con rituximab en el estudio clínico de Granulomatosis con poliangitis y Poliangitis microscópica fue de 2.00 por 100 pacientes - año en la fecha de cierre de estudio común (cuando el último paciente había completado el período de seguimiento). Con base en razones de incidencia estandarizadas, la incidencia de tumores malignos parece ser similar a la descrita previamente en pacientes con vasculitis asociada a ANCA.

Reacciones adversas cardiovasculares

Los eventos cardíacos ocurrieron a una velocidad de aproximadamente 273 por 100 pacientes (IC del 95 % 149 - 470) en el criterio de valoración primario de 6 meses. La tasa de eventos cardíacos graves fue IC 2.1 por 100 pacientes (95 % 3 - 15). Los eventos más frecuentes fueron taquicardia (4 %) y la fibrilación auricular (3 %).

Trastornos neurológicos

Han sido reportados casos de síndrome de encefalopatía posterior reversible (SEPR) / síndrome de leucoencefalopatía posterior reversible (SLPR) en

condiciones autoinmunes. Los signos y síntomas incluyen trastornos de la visión, dolor de cabeza, convulsiones y alteración del estado mental, con o sin hipertensión asociada. Un diagnóstico de SEPR / SLPR exige la confirmación por imágenes del cerebro. Los casos reportados han reconocido los factores de riesgo para SEPR / SLPR, incluyendo la enfermedad subyacente de los pacientes, la hipertensión, la terapia inmunosupresora y / o quimioterapia.

Reactivación de hepatitis B

Un pequeño número de casos de reactivación de la hepatitis B, algunos con desenlace fatal, han sido reportados en pacientes con granulomatosis poliangitis y poliangitis microscópica que reciben rituximab en el ajuste post comercialización.

Hipogammaglobulinemia

Se ha observado hipogammaglobulinemia (IgA, IgG o IgM por debajo del límite inferior normal) en los pacientes con granulomatosis con poliangitis y con poliangitis microscópica tratados con rituximab. A los 6 meses, en el ensayo de no inferioridad, controlado con activo, aleatorizado, doble ciego, multicéntrico, en el grupo de rituximab, 27 %, 58 % y 51 % de los pacientes con niveles basales normales de inmunoglobulina, tenían bajos niveles de IgA, IgG e IgM, respectivamente en comparación con 25 %, 50 % y 46 % en el grupo de ciclofosfamida. No hubo aumento en la tasa de infecciones generales o infecciones graves en pacientes con IgA, IgG o IgM baja.

Neutropenia

En el ensayo controlado con activo, aleatorizado, doble ciego, multicéntrico, La no inferioridad de prueba de rituximab en Granulomatosis con poliangitis y poliangitis microscópica, el 24 % de los pacientes del grupo rituximab (curso individual) y el 23 % de los pacientes en el grupo de ciclofosfamida desarrollaron neutropenia CCT grado 3 o mayor. La neutropenia no se asoció con un aumento observado en la infección grave en los pacientes tratados con rituximab. El efecto de múltiples cursos de rituximab sobre el desarrollo de la neutropenia en granulomatosis con poliangitis y los pacientes poliangitis microscópica no se ha estudiado en ensayos clínicos.

Piel y del tejido subcutáneo:

Se ha reportado muy raramente necrólisis epidérmica tóxica (síndrome de Lyell) y el Síndrome de Stevens - Johnson, algunas con desenlace fatal.

Reporte de sospechas de reacciones adversas

Reportar sospechas de reacciones adversas después de la autorización del medicamento es importante. Permite el monitoreo continuo de la relación beneficio / riesgo del medicamento. Se les pide a los profesionales de la salud reportar cualquier sospecha de reacción adversa.

Interacciones:

Actualmente, existen datos limitados sobre las posibles interacciones medicamentosas con Truxima.

En pacientes con LLC, la coadministración con rituximab no parece tener un efecto sobre la farmacocinética de fludarabina o ciclofosfamida. Además, no hubo ningún efecto aparente de fludarabina y ciclofosfamida sobre la farmacocinética de rituximab.

La administración concomitante con metotrexato no tuvo ningún efecto sobre la farmacocinética de rituximab en pacientes con artritis reumatoide.

Los pacientes con anticuerpos anti - ratón humano o anticuerpo anti - quimérico humano (HAMA / HACA) los ajustes pueden tener reacciones alérgicas o de hipersensibilidad cuando son tratados con otros anticuerpos monoclonales terapéuticos o de diagnóstico.

En pacientes con artritis reumatoide, 283 pacientes recibieron terapia posterior con un biológico FARME después de rituximab. En estos pacientes, la tasa de infección clínicamente relevante, mientras que en rituximab fue 6.01 por 100 pacientes años en comparación con el 4.97 por 100 pacientes años después del tratamiento con el FARME biológico.

Dosificación y Grupo Etario:

Truxima se le administrará por un médico o enfermera que tenga experiencia en el uso de este tratamiento. Ellos le vigilarán de cerca mientras esté recibiendo este medicamento. Esto es en caso de experimentar efectos secundarios.

Siempre se le administrará Truxima como un goteo (infusión intravenosa).

Medicamentos administrados antes de cada administración de Truxima

Antes de recibir Truxima, se le administrarán otros medicamentos (premedicación) para prevenir o reducir los efectos secundarios.

Cuánto y con qué frecuencia va a recibir su tratamiento

a) Si usted está recibiendo tratamiento para el linfoma no-Hodgkin:

- Si usted está tomando Truxima solo
Truxima se le administrará una vez a la semana durante 4 semanas. Son posibles los cursos de tratamiento repetidos con Truxima.
- Si usted está tomando Truxima con quimioterapia
Truxima se le administrará en el mismo día de la quimioterapia. Esto por lo general se administra cada 3 semanas hasta 8 veces.
- Si responde bien al tratamiento, se le puede administrar Truxima como tratamiento de mantenimiento cada 2 o 3 meses durante dos años. Su médico puede cambiar esto, dependiendo de su respuesta al medicamento.

b) Si está recibiendo tratamiento para la leucemia linfocítica crónica:

Cuando se esté tratando con Truxima en combinación con quimioterapia, recibirá infusiones de Truxima en el día 0 del ciclo 1, entonces el día 1 de cada ciclo durante 6 ciclos en total. Cada ciclo tiene una duración de 28 días. La quimioterapia debe ser administrada después de la infusión de Truxima. Su médico decidirá si debe recibir una terapia de apoyo.

c) Si está recibiendo tratamiento para la artritis reumatoide:

Cada ciclo de tratamiento se compone de dos infusiones separadas que se administran 2 semanas aparte. Los cursos repetidos de tratamiento con Truxima son posibles. Dependiendo de los signos y síntomas de su enfermedad, su médico decidirá cuándo debe recibir más Truxima. Esto puede ser de meses a partir de ahora.

d) Si está recibiendo tratamiento para la Granulomatosis con poliangitis o poliangitis microscópica

El tratamiento con Truxima utiliza cuatro infusiones separadas dadas a intervalos semanales. Los corticosteroides por lo general se administran mediante inyección antes del inicio del tratamiento con Truxima. Los corticosteroides administrados por vía oral se pueden iniciar en cualquier momento por su médico para tratar su condición.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico, farmacéutico o enfermero.

Vía de Administración: Intravenosa (infusión)

Condición de Venta: Venta con fórmula médica

Solicitud

El interesado solicita ante la Sala Especializada de Medicamentos y productos biológicos de la comisión revisora la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- Evaluación Farmacológica para Medicamento Nuevo
- Inserto allegado bajo radicado de la referencia
- Tarjeta de alerta para el paciente allegado bajo radicado de la referencia
- Resumen de las características del producto allegado bajo radicado de la referencia

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

Composición:

Cada mL contiene 10 mg de rituximab

Vial de 10 mL: Cada vial contiene 100 mg de rituximab

Vial de 50 mL: Cada vial contiene 500 mg de rituximab

Forma Farmacéutica: Concentrado para solución para infusión

Indicaciones:

Coadyuvante en el tratamiento de pacientes con Inh de células b indoloro, en recaída o resistencia a la quimioterapia. Truxima en combinación con CHOP para tratamiento de pacientes con linfomas con células b grandes.

Tratamiento de primera línea en pacientes con linfoma No Hodgkin indolente de células b, en combinación con quimioterapia a base de CVP.

Truxima en asociación con MTX (metrotexate) en el tratamiento de la artritis reumatoidea activa. Terapia de mantenimiento con Inh folicular que hayan respondido al tratamiento de inducción.

Tratamiento en primera línea de la leucemia linfocítica crónica (LLC) en asociación con quimioterapia. Truxima en asociación con quimioterapia para tratamiento de leucemia linfocítica crónica (LLC) recidivante o refractaria.

Tratamiento de la vasculitis activa grave asociada a anca (anticuerpos anticitoplasma de los neutrófilos) en combinación con glucocorticoides

Contraindicaciones:

Contraindicaciones para su uso en el linfoma no-Hodgkin y la leucemia linfocítica crónica:

Hipersensibilidad al principio activo o a las proteínas murinas o a cualquiera de los otros excipientes

Infecciones graves y activas :

Pacientes en un estado gravemente inmunodeprimido.

Contraindicaciones para su uso en artritis reumatoide, Granulomatosis con poliangitis y poliangitis microscópica:

Hipersensibilidad al principio activo o a las proteínas murinas o a cualquiera de los otros excipientes

Infecciones graves y activas:

Pacientes en un estado gravemente inmunodeprimido.

Insuficiencia cardíaca severa (New York Heart Association Clase IV) o enfermedad cardíaca grave, no controlada

Precauciones y Advertencias:

Con el fin de mejorar la trazabilidad de los medicamentos biológicos, el nombre comercial y número de lote del producto administrado debe ser claramente registrado (o declarado) en el archivo del paciente.

Leucoencefalopatía multifocal progresiva

Todos los pacientes tratados con Truxima para la artritis reumatoide, Granulomatosis con poliangitis y poliangitis microscópica deben tener la tarjeta de alerta con cada infusión. La tarjeta de alerta contiene información de seguridad importante para los pacientes con respecto al potencial aumento del riesgo de infecciones, como la leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP).

Muy raros casos de LMP fatales se han reportado después del uso de rituximab. Los pacientes deben ser monitoreados a intervalos regulares para cualquier síntoma o signos neurológicos nuevos o peores que pueden ser indicativos de LMP. Si se sospecha de LMP, deberá interrumpirse además la

administración hasta que se haya descartado una LMP. El médico debe evaluar al paciente para determinar si los síntomas son indicativos de disfunción neurológica, y si es así, si estos síntomas son indicativos de LMP. La consulta con un neurólogo se debe considerar como clínicamente indicada.

Si existe alguna duda, se debe considerar la evaluación adicional, incluyendo resonancia magnética preferiblemente con contraste, análisis del líquido cefalorraquídeo (LCR) para el ADN del virus JC y repetir las evaluaciones neurológicas.

El médico debe estar especialmente alerta a los síntomas indicativos de LMP que el paciente no puede notar (por ejemplo, síntomas cognitivos, neurológicos o psiquiátricos). Los pacientes deben ser advertidos de reportar a su pareja o cuidadores acerca de su tratamiento, ya que pueden notar síntomas que el paciente no.

Si un paciente desarrolla LMP la dosificación de Truxima deberá suspenderse permanentemente.

Después de la reconstitución del sistema inmune en pacientes inmunocomprometidos con LMP, se ha observado la estabilización o la mejora de los resultados. Aún se desconoce si la detección precoz de la LMP y la suspensión de la terapia con Truxima pueden conducir a una estabilización similar o un mejor resultado.

Linfoma no-Hodgkin y leucemia linfocítica crónica

Reacciones relacionadas con la infusión

Truxima se asocia con reacciones relacionadas con la infusión, que pueden estar relacionadas con la liberación de citoquinas y / u otros mediadores químicos. El síndrome de liberación de citoquinas puede ser clínicamente indistinguible de las reacciones de hipersensibilidad aguda.

Este conjunto de reacciones que incluye el síndrome de liberación de citoquinas, síndrome de lisis tumoral y las reacciones anafilácticas y de hipersensibilidad se describen a continuación.

Infusión severa - Las reacciones relacionadas con desenlace fatal se han reportado durante la post comercialización para uso de la formulación intravenosa de rituximab, con un inicio que van dentro de 30 minutos a 2 horas después de comenzar la primera infusión intravenosa de rituximab. Se caracterizaron por acontecimientos pulmonares y en algunos casos incluían lisis tumoral rápida y las características del síndrome de lisis tumoral, además de fiebre, escalofríos, rigidez, hipotensión, urticaria, angioedema y otros síntomas.

El síndrome de liberación de citoquinas grave se caracteriza por disnea grave, a menudo acompañada de broncoespasmo e hipoxia, además de fiebre, escalofríos, rigidez, urticaria y angioedema. Este síndrome puede estar asociado con algunas de las características del síndrome de lisis tumoral tales como hiperuricemia, hiperpotasemia, hipocalcemia, hiperfosfatemia, insuficiencia renal aguda, lactato deshidrogenasa elevada (LDH) y puede estar asociada con insuficiencia respiratoria aguda y la muerte. La insuficiencia respiratoria aguda puede ir acompañada de eventos tales como la infiltración intersticial pulmonar o edema, visible en una radiografía - rayo. El síndrome se manifiesta frecuentemente dentro de una o dos horas de iniciada la primera infusión. Los pacientes con antecedentes de insuficiencia pulmonar o con infiltración tumoral pulmonar, pueden estar en mayor riesgo y deben ser tratados con una mayor precaución. Los pacientes que desarrollan un síndrome de liberación de citoquinas grave deben interrumpir la infusión inmediatamente y deben recibir el tratamiento sintomático agresivo. Dado que la mejoría inicial de los síntomas clínicos puede ser seguido por deterioro, estos pacientes deben ser estrechamente monitoreados hasta que el síndrome de lisis tumoral y la infiltración pulmonar se hayan resuelto o descartado. El tratamiento posterior de los pacientes después de la resolución completa de los signos y síntomas, raramente resulta en síndrome de liberación de citoquinas grave repetido.

Los pacientes con una alta carga tumoral o con un número alto ($\geq 25 \times 10^9 / L$) de células malignas circulantes, tales como pacientes con LLC, que pueden estar en mayor riesgo de síndrome de liberación de citoquinas especialmente grave, sólo deben ser tratados con extrema precaución. Estos pacientes deben ser monitoreados muy de cerca a lo largo de la primera infusión. Se debe considerar que el uso de una velocidad de infusión reducido para la primera infusión en estos pacientes o una fracción de la dosificación de más de dos días durante el primer ciclo y cualquier ciclo subsiguiente si el recuento de linfocitos es todavía $> 25 \times 10^9 / L$.

Las reacciones adversas relacionadas con la infusión de todo tipo se han observado en el 77 % de los pacientes tratados con rituximab (incluyendo síndrome de liberación de citoquinas acompañado de hipotensión y broncoespasmo en el 10 % de los pacientes). Estos síntomas son generalmente reversibles con la interrupción de la infusión de rituximab y administración de un antipirético, un antihistamínico, y, ocasionalmente, oxígeno, solución salina intravenosa o broncodilatadores, y glucocorticoides, si es necesario.

Las reacciones anafilácticas y de hipersensibilidad, se han reportado después de la administración intravenosa de proteínas a los pacientes. A diferencia del síndrome de liberación de citoquinas, las verdaderas reacciones de hipersensibilidad suelen producirse en cuestión de minutos después de iniciar la infusión. Medicamentos para el tratamiento de reacciones de hipersensibilidad, como la epinefrina (adrenalina), antihistamínicos y glucocorticoides, deben estar disponibles para su uso inmediato en caso de una reacción alérgica durante la administración de Truxima. Las manifestaciones clínicas de anafilaxia pueden parecerse a las manifestaciones clínicas del síndrome de liberación de citoquinas (descrito anteriormente). Las reacciones atribuibles a la hipersensibilidad se han reportado menos frecuentemente que las atribuidas a la liberación de citoquinas.

Las reacciones reportadas en algunos casos fueron infarto de miocardio, fibrilación auricular, edema pulmonar y trombocitopenia aguda reversible. Dado que se puede producir hipotensión durante la administración de Truxima, se debe considerar interrumpir los tratamientos antihipertensivos 12 horas antes de la infusión de Truxima.

Trastornos cardíacos

Se ha producido angina de pecho, arritmias cardíacas, tales como el aleteo auricular y la fibrilación, insuficiencia cardíaca y / o infarto de miocardio en los pacientes tratados con rituximab. Por lo tanto, los pacientes con antecedentes de enfermedad cardíaca y / o quimioterapia cardiotóxica deben ser estrechamente monitoreados.

Toxicidades hematológicas

A pesar de que Truxima no es mielosupresor en monoterapia, se debe tener precaución al considerar el tratamiento de pacientes con recuento de neutrófilos $< 1.5 \times 10^9 / L$ y / o recuento de plaquetas $< 75 \times 10^9 / L$, según la experiencia clínica en esta población es limitada. El rituximab se ha utilizado en 21 pacientes sometidos a trasplante autólogo de médula ósea y otros grupos de riesgo con una función de la médula ósea presumiblemente reducida sin inducir mielotoxicidad.

Deben llevarse a cabo conteos sanguíneos regulares completos, incluyendo neutrófilos y plaquetas, durante la terapia con Truxima.

Infecciones

Pueden ocurrir infecciones graves, incluso fatales, durante el tratamiento con Truxima. Truxima no debe ser administrado a pacientes con una infección activa, grave (por ejemplo, tuberculosis, sepsis e infecciones oportunistas).

Los médicos deben tener precaución cuando consideren el uso de Truxima en pacientes con antecedentes de infecciones recurrentes o crónicas o con condiciones subyacentes que puedan predisponer a infecciones graves.

Han sido reportados casos de reactivación de hepatitis B en los sujetos que recibieron rituximab incluyendo hepatitis fulminante con desenlace fatal. La mayoría de estos pacientes habían estado expuestos también a la quimioterapia citotóxica. La información limitada de un estudio en pacientes con LLC en recaída / refractaria sugiere que el tratamiento con rituximab también puede empeorar el resultado de las infecciones por hepatitis B primarias. Se debe realizar el cribado de virus de la hepatitis B (VHB) en todos los pacientes antes de iniciar el tratamiento con Truxima. Como mínimo esta debe incluir estado de HBsAg y estado de HBcAb. Estos pueden complementarse con otros marcadores apropiados según las directrices locales. Los pacientes con enfermedad activa de la hepatitis B no deben ser tratados con Truxima. Los pacientes con serología positiva de la hepatitis B (HBsAg o bien HBcAb) deben consultar a los expertos en enfermedades del hígado antes de comenzar el tratamiento y deben ser monitoreados y administrados siguiendo los estándares médicos locales para prevenir la reactivación de la hepatitis B.

Se han reportado casos muy raros de leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP) durante el uso post - comercialización de rituximab en LNH y LLC. La mayoría de los pacientes habían recibido rituximab en combinación con quimioterapia o como parte de un trasplante de células madre hematopoyéticas.

Inmunizaciones

La seguridad de la inmunización con vacunas de virus vivos, después de la terapia con Truxima no se ha estudiado para los pacientes con LNH y LLC y la vacunación con vacunas de virus vivos no es recomendable. Los pacientes tratados con Truxima no pueden recibir vacunas vivas. Sin embargo, con vacunas no vivas las tasas de respuesta pueden ser reducidas. En un estudio no aleatorizado, los pacientes con LNH de bajo grado en recaída que recibieron la monoterapia de rituximab cuando se compara con los controles no tratados sanos tenían una tasa de respuesta menor a la vacunación con antígeno de recuerdo del tétanos (16 % vs. 81 %) y neoantígeno de hemocianina de Lapa de ojo de cerradura (KLH) (4 % frente a 76 % cuando se evaluó por > 2 veces el título del anticuerpo). Para los pacientes con LLC son asumibles resultados similares teniendo en cuenta las similitudes entre ambas enfermedades pero no se han investigado en ensayos clínicos.

La media de los títulos de los anticuerpos pre - terapéuticos contra un panel de antígenos (*Streptococcus pneumoniae*, gripe A, las paperas, la rubéola, varicela) se mantuvieron durante al menos 6 meses después del tratamiento con rituximab.

Reacciones cutáneas

Se han reportado reacciones graves en la piel, tales como necrólisis epidérmica tóxica (síndrome de Lyell) y el Síndrome de Stevens - Johnson, algunas con desenlace fatal. En caso de un evento de este tipo, con una sospechosa relación con Truxima, el tratamiento debe interrumpirse de forma permanente.

Artritis reumatoide, Granulomatosis con poliangitis y poliangitis microscópica

Metotrexato (MTX) poblaciones sin tratamiento farmacológico previo con artritis reumatoide

El uso de Truxima no se recomienda en pacientes no tratados previamente con MTX ya que no ha sido establecida una relación riesgo - beneficio favorable.

Reacciones relacionadas con la infusión

Truxima se asocia con reacciones relacionadas con la infusión (RRI), que pueden estar relacionadas con la liberación de citoquinas y / u otros mediadores químicos. Siempre se debe administrar la premedicación con un fármaco antipirético / analgésico y un medicamento antihistamínico, antes de cada infusión de Truxima. También se debe administrar premedicación con glucocorticoides en la artritis reumatoide antes de cada infusión de Truxima con el fin de reducir la frecuencia y severidad de las RRI.

Se han reportado RRI graves con resultado de muerte en pacientes con artritis reumatoide en el ajuste postcomercialización. En la artritis reumatoide, la mayoría de los eventos relacionados con la infusión, observados en los ensayos clínicos fueron de intensidad leve a moderada. Los síntomas más comunes fueron reacciones alérgicas como cefalea, prurito, irritación de la garganta, enrojecimiento, erupción cutánea, urticaria, hipertensión y pirexia. En general, la proporción de pacientes que experimentaron cualquier reacción a la infusión fue mayor después de la primera infusión seguida de la segunda infusión de cualquier curso de tratamiento. La incidencia de RRI se redujo con cursos posteriores. Las reacciones reportadas fueron generalmente reversibles con una reducción de la tasa, o la interrupción, de la infusión de rituximab y la administración

de un antipirético, un antihistamínico y, de vez en cuando, si se requería, oxígeno, solución salina intravenosa o broncodilatadores, y glucocorticoides. Monitorear de cerca a los pacientes con enfermedades cardíacas preexistentes y los que experimentan reacciones adversas cardiopulmonares previas. Dependiendo de la severidad de la RRI y las intervenciones necesarias, suspender Truxima de manera temporal o permanente. En la mayoría de los casos, la infusión se puede reanudar a una reducción del 50 % en la tasa (por ejemplo, de 100 mg / h hasta 50 mg / h) cuando los síntomas hayan desaparecido por completo.

Los medicamentos para el tratamiento de las reacciones de hipersensibilidad, por ejemplo, la epinefrina (adrenalina), antihistamínicos y glucocorticoides, se deben tener disponibles para su uso inmediato en caso de una reacción alérgica durante la administración de Truxima.

No existen datos sobre la seguridad de Truxima en pacientes con insuficiencia cardíaca moderada (NYHA clase III) o enfermedad cardiovascular grave, no controlada. En los pacientes tratados con rituximab, se ha observado que la ocurrencia de condiciones cardíacas isquémicas preexistentes se convierten en sintomáticas, tales como angina de pecho, así como la fibrilación auricular y flúter. Por lo tanto, en pacientes con antecedentes de cardiopatía, y aquellos que experimentaron reacciones adversas cardiopulmonares previas, el riesgo de complicaciones cardiovasculares derivadas de las reacciones a la infusión se debe considerar antes del tratamiento con Truxima y los pacientes deben ser estrechamente monitoreados durante la administración. Dado que se puede producir hipotensión durante la infusión de rituximab, debe considerarse la posibilidad de retirar la medicación antihipertensiva 12 horas antes de la infusión de Truxima.

Las RRI para los pacientes con Granulomatosis con poliangitis y poliangitis microscópica fueron similares a los observados en los pacientes con artritis reumatoide en ensayos clínicos.

Trastornos cardíacos

La angina de pecho, arritmias cardíacas, tales como el aleteo auricular y la fibrilación, insuficiencia cardíaca y / o infarto de miocardio se han producido en los pacientes tratados con rituximab. Por lo tanto, los pacientes con antecedentes de enfermedad cardíaca deben ser estrechamente monitoreados

Basándose en el mecanismo de acción de Truxima y el conocimiento de que las células B desempeñan un papel importante en el mantenimiento de la respuesta inmune normal, los pacientes tienen un mayor riesgo de infección después de la terapia con Truxima. Pueden ocurrir infecciones graves, incluso fatales, durante el tratamiento con Truxima. Truxima no debe ser administrado en pacientes con una infección activa, grave (por ejemplo, tuberculosis, sepsis e infecciones oportunistas) o pacientes severamente inmunocomprometidos (por ejemplo, donde los niveles de CD4 o CD8 son muy bajos). Los médicos deben tener precaución cuando consideren el uso de Truxima en pacientes con antecedentes de infecciones recurrentes o crónicas o con enfermedades subyacentes que puedan predisponer a infecciones graves, por ejemplo, hipogammaglobulinemia. Se recomienda determinar los niveles de inmunoglobulinas antes de iniciar el tratamiento con Truxima.

Los pacientes que reportan signos y síntomas de infección después del tratamiento con Truxima deben ser evaluados con prontitud y tratarse adecuadamente. Antes de administrar los ciclos siguientes del tratamiento con Truxima, los pacientes deben ser reevaluados para cualquier riesgo potencial de infecciones.

Se han reportado casos muy raros de leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP) fatal después del uso de rituximab para el tratamiento de la artritis reumatoide y enfermedades autoinmunes incluyendo lupus eritematoso sistémico (LES) y vasculitis.

Infecciones por hepatitis B

Se han reportado casos de reactivación de hepatitis B, incluyendo los que tienen un desenlace fatal, en la artritis reumatoide, Granulomatosis con poliangitis y los pacientes poliangitis microscópicas que reciben rituximab.

Se debe realizar el cribado del virus de la hepatitis B (VHB) en todos los pacientes antes de iniciar el tratamiento con Truxima. Como mínimo este debe incluir estado de HBsAg y estado de HBcAb. Estos pueden complementarse con otros marcadores apropiados según las directrices locales. Los pacientes con enfermedad activa de la hepatitis B no deben ser tratados con Truxima. Los pacientes con serología positiva de la hepatitis B (HBsAg o bien HBcAb) deben consultar a los expertos en enfermedades del hígado antes de comenzar el tratamiento y deben ser monitoreados y administrados siguiendo los estándares médicos locales para prevenir la reactivación de hepatitis B.

Neutropenia tardía

Medir los neutrófilos en la sangre antes de cada curso de Truxima, y regularmente hasta 6 meses después de la interrupción del tratamiento, y en los signos o síntomas de infección.

Reacciones cutáneas

Se han reportado reacciones graves en la piel, tales como necrólisis epidérmica tóxica (síndrome de Lyell) y el Síndrome de Stevens - Johnson, algunas con desenlace fatal. En caso de un evento de este tipo con presunta relación con Truxima, el tratamiento debe interrumpirse de forma permanente.

Inmunización

Los médicos deben revisar el estado de vacunación del paciente y seguir las pautas de vacunación vigente antes de proceder a la terapia con Truxima. La vacunación debe completarse al menos 4 semanas antes de la primera administración de Truxima.

No se ha estudiado la seguridad de la inmunización con vacunas de virus vivos después de la terapia con Truxima. Por lo tanto, no se recomienda la vacunación con vacunas de virus vivos mientras se trata con Truxima o mientras hay depleción de células B periféricas.

Los pacientes tratados con Truxima no pueden recibir vacunas vivas. Sin embargo, las tasas de respuesta a vacunas no vivas pueden ser reducidas. En un ensayo aleatorio, los pacientes con artritis reumatoide tratados con rituximab y metotrexato tenían tasas de respuesta comparables a antígeno de recuerdo del tétanos (39 % vs. 42 %), la reducción de las tasas a la vacuna de polisacárido neumocócico (43 % vs. 82 % a por lo menos 2 serotipos de neumococo de anticuerpos), y neoantígeno KLH (47 % vs. 93 %), cuando se administra después de 6 meses rituximab en comparación con los pacientes sólo recibieron metotrexato. En caso de que se requieran vacunas no vivas mientras estaban recibiendo terapia con Truxima, estas deben ser completadas al menos 4 semanas antes de comenzar el próximo curso de Truxima.

En general, la experiencia de rituximab al repetir el tratamiento más de un año en la artritis reumatoide, la proporción de pacientes con detección de anticuerpos contra *S. pneumoniae*, gripe, paperas, rubéola, varicela y toxoide tetánico fueron generalmente similares a las proporciones al inicio del estudio.

Uso concomitante / secuencial de otros FARMACOS en la artritis reumatoide

No se recomienda el uso concomitante de Truxima y terapias antirreumáticas distintas a las incluidas en la indicación y posología de artritis reumatoide.

Existen datos limitados de ensayos clínicos para evaluar plenamente la seguridad del uso secuencial de otros FAMES (incluidos los inhibidores de FNT y otros productos biológicos) después de Truxima. Los datos disponibles indican que la tasa de infección clínicamente relevante es sin cambios cuando se utilizan este tipo de terapias en pacientes previamente tratados con rituximab. Sin embargo, los pacientes deben ser estrechamente monitoreados para detectar signos de infección si se utilizan agentes biológicos y / o un FARME después de la terapia con Truxima.

Malignidad

Los fármacos inmunomoduladores pueden aumentar el riesgo de malignidad. Con base en la experiencia limitada con rituximab en pacientes con artritis reumatoide los datos actuales no parecen sugerir cualquier aumento en el riesgo de malignidad. Sin embargo, el posible riesgo para el desarrollo de los tumores sólidos no se puede excluir en este momento.

Reacciones Adversas:

Experiencia de linfoma no-Hodgkin y leucemia linfocítica crónica

Resumen del perfil de seguridad

El perfil de seguridad global de rituximab en el linfoma no-Hodgkin y de LLC se basa en los datos de los pacientes de los ensayos clínicos y de correos vigilancia de la comercialización. Estos pacientes fueron tratados con monoterapia de rituximab (como tratamiento de inducción o el tratamiento de mantenimiento después del tratamiento de inducción) o en combinación con quimioterapia.

Las reacciones adversas observadas con mayor frecuencia los medicamentos (RAM) en los pacientes tratados con rituximab eran RRI que se produjeron en la mayoría de los pacientes durante la primera infusión. La incidencia de síntomas relacionados con la infusión disminuyó sustancialmente con las posteriores infusiones y es menor del 1 % después de ocho dosis de rituximab.

Los eventos infecciosos (predominantemente bacterianos y virales) ocurrieron en aproximadamente el 30 - 55 % de los pacientes durante los ensayos clínicos en pacientes con linfoma no-Hodgkin y en el 30 - 50 % de los pacientes durante los ensayos clínicos en pacientes con LLC

Las graves reacciones adversas reportadas u observadas más frecuentes fueron:

- RRI (incluyendo síndrome de liberación de citoquinas, síndrome de lisis tumoral)
- Infecciones
- Eventos cardiovasculares

Otras reacciones adversas graves reportadas incluyen reactivación de hepatitis B y LMP

Lista tabulada de reacciones adversas

Las frecuencias de las reacciones adversas reportadas con rituximab solo o en combinación con quimioterapia se resumen en la Tabla 1. En cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad. Las frecuencias se definen como muy frecuentes ($\geq 1 / 10$), frecuentes ($\geq 1 / 100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1 / 1.000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1 / 10.000$ a $< 1 / 1000$), muy raras ($< 1 / 10.000$) y frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Las RAM identificadas solamente durante la vigilancia post comercialización, y para los cuales no se pudo estimar una frecuencia, se enumeran bajo "no conocido".

Tabla 1 RAM reportadas en los ensayos clínicos o durante la vigilancia post comercialización en los pacientes con linfoma no-Hodgkin y la enfermedad LLC tratada con rituximab en monoterapia / como mantenimiento o en combinación con quimioterapia

Clase de órgano sistema	Muy común	Común	Poco común	Raro	Muy raro	No conocido
Infecciones e infestaciones	infecciones bacterianas, infecciones virales, + bronquitis	septicemia, + neumonía, + infección febril, + infección de herpes, + tracto respiratorio infección, infecciones por hongos, infecciones de etiología desconocida, + bronquitis aguda, + sinusitis, hepatitis B ¹		Infección viral grave ² Pneumocystis jirovecii	LMP	
Trastornos del sistema sanguíneo y linfática	neutropenia, leucopenia, + neutropenia febril, + trombocitopenia	anemia, + pancitopenia, + granulocitopenia	trastornos de la coagulación, anemia aplásica, anemia hemolítica, linfadenopatía		aumento transitorio de niveles IgM en suero ³	Neutropenia tardía ³
Trastornos del sistema inmune	reacciones relacionadas con la infusión ⁴ , angioedema	hipersensibilidad		anafilaxia	síndrome de lisis tumoral, síndrome de liberación de citoquinas ⁴ , enfermedad del suero	trombocitopenia reversible aguda relacionada con la infusión ⁴
Trastornos del metabolismo y de la nutrición		hiperglucemia, disminución de peso, edema periférico, edema facial, aumento de LDH, hipocalcemia				
Desórdenes psiquiátricos			depresión, nerviosismo,			
Trastornos del sistema nervioso		parestesia, hipoestesia, agitación, insomnio, vasodilatación,	disgeusia		neuropatía periférica, parálisis del nervio facial ⁵	neuropatía craneal, pérdida de otros sentidos

Clase de órgano sistema	Muy común	Común	Poco común	Raro	Muy raro	No conocido
		mareos, ansiedad				
Trastornos oculares		trastorno de lagrimeo, conjuntivitis			pérdida severa de la visión ⁵	
Trastornos del oído y del laberinto		tinnitus, dolor de oído				pérdida auditiva ⁵
trastornos cardíacos		+ infarto al miocardio ^{4 y 6} , arritmia, + fibrilación auricular, taquicardia, + trastorno cardíaco	+ insuficiencia ventricular izquierda, + taquicardia supra ventricular, + taquicardia ventricular, + angina, + infarto isquemia, bradicardia	trastornos cardíacos graves ^{4 y 6}	Falla cardíaca ^{4 y 6}	
trastornos vasculares		hipertensión, hipotensión ortostática, hipotensión			vasculitis (predominantemente cutánea), vasculitis leucocitoclástica	
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		broncoespasmo ⁴ , enfermedad respiratoria, dolor torácico, disnea, aumento de la tos, rinitis	asma, bronquiolitis obliterante, trastorno pulmonar, hipoxia	enfermedad pulmonar intersticial ⁷	falla respiratoria ⁴	infiltración pulmonar
Desórdenes gastrointestinales	náusea	vómitos, diarrea, dolor abdominal, disfagia, estomatitis, estreñimiento, dispepsia, anorexia, irritación de la garganta	agrandamiento del abdomen		perforación gastrointestinal ⁷	

Clase de órgano sistema	Muy común	Común	Poco común	Raro	Muy raro	No conocido
Piel y tejido subcutáneo	prurito, rash, + alopecia	urticaria, sudoración, sudoración nocturna, +trastornos de la piel			reacciones cutáneas ampulosas severas, síndrome de Stevens - Johnson necrólisis epidérmica tóxica (Síndrome de Lyell) ⁷	
Trastornos musculoesqueléticos, del tejido conjuntivo y óseos		hipertonía, mialgia, artralgia, espalda. dolor, dolor de cuello, dolor				
Trastornos renales y urinarios					falla renal ⁴	
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	fiebre, escalofríos, astenia, dolor de cabeza	dolor tumoral, enrojecimiento, malestar, síndrome de resfriado, + fatiga, + escalofríos, + falla multiorgánica	dolor en el lugar de infusión			
investigaciones	disminución de los niveles de IgG					
Para cada término, el cálculo de la frecuencia se basa en las reacciones de todos los grados (de leve a grave), a excepción de los términos marcados con "+" en el que el cálculo de la frecuencia se basa únicamente en las reacciones graves (≥ grado 3 de NCI criterios comunes de toxicidad). Sólo la frecuencia más alta observada en los ensayos se reportó ¹ incluye reactivación y las infecciones primarias; Frecuencia función del regimen R - FC en la LLC en recaída / refractaria ² ver también la sección infección más abajo ³ ver también la sección reacciones adversas hematológicas por debajo ⁴ ver también la sección reacciones relacionadas con la infusión abajo. casos fatales reportados raramente ⁵ signos y síntomas de la neuropatía craneal. Ocurrido en varias ocasiones hasta varios meses después de la finalización de la terapia con rituximab ⁶ observado principalmente en pacientes con enfermedad cardíaca preexistente y / o quimioterapia cardiotóxicos y se asociaron con la mayoría reacción relacionada con la infusiones ⁷ incluye casos fatales						

Los siguientes términos han sido reportados como eventos adversos durante los ensayos clínicos, sin embargo, fueron reportadas con una incidencia similar o inferior en los brazos de rituximab en comparación con los brazos control: toxicidad hematológica, infección neutropénica, infección del tracto urinario, trastornos sensoriales, pirexia.

Los signos y síntomas sugestivos de una reacción relacionada con la infusión se reportaron en más del 50 % de los pacientes en los ensayos clínicos, y fueron observados predominantemente durante la primera infusión, normalmente en la primera de una a dos horas. Estos síntomas incluyeron principalmente fiebre, escalofríos y rigidez. Otros síntomas incluyen enrojecimiento, angioedema, broncoespasmo, vómitos, náuseas, urticaria / sarpullido, fatiga, dolor de cabeza, irritación de garganta, rinitis, prurito, dolor, taquicardia, hipertensión, hipotensión, disnea, dispepsia, astenia y características del síndrome de lisis tumoral. Las reacciones graves relacionadas con la infusión (Tales como broncoespasmo, hipotensión) producido en hasta el 12 % de los casos. Las reacciones reportadas en algunos casos fueron infarto de miocardio, fibrilación auricular, edema pulmonar y trombocitopenia aguda reversible. La exacerbación de enfermedades cardíacas preexistentes tales como angina de pecho o insuficiencia cardíaca congestiva o trastornos cardíacos graves (insuficiencia cardíaca, infarto de miocardio, fibrilación auricular), edema pulmonar, insuficiencia multiorgánica, síndrome de lisis tumoral, síndrome de liberación de citoquinas, la insuficiencia renal y la insuficiencia respiratoria fueron reportados en las frecuencias más bajas o desconocidas. La incidencia de los síntomas relacionados con la infusión disminuyó sustancialmente con las infusiones posteriores y es < 1 % de los pacientes en el octavo ciclo de rituximab - Con el tratamiento.

Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

Infecciones

Rituximab induce la depleción de células B en el 70 - 80 % de los pacientes, pero se asoció con una disminución de las inmunoglobulinas séricas solamente en una minoría de pacientes.

Las infecciones por candida localizadas así como herpes zoster fueron reportadas con una incidencia mayor en el brazo de rituximab de estudios aleatorios. Se reportaron infecciones graves en aproximadamente el 4 % de los pacientes tratados con monoterapia de rituximab. No se observaron frecuencias más altas de infecciones en general, incluyendo grado 3 o 4 infecciones, durante el tratamiento con rituximab de hasta 2 años en comparación con la observación. No hubo toxicidad acumulada en términos de infecciones reportadas sobre un período de tratamiento de 2 años. Además, han sido reportadas otras infecciones virales graves, ya sean nuevos, reactivaciones o exacerbaciones, algunas de las cuales fueron fatales, con rituximab tratamiento. La mayoría de los pacientes había recibido rituximab en combinación con quimioterapia o como parte de un trasplante de células madre hematopoyéticas. Ejemplos de estas infecciones virales graves son las infecciones causadas por los virus del herpes.

(citomegalovirus, virus Varicela Zoster y Herpes Simplex Virus), el virus JC (leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP)) y el virus de la hepatitis C. Los casos de LMP fatales que ocurrieron después de progresión de la enfermedad y el nuevo tratamiento también se han reportado en los ensayos clínicos. Se han reportado casos de reactivación de hepatitis B, la mayoría de las cuales fueron en pacientes que reciben rituximab en combinación con quimioterapia citotóxica. En los pacientes con LLC en recaída / refractaria, la incidencia de grado 3 / 4 infección de la hepatitis B (reactivación y la infección primaria) fue del 2 % en R - FC vs 0 % FC. La progresión de sarcoma de Kaposi se ha observado en pacientes expuestos a rituximab con sarcoma de Kaposi preexistente. Estos casos ocurrieron en indicaciones no aprobadas y la mayoría de los pacientes eran VIH positivos.

Reacciones adversas hematológicas

En los ensayos clínicos con rituximab monoterapia administrado durante 4 semanas, las anomalías hematológicas que aparecieron en una minoría de los pacientes y fueron generalmente leves y reversibles. Se reportó neutropenia (grados 3 / 4) en el 4.2 %, la anemia en un 1.1 % y trombocitopenia en el 1.7 % de los pacientes. Durante el tratamiento de mantenimiento de rituximab por un máximo de 2 años, leucopenia (5 % vs. 2 %, grado 3 / 4) y neutropenia (10 % frente al 4 %, grado 3 / 4) fueron reportadas con una incidencia más alta en comparación con la observación. La incidencia de trombocitopenia fue baja (< 1 %, grado 3 / 4) y no fue diferente entre los grupos de tratamiento. Durante el curso del tratamiento en los estudios con rituximab en combinación con la quimioterapia, leucopenia grado 3 / 4 (R - CHOP 88 % vs. CHOP 79 %, R - FC 23 % vs. FC 12 %), neutropenia (R - CVP 24 % vs. CVP 14 %; R - CHOP 97 % vs. CHOP 88 %, R - FC 30 % vs FC 19 % en LLC no tratada previamente), pancitopenia (R - FC 3 % vs FC 1 % en la LLC no tratada previamente) se divulga generalmente con frecuencias más altas en comparación con la quimioterapia sola. Sin embargo, la mayor incidencia de neutropenia en pacientes tratados con rituximab y la quimioterapia no se asoció con una mayor incidencia de infecciones e infestaciones en comparación con los pacientes tratados con quimioterapia sola. Los estudios realizados en la LLC no tratada previamente y en recaída / refractaria han establecido que en hasta el 25 % de los pacientes tratados con R - FC neutropenia fue prolongada (definida como recuento de neutrófilos que queda por debajo de 1×10^9 / L entre los días 24 y 42 después de la última dosis) o se ha producido con una aparición tardía (definida como recuento de neutrófilos por debajo de 1×10^9 / L, a más tardar 42 días después de la última dosis en pacientes sin anterior neutropenia prolongada o que se recuperó antes del día 42) después del tratamiento con rituximab además de FC. No hubo diferencias reportadas por la incidencia de anemia. Fueron reportados algunos casos de neutropenia tardía ocurridas

tras más de cuatro semanas después de la última infusión de rituximab. En el estudio LLC de primera línea, los pacientes en etapa C Binet experimentaron más eventos adversos en el R - FC brazo en comparación con el brazo FC (R - FC 83 % vs FC 71 %). En un estudio de LLC refractaria / en recaída, la trombocitopenia de grado $\frac{3}{4}$ se reportó en el 11 % de los pacientes en el R - grupo FC en comparación con el 9 % de los pacientes en el grupo de FC.

En los estudios de rituximab en pacientes con macroglobulinemia de Waldenstrom, se han observado aumentos transitorios en los niveles séricos de IgM tras el inicio del tratamiento, que puede estar asociado con hiperviscosidad y síntomas relacionados. El aumento transitorio de IgM generalmente descendió hasta al menos el nivel basal dentro de 4 meses.

Reacciones adversas cardiovasculares

Las reacciones cardiovasculares durante los ensayos clínicos de monoterapia con rituximab se reportaron en el 18.8 % de los pacientes con los eventos más frecuentes siendo hipotensión e hipertensión. Se reportaron casos de arritmias grado 3 o 4 (incluyendo taquicardia ventricular y supraventricular) y de angina de pecho durante la infusión. Durante el tratamiento de mantenimiento, la incidencia de trastornos cardíacos grado 3 / 4 fue comparable entre los pacientes tratados con rituximab y la observación. Los eventos cardíacos fueron reportados como graves acontecimientos adversos (incluyendo fibrilación auricular, infarto de miocardio, insuficiencia ventricular izquierda, isquemia miocárdica) en el 3 % de los pacientes tratados con rituximab en comparación con < 1 % en la observación. En los estudios de evaluación de rituximab en combinación con la quimioterapia, la incidencia de grado 3 y 4 arritmias cardíacas, arritmias supraventriculares predominantemente como taquicardia y fibrilación / aleteo auricular, fue mayor en el grupo R - CHOP (14 pacientes, 6.9 %) en comparación con el grupo de CHOP (3 pacientes, 1.5 %). Todas estas arritmias se dieron en el contexto de una infusión de rituximab o se asociaron con factores predisponentes tales como fiebre, infección, infarto de miocardio agudo o respiratoria preexistente y las enfermedades cardiovasculares. No se observó diferencia entre los grupos R - CHOP y CHOP en la incidencia de otros eventos cardíacos grado 3 y 4, como insuficiencia cardíaca, enfermedad miocárdica y manifestaciones de la enfermedad de la arteria coronaria. En la LLC, la incidencia global de grado 3 o 4 trastornos cardíacos fue baja tanto en el estudio de primera línea (4 % R - FC, 3 % FC) y en el estudio en recaída / refractario (4 % R - FC, 4 % FC).

Sistema respiratorio

Se han reportado los casos de enfermedad pulmonar intersticial, algunos con desenlace fatal.

Trastornos neurológicos

Durante el período de tratamiento (fase de tratamiento de inducción que consta de R - CHOP por un máximo de ocho ciclos), cuatro pacientes (2 %) tratados con R - CHOP, todos con factores de riesgo cardiovascular, sufrieron accidentes cerebrovasculares tromboembólicos durante el primer ciclo de tratamiento. No hubo diferencias entre los grupos de tratamiento en la incidencia de otros eventos tromboembólicos. En contraste, tres pacientes (1.5 %) tuvieron acontecimientos cerebrovasculares en el grupo de CHOP, todos ellos ocurridos durante el período de seguimiento. En la LLC, la incidencia global de 4 trastornos del sistema nervioso de grado 3 o fue baja tanto en el estudio de primera línea (4 % R - FC, 4 % FC) y en el estudio en recaída / refractario (3 % R - FC, 3 % FC).

Se han reportado casos de síndrome de encefalopatía posterior reversible (SEPR) / síndrome de leucoencefalopatía posterior reversible (SLPR). Los signos y síntomas incluyen trastornos de la visión, dolor de cabeza, convulsiones y alteración del estado mental, con o sin hipertensión asociada. Un diagnóstico de SEPR / SLPR exige la confirmación por imágenes del cerebro. Los casos reportados habían reconocido los factores de riesgo para SEPR / SLPR, incluyendo la enfermedad subyacente de los pacientes, la hipertensión, la terapia inmunosupresora y / o quimioterapia.

Desórdenes gastrointestinales

La perforación gastrointestinal en algunos casos con resultado de muerte se ha observado en los pacientes que recibieron rituximab para el tratamiento del linfoma no-Hodgkin. En la mayoría de estos casos, rituximab se administró con quimioterapia.

Niveles de IgG

En el ensayo clínico para evaluar rituximab tratamiento de mantenimiento en el linfoma folicular refractaria / en recaída, la mediana de los niveles de IgG estaba por debajo del límite inferior normal (LIN) ($< 7 \text{ g / L}$) después del tratamiento de inducción, tanto en la observación y la rituximab grupos. En el grupo de observación, el nivel de IgG mediana aumentó posteriormente por encima del LIN, pero se mantuvo constante en el grupo de rituximab. La proporción de pacientes con niveles de IgG por debajo del LIN fue aproximadamente del 60 % en el grupo de rituximab a lo largo del período de

tratamiento de 2 años, mientras que disminuyó en el grupo de observación (36 % después de 2 años).

Se han observado un pequeño número de casos espontáneos y de literatura de hipogammaglobulinemia en pacientes pediátricos tratados con rituximab, En algunos casos graves y que requieren terapia de sustitución de inmunoglobulina a largo plazo. Las consecuencias de depleción de células B a largo plazo en pacientes pediátricos son desconocidas.

Piel y tejido subcutáneo

Se ha reportado muy raramente la necrólisis epidérmica tóxica (síndrome de Lyell) y el Síndrome de Stevens - Johnson, algunas con desenlace fatal.

Subpoblaciones de pacientes - rituximab monoterapia

Pacientes de edad avanzada (≥ 65 años):

La incidencia de RAM de todos los grados y RAM de grado 3 / 4 fue similar en pacientes de edad avanzada en comparación con los pacientes más jóvenes (< 65 años).

Enfermedad voluminosa

Hubo una mayor incidencia de reacciones adversas de grado 3 / 4 en pacientes con enfermedad masiva que en pacientes sin enfermedad voluminosa (25.6 % vs. 15.4 %). La incidencia de reacciones adversas de cualquier grado fue similar en ambos grupos.

Retratamiento

El porcentaje de pacientes que reportaron sobre las RAM de volver a administrar más ciclos de rituximab fue similar al porcentaje de pacientes que reportaron RAM inicial (de cualquier grado y RAM de grado 3 / 4).

Subpoblaciones de pacientes - terapia de combinación con rituximab

Pacientes de edad avanzada (≥ 65 años):

La incidencia de eventos adversos linfáticos y sanguíneos de grado 3 / 4 los fue mayor en los pacientes de edad avanzada en comparación con los pacientes más jóvenes (< 65 años), no tratados previamente con LLC o reincidente / refractaria.

Experiencia de la artritis reumatoide

Resumen del perfil de seguridad

El perfil de seguridad global rituximab en la artritis reumatoide se basa en datos de pacientes de ensayos clínicos y de los estudios post - comercialización.

El perfil de seguridad de rituximab en pacientes con artritis reumatoide moderada a grave (AR) está resumido en las siguientes secciones. En los ensayos clínicos más de 3100 pacientes recibieron al menos un ciclo de tratamiento, seguidos por períodos que van desde 6 meses hasta los 5 años; aproximadamente 2400 pacientes recibieron dos o más ciclos de tratamiento con más de 1000 haber recibido 5 o más cursos. La información de seguridad recogida durante la comercialización se refleja el perfil de reacciones adversas esperada como se ve en los ensayos clínicos de rituximab.

Los pacientes recibieron 2 x 1000 mg de rituximab separados por un intervalo de dos semanas; además de metotrexato (10 - 25 mg / semana). Las infusiones de rituximab se administraron después de una infusión intravenosa de 100 mg de metilprednisolona; los pacientes también recibieron tratamiento con prednisona oral durante 15 días.

Lista tabulada de reacciones adversas

Las reacciones adversas se enumeran en la Tabla 2. Las frecuencias se definen como muy frecuentes ($\geq 1 / 10$), frecuentes ($\geq 1 / 100$ a $< 1 / 10$), poco frecuentes ($\geq 1 / 1.000$ a $< 1 / 100$) y muy raras ($< 1 / 10.000$). Dentro de cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad.

Las reacciones adversas más frecuentes consideradas debido a la recepción de rituximab fueron RRI. La incidencia global de RRI en los ensayos clínicos fue del 23 % en la primera infusión y la disminución en las infusiones posteriores. RRI graves fueron poco frecuentes (0.5 % de los pacientes) observándose predominantemente durante el curso inicial. Además de las reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos de AR de rituximab, se ha reportado leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP) y reacción tipo enfermedad del suero durante la experiencia post - comercialización.

Tabla 2. Resumen de las reacciones adversas a medicamentos reportadas en los ensayos clínicos o durante la vigilancia posterior a la

comercialización se producen en pacientes con artritis reumatoide que recibieron rituximab

Clase de órgano sistema	Muy común	Común	Poco común	Raro	Muy raro
infecciones e infestaciones	infección del tracto respiratorio superior, infecciones del tracto urinario	bronquitis, sinusitis, la gastroenteritis, tinea pedis			LMP, reactivación de la hepatitis B
Sangre y del sistema linfático		Neutropenia ¹		neutropenia final ²	reacción tipo enfermedad del suero
Trastornos cardíacos				angina de pecho, fibrilación auricular, insuficiencia cardíaca, infarto de miocardio	aleteo auricular
Trastornos del sistema inmune	³ reacciones relacionadas con la infusión (hipertensión, náuseas, erupción cutánea, fiebre, prurito, urticaria, irritación de la garganta, sofocos, hipotensión, rinitis, escalofríos, taquicardia, fatiga, dolor orofaríngeo, edema periférico, eritema)		³ reacciones relacionadas con la infusión (edema generalizado, broncoespasmo, sibilancias, edema laríngeo, edema angioneurótico, prurito generalizado, anafilaxis, reacción anafilactoide)		
Trastornos generales y alteraciones en el sitio de administración					
Trastornos del metabolismo y nutricionales		hipercolesterolemia			
Trastornos del sistema nervioso	dolor de cabeza	parestesia, cefalea, mareos, ciática			
Piel y del tejido subcutáneo		alopecia			Necrosis epidérmica tóxica (síndrome de Lyell), síndrome de Stevens - Johnson ⁵
Desórdenes psiquiátricos		depresión, ansiedad			
Desórdenes gastrointestinales		dispepsia, diarrea, reflujo gastroesofágico, úlceras en la boca, dolor abdominal superior			
Trastornos musculoesqueléticos		artralgia / dolor musculoesquelético, la osteoartritis, bursitis			

Clase de órgano sistema	Muy común	Común	Poco común	Raro	Muy raro
investigaciones	disminución de niveles de IgM ⁴	disminución de niveles de IgG ⁴			

¹ Categoría de frecuencia derivada de los valores de laboratorio recoge como parte de la vigilancia de laboratorio de rutina en ensayos clínicos

² Categoría de frecuencia derivada datos pos comercialización.

³ Reacciones que se producen durante o dentro de las 24 horas de la infusión. Ver también de infusión - Las reacciones relacionadas a continuación. RRI pueden ocurrir como resultado de la hipersensibilidad y / o al mecanismo de acción.

⁴ Incluye observaciones recogidas como parte de la vigilancia de laboratorio de rutina.

⁵ Incluye casos fatales

Cursos múltiples

Los cursos múltiples de tratamiento están asociados con un perfil de RAM similar a las observadas después de la primera exposición. La tasa de todas las reacciones adversas tras la primera exposición a rituximab fue mayor durante los primeros 6 meses y disminuyó a partir de entonces. Esto se debe principalmente a por RRI (más frecuentes durante el primer ciclo de tratamiento), exacerbación de la AR y las infecciones todos los cuales fueron más frecuentes en los primeros 6 meses de tratamiento.

Las reacciones relacionadas con la infusión

Las reacciones adversas más frecuentes después de la recepción de rituximab en los estudios clínicos fueron RRI (ver tabla 2). Entre los 3189 pacientes tratados con rituximab, 1135 (36 %) experimentaron al menos un RRI con 733 / 3189 (23 %) de los pacientes que experimentan una RRI tras la primera infusión de la primera exposición al rituximab. La incidencia de RRI se redujo con infusiones posteriores. En los ensayos clínicos menos de un 1 % (17 / 3189) de los pacientes experimentaron una RRI grave. No hubo CCT RRI de grado 4 y ninguna muerte debido a RRI en los ensayos clínicos. La proporción de eventos de CCT grado 3, y de IRR que conducen a la retirada disminuyó en curso y eran raras del curso de 3 en adelante. La premedicación con glucocorticoides por vía intravenosa redujo significativamente la incidencia y la gravedad de RRI. Han sido reportados RRI graves con resultado de muerte en la configuración post comercialización.

En un ensayo diseñado para evaluar la seguridad de una infusión más rápida rituximab en pacientes con artritis reumatoide, pacientes con artritis reumatoide activa moderada a severa que no experimentan una RRI grave durante o dentro de las 24 horas de su primera infusión estudiada fueron autorizados a recibir una infusión intravenosa de 2 horas de rituximab. Los pacientes con antecedentes de una reacción grave a la infusión a una terapia biológica para la AR fueron excluidos de entrada. La incidencia, tipo y

gravedad de la RRI fueron consistentes con lo observado históricamente. No se observaron RRI graves.

Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

Infecciones

La tasa global de infección fue de aproximadamente 94 por cada 100 pacientes - año en los pacientes tratados con rituximab. Las infecciones fueron predominantemente leves a moderadas y consistieron sobre todo en infecciones del tracto respiratorio superior e infecciones del tracto urinario. La incidencia de infecciones graves o que requieren antibióticos por vía intravenosa, fue de aproximadamente 4 por 100 pacientes - año. La tasa de infecciones graves no mostró ningún aumento significativo después de múltiples ciclos de rituximab. Las infecciones del tracto respiratorio inferior (como la neumonía) han sido reportadas durante los ensayos clínicos, con una incidencia similar en los brazos de rituximab en comparación con los brazos control.

Los casos de leucoencefalopatía multifocal progresiva con resultado de muerte se han reportado siguiendo el uso de rituximab para el tratamiento de enfermedades autoinmunes. Esto incluye la artritis reumatoide, enfermedades autoinmunes no especificadas, incluyendo lupus eritematoso sistémico (LES) y vasculitis.

En pacientes con linfoma no-Hodgkin que recibieron rituximab en combinación con quimioterapia citotóxica, se han reportado casos de reactivación de hepatitis B (ver linfoma no-Hodgkin). La reactivación de la infección por hepatitis B también se ha reportado muy raramente en pacientes con artritis reumatoide que reciben rituximab.

Reacciones adversas cardiovasculares

Las reacciones cardíacas graves se registraron a una tasa de 1.3 por cada 100 pacientes - año en los pacientes tratados con rituximab en comparación con 1.3 por 100 pacientes - año en los pacientes tratados con placebo. Las proporciones de pacientes que experimentan reacciones cardíacas (todas o graves) no aumentaron durante varios cursos.

Trastornos neurológicos

Se han reportado casos de síndrome de encefalopatía posterior reversible (SEPR) / síndrome de leucoencefalopatía posterior reversible (SLPR). Los signos y síntomas incluyen trastornos de la visión, dolor de cabeza, convulsiones y alteración del estado mental, con o sin hipertensión asociada. Un diagnóstico de SEPR / SLPR exige la confirmación por imágenes del cerebro. Los casos reportados han reconocido los factores de

riesgo para SEPR / SLPR, incluyendo la enfermedad subyacente de los pacientes, la hipertensión, la terapia inmunosupresora y / o la quimioterapia.

Neutropenia

No se observaron eventos de neutropenia con rituximab el tratamiento, la mayoría de los cuales fueron transitorios y leves o moderados en gravedad. La neutropenia puede ocurrir varios meses después de la administración de rituximab.

En períodos controlados con placebo de los ensayos clínicos, 0.94 % (13 / 1382) de rituximab pacientes tratados y 0.27 % (2 / 731) de los pacientes tratados con placebo desarrollaron neutropenia grave.

Los acontecimientos neutropénicos, incluyendo la aparición tardía grave y la neutropenia persistente, rara vez se han reportado en el post ajuste de comercialización, algunos de los cuales estaban asociados con infecciones fatales.

Piel y del tejido subcutáneo

Necrólisis epidérmica tóxica (síndrome de Lyell) y el Síndrome de Stevens - Johnson, algunas con desenlace fatal, se han reportado muy raramente.

Anormalidades de laboratorio

Hipogammaglobulinemia (IgG o IgM por debajo del límite inferior normal) se ha observado en pacientes con AR tratados con rituximab. No hubo aumento en la tasa de infecciones generales o infecciones graves después del desarrollo de baja IgG o IgM.

Un pequeño número de casos espontáneos y la literatura de hipogammaglobulinemia se han observado en pacientes pediátricos tratados con rituximab, En algunos casos graves y que requieren terapia de sustitución de inmunoglobulina a largo plazo. Las consecuencias de depleción de células B a largo plazo en pacientes pediátricos son desconocidas.

Experiencia de Granulomatosis con poliangitis y poliangitis microscópica

Resumen del perfil de seguridad

En el ensayo clínico en Granulomatosis con poliangitis y poliangitis microscópica, 99 pacientes fueron tratados con rituximab (375 mg / m², una vez por semana durante 4 semanas) y glucocorticoides.

Lista tabulada de reacciones adversas

Dichas reacciones en la Tabla 3 fueron todos los eventos adversos que ocurrieron con una incidencia $\geq 5\%$ en el grupo de rituximab.

Tabla 3 *Reacciones adversas medicamentosas que ocurrieron a los 6 meses en $\geq 5\%$ de los pacientes que recibieron rituximab, y a una frecuencia más alta que el grupo de comparación, en el estudio clínico pivotal.*

Sistema corporal Reacción adversa	Rituximab (n = 99)
Trastornos del sistema Sanguíneo y linfático	
Trombocitopenia	7 %
Gastrointestinal trastornos	
Diarrea	18 %
Dispepsia	6 %
Estreñimiento	5 %
Trastornos generales y el sitio de administración	
Edema periférico	16 %
Trastornos del sistema inmunológico	
Síndrome de liberación de citoquinas	5 %
Infecciones e infestaciones	
Infección del tracto urinario	7 %
Bronquitis	5 %
Infección de herpes	5 %
Nasofaringitis	5 %
investigaciones	
Disminución de la hemoglobina	6 %
Trastornos metabólicos y nutricionales	
hiperpotasemia	5 %
Musculoesqueléticos y trastornos del tejido	
Espasmos musculares	18 %
Artralgia	15 %
Dolor de espalda	10 %
Debilidad muscular	5 %

Sistema corporal Reacción adversa	Rituximab (n = 99)
Dolor musculoesquelético	5 %
Dolor en las extremidades	5 %
Trastornos del sistema nervioso	
Mareo	10 %
Temblor	10 %
Desórdenes psiquiátricos	
Insomnio	14 %
Desórdenes respiratorios, torácicos y Mediastínicos	
Tos	12 %
Disnea	11 %
Epistaxis	11 %
Congestión nasal	6 %
Trastornos de la Piel y tejido subcutáneo	
Acné	7 %
Trastornos vasculares	
Hipertensión	12 %
Flushing	5 %

Descripción de reacciones adversas a medicamentos elegidos

Reacciones relacionadas con la infusión

Las RRI en el ensayo clínico de GP y PAM se definieron como cualquier evento adverso que ocurre dentro de las 24 horas de la infusión y que se consideran relacionadas con la infusión por los investigadores en la población de seguridad. Noventa y nueve pacientes fueron tratados con rituximab y el 12 % experimentó al menos un RRI. Todos los IRR fueron CCT

Grado 1 ó 2. Los RRI más comunes incluyen el síndrome de liberación de citoquinas, enrojecimiento, irritación de la garganta, y el temblor. Rituximab se administró en combinación con glucocorticoides por vía intravenosa lo que puede reducir la incidencia y gravedad de estos eventos.

Infecciones

En los 99 pacientes de rituximab, la tasa global de infección fue de aproximadamente 237 por 100 pacientes (IC del 95 %: 197 - 285) en el criterio de valoración primario de 6 meses. Las infecciones fueron predominantemente leves a moderadas y consistieron sobre todo en

infecciones del tracto respiratorio superior, herpes zoster e infecciones del tracto urinario.

La tasa de infecciones graves fue de aproximadamente 25 por cada 100 pacientes - año. La infección grave reportada más frecuentemente en el grupo de rituximab fue neumonía a una frecuencia del 4 %.

Tumores malignos

La incidencia de tumores malignos en los pacientes tratados con rituximab en el estudio clínico de Granulomatosis con poliangitis y Poliangitis microscópica fue de 2.00 por 100 pacientes - año en la fecha de cierre de estudio común (cuando el último paciente había completado el período de seguimiento). Con base en razones de incidencia estandarizadas, la incidencia de tumores malignos parece ser similar a la descrita previamente en pacientes con vasculitis asociada a ANCA.

Reacciones adversas cardiovasculares

Los eventos cardiacos ocurrieron a una velocidad de aproximadamente 273 por 100 pacientes (IC del 95 % 149 - 470) en el criterio de valoración primario de 6 meses. La tasa de eventos cardiacos graves fue IC 2.1 por 100 pacientes (95 % 3 - 15). Los eventos más frecuentes fueron taquicardia (4 %) y la fibrilación auricular (3 %).

Trastornos neurológicos

Han sido reportados casos de síndrome de encefalopatía posterior reversible (SEPR) / síndrome de leucoencefalopatía posterior reversible (SLPR) en condiciones autoinmunes. Los signos y síntomas incluyen trastornos de la visión, dolor de cabeza, convulsiones y alteración del estado mental, con o sin hipertensión asociada. Un diagnóstico de SEPR / SLPR exige la confirmación por imágenes del cerebro. Los casos reportados han reconocido los factores de riesgo para SEPR / SLPR, incluyendo la enfermedad subyacente de los pacientes, la hipertensión, la terapia inmunosupresora y / o quimioterapia.

Reactivación de hepatitis B

Un pequeño número de casos de reactivación de la hepatitis B, algunos con desenlace fatal, han sido reportados en pacientes con granulomatosis poliangitis y poliangitis microscópica que reciben rituximab en el ajuste post comercialización.

Hipogammaglobulinemia

Se ha observado hipogammaglobulinemia (IgA, IgG o IgM por debajo del límite inferior normal) en los pacientes con granulomatosis con poliangitis.

y con poliangeitis microscópica tratados con rituximab. A los 6 meses, en el ensayo de no inferioridad, controlado con activo, aleatorizado, doble ciego, multicéntrico, en el grupo de rituximab, 27 %, 58 % y 51 % de los pacientes con niveles basales normales de inmunoglobulina, tenían bajos niveles de IgA, IgG e IgM, respectivamente en comparación con 25 %, 50 % y 46 % en el grupo de ciclofosfamida. No hubo aumento en la tasa de infecciones generales o infecciones graves en pacientes con IgA, IgG o IgM baja.

Neutropenia

En el ensayo controlado con activo, aleatorizado, doble ciego, multicéntrico, La no inferioridad de prueba de rituximab en Granulomatosis con poliangeitis y poliangeitis microscópica, el 24 % de los pacientes del grupo rituximab (curso individual) y el 23 % de los pacientes en el grupo de ciclofosfamida desarrollaron neutropenia CCT grado 3 o mayor. La neutropenia no se asoció con un aumento observado en la infección grave en los pacientes tratados con rituximab. El efecto de múltiples cursos de rituximab sobre el desarrollo de la neutropenia en granulomatosis con poliangeitis y los pacientes poliangeitis microscópica no se ha estudiado en ensayos clínicos.

Piel y del tejido subcutáneo:

Se ha reportado muy raramente necrólisis epidérmica tóxica (síndrome de Lyell) y el Síndrome de Stevens - Johnson, algunas con desenlace fatal.

Reporte de sospechas de reacciones adversas

Reportar sospechas de reacciones adversas después de la autorización del medicamento es importante. Permite el monitoreo continuo de la relación beneficio / riesgo del medicamento. Se les pide a los profesionales de la salud reportar cualquier sospecha de reacción adversa.

Interacciones:

Actualmente, existen datos limitados sobre las posibles interacciones medicamentosas con Truxima.

En pacientes con LLC, la coadministración con rituximab no parece tener un efecto sobre la farmacocinética de fludarabina o ciclofosfamida. Además, no hubo ningún efecto aparente de fludarabina y ciclofosfamida sobre la farmacocinética de rituximab.

La administración concomitante con metotrexato no tuvo ningún efecto sobre la farmacocinética de rituximab en pacientes con artritis reumatoide.

Los pacientes con anticuerpos anti - ratón humano o anticuerpo anti - quimérico humano (HAMA / HACA) los ajustes pueden tener reacciones alérgicas o de hipersensibilidad cuando son tratados con otros anticuerpos monoclonales terapéuticos o de diagnóstico.

En pacientes con artritis reumatoide, 283 pacientes recibieron terapia posterior con un biológico FARME después de rituximab. En estos pacientes, la tasa de infección clínicamente relevante, mientras que en rituximab fue 6.01 por 100 pacientes años en comparación con el 4.97 por 100 pacientes años después del tratamiento con el FARME biológico.

Dosificación y Grupo Etario:

Truxima se le administrará por un médico o enfermera que tenga experiencia en el uso de este tratamiento. Ellos le vigilarán de cerca mientras esté recibiendo este medicamento. Esto es en caso de experimentar efectos secundarios.

Siempre se le administrará Truxima como un goteo (infusión intravenosa).

Medicamentos administrados antes de cada administración de Truxima

Antes de recibir Truxima, se le administrarán otros medicamentos (premedicación) para prevenir o reducir los efectos secundarios.

Cuánto y con qué frecuencia va a recibir su tratamiento

e) Si usted está recibiendo tratamiento para el linfoma no-Hodgkin:

- Si usted está tomando Truxima solo
Truxima se le administrará una vez a la semana durante 4 semanas. Son posibles los cursos de tratamiento repetidos con Truxima.
- Si usted está tomando Truxima con quimioterapia
Truxima se le administrará en el mismo día de la quimioterapia. Esto por lo general se administra cada 3 semanas hasta 8 veces.
- Si responde bien al tratamiento, se le puede administrar Truxima como tratamiento de mantenimiento cada 2 o 3 meses durante dos años. Su médico puede cambiar esto, dependiendo de su respuesta al medicamento.

f) Si está recibiendo tratamiento para la leucemia linfocítica crónica:

Cuando se esté tratando con Truxima en combinación con quimioterapia, recibirá infusiones de Truxima en el día 0 del ciclo 1, entonces el día 1 de cada ciclo durante 6 ciclos en total. Cada ciclo tiene una duración de 28 días. La quimioterapia debe ser administrada después de la infusión de Truxima. Su médico decidirá si debe recibir una terapia de apoyo.

g) Si está recibiendo tratamiento para la artritis reumatoide:

Cada ciclo de tratamiento se compone de dos infusiones separadas que se administran 2 semanas aparte. Los cursos repetidos de tratamiento con Truxima son posibles. Dependiendo de los signos y síntomas de su enfermedad, su médico decidirá cuándo debe recibir más Truxima. Esto puede ser de meses a partir de ahora.

H) Si está recibiendo tratamiento de la vasculitis activa grave asociada a anca (anticuerpos anticitoplasma de los neutrófilos) en combinación con glucocorticoides

El tratamiento con Truxima utiliza cuatro infusiones separadas dadas a intervalos semanales. Los corticosteroides por lo general se administran mediante inyección antes del inicio del tratamiento con Truxima. Los corticosteroides administrados por vía oral se pueden iniciar en cualquier momento por su médico para tratar su condición.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico, farmacéutico o enfermero.

Vía de Administración: Intravenosa (infusión)

Condición de Venta: Venta con fórmula médica

Norma Farmacológica: 6.0.0.0.N10-5.2.0.0.N10

Adicionalmente, la Sala considera que el interesado debe ajustar el inserto, la tarjeta de alerta para el paciente y el resumen de las características al presente concepto.

Así mismo, la Sala encuentra que se debe incluir en el plan de gestión de riesgo las estrategias para educación de los profesionales de la salud en el ámbito local, así como también la planeación de un Programa de pacientes de baja intensidad para monitorización de estos riesgos, dado su corto tiempo de comercialización.

Una vez realicen los estudios fase IV enunciados en el dossier se debe remitir al grupo de farmacovigilancia del Invima los informes parciales y definitivos (de haber lugar) de los avances de los estudios fase IV propuestos por el titular dentro del documento y los informes de seguridad (PSUR/PBRER), conforme a los tiempos de presentación establecidos en normas ICH

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

**3.2.2.3. ABCERTIN® 200 U
ABCERTIN® 400 U**

Expediente : 20118253
Radicado : 2016155696 / 2017065504
Fecha : 11/05/2017
Interesado : Industrial Farmacéutica Unión de Vértices de Tecnofarma S.A

Composición:

Cada frasco ampolla contiene 212U de Imiglucerasa

Cada frasco ampolla contiene 424U de Imiglucerasa

Forma farmacéutica: Polvo para concentrado para solución para perfusión

Indicaciones: Abcertin® (imiglucerasa inyectable) está indicado como terapia de sustitución enzimática a largo plazo para los pacientes con diagnóstico confirmado de enfermedad de Gaucher tipo 1 que presentan una o más de las siguientes condiciones:

- Anemia tras exclusión de otras causas, como la deficiencia de hierro
- Trombocitopenia.
- Enfermedad ósea tras exclusión de otras causas, como la deficiencia de vitamina D.

Hepatomegalia o esplenomegalia

Contraindicaciones: Pacientes con hipersensibilidad a la sustancia activa o a los excipientes de este medicamento.

Precauciones y advertencias: Embarazo:

No se han llevado a cabo estudios de reproducción en animales con Abcertin®. Tampoco se sabe si Abcertin® puede causar daño fetal cuando se administra a una mujer embarazada o si puede afectar la capacidad reproductiva. Abcertin® no debe administrarse durante el embarazo, excepto cuando la indicación y necesidad son claras y el beneficio potencial es juzgado por el médico para justificar sustancialmente el riesgo.

La experiencia limitada de 150 resultados de embarazo (basadas principalmente en notificaciones espontáneas y revisión de la literatura) sugiere que el uso de imiglucerasa es beneficioso para controlar la enfermedad de Gaucher subyacente en el embarazo. Además, estos datos indican que no hubo malformaciones fetales relacionadas al uso de imiglucerasa, a pesar de que la evidencia estadística es baja. La muerte fetal ha sido notificada en raras ocasiones, aunque no está claro si estuvo relacionada con el uso de imiglucerasa o a la enfermedad de Gaucher subyacente.

En pacientes embarazadas con enfermedad de Gaucher y quienes tengan la intención de quedar embarazadas, es necesaria una evaluación del tratamiento, sus riesgos y beneficios para cada embarazo. Las pacientes que tienen la enfermedad de Gaucher y quedan embarazadas pueden experimentar un período de mayor actividad de la enfermedad durante el embarazo y el puerperio. Esto incluye un mayor riesgo de manifestaciones esqueléticas, exacerbación de la citopenia, hemorragia y un aumento de la necesidad de transfusión. Tanto en el embarazo como en la lactancia, se sabe que se afecta la homeostasis del calcio de la madre y se acelera el recambio óseo. Esto puede contribuir a empeorar el estado esquelético en la enfermedad de Gaucher.

En mujeres que nunca recibieron tratamiento se las debe aconsejar para iniciar el tratamiento antes de la concepción con el fin de alcanzar la salud óptima. En las mujeres que ya reciben Abcertin®, debe ser considerada la continuación del tratamiento durante el embarazo. Es necesario el monitoreo estrecho del embarazo y de las manifestaciones clínicas de la enfermedad de Gaucher, para la individualización de la dosis de acuerdo con las necesidades del paciente y la respuesta terapéutica.

Lactancia:

No se sabe si este fármaco se excreta en la leche humana.

La lactancia afecta la homeostasis del calcio de la madre y se acelera el recambio óseo. Esto puede contribuir a empeorar el estado esquelético en la enfermedad de Gaucher.

Advertencias:

Hipersensibilidad:

No se han reportado casos de formación de anticuerpos IgG contra Abcertin®. Aproximadamente el 15% de los pacientes tratados y testeados a la fecha, han desarrollado anticuerpos IgG contra imiglucerasa durante el primer año de tratamiento. Los pacientes que desarrollaron anticuerpos IgG lo hicieron dentro de los 6 meses de tratamiento y raramente desarrollaron anticuerpos luego de 12 meses de tratamiento. Se sugiere que los pacientes con sospecha de una disminución de la respuesta al tratamiento deben controlarse periódicamente para detectar la formación de anticuerpos IgG contra imiglucerasa.

Aproximadamente el 46% de los pacientes con anticuerpos IgG detectables experimentaron síntomas de hipersensibilidad. Los pacientes con anticuerpos frente a imiglucerasa tienen un mayor riesgo de reacciones de hipersensibilidad. Si un paciente experimenta una reacción que se sospeche sea de hipersensibilidad, se aconseja la realización de pruebas de anticuerpos frente a imiglucerasa. Sin embargo, todos los pacientes que presentan reacciones de hipersensibilidad no tienen anticuerpos IgG en un nivel detectable. Los pacientes que han desarrollado anticuerpos o síntomas de hipersensibilidad deben ser tratados con precaución cuando se administra Abcertin®

(imiglucerasa). Al igual que con cualquier producto proteínico intravenoso, son posibles las reacciones de hipersensibilidad de tipo alérgico graves, pero ocurren con poca frecuencia. Si se producen estas reacciones, debe suspenderse inmediatamente la infusión de Abcertin® y comenzarse el tratamiento médico adecuado. Los estándares médicos actuales para el tratamiento de una emergencia deben ser respetados. Las reacciones anafilactoides han sido reportadas en menos del 1% de la población de pacientes. La mayoría de los pacientes han continuado con éxito la terapia después de una reducción en la tasa de infusión y el tratamiento previo con antihistamínicos y/o corticosteroides.

Generales:

No se reportaron casos de hipertensión pulmonar neumonía en los pacientes que recibieron Abcertin®. Sin embargo, en menos de 1% de la población de Pacientes que recibieron tratamiento con imiglucerasa, se observaron casos de hipertensión pulmonar y neumonía. La hipertensión pulmonar y la neumonía son complicaciones conocidas de la enfermedad de Gaucher y se han observado tanto en los pacientes que recibieron como en los que no recibieron imiglucerasa. Por lo tanto no se ha establecido una relación causal con imiglucerasa. Los pacientes con síntomas respiratorios y en ausencia de fiebre, deben ser evaluados para detectar la presencia de hipertensión. El tratamiento con imiglucerasa debe ser dirigido por médicos con conocimiento en el manejo de pacientes con enfermedad de Gaucher.

Reacciones Adversas:

Las reacciones adversas que se notificaron en los pacientes a los que se les administró Abcertin® en un estudio clínico de fase II, se describen a continuación. La mayoría de las respuestas fueron de intensidad leve o moderada y sin relevancia, en relación con esta droga.

Clasificación por órganos y sistemas	Reacciones adversas	Nº de pacientes y %	Tipo
Infecciones e infestaciones (4)	Nasofaringitis	3 (60%)	Leve
	Tonsilitis	1 (20%)	Moderada
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo (2)	Artralgia	1 (20%)	Leve
Trastornos gastrointestinales (2)	Diarrea	1 (20%)	Leve
	Dolor abdominal	1 (20%)	Leve
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos (1)	Tos	1 (20%)	Leve
Trastornos del aparato reproductor y de la mama (1)	Flujo vaginal	1 (20%)	Leve

Através de los estudios y referencias clínicas sobre imiglucerasa, las reacciones adversas se enumeran según la clasificación de órganos del sistema y frecuencia (frecuentes ($\geq 1/100$ a $<1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1,000$ a $<1/100$) y raras ($\geq 1/10,000$ a $<1/1,000$)) en la tabla de abajo. Dentro de cada grupo de

frecuencia, las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad.

Clasificación por órganos y sistemas	Frecuencia	Reacciones adversas
Trastornos del Sistema Nervioso	Poco frecuentes	Mareos, cefalea, parestesia
Trastornos cardíacos	Poco frecuentes	Taquicardia, cianosis
Trastornos vasculares	Poco frecuentes	Enrojecimiento, hipotensión
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Frecuentes	Disnea, tos
Trastornos gastrointestinales	Poco frecuentes	Vómitos, náuseas, calambres abdominales, diarrea
Trastornos del sistema inmune	Frecuentes	Reacciones de hipersensibilidad
	Raros	Reacciones anafilactoides
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Frecuentes	Urticaria/angioedema, prurito, rash
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo	Poco frecuentes	Artralgia, dolor de espalda
Trastornos generales y del sitio de administración	Poco frecuentes	Molestias, quemazón, hinchazón y absceso estéril en el sitio de infusión, malestar en el pecho, fiebre, escalofríos, fatiga

Algunas de las reacciones adversas se relacionaron con la vía de administración. Estas incluyen malestar, prurito, ardor, hinchazón o absceso estéril en el lugar de la punción venosa.

En aproximadamente el 6,6% de los pacientes se han observado síntomas sugestivos de hipersensibilidad. La aparición de tales síntomas ocurrieron durante o poco tiempo después de las infusiones; estos síntomas son: prurito, enrojecimiento, urticaria, angioedema, molestias en el pecho, disnea, tos, cianosis e hipotensión.

También se han reportado reacciones anafilactoides.

Cada uno de estos eventos ocurrieron en <1,5% de la población total de pacientes. El tratamiento previo con antihistamínicos y/o corticosteroides y la reducción de la velocidad de infusión han permitido continuar con el uso de imiglucerasa en la mayoría de los pacientes.

Otras reacciones adversas que se han comunicado en aproximadamente el 6,5% de los pacientes tratados con imiglucerasa incluyen: náuseas, dolor abdominal, vómitos, diarrea, erupción cutánea, fatiga, dolor de cabeza, fiebre, mareos, escalofríos, dolor de espalda y taquicardia. Cada uno de estos eventos ocurrieron en <1,5% de la población total de pacientes.

En la experiencia post-comercialización de imiglucerasa, las tasas de incidencia de los reportes espontáneos de reacciones adversas, no se pueden calcular. A partir de esta base de datos, los eventos adversos más comúnmente informados en los niños (edades 2-12 años) incluyeron:

Disnea, fiebre, náuseas, rubor, vómitos y tos. Mientras que en los adolescentes (edades >12-16 años) y en adultos (edades >16 años) los eventos más frecuentes fueron: dolor de Cabeza, prurito y rash.

Interacciones: No se han realizado estudios de interacción

Vía de administración: Intravenosa

Dosificación y Grupo Etario: Abcertin® (imiglucerasa inyectable) se administra en infusión intravenosa durante 1-2 horas. La dosis debe ser individualizada para cada paciente. Las dosis iniciales van desde 2,5 U/kg de peso corporal 3 veces a la semana a 60 U/kg una vez cada 2 semanas. La dosis de 60 U/kg cada 2 semanas es la dosis de la que se dispone de más datos. La gravedad de la enfermedad puede determinar que se inicie el tratamiento a una dosis relativamente alta o la administración sea relativamente frecuente. El ajuste de la dosis debe hacerse sobre una base individual y la misma puede aumentarse o disminuirse, en base al logro de los objetivos terapéuticos según los resultados de las evaluaciones integrales de rutina en relación a las manifestaciones clínicas del paciente. Abcertin® (imiglucerasa inyectable) se administra en infusión intravenosa durante 1-2 horas. La dosis debe ser individualizada para cada paciente. Las dosis iniciales van desde 2,5 U/kg de peso corporal 3 veces a la semana a 60 U/kg una vez cada 2 semanas. La dosis de 60 U/kg cada 2 semanas es la dosis de la que se dispone de más datos. La gravedad de la enfermedad puede determinar que se inicie el tratamiento a una dosis relativamente alta o la administración sea relativamente frecuente. El ajuste de la dosis debe hacerse sobre una base individual y la misma puede aumentarse o disminuirse, en base al logro de los objetivos terapéuticos según los resultados de las evaluaciones integrales de rutina en relación a las manifestaciones clínicas del paciente.

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. 2017004873 generado a partir del Acta No. 03 de 2017 numeral 3.1.3.2., con el fin de continuar con la aprobación de los siguientes puntos para la aprobación de Registro Sanitario del producto de la referencia.

- Evaluación farmacológica
- Inserto versión 1.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada y dado que el interesado no presento respuesta satisfactoria a lo solicitado en el Acta No. 03 de 2017 numeral 3.1.3.2 sobre los riesgos potenciales, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos recomienda recomendar negar la evaluación farmacológica del producto de la referencia.

3.2.2.4. PEG-GRAFEEL SOLUCIÓN INYECTABLE 6 mg/0.6 mL

Expediente : 20127676
Radicado : 2017069733
Fecha : 18/05/2017
Interesado : Dr. Reddy's Laboratories S.A.S.
Fabricante : Dr. Reddy's Laboratories Ltd

Composición: Cada jeringa prellenada contiene 6mg de Pegfilgrastim

Forma farmacéutica: Solución Inyectable

Indicaciones: Reducción de la duración de la neutropenia y de la incidencia de neutropenia febril en pacientes adultos con tumores malignos tratados con quimioterapia citotóxica (con excepción de leucemia mieloide crónica y síndromes mielodisplásicos).

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a pegfilgrastim, filgrastim, proteínas producidas por E. coli o a alguno de los excipientes.

Precauciones y advertencias:

Datos clínicos obtenidos a partir de un número limitado de pacientes sugieren que pegfilgrastim tiene un efecto comparable a filgrastim en el tiempo de recuperación de la neutropenia grave en pacientes con leucemia mieloide aguda de novo. Sin embargo, no se han establecido los efectos a largo plazo de pegfilgrastim en la leucemia mieloide aguda; por lo tanto, se debe usar con precaución en esta población de pacientes.

Los factores estimulantes de colonias de granulocitos pueden estimular el crecimiento de células mieloides in vitro y podrían observarse efectos similares en algunas células no mieloides in vitro.

No se ha investigado la seguridad y eficacia de pegfilgrastim en pacientes con síndrome mielodisplásico, leucemia mieloide crónica, ni en pacientes con leucemia mieloide aguda (LMA) secundaria; por lo tanto no debe utilizarse en estos pacientes. Se debe tener especial precaución al distinguir el diagnóstico de la transformación blástica de la leucemia mieloide crónica de una leucemia mieloide aguda.

No se ha establecido la seguridad y eficacia de pegfilgrastim administrado en pacientes menores de 55 años con leucemia mieloide aguda de novo con citogenética t(15;17).

No se ha investigado la seguridad y eficacia de pegfilgrastim en pacientes tratados con dosis altas de quimioterapia.

Este medicamento no debe utilizarse para incrementar las dosis de la quimioterapia citotóxica por encima de los regímenes posológicos establecidos.

Eventos adversos pulmonares

Se han notificado reacciones adversas pulmonares poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), tras la administración de factores estimulantes de colonias de granulocitos (FEC-G), en particular neumonía intersticial. Pacientes con antecedente reciente de infiltrados pulmonares o neumonía pueden estar en mayor riesgo.

La aparición de síntomas respiratorios tales como tos, fiebre y disnea, en asociación con signos radiológicos de infiltración y deterioro de la función pulmonar, junto con un aumento en la cuenta de neutrófilos pueden ser signos preliminares del síndrome de distrés respiratorio agudo (SDRA). En estos casos, se deberá suspender la administración de pegfilgrastim, a discreción del médico, y administrar el tratamiento apropiado.

Glomerulonefritis

Se ha notificado glomerulonefritis en pacientes que reciben filgrastim y pegfilgrastim. Los eventos glomerulonefritis se resuelven generalmente después de la reducción de la dosis o la discontinuación de filgrastim y pegfilgrastim. Se recomienda monitorización los análisis de orina.

Síndrome de fuga capilar

Se ha notificado síndrome de fuga capilar tras la administración de factores estimulantes de colonias de granulocitos, que se caracteriza por hipotensión, hipoalbuminemia, edema y hemoconcentración. Los pacientes que desarrollan síntomas del síndrome de fuga capilar deben monitorearse cuidadosamente y deben recibir tratamiento de soporte estándar, que puede incluir la necesidad de cuidados intensivos.

Esplenomegalia y ruptura esplénica

Se han notificado casos poco frecuentes y generalmente asintomáticos de esplenomegalia y casos poco frecuentes de ruptura esplénica después de la administración de pegfilgrastim, incluyendo algunos casos mortales. Por lo tanto, el tamaño del bazo debe evaluarse cuidadosamente (p.ej., examen clínico, ultrasonido). Se deberá considerar el diagnóstico de ruptura esplénica en pacientes que reporten dolor en la parte superior izquierda del abdomen o en el extremo del hombro.

Trombocitopenia y anemia

El tratamiento con pegfilgrastim solo, no evita la trombocitopenia ni la anemia debidas al mantenimiento de dosis completas de quimioterapia mielosupresora en el esquema prescrito. Se recomienda evaluar regularmente la cuenta de plaquetas y el hematocrito. Se debe tener especial cuidado cuando se administran agentes quimioterapéuticos en monoterapia o combinación que se conocen por causar trombocitopenia grave.

Anemia de células falciformes

Las crisis de anemia de células falciformes se asocian con la utilización de pegfilgrastim en pacientes con rasgo de células falciformes o anemia de células falciformes. Por tanto, los médicos deben tener precaución al prescribir pegfilgrastim a pacientes con rasgo de células falciformes o anemia de células falciformes, se deben monitorizar los parámetros clínicos y de laboratorio y estar alerta sobre la posible asociación de este medicamento con el aumento del tamaño del bazo y una crisis vaso-oclusiva.

Leucocitosis

Se han observado cuentas en los glóbulos blancos iguales o superiores a $100 \times 10^9/L$ en menos del 1% de los pacientes tratados con pegfilgrastim. No se han notificado eventos adversos directamente atribuibles a este grado de leucocitosis. Dichas elevaciones de los glóbulos blancos son pasajeras, normalmente ocurren de 24 a 48 horas después de la administración y son consistentes con los efectos farmacodinámicos de este medicamento. En consistencia con los efectos clínicos y del potencial para leucocitosis, se deben realizar cuentas de leucocitos a intervalos regulares durante el tratamiento. Se debe interrumpir inmediatamente el tratamiento con este medicamento, si la cuenta de leucocitos supera los $50 \times 10^9/L$ tras el punto mínimo esperado.

Hipersensibilidad

Se ha notificado hipersensibilidad, incluyendo reacciones anafilácticas, que ocurrieron durante el tratamiento inicial o subsecuente en pacientes tratados con pegfilgrastim. Suspenda definitivamente pegfilgrastim en pacientes con hipersensibilidad clínica significativa. No administre pegfilgrastim en pacientes con antecedentes de hipersensibilidad a pegfilgrastim o filgrastim. Ante una reacción

alérgica grave, se debe administrar un tratamiento adecuado, con estrecho seguimiento del paciente durante varios días.

Inmunogenicidad

Como con todas las proteínas terapéuticas, existe la posibilidad de inmunogenicidad. Las tasas de generación de anticuerpos contra pegfilgrastim son generalmente bajas. Como con todos los biológicos, se generan anticuerpos de unión; sin embargo, hasta el momento no se han asociado con actividad neutralizante.

La seguridad y eficacia de pegfilgrastim para la movilización de células progenitoras hematopoyéticas en pacientes o donantes sanos no ha sido evaluada adecuadamente.

La cubierta de la aguja de la jeringa prellenada contiene caucho natural (un derivado del látex) que puede provocar reacciones alérgicas.

El aumento de la actividad hematopoyética en la médula ósea en respuesta a la terapia con factores de crecimiento, se ha asociado con cambios transitorios de positividad ósea observables por imagen. Esto debe considerarse cuando se interpreten resultados de imágenes óseas.

Pegfilgrastim contiene sorbitol. Pacientes con problemas hereditarios de intolerancia a la fructosa, no deberían ser tratados con este medicamento.

Pegfilgrastim contiene menos de 1 mmol (23 mg) de sodio por 6 mg de dosis, por lo que se considera 'libre de sodio'.

Para mejorar la trazabilidad de los factores estimulantes de colonias de granulocitos (FEC-G), la marca comercial del producto administrado debe estar correctamente registrada en la historia clínica del paciente

Reacciones Adversas:

Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas notificadas más comúnmente fueron dolor óseo (muy frecuente $\geq 1/10$) y dolor musculoesquelético (frecuente). El dolor óseo fue mayoritariamente de gravedad leve a moderada, pasajero y en la mayoría de los pacientes se controló con analgésicos comunes.

En tratamientos iniciales o de seguimiento con pegfilgrastim, se han reportado reacciones de hipersensibilidad, incluyendo erupciones cutáneas, urticaria, angioedema, disnea, eritema, rubor e hipotensión (poco frecuente $\geq 1/1.000$ a $< 1/100$)).

Se ha notificado de forma poco frecuente ($\geq 1/1.000$ a $< 1/1.00$) síndrome de fuga capilar, que puede poner en peligro la vida si se retrasa el tratamiento en

pacientes con cáncer sometidos a quimioterapia tras la administración de factores estimuladores de colonias de granulocitos.

Se han notificado casos poco frecuentes pero generalmente asintomáticos de esplenomegalia y casos muy raros de ruptura esplénica, incluidos algunos casos fatales, tras la administración de pegfilgrastim.

Se han notificado poco frecuentemente reacciones adversas pulmonares incluyendo neumonía intersticial, edema pulmonar, infiltraciones pulmonares y fibrosis pulmonar. Casos poco frecuentes han resultado en insuficiencia respiratoria o en el Síndrome de Dificultad Respiratoria Aguda (SDRA), potencialmente mortal.

Se han notificado casos aislados de crisis de células falciformes en pacientes con rasgo de células falciformes o anemia de células falciformes.

Tabla de reacciones adversas

Los datos incluidos en la tabla de abajo describen las reacciones adversas notificadas durante ensayos clínicos y durante las notificaciones espontáneas. Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

Clasificación de órganos del sistema MedDRA	Reacciones adversas				
	Muy frecuentes (≥ 1/10)	Frecuentes (≥ 1/100 a < 1/10)	Poco frecuentes (≥ 1/1.000 a < 1/100)	Raras (≥ 1/10.000 a < 1/1.000)	Muy raras (< 1/10.000)
Trastornos de la sangre y del sistema linfático		Trombocitopenia ¹ Leucocitosis ¹	Crisis de células falciformes ² ; Esplenomegalia ² ; Ruptura esplénica ²		
Trastornos del sistema inmunológico			Reacciones de hipersensibilidad; Anafilaxis		
Trastornos del metabolismo y de la nutrición			Ácido úrico aumentado		
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea ¹				
Trastornos vasculares			Síndrome de fuga capilar ¹		
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos			Síndrome de dificultad respiratoria aguda ² ; Reacciones adversas pulmonares		

			(neumonía intersticial, edema pulmonar, infiltraciones pulmonares y fibrosis pulmonar)		
Trastornos gastrointestinales	Náuseas ¹				
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo			Síndrome de Sweet (dermatosis febril aguda) ^{1,2} ; Vasculitis cutánea ^{1,2}		
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Dolor óseo	Dolor musculoesquelético (mialgia, artralgia, dolor en las extremidades, dolor en la espalda, dolor músculo- esquelético, dolor en el cuello)			
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración		Dolor en el lugar de la inyección ¹ Dolor torácico no- cardíaco	Reacción en el lugar de la inyección ¹		
Exploraciones complementarias			Aumento de la lactato deshidrogenasa y fosfatasa alcalina ¹ ; Aumento reversible en las pruebas de la función hepática para ALT o AST ¹		
Trastornos renales y urinarios			Glomerulonefritis ²		

¹ Ver sección “Descripción de las reacciones adversas seleccionadas” abajo.

² Se ha identificado esta reacción adversa en la monitorización poscomercialización, pero no se ha observado la misma en los ensayos clínicos controlados aleatorizados en adultos. Se ha estimado la frecuencia de la categoría de acuerdo con un cálculo estadístico basado en 1576 pacientes que recibieron pegfilgrastim en nueve ensayos clínicos aleatorizados.

Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

Se han notificado con poca frecuencia casos de síndrome de Sweet, aunque en algunos casos las enfermedades hematológicas subyacentes pueden estar relacionadas con su aparición.

Se han notificado eventos poco frecuentes de acontecimientos de vasculitis cutánea en pacientes tratados con pegfilgrastim. Se desconoce el mecanismo de aparición de vasculitis en pacientes que reciben pegfilgrastim.

Se han producido reacciones en el sitio de inyección, incluyendo eritema en el sitio de inyección (poco frecuente ($\geq 1/1000$ a $<1/100$)), así como dolor en el sitio de la inyección (eventos comunes $\geq 1/100$ a $<1/10$) en el tratamiento inicial o subsiguiente con pegfilgrastim.

Se han notificado casos comunes ($\geq 1/100$ a $<1/10$) de leucocitosis (recuento de glóbulos blancos $>100 \times 10^9/l$).

En los pacientes tratados con pegfilgrastim después de la quimioterapia citotóxica, fueron poco frecuentes los aumentos de leves a moderados reversibles, y sin efectos clínicos asociados, del ácido úrico y de la fosfatasa alcalina; fueron poco frecuentes los aumentos de leves a moderados, reversibles y sin efectos clínicos asociados de la lactato deshidrogenasa.

Se observó muy frecuentemente náusea y cefalea en los pacientes tratados con quimioterapia.

Se han notificado poco frecuentemente elevaciones en las pruebas de la función hepática de ALT (alanina aminotransferasa) o AST (aspartato aminotransferasa), en pacientes que habían recibido tratamiento con pegfilgrastim después de la quimioterapia citotóxica. Estas elevaciones son transitorias y vuelven al estado basal.

Se han notificado casos frecuentes de trombocitopenia.

Se han notificado casos de síndrome de fuga capilar en el entorno poscomercialización con el uso de factores estimuladores de colonias de granulocitos. Estos casos ocurrieron generalmente en pacientes con enfermedades neoplásicas malignas avanzadas, sepsis, que tomen múltiples medicamentos de quimioterapia o sometidos a aféresis.

Población pediátrica

La experiencia en niños es limitada. Se ha observado mayor frecuencia de reacciones adversas graves en niños más jóvenes, entre 0-5 años (92%) comparado con niños de mayor edad entre 6-11 años y 12-21 años respectivamente (80% y 67%), y adultos. La reacción adversa más frecuente notificada fue dolor óseo

Uso en Pacientes de Edad Avanzada

De los 932 pacientes con cáncer que recibieron pegfilgrastim en estudios clínicos, 139 (15%) eran mayores de 65 años y 18 (2%) eran mayores de 75 años. No se observaron diferencias generales en la seguridad o efectividad entre pacientes mayores de 65 años y los pacientes más jóvenes.

Interacciones:

Debido a la potencial sensibilidad a la quimioterapia citotóxica de las células mieloides en rápida división, pegfilgrastim debe administrarse a partir de las 24 horas después de la administración de la quimioterapia citotóxica. En los estudios clínicos pegfilgrastim se administró de forma segura 14 días antes de la quimioterapia. La administración simultánea de pegfilgrastim con fármacos quimioterapéuticos no ha sido evaluada en pacientes. En modelos animales la administración simultánea de pegfilgrastim y 5-fluorouracilo (5-FU) u otros antimetabolitos ha mostrado potenciar la mielosupresión. En los ensayos clínicos no se ha investigado específicamente las posibles interacciones con otros factores de crecimiento hematopoyéticos o con citocinas.

No se ha investigado específicamente la posibilidad de interacción con el litio, que también estimula la liberación de los neutrófilos. No hay evidencia de que dicha interacción sea nociva.

La seguridad y eficacia de pegfilgrastim no han sido evaluadas en pacientes tratados con fármacos quimioterapéuticos de acción mielosupresora retardada, p. ej.: nitrosoureas.

No se han realizados estudios específicos de interacción o metabolismo, sin embargo los ensayos clínicos no han indicado ninguna interacción entre pegfilgrastim y cualquier otro medicamento.

Vía de administración: Inyección subcutánea

Dosificación y Grupo etario:

El tratamiento con pegfilgrastim debe ser iniciado y supervisado por un médico con experiencia en oncología y/o hematología.

Posología

La dosis recomendada de pegfilgrastim es de 6 mg (una jeringa prellenada) por cada ciclo de quimioterapia, administrado a partir de las 24 horas después de la quimioterapia citotóxica.

Método de administración

Pegfilgrastim se administra en inyección subcutánea. Las inyecciones se deben administrar en el muslo, abdomen o en la parte superior del brazo. Para las instrucciones sobre la manipulación del medicamento antes de la administración.

Pacientes Pediátricos

La experiencia en niños es limitada. No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia de pegfilgrastim en niños. En las secciones 4.8, 5.1 y 5.2 (del Prospecto) se describen los datos disponibles actualmente, sin embargo, no se puede hacer una recomendación posológica.

Pacientes con insuficiencia renal

No se recomienda modificar la dosis en pacientes con insuficiencia renal, incluyendo aquellos con insuficiencia renal crónica terminal.

Condición de venta: Venta con Fórmula médica y uso Institucional

Solicitud

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

- Evaluación farmacológica
- Aprobación de Información para prescribir Versión PI-PG-CO-01-04/17
- Aprobación de inserto Versión PI-PG-CO-01-04/17

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos considera que a la luz del estado del arte y la normatividad sanitaria, todos los estudios para presentar evaluación farmacológica deben mantener el mismo comparador en todas las fases. Se evidencia que en la información presentada existe una alta variabilidad del comparador en las diferentes fases de los estudios realizados por lo tanto el interesado debe justificar las razones por las cuales los estudios comparativos clínicos y preclínicos fueron realizados con productos diferentes, como la forma pegilada del filgrastim (pegfilgrastim), filgrastim, innovador, competidor no aprobado en países de referencia ni en nuestro país y los preclínicos con la forma pegilada del filgrastim (pegfilgrastim).

3.2.2.5. BLAUIMUNO

Expediente : 20102584
Radicado : 2016160792
Fecha : 11/11/2016
Interesado : Blau Farmacéutica Colombia S.A.S

Composición: Cada mililitro contiene Inmunoglobulina humana 50 mg de los cuales al menos el 95% es IgG

Forma farmacéutica: Solución para infusión

Indicaciones: Terapia de reemplazo en:

- Síndrome de inmunodeficiencia primaria como:
 - Agammaglobulinemia e hipogammaglobulinemia congénita
 - Inmunodeficiencia variable común
 - inmunodeficiencia combinada grave
 - Síndrome de Wiskott Aldrich.
- Mieloma o Leucemia Linfocítica crónica severa con hipogammaglobulinemia secundaria e infecciones recurrentes.
- Niños con SIDA congénita e infecciones recurrentes.
- Inmunomodulación:
 - Púrpura trombocitopénica idiopática (PTI), en niños o adultos con alto riesgo de sangrado o antes de cirugía para corrección del número de plaquetas.
 - Síndrome de Guillain Barré.
 - Enfermedad de Kawasaki.
 - Trasplante alogénico de médula ósea

Contraindicaciones: Pacientes con antecedentes de respuestas anafilácticas o de hipersensibilidad severa a la inmunoglobulina (humana). Pacientes con deficiencia de IgA ($< 0.05\text{g/l}$). Intolerancia a inmunoglobulinas humanas especialmente en pacientes con anticuerpos anti IgA

Precauciones y advertencias:

En raras ocasiones, la inmunoglobulina normal humana puede inducir una reacción anafiláctica acompañada de una disminución de la presión sanguínea, incluso en pacientes que anteriormente hayan tolerado el tratamiento con inmunoglobulina normal humana. Los pacientes con anticuerpos a IgA o con deficiencias de IgA que formen parte de una enfermedad de inmunodeficiencia primaria subyacente para la cual se indique el tratamiento con IGIV pueden estar en mayor riesgo de desarrollar una reacción anafiláctica.

Debido a que se elabora a partir de plasma humano, su uso puede implicar el riesgo de transmisión de agentes infecciosos, tales como virus, el agente de la variante de la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob y, teóricamente, el agente de la enfermedad clásica de Creutzfeldt-Jakob que hayan estado asociados al uso de inmunoglobulina humana.

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

Se considera que las medidas que se han tomado son efectivas contra virus encapsulados como el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), el virus de la hepatitis B (VHB) y el virus de la hepatitis C (VHC) así como contra los virus no encapsulados de la hepatitis A (VHA) y el parvovirus B19.

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

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

Precauciones especiales:

Se han reportado eventos trombóticos y tromboembólicos relacionados con el tratamiento con IGIV, incluidos los siguientes:

- Infarto al miocardio
- Accidente cardiovascular
- Trombosis venosa profunda
- Embolia pulmonar
- Entre los pacientes con mayor riesgo de desarrollar eventos tromboembólicos se encuentran los pacientes que presenten:
 - Antecedentes de aterosclerosis,
 - Múltiples factores de riesgo cardiovascular,
 - Edad avanzada,

- Disminución en el gasto cardiaco,
- Hiperviscosidad presunta o confirmada, por ej. Deshidratación o paraproteínas,
- Trastorno trombofílico adquirido congénito
- Antecedentes de enfermedad vascular,
- Antecedentes de eventos trombóticos o tromboembólicos
- Estrógenos
- Se han reportado casos de reacciones renales adversas severas en pacientes en tratamiento con IGIV, especialmente con productos que contienen sacarosa. Estas reacciones incluyen las siguientes:
- Necrosis tubular aguda
- Nefropatía tubular proximal
- Nefrosis osmótica

Entre los factores que incrementan el riesgo de complicaciones renales se cuentan los siguientes:

Insuficiencia renal pre-existente

Diabetes mellitus,

Hipovolemia,

Medicamentos nefrotóxicos concomitantes

Pacientes mayores de 65 años,

Sepsia

Paraproteinemia

Se han presentado informes de casos de edema pulmonar no cardiogénico (lesión pulmonar aguda relacionada con transfusión) en pacientes a los que se ha administrado IGIV.

Se ha presentado un informe de un caso de síndrome de meningitis aséptica (SMA), el cual se presentó con relación al tratamiento con IGIV. La suspensión del tratamiento con IGIV dio como resultado la remisión SMA durante el transcurso de varios miles de células por mm³, predominantemente a partir de la serie granulocítica, así como elevados niveles de proteína de hasta varios cientos de mg/dL.

El síndrome de meningitis aséptica se puede presentar con mayor frecuencia cuando está asociado al tratamiento con IGIV a altas dosis (2g/kg).

Se puede desarrollar anemia hemolítica después del tratamiento con IGIV. Los productos de IGIV pueden contener anticuerpos a grupos sanguíneos que pueden actuar como hemolisinas e inducir el recubrimiento in vivo de glóbulos rojos con inmunoglobulina, ocasionando una reacción antiglobulínica directa positiva y, en

raras ocasiones hemólisis.

La mayoría de las reacciones adversas están relacionadas con la velocidad de infusión. El paciente requiere monitoreo continuo, y vigilancia de los signos y síntomas durante y después de la perfusión.

Se debe realizar una prueba de sensibilidad (con 0.5 ,l/kg de peso corporal/h) y observar al paciente durante y después de la administración de la prueba. El paciente debe encontrarse adecuadamente hidratado previo al tratamiento. Antes y durante debe monitorearse el gasto urinario, creatinina sérica, signos y síntomas de trombosis.

En caso de evidenciarse reacciones adversas debe disminuirse velocidad de infusión o suspender tratamiento, Se debe evitar el uso concomitante con diuréticos ASA.

En los pacientes con diabetes mellitus se requerirá una dilución mayor o incluso el uso de dextrosa al 5%.

Embarazo y lactancia

No se cuenta con información suficiente en mujeres en embarazo o en madres lactantes. Se ha comprobado que los productos de IGIV administrados a las madres atraviesan la placenta, en mayor grado durante las últimas doce semanas de gestación.

El personal médico debe prestar atención a los posibles riesgos y beneficios para cada paciente de manera individual, existe riesgo de la caída de la presión arterial, reacción alérgica o shock anafiláctico, En el caso de presentarse debe suspenderse el tratamiento e iniciar tratamiento establecido.

Población pediátrica:

No existen riesgos pediátricos específicos relacionados con ninguno de los anteriores efectos adversos. Los pacientes pediátricos pueden ser más susceptibles a la sobrecarga de volumen.

Interferencia con exámenes de laboratorio:

Después de la infusión de inmunoglobulina, el aumento transitorio de los diferentes anticuerpos transferidos pasivamente a la sangre del paciente pueden ocasionar resultados positivos engañosos en exámenes serológicos, por ej. Hepatitis A, hepatitis B, sarampión y varicela. La transmisión pasiva de anticuerpos a antígenos eritrocitos, por ej. A, B, D, pueden interferir con algunos exámenes serológicos para la determinación de anticuerpos de glóbulos rojos, como por ej. El test de antiglobulina (test de Coombs). Se pueden presentar hiperproteinemia e incremento en la viscosidad del suero en pacientes que estén recibiendo tratamiento con IGIV. Además, se puede presentar hiponatremia.

relacionada con productos de IGIV. Clínicamente es supremamente importante distinguir la hiponatremia verdadera de una pseudohiponatremia que este asociada con la disminución concomitante de osmolalidad sérica calculada o brecha osmolar elevada, debido a que el tratamiento enfocado en la reducción de suero sin agua en pacientes con pseudohiponatremia puede dar como resultado el agotamiento del volumen, un mayor aumento en la viscosidad sérica y una posible predisposición a eventos tromboembólicos.

Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción:

La presencia de anticuerpos es las preparaciones de inmunoglobulina puede interferir con las respuestas de los pacientes a vacunas vivas como las vacunas contra sarampión, paperas, rubeola y varicela.

Efectos en la capacidad de conducir un vehículo y manejar maquinas.

En la actualidad no se cuenta con información sobre los efectos de la administración de inmunoglobulina humana IV en la capacidad de conducir o manejar automóviles o maquinaria pesada.

Reacciones adversas: Reacciones adversas tales como escalofríos, dolor de cabeza, fiebre, vómitos, reacciones alérgicas, náusea, artralgia, presión sanguínea baja y dolor moderado en la lumbar pueden ocurrir ocasionalmente.

Raramente inmunoglobulinas humanas normales pueden causar una súbita disminución de la presión sanguínea y, en casos aislados, choque anafiláctico, en pacientes que hayan demostrado que no hipersensibilidad a administración previa. Casos de meningitis aséptica reversible, casos aislados de anemia hemolítica /hemólisis reversible y casos raros de reacciones cutáneas transitorias han sido observadas con inmunoglobulina humana normal.

Interacciones: Aumento transitorio de diversos anticuerpos pasivamente transferidos en la sangre del paciente que puede resultar en resultados positivos falsos en pruebas serológicas.

Transmisión pasiva de anticuerpos a antígenos eritrocitos, por ejemplo, A, B y D pueden interferir con algunas de las pruebas serológicas de células rojas aloanticuerpos (por ejemplo la Vacunas con virus atenuado vivo La administración de inmunoglobulina puede disminuir por lo menos de 6 semanas a 3 meses la eficacia de vacunas de virus atenuado vivo como sarampión, rubeola, paperas y varicela. Después de la administración del producto, debe permitirse un tiempo de 3 meses antes de la vacunación con virus atenuado vivo. En casos de sarampión, esta disminución puede persistir por 1 año.

Vía de administración: Intravenosa

Dosificación y Grupo Etario:

En terapia de remplazo, se recomienda que la dosis necesaria sea individualizada para cada paciente, dependiendo de la farmacocinética y respuesta clínica. El siguiente régimen de dosis es dado como una orientación.

Terapia de Remplazo en síndromes de inmunodeficiencia primaria.

La dosis inicial recomendada es 0.4-0.8 g/kg seguida por al menos 0.2 g/kg a cada 3 semanas.

La dosis requerida para obtener un nivel de 6 g/l es del orden de 0.2-0.8 g/kg/mes. El intervalo de dosis cuando el estado de equilibrio es obtenido varía de 2 a 4 semanas.

Terapia de remplazo en mieloma o leucemia linfocítica crónica con hipogammaglobulinemia secundaria severa e infecciones recurrentes, terapia de remplazo en niños con SIDA e infecciones recurrentes

La dosis recomendada es 0.2-0.4 g/kg a cada 3 a 4 semanas.

Púrpura trombocitopénica idiopática

Para el tratamiento de un episodio agudo, 0.8-1g/kg en el primer día, que puede ser repetido una vez a cada 3 días, ó 0.4 g/kg diariamente por 2 a 5 días. El tratamiento puede ser repetido si un relapso ocurre.

Síndrome de Guillain Barré

0.4 g/kg/día por 3 a 7 días. La experiencia en niños es limitada.

Enfermedad de Kawasaki

1.6-2.0 g/kg deben ser administrados en dosis divididas por 2 a 5 días ó 2.0 g/kg como dosis única. Pacientes deben obtener tratamiento concomitante con ácido acetilsalicílico.

Trasplante alogénico de medula ósea

El tratamiento de inmunoglobulina humana normal puede ser utilizado como parte del régimen de condicionamiento y después del trasplante.

La dosis inicial es normalmente de 0.5 g/kg/semana, iniciando de 7 días antes del trasplante y hasta 3 meses después del trasplante. En caso de la persistencia de

la falta de producción de anticuerpos, la dosis de 0.5 g/kg/mes es recomendada hasta la normalización de los niveles de anticuerpos.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

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

- Evaluación farmacológica
- Información para prescribir versión 02

CONCEPTO: La Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora aplaza la evaluación de éste producto dado lo voluminoso del expediente, lo que dificultó el estudio para ésta sesión.

3.2.2.6. ADALIMUMAB SOLUCIÓN PARA INYECCIÓN

Expediente : 20123331
Radicado : 2017019841
Fecha : 16/02/2017
Interesado : Laboratorios La Santé S.A.
Fabricante : M/s Cadila Healthcare Ltd (Zydus-Cadila)

Composición: Cada jeringa prellenada de 0.8 mL contiene 40 mg de adalimumab para inyección subcutánea

Forma farmacéutica: Solución para inyección subcutánea

Indicaciones:

Adultos: Adalimumab está 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 placas 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, reduce el riesgo de re-hospitalización 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 (PJIA, 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 (HS): 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.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad conocida al Adalimumab o a cualquiera de sus componentes. Tuberculosis activa u otras infecciones graves; Insuficiencia cardíaca moderada a grave (NYHA clases III/IV). No debe ser administrado a mujeres en embarazo o en lactancia.

Advertencias y precauciones:

Precauciones: Antes de iniciar la terapia con Adalimumab los pacientes deben ser evaluados para infección tuberculosa mediante radiografía de tórax y prueba cutánea de tuberculina. Si se diagnostica TBC no se debe iniciar el tratamiento.

con Adalimumab hasta tanto no se haya realizado el tratamiento antituberculoso adecuado. 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 esclerosis múltiple, neuritis óptica y enfermedad desmielinizante periférica, incluyendo 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. Adalimumab, así como otros bloqueadores del TNF-Alfa han sido asociados con posible reactivación del virus de la Hepatitis-B en portadores crónicos del virus, especialmente en pacientes que reciben concomitantemente medicamentos inmunosupresores. Adalimumab, así como otros bloqueadores del TNF-Alfa han sido asociados con la aparición de neoplasias incluyendo linfomas, con una mayor frecuencia en pacientes que están recibiendo medicamentos inmunosupresores.

Advertencias: Se han reportado reacciones alérgicas incluso anafilaxia en pacientes tratados con antagonistas del TNF, incluyendo Adalimumab; de igual forma, existen reportes de reacciones hematológicas incluyendo anemia aplásica en pacientes tratados con este tipo de medicamentos. Infecciones bacterianas serias, así como infecciones virales y micóticas han sido reportadas con el uso de bloqueadores del TNF-Alfa; adalimumab no debe iniciarse en pacientes con alguna infección activa hasta tanto esta no haya sido adecuadamente controlada. Adalimumab debe suspenderse si se desarrolla una infección seria o sepsis durante el tratamiento e iniciar la terapia antimicrobiana o antimicótica adecuada hasta que la infección sea controlada. La frecuencia de infección grave entre los individuos mayores de 65 años de edad tratados con Adalimumab ha sido más alta que para los individuos menores de 65 años. Debido a que existe una incidencia más alta de infecciones en las personas de edad avanzada se debe tenerse precaución especial al tratar este grupo poblacional.

Reacciones adversas: Pirexia, cefalea y tos fueron los principales efectos adversos reportados comúnmente; la mayoría fueron de intensidad leve, no relacionados directamente con el medicamento.

Efectos adversos adicionales reportados fueron: disnea, infecciones micóticas, gastritis, cefalea, reacciones en el sitio de la inyección, edemas articulares, alteraciones del ciclo menstrual, polaquiuria, tuberculosis, fiebre, rash, infecciones del tracto urinario, vómito, malestar y dolor abdominal, hipertensión, dolores articulares, astenia, tos, dolor torácico, diarrea y dispepsia.

Interacciones: Con otros medicamentos: No se han detectado cambios estadísticamente significativos en los perfiles de concentración sérica del metotrexate cuando se administra concomitantemente con Adalimumab. En ensayos clínicos publicados no se han observado interacciones entre el Adalimumab y otros FARMES de uso frecuente como sulfasalazina, hidrocloroquina, leflunomida, así como con glucocorticoides, salicilatos, fármacos antiinflamatorios no esteroideos o analgésicos. Evítese el uso concomitante con abatacept, anakinra, BCG intravesical, belimumab, canakinumab, certolizumab, infliximab, natalizumab, pimecrolimus, tacrolimus, tocilizumab, rilonacept, tofacitinib, vedolizumab y vacunas.

Vía de administración: Subcutánea (S.C.)

Dosificación y grupo etario: Adultos y niños mayores de 4 años

Condición de venta: Venta Libre

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora la aprobación de los siguientes puntos para el nuevo Registro Sanitario para el producto de la referencia:

- Evaluación farmacológica.
- Inserto allegado mediante radicado No. 2017019841

CONCEPTO: La Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora aplaza la evaluación de éste producto dado lo voluminoso del expediente, lo que dificultó el estudio para ésta sesión.

3.2.2.7. RESTICEL

Expediente : 20123680
Radicado : 2017024436
Fecha : 24/02/2017
Interesado : Laboratorio Franco Colombiano Lafrancol S.A.S.
Fabricante : Intas Pharmaceuticals Limited

Composición: Cada vial de solución concentrada para infusión de Resticell contiene 10 mg/mL de Rituximab

Forma farmacéutica: Solución concentrada para infusión

Indicaciones: Resticel está indicado para el tratamiento de las siguientes entidades:

Linfomas no Hodgkin: Tratamiento de pacientes con linfomas no Hodgkin de bajo grado, o folicular de células B CD20 (+) en recidiva o resistente a la quimioterapia.

- Tratamiento de pacientes con linfoma folicular: en estadios III-IV no tratados anteriormente, en asociación con la quimioterapia CVP.
- Tratamiento de mantenimiento de pacientes con linfoma folicular: que hayan respondido al tratamiento de inducción.
- Tratamiento de pacientes con linfoma no Hodgkin difuso de células B grandes CD20 (+) en asociación con la terapia CHOP
- Artritis Reumatoidea moderada o severamente activa (en combinación con metotrexate) y adultos con respuesta a uno o más antagonistas de FNT.
- Leucemia Linfocítica Crónica: Pacientes no tratados previamente, o que estén en recidiva, o hayan sido refractarios a quimioterapia (fludarabina y ciclofosfamida).
- Granulomatosis con poliangiitis (Granulomatosis de Wegener): en combinación con glucocorticoides.

Contraindicaciones: Resticell está contraindicado en pacientes con antecedente conocido o sospechado de alergia a Rituximab, o a cualquier otro componente del producto, o a las proteínas murinas

Advertencias y precauciones: Embarazo: La inmunoglobulina G, tiene la capacidad de atravesar la barrera placentaria. Se ha documentado la depleción transitoria de células B y linfocitopenia en hijos lactantes de madres expuestas a Rituximab durante el embarazo. Por esta razón no se recomienda el uso de Resticell durante la gestación, excepción hecha de un beneficio mayor al riesgo conocido. Las mujeres en edad fértil que se hallan en tratamiento con Resticell, deben utilizar métodos anticonceptivos a lo largo de todo el tratamiento, y durante los doce meses subsecuentes.

- Lactancia: No se sabe si Rituximab es secretado a través de la leche materna; sin embargo es bien conocido que la inmunoglobulina G pasa a la leche materna, por lo cual no se recomienda el uso de Resticell durante la lactancia.
- Niños y adolescentes: No se ha estudiado la seguridad y eficacia de Rituximab en niños o adolescentes. Se han reportado casos de hipergamaglobulinemia en pacientes pediátricos tratados con Rituximab, los cuales en algunos casos fueron severos y requirieron manejo con sustitutivo con inmunoglobulinas durante largo tiempo. No se conocen las consecuencias de la depleción prolongada de células B en pacientes pediátricos.

Reacciones relacionadas con la infusión: La administración en infusión de Resticell comporta reacciones que pueden estar relacionadas con la liberación de

citoquinas y otros mediadores químicos. Clínicamente una reacción grave relacionada con la infusión, puede ser indistinguible de una reacción alérgica o de un síndrome de liberación de citoquinas. Estas pueden ser fatales. Las reacciones graves se presentan con mayor frecuencia durante las primeras dos horas de la primera infusión, y caracterizándose por síntomas pulmonares, síndrome de lisis tumoral agudo, fiebre, escalofríos, hipotensión, urticaria, angioedema y otros síntomas. Los pacientes con una masa tumoral grande o un número alto ($> 25 \times 10^9 / L$) de células malignas en circulación, pueden correr un riesgo mayor de sufrir una reacción grave relacionado con la infusión.

Los síntomas de una reacción suelen ser reversibles una vez interrumpida la infusión. Se recomienda tratar la aparición de los mismos con Difenhidramina y Acetaminofén. De acuerdo a la severidad de los mismos, se puede requerir el uso de broncodilatadores o solución salina intravenosa. En la mayoría de los casos, la infusión puede reinstaurarse a la mitad de la velocidad anterior, cuando los síntomas hayan desaparecido por completo. La mayoría de los pacientes pueden completar todo el tratamiento con Rituximab, ya que no se puso en riesgo su vida. La continuación del tratamiento con Rituximab, tras la resolución completa de los síntomas y signos, rara vez ha conducido a una recidiva de reacciones graves relacionadas con la infusión. Se han descrito reacciones alérgicas anafilácticas o de otro tipo de tras la administración intravenosa de proteínas. Ante la eventualidad de una reacción alérgica a Rituximab debe disponerse de Epinefrina, antihistamínicos y glucocorticoides para su uso inmediato.

En los pacientes con cifras altas ($> 25 \times 10^9 / L$) de células malignas circulantes o con una masa tumoral grande, pueden correr un riesgo mayor de sufrir reacciones asociadas con la infusión, especialmente graves. Se requiere precaución extrema y una vigilancia estrecha en este tipo de pacientes, durante la primera infusión; además se debe evaluar la conveniencia de una velocidad de infusión menor, durante la primera infusión, o el fraccionamiento de la dosis en dos días durante el primer ciclo y cualquier ciclo siguiente si el recuento leucocitario es aún $> 25 \times 10^9 / L$.

- **Trastornos pulmonares:** Se han reportado casos de broncoespasmo y disnea graves que desembocan en hipoxia, infiltrados pulmonares e insuficiencia respiratoria aguda. El curso fue variable, e incluyó casos de deterioro progresivo desde el inicio o posterior a mejorías iniciales. Si el paciente presenta reacciones pulmonares graves relacionadas con la infusión, debe estar bajo una vigilancia estrecha, hasta la resolución de los síntomas. La mayor frecuencia de este tipo de problema está en las primeras dos horas de la primera infusión. Si el trastorno pulmonar es grave, la infusión se debe suspender inmediatamente e iniciar el manejo terapéutico procedente. Los pacientes con antecedentes de insuficiencia pulmonar o infiltración tumoral de los pulmones, tienen un riesgo mayor de presentar este tipo de síntomas, por lo cual debe recibir una vigilancia cuidadosa y su tratamiento una especial precaución. La continuación del tratamiento tras la

plena resolución de los síntomas y signos, rara vez ha conducido a una recidiva plena de reacciones graves asociadas a la infusión.

- **Lisis tumoral aguda:** Rituximab induce lisis celular CD20+ tanto benigna como maligna. Se ha descrito lisis tumoral aguda (hiperuricemia, hipercalcemia, hipocalcemia, insuficiencia renal aguda o aumento de la LDH) en pacientes que reciben la primera infusión de Rituximab. Este riesgo es mayor en pacientes con masas tumorales grandes o con números altos de células malignas circulantes ($> 25 \times 10^9/L$). Siempre se debe considerar el uso de medidas profilácticas. De la misma manera, el tratamiento con Resticell debe administrarse en un entorno hospitalario con equipamiento completo de reanimación inmediata y bajo la vigilancia médica.

- **Sistema cardiovascular:** La infusión de Rituximab, se puede asociar a hipotensión. Si el paciente es un hipertenso en tratamiento, se debe considerar la posibilidad de retirar el medicamento, antes de iniciar la infusión de Resticell. En pacientes con cardiopatías, se ha descrito la presencia de arritmias, angina de pecho y fibrilación auricular durante la infusión con Rituximab, por lo cual estos pacientes ameritan un proceso de vigilancia especial durante la infusión con Resticell.

- **Sistema Hematopoyético:** Las infusiones de Rituximab no se han asociado a efectos mielodepresores. Sin embargo, la infusión de Resticell requiere de una especial precaución en aquellos pacientes con recuentos de Neutrófilos $< 1.5 \times 10^9/L$ o de plaquetas $< 75 \times 10^9/L$. Siempre que Resticell haga parte de una terapia CHOP o CVP, se recomienda el seguimiento periódico de hemograma.

- **Infecciones:** No se recomienda el inicio de tratamiento de Resticell en pacientes con infecciones activas.

- **Hepatitis:** Se han notificado casos de reactivaciones de hepatitis B, durante el tratamiento con Rituximab en asociación con quimioterapia citotóxica, los cuales incluso han sido fatales. Se debe considerar la pertinencia de determinar la presencia del virus de la hepatitis B, antes de iniciar el tratamiento con Resticell. A los pacientes portadores y a los que tienen el antecedente de hepatitis B, se les debe mantener en vigilancia estrecha durante y después del tratamiento con Resticell.

- **Leucoencefalopatía multifocal progresiva:** Se han notificado casos de leucoencefalopatía multifocal progresiva, durante el tratamiento con Rituximab en asociación con quimioterapia citotóxica de pacientes con Linfoma no Hodgkin. Siempre se debe considerar esta posibilidad, ante la aparición de síntomas neurológicos.

- **Reacciones cutáneas:** En muy raras ocasiones se ha reportado la aparición de síntomas cutáneos o síndrome de Steven-Johnson en pacientes que están recibiendo tratamiento con Rituximab. Ante este tipo de hallazgo, se debe suspender el tratamiento inmediatamente.

- **Vacunación e inmunizaciones:** No se recomienda la vacunación con virus o vectores vivos después del tratamiento con Resticell. Sin embargo, se ha

observado que los pacientes tratados con Rituximab, si pueden ser inmunizados con vacunas con virus o vectores no vivos

Reacciones adversas: Asociadas a la monoterapia con Rituximab para Linfomas no Hodgkin de bajo grado, o foliculares, o a la terapia de mantenimiento.

- Infecciones o infestaciones: Infecciones bacterianas, fúngicas y/o víricas; neumonías, septicemia y/o síndrome febril.
- Sistema hematopoyético: Neutropenia, Leucopenia, Anemia y Trombocitopenia.
- Sistema inmune: Reacciones de hipersensibilidad y angioedema.
- Metabolismo y nutrición: Hiperglicemia, pérdida involuntaria de peso, aumento de la LDH y/o hipocalcemia.
- Psiquiátrico: Depresión y/o ansiedad.
- Sistema Nervioso: Parestesias, Hipoestesias, agitación psico-motora, insomnio, mareos y alteración del gusto.
- Sistema ocular: Alteración de la secreción de lágrimas y/o conjuntivitis.
- Sistema auditivo: Acúfenos y/o otalgias.
- Sistema cardiovascular: Hipertensión, hipotensión, arritmias y taquicardia, infarto agudo del miocardio y/o fibrilación auricular.
- Sistema respiratorio: Broncoespasmo, dolor torácico, disnea y/o tos.
- Sistema gastrointestinal: Náuseas, vómitos, diarrea, dolor abdominal, disfagias, estomatitis, estreñimiento, dispepsia e hiporexia.
- Sistema cutáneo: Prurito, exantema, urticaria, alopecia y/o sudoración.
- Sistema músculo-esquelético: Hipertonía, mialgia, artralgia, dolor cervical y/o dorsolumbar.

Asociadas a poliquimioterapia y Rituximab para Linfoma no Hodgkin (R-CHOP; R-CVP; R-FC)

- Infecciones o infestaciones: bronquitis, sinusitis y/o hepatitis B (incluyendo reactivaciones).
- Sistema hematopoyético: Neutrocitopenia febril, trombocitopenia, pancitopenia y/o granulocitopenia.
- Sistema cutáneo: Alopecia.
- Síntomas generales: Fiebre, fatiga y/o escalofríos

Interacciones: Existen datos limitados acerca de la interacción farmacológica de Rituximab con otros medicamentos. No se ha demostrado que Rituximab modifique o altere el comportamiento farmacocinético de Fludarabina o Ciclofosfamida, así como estas tampoco alteran la cinética de Rituximab. El comportamiento cinético de Rituximab, tampoco se ve alterado por el uso de

Metotrexate

Vía de administración: Intravenosa

Dosificación y grupo etario: Resticell debe administrarse en infusión intravenosa (IV) por una vía específica, en un entorno hospitalario con un equipamiento completo de reanimación inmediatamente disponible y bajo la estrecha vigilancia de un médico experimentado.

- La solución para infusión preparada de Resticell no debe administrarse en infusión rápida o en bolo IV.
- Como premedicación deben administrarse siempre un analgésico / antipirético y un antihistamínico antes de la infusión de Resticell. También debe considerarse la premedicación con glucocorticoides, particularmente si Resticell no se administra con quimioterapia que contenga esteroides.

Dosis Habitual en linfomas no Hodgkin de bajo grado o foliculares

- Tratamiento inicial: La dosis recomendada de Resticell en monoterapia para pacientes adultos es de 350 mg/m² de superficie corporal, administrado en infusión IV una vez por semana durante 4 semanas.

La dosis recomendada de Resticell en asociación con cualquier quimioterapia (R-CVP, R-MCP, R-CHOP) es de 375 mg/m² de superficie corporal durante 8 días (21 días por ciclo) y durante 6 ciclos (21 días/ciclo) con R-CHVP-Interferón.

Resticell debe administrarse el día 1 de cada ciclo tras la administración IV del componente glucocorticoide de la quimioterapia (si procede).

- Ajuste de dosis durante el tratamiento: No se recomiendan reducciones de la dosis de Resticell. Cuando se administra Resticell en combinación con quimioterapia, se deben aplicar reducciones de la dosis estándar para los fármacos quimioterapéuticos.
- Primera inyección: La velocidad de infusión inicial recomendada para Resticell es de 50 mg/h; posteriormente, la velocidad de infusión puede ser escalonada en incrementos de 50 mg/h cada 30 minutos hasta un máximo de 400 mg/h.
- Infecciones posteriores: Infusiones subsecuentes de Resticell pueden iniciarse a una velocidad de 100 mg/h cada 30 minutos hasta un máximo 400 mg/h.
- Alternativa de infusiones posteriores de 90 minutos: Los pacientes que no experimentan un evento adverso relacionado con la infusión de grado 3 o 4 en el ciclo 1 son elegibles para una infusión posterior alternativa de 90 minutos en el ciclo 2. La velocidad de infusión alternativa puede iniciarse a una velocidad del 20% de la dosis total administrada en los primeros 30 minutos y el 80% restante de la dosis total administrada durante los próximos 60 minutos, para un tiempo total de infusión de 90 minutos. Los pacientes

que toleran los primeros 90 minutos de infusión de Resticell (Ciclo 2), pueden continuar recibiendo infusiones posteriores de Resticell a una velocidad de 90 minutos para el resto de la pauta de tratamiento (a lo largo del ciclo 6 u 8). Los pacientes que tienen enfermedad cardiovascular clínicamente significativa, o que tienen un recuento de linfocitos circulantes $> 5000/\text{mm}^3$ antes del ciclo 2 no deben recibir infusión de 90 minutos.

- Retratamiento tras una recaída: Se ha vuelto a tratar con Rituximab (375 mg/m² de superficie corporal en infusión IV semanal durante 4 semanas) a pacientes que habían respondido inicialmente a este medicamento.
- Tratamiento de mantenimiento: Los pacientes no tratados que hayan respondido previamente a la terapia de inducción pueden recibir terapia de mantenimiento con Rituximab en una dosis 375 mg/m² de superficie corporal una vez cada dos meses, hasta la progresión de la enfermedad o durante un máximo de 2 años (12 infusiones).

Los pacientes que hayan respondido al tratamiento de inducción pueden recibir terapia de mantenimiento con Rituximab en una dosis 375 mg/m² de superficie corporal una vez cada tres meses, hasta la progresión de la enfermedad o durante un máximo de 2 años.

Linfomas no Hodgkin difusos de células B grandes

Resticell debe administrarse con la quimioterapia CHOP (ciclofosfamida, doxorrubicina, prednisona y vincristina). La dosis recomendada de Rituximab es de 375 mg/m² de superficie corporal, administrada en el día 1 de cada ciclo de quimioterapia de 8 ciclos tras la administración IV del componente glucocorticoide de CHOP. Los restantes componentes de la quimioterapia CHOP deben administrarse después de Resticell.

- Ajustes posológicos durante el tratamiento: No se recomienda reducir la dosis de Resticell. Cuando Resticell se administre en asocio de CHOP o CVP, deben aplicarse las reducciones posológicas habituales para los quimioterapéuticos.
- Primera infusión: Se recomienda una velocidad inicial de infusión de 50 mg/h con incrementos posteriores a razón de 50 mg/h cada 30 minutos, hasta un máximo de 400 mg/h.
- Infusiones siguientes: Las infusiones siguientes de Resticell pueden comenzarse a una velocidad de 100 mg/h, aumentándose a continuación a razón de 100 mg/h cada 30 minutos, hasta un máximo de 400 mg/h.
- Alternativa de infusiones posteriores de 90 minutos: Los pacientes que no experimente un evento adverso relacionado con la infusión de grado 3 o 4 en el ciclo 1, son elegibles para una infusión posterior alternativa de 90 minutos en el ciclo 2. La velocidad de infusión alternativa puede iniciarse a una velocidad del 20% de la dosis total administrada en los primeros 30 minutos y el 80% restante de la dosis total administrada durante los próximos 60

minutos para un tiempo total de 90 minutos. Los pacientes que toleran los primeros 90 minutos de infusión con Resticell (ciclo 2) pueden continuar recibiendo infusiones posteriores de Resticell a una velocidad de 90 minutos para el resto de la pauta de tratamiento (a lo largo del ciclo 6 u 8). Los pacientes que tienen enfermedad cardiovascular clínicamente significativa o que tienen un recuento de linfocitos circulantes $> 5000 \text{ mm}^3$ antes del ciclo 2, no deben recibir la infusión de 90 minutos.

- Leucemia Linfocítica Crónica: 375 mg/m² IV una vez al día, antes de la fludarabina y ciclofosfamida en ciclo 1. Luego 500 mg/m² IV (cada 28 días) del ciclo 2 al 6, en combinación con fludarabina y ciclofosfamida.
- Artritis Reumatoidea: 1.000 mg IV EN LOS DÍAS 1 y 15 (en combinación con metotrexate). Pueden ser administrados subsecuentemente cada 24 semanas, basados en la evaluación clínica previa.
- Granulomatosis con poliangiitis: 375 mg/m² IV, una vez a la semana por 4 dosis, en combinación con metilprednisolona IV por 1 a 3 días, seguido de prednisona diariamente.

Pautas posológicas en condiciones clínicas especiales

- Niños y adolescentes: No se ha estudiado la eficacia clínica, la seguridad y la inocuidad de Resticell en niños y/ adolescentes.
- Ancianos: Resticell no requiere ajustes posológicos en las personas mayores de 65 años

Condición de venta: Venta con fórmula médica / Uso Institucional

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

CONCEPTO: La Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora aplaza la evaluación de éste producto dado lo voluminoso del expediente, lo que dificulta el estudio para ésta sesión.

3.2.2.8. TRASTUZUMAB 440 mg POLVO LIOFILIZADO PARA INFUSIÓN

Expediente : 20124715
Radicado : 2017036335
Fecha : 17/03/2017
Interesado : Laboratorios la Santé S.A.
Fabricante : Cadila Healthcare LTD

Composición: Cada vial contiene trastuzumab 440 mg de polvo liofilizado para infusión intravenosa.

Forma farmacéutica: Polvo liofilizado para reconstituir para infusión intravenosa.

Indicaciones: Cáncer de mama metastásico (CMM): Trastuzumab está indicado para el tratamiento de pacientes con CMM con sobre-expresión de HER2: *En monoterapia en los que hayan recibido previamente uno o más regímenes de quimioterapia como tratamiento del cáncer metastásico. *En combinación con paclitaxel o docetaxel en los que no hayan recibido previamente quimioterapia como tratamiento del cáncer metastásico. *En combinación con un inhibidor de la aromatasas para el tratamiento de pacientes con CMM con receptores hormonales. Cáncer de mama precoz (CMP): Trastuzumab está indicado en el tratamiento de pacientes con cáncer de mama precoz (CMP) HER2-Positivo: *Después de la cirugía, la quimioterapia (neoadyuvante o adyuvante) y la radioterapia (si procede). *Después de la quimioterapia adyuvante con doxorubicina y ciclofosfamida, en combinación con paclitaxel o docetaxel. *En combinación con quimioterapia adyuvante con docetaxel y carboplatino. *En combinación con quimioterapia neoadyuvante seguida de tratamiento adyuvante con Trastuzumab, en el cáncer de mama localmente avanzado, incluido el cáncer de mama inflamatorio, o en caso de tumores >2 cm de diámetro. Cáncer gástrico avanzado: Trastuzumab en combinación con capecitabina o con 5-fluorouracilo y un compuesto de platino por vía intravenosa (I.V.) está indicado en pacientes con adenocarcinoma avanzado de estómago o de la unión gastroesofágica HER2-positivo que no han recibido previamente tratamiento antineoplásico de la enfermedad metastásica.

Contraindicaciones: Pacientes con hipersensibilidad conocida al trastuzumab o a cualquiera de los excipientes. Embarazo y Lactancia.

Precauciones y Advertencias: Precauciones: el tratamiento con Trastuzumab debe iniciarse únicamente bajo la supervisión de un médico especializado en el tratamiento de pacientes con cáncer. Reacciones relacionadas con la infusión o la administración (RRI y RRA) tras la administración de Trastuzumab: se han observado reacciones relacionadas con la infusión (RRI) y reacciones relacionadas con la administración (RRA). Es posible que, desde el punto de vista clínico, resulte difícil distinguir las RRI y las RRA de las reacciones de hipersensibilidad. La premedicación puede reducir el riesgo de las RRI y de RRA. Entre las RRI y las RRA graves que se han notificado con la administración de Trastuzumab se encuentran: disnea, hipotensión, sibilancias, broncoespasmo, taquicardia, saturación de oxígeno reducida y dificultad respiratoria, taquiarritmia supraventricular y urticaria. Se debe vigilar a los pacientes para detectar posibles RRI y RRA. La interrupción de la infusión I.V. puede ayudar a controlar dichos

síntomas; la infusión puede reanudarse cuando remitan los síntomas. Estos pueden tratarse con un analgésico y antipirético, como meperidina (petidina) o paracetamol, o con un antihistamínico, como difenhidramina. Las reacciones graves se han tratado satisfactoriamente con medidas de apoyo, como la administración de oxígeno, agonistas adrenérgicos β y corticosteroides. En raras ocasiones, estas reacciones han tenido un desenlace mortal. Los pacientes que padecen disnea en reposo debido al cáncer avanzado o a enfermedades concomitantes pueden tener mayor riesgo de sufrir una reacción mortal a la infusión. Por ello hay que tratar a estos pacientes con extrema precaución, sopesando en cada caso los riesgos y los posibles beneficios. Reacciones pulmonares: se han descrito eventos pulmonares graves con el uso de Trastuzumab por vía I.V.; estos eventos a veces tienen un desenlace mortal y pueden formar parte de una RRI o ser una reacción retardada. Asimismo se han referido casos de neumopatía intersticial, como infiltrados pulmonares, síndrome de dificultad respiratoria aguda, neumonía, neumonitis, derrame pleural, dificultad respiratoria, edema pulmonar agudo e insuficiencia respiratoria. Entre los factores de riesgo asociados a la neumopatía intersticial se encuentran la administración previa o concomitante de otras terapias antineoplásicas asociadas a neumopatía intersticial, como los taxanos, la gemcitabina, la vinorelbina y la radioterapia. Los pacientes con disnea en reposo debida a complicaciones del cáncer avanzado o a enfermedades concomitantes pueden tener mayor riesgo de eventos pulmonares. Por consiguiente, no se debe administrar Trastuzumab a estos pacientes. Disfunción cardíaca - Consideraciones generales: los pacientes tratados con Trastuzumab pueden tener mayor riesgo de sufrir una insuficiencia cardíaca congestiva (ICC) (clase II-IV de la clasificación de New York Heart Ssociety [NYHA]) o una disfunción cardíaca asintomática. Estos eventos se han observado en pacientes tratados con Trastuzumab en monoterapia o en combinación con taxanos después de una quimioterapia que contenía antraciclinas (doxorubicina o epirubicina). Su intensidad puede ser moderada o grave, y se ha asociado con fallecimientos. Además, se debe tener especial precaución al tratar a pacientes con riesgo cardíaco elevado (por ejemplo: pacientes con hipertensión arterial, arteriopatía coronaria documentada, insuficiencia cardíaca congestiva (ICC), disfunción diastólica, edad avanzada). Las simulaciones del modelo poblacional indican que el trastuzumab puede persistir en la circulación hasta 7 meses después de suspender el tratamiento con Trastuzumab bien sea por vía I.V. o S.C. Los pacientes que reciben antraciclinas tras interrumpir el tratamiento con Trastuzumab posiblemente tienen también un mayor riesgo de disfunción cardíaca. En la medida de lo posible, los médicos deberán evitar la terapia con antraciclinas hasta 7 meses después de concluida la administración del Trastuzumab. Si se utilizan antraciclinas, se controlará estrechamente la función cardíaca del paciente. Los pacientes aptos para el tratamiento con Trastuzumab, **sobre todo los que hayan recibido previamente alguna antraciclina, deben someterse a una evaluación cardíaca inicial que comprenda la anamnesis y la**

exploración física, electrocardiograma (ECG), ecocardiograma o ventriculografía isotópica (MUGA). El seguimiento clínico puede facilitar la identificación de los pacientes que desarrollen una disfunción cardíaca, incluidos los signos y síntomas de insuficiencia cardíaca. La evaluación del estado cardíaco, tal como se realiza antes de comenzar el tratamiento, se repetirá cada 3 meses durante el mismo y cada 6 meses tras su finalización, hasta que hayan transcurrido 24 meses desde la última administración de Trastuzumab. Si el porcentaje de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) cae 10 puntos respecto al valor inicial o hasta un valor $<50\%$, se suspenderá la administración del Trastuzumab y se repetirá la evaluación de la FEVI en un plazo de 3 semanas aproximadamente. Si la FEVI no mejora o incluso empeora, o si el paciente ha presentado una insuficiencia cardíaca importante desde el punto de vista clínico, se planteará decididamente la suspensión del Trastuzumab, a no ser que se considere que los beneficios superan los riesgos en el paciente afectado. Se debe controlar con mayor frecuencia (por ejemplo, cada 6-8 semanas) a los pacientes que presenten una disfunción cardíaca asintomática. Si muestran una reducción mantenida de la función ventricular izquierda pero siguen estando asintomáticos, el médico debe plantearse la posibilidad de suspender el tratamiento si no se evidencia ningún beneficio clínico con Trastuzumab. No se ha estudiado prospectivamente la seguridad de la reanudación o la continuación del tratamiento con Trastuzumab en pacientes que hayan sufrido una disfunción cardíaca. Si durante el tratamiento con Trastuzumab desarrolla el paciente una insuficiencia cardíaca sintomática, se debe administrar el tratamiento habitual para esta afección. En los ensayos clínicos la mayoría de los pacientes con insuficiencia cardíaca o disfunción cardíaca asintomática mejoraron con el tratamiento habitual de la insuficiencia cardíaca, consistente en un inhibidor de la enzima de conversión de la angiotensina (IECA) o un bloqueador de los receptores de angiotensina y un bloqueador adrenérgico β . La mayoría de los pacientes con síntomas cardíacos que mostraban signos del beneficio clínico de Trastuzumab prosiguieron el tratamiento sin sufrir nuevos eventos cardíacos clínicos. Cáncer de mama metastásico (CMM): Trastuzumab y las antraciclinas no deben administrarse concomitantemente en el tratamiento del CMM. Cáncer de mama precoz (CMP): en las pacientes con CMP, la evaluación del estado cardíaco, tal como se realiza antes de comenzar el tratamiento, se repetirá cada 3 meses durante el mismo y cada 6 meses tras su conclusión, hasta que hayan transcurrido 24 meses desde la última administración de Trastuzumab. Se recomienda prolongar la vigilancia de las pacientes que reciban quimioterapia con antraciclinas, evaluando su estado una vez al año hasta que hayan transcurrido 5 años desde la última administración de Trastuzumab, o durante más tiempo si se observa un descenso continuo de la FEVI. Se excluyó de los estudios clínicos con Trastuzumab como tratamiento adyuvante del cáncer de mama a las pacientes con antecedentes de infarto de miocardio, angina de pecho que requiriese medicación, insuficiencia cardíaca congestiva (clase II-IV según la clasificación de la NYHA) o antecedentes de esta.

afección, otras miocardiopatías, arritmia cardíaca que precisara medicación, valvulopatía cardíaca clínicamente significativa, hipertensión arterial mal controlada (podían participar pacientes con hipertensión arterial controlada con la medicación habitual) o derrame pericárdico con efectos hemodinámicos. Tratamiento adyuvante: Trastuzumab y las antraciclinas no deben administrarse concomitantemente en el tratamiento adyuvante. En pacientes con CMP se observó un aumento de la incidencia de episodios cardíacos sintomáticos y asintomáticos cuando Trastuzumab I.V. se administró después de la quimioterapia con antraciclinas, en comparación con la administración con un régimen sin antraciclinas, como el docetaxel y el carboplatino. La incidencia fue más pronunciada cuando Trastuzumab I.V. se administró concomitantemente con taxanos que cuando se administró de forma secuencial con taxanos. Independientemente del régimen utilizado, la mayoría de los eventos cardíacos sintomáticos tuvieron lugar en los 18 primeros meses. Los factores de riesgo de eventos cardíacos identificados en cuatro estudios a gran escala del uso en el tratamiento adyuvante fueron los siguientes: edad avanzada (>50 años), FEVI inicial bajo y en descenso (<55%), FEVI bajo antes o después de iniciar el tratamiento con paclitaxel, el tratamiento con Trastuzumab, y uso previo o concomitante de antihipertensores. En pacientes que recibieron Trastuzumab tras concluir la quimioterapia adyuvante, el riesgo de disfunción cardíaca se asoció a una elevada dosis acumulada de antraciclinas administrada antes de comenzar el tratamiento con Trastuzumab y a un índice de masa corporal (IMC) alto (>25 kg/m²). Tratamiento neoadyuvante-adyuvante: en pacientes con CMP aptas para recibir tratamiento neoadyuvante-adyuvante se usará Trastuzumab junto con antraciclinas con precaución, y siempre y cuando no hayan recibido quimioterapia previamente. La dosis acumulada máxima de los regímenes terapéuticos con antraciclinas en dosis bajas no debe sobrepasar los 180 mg/m² (doxorubicina) o 360 mg/m² (epirubicina). Si la paciente ha recibido concomitantemente antraciclinas en dosis bajas y Trastuzumab como tratamiento neoadyuvante, no se debe administrar ninguna quimioterapia antineoplásica adicional después de la cirugía. La experiencia clínica en el tratamiento neoadyuvante-adyuvante es limitada en pacientes mayores de 65 años. Alcohol bencílico: el alcohol bencílico, utilizado como conservante en el agua bacteriostática para inyectables de los viales multidosis de 440 mg, se ha asociado con toxicidad en recién nacidos y niños de hasta 3 años. Cuando se vaya a administrar Trastuzumab a un paciente con hipersensibilidad conocida al alcohol bencílico, se debe reconstituir con agua para inyectables y utilizar una sola dosis por vial de Trastuzumab. Se desechará el contenido que no se haya utilizado. Advertencias: Embarazo: Trastuzumab inhibe la proteína HER2 la cual tiene un papel importante en el desarrollo del embrión; por lo tanto, este medicamento no debe administrarse durante el embarazo a no ser que el posible beneficio para la madre justifique el riesgo para el feto. En algunas mujeres embarazadas tratadas con Trastuzumab se han descrito casos de alteración del crecimiento renal o de la función renal del feto en asociación con

oligohidramnios, que en ocasiones se tradujo en una hipoplasia pulmonar del feto con desenlace mortal. Se advertirá a las mujeres en edad de procrear que han de utilizar métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento con Trastuzumab y al menos en los 7 meses siguientes a su conclusión. Se advertirá a las mujeres que se queden embarazadas de la posibilidad de daño fetal. Si se trata con Trastuzumab a una embarazada, o si una paciente queda embarazada mientras recibe Trastuzumab o en los 7 meses posteriores a la administración de la última dosis, es conveniente que un equipo multidisciplinario realice una estrecha vigilancia. No se sabe si el Trastuzumab afecta a la capacidad reproductora. En estudios de reproducción en animales no se han evidenciado alteraciones de la fecundidad ni daños fetales. Lactancia: no se sabe si el trastuzumab pasa a la leche materna humana. Dado que la Inmunoglobulina G (IGG) pasa a la leche materna humana y se desconoce el posible daño para el lactante, debe evitarse la lactancia natural durante el tratamiento con Trastuzumab. Insuficiencia renal: la insuficiencia renal no afecta a la farmacocinética del trastuzumab. Efectos sobre el estado de alerta: no se han realizado estudios sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas; se advertirá a los pacientes que sufran síntomas relacionados con la infusión que no deben conducir ni utilizar máquinas hasta que desaparezcan completamente los síntomas.

Reacciones Adversas: Dado que el Trastuzumab se administra concomitantemente con otros agentes antineoplásicos y/o con radioterapia, es difícil determinar si existe relación causal entre un efecto adverso y un medicamento en especial.

Eventos adversos serios, incluidas reacciones de hipersensibilidad (anafilaxia), reacciones de infusión (incluyendo mortalidad) y eventos pulmonares (síndrome de distrés respiratorio “ARDS”) han sido asociados con el uso de Trastuzumab; muchos de estos eventos pueden suceder con la primera infusión o dentro de las siguientes 24 horas. Igualmente se han documentado reacciones retardadas. Si se presenta disnea o hipotensión durante la administración deberá suspenderse hasta la resolución de los síntomas.

En ensayos clínicos publicados en la literatura así como en la información de prescripción de diferentes agencias regulatorias, han sido reportados varios efectos adversos los cuales se han clasificado de acuerdo con la frecuencia de reportes de la siguiente manera: >10%, 1 a 10% y <1%.

Frecuencia >10%: disminución de la fracción de eyección ventricular izquierda, dolor, resfriado, cefalea, insomnio, mareo, rash cutáneo, náusea, vómito, diarrea, dolor y malestar abdominal, anorexia, infecciones, debilidad general, dolor lumbar, tos, disnea, rinitis y faringitis, fiebre.

Frecuencia del 1% a 10%: edema periférico, falla cardíaca, taquicardia, hipertensión arterial, arritmias, palpitaciones, parestesias, neuritis periférica, neuropatía, acné, prurito, constipación, dispepsia, infección urinaria, anemia y leucopenia; reacciones de hipersensibilidad, infecciones virales como influenza o herpes, artralgias, espasmos o dolores músculo-esqueléticos; rinofaringitis, sinusitis, rinitis, infección de las vías respiratorias superiores.

Frecuencia <1%: síndrome de distrés respiratorio agudo, ambliopía, apnea, asma, ataxia, trastornos de la coagulación, cardiomiopatía, celulitis, confusión, coma, úlceras dérmicas, úlceras esofágicas, glomerulopatía, falla hepática, hepatitis, herpes zoster, hipotensión, hipoxia, leucemia, linfangitis, neutropenia, osteonecrosis, pancreatitis, fracturas patológicas, neumonía, fibrosis pulmonar, falla renal, convulsiones, titoiditis.

Insuficiencia cardíaca: el tratamiento con Trastuzumab eleva el riesgo de desarrollar Insuficiencia cardíaca Congestiva (ICC - New York Heart Association [NYHA] Clase II-IV) o de disfunción cardíaca asintomática. Estos eventos se han observado principalmente en pacientes tratados con Trastuzumab en monoterapia o en combinación con paclitaxel o docetaxel, en especial después de quimioterapia con una antraciclina (doxorubicina o epirubicina). Estos pueden ser de moderados a graves y en algunas ocasiones han sido fatales. De igual forma se debe tener especial precaución cuando se administre Trastuzumab a pacientes con elevado riesgo cardíaco como hipertensión, enfermedad de las arterias coronarias, ICC, FEVI <55%, edad avanzada.

La función cardíaca debe ser monitorizada periódicamente en todos los pacientes durante el tratamiento. Todos los candidatos para el tratamiento con Trastuzumab, pero especialmente aquellos tratados previamente con antraciclina y ciclofosfamida deben ser sometidos a examen cardíaco basal que incluya electrocardiograma (ECG), ecocardiograma y/o angiografía radioisotópica (MUGA) o resonancia magnética. Estas pruebas cardíacas deben repetirse cada 3 meses durante el tratamiento y cada 6 meses tras la interrupción, hasta los 24 meses después de la última dosis de Trastuzumab. Trastuzumab puede persistir en el torrente circulatorio hasta 7 meses después de finalizado el tratamiento. Tras la supresión del tratamiento con Trastuzumab, los pacientes que reciban antraciclinas pueden tener un mayor riesgo de padecer disfunción cardíaca. De ser posible debe evitarse el tratamiento basado en antraciclinas hasta 7 meses después de haber finalizado el tratamiento con Trastuzumab; en caso de prescribir antraciclinas, se debe monitorizar cuidadosamente la función cardíaca del paciente.

Reacciones pulmonares: Se han descrito eventos pulmonares graves con el uso de Trastuzumab por vía I.V. Estos eventos pueden desencadenar un desenlace.

mortal y formar parte de una RRI o ser una reacción retardada. De igual forma se han documentado casos de neumopatía intersticial como infiltrados pulmonares, síndrome de dificultad respiratoria aguda, neumonía, neumonitis, derrame pleural, dificultad respiratoria, edema pulmonar agudo e insuficiencia respiratoria. Entre los factores de riesgo asociados a neumopatía intersticial se encuentran la administración previa o concomitante de otras terapias antineoplásicas asociadas a neumopatía intersticial, como taxanos, gemcitabina, vinorelbina y radioterapia. Los pacientes con disnea en reposo debida a complicaciones avanzadas del cáncer o a enfermedades concomitantes pueden tener mayor riesgo de eventos pulmonares, por lo que no se debe administrar Trastuzumab a estos pacientes

Interacciones: Trastuzumab no debe administrarse concomitantemente con antraciclinas, belimumab e inmunosupresores dado que el Trastuzumab puede elevar los niveles sanguíneos de estos medicamentos.

Dosificación y Grupo Etario: Grupo etario: Adultos mayores de 18 años.

Dosificación: Uso exclusivamente intravenoso. Pauta semanal: Dosis de carga: La dosis de carga inicial recomendada es de 4 mg/kg, administrados en infusión I.V. durante 90 minutos. Dosis posteriores: La dosis semanal recomendada es de 2 mg/kg. Si la dosis de carga inicial fue bien tolerada, las siguientes dosis pueden ser administradas en infusión de 30 minutos. Pauta alternativa cada 3 semanas: Dosis inicial de 8 mg/kg, seguida de 6 mg/kg al cabo de 3 semanas; a continuación, 6 mg/kg cada 3 semanas, en infusión de aproximadamente 90 minutos. Si la dosis de carga inicial fue bien tolerada, las siguientes pueden ser administradas en infusión de 30 minutos. Duración del tratamiento: Las pacientes con CMM deben ser tratadas con hasta la progresión de la enfermedad. Las pacientes con CMP deben recibir tratamiento durante 1 año o hasta la recidiva de la enfermedad, según lo que suceda primero. En el CMP no se recomienda prolongar el tratamiento más allá de 1 año. Los pacientes con cáncer gástrico avanzado deben recibir Trastuzumab I.V. hasta la progresión de la enfermedad. Dosis omitidas: Formulación I.V.: Si el paciente omite una dosis de Trastuzumab durante una semana o menos, entonces se administrará cuanto antes la dosis de mantenimiento habitual (pauta semanal: 2 mg/kg; pauta cada 3 semanas: 6 mg/kg). No se debe esperar hasta el siguiente ciclo programado. Las dosis de mantenimiento posteriores (pauta semanal: 2 mg/kg; pauta cada 3 semanas: 6 mg/kg) deben administrarse según la pauta original. Si el paciente omite una dosis de Trastuzumab durante más de una semana, debe recibir una nueva dosis de carga en infusión de aproximadamente 90 minutos (pauta semanal: 4 mg/kg; pauta cada 3 semanas: 8 mg/kg). Las dosis de mantenimiento posteriores (pauta semanal: 2 mg/kg; pauta cada 3 semanas: 6 mg/kg) se administrarán luego conforme a la pauta original. Los pacientes pueden continuar el tratamiento mientras presenten melancolía reversible inducida por la quimioterapia, pero es preciso vigilarlos estrechamente para detectar posibles complicaciones de

neutropenia en este periodo. Deben observarse las instrucciones específicas para reducir o mantener la dosis de quimioterapia. No se requiere de ajustes en las dosis para pacientes con insuficiencia hepática o renal

Vía de Administración: intravenosa (I.V.)

Condición de Venta: Venta con fórmula médica

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

- Evaluación farmacológica.
- Inserto allegado mediante radicado No. 2017036335

CONCEPTO: La Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora aplaza la evaluación de éste producto dado lo voluminoso del expediente, lo que dificulta el estudio para ésta sesión.

3.2.2.8. JINTROLONG

Expediente : 20111141
Radicado : 2016082956 / 2016177402
Fecha : 12/12/2016
Interesado : Laboratorios Delta S.A.
Fabricante : Genescience Pharmaceuticals CO. LTD

Composición: Cada vial contiene 54UI / 9.0mg / 1,0 mL somatropina pegilada (origen ADN^r) inyección

Forma farmacéutica: Solución para inyección

Indicaciones: Retraso del crecimiento pediátrico, debido a la secreción inadecuada de GH endógena

Contraindicaciones:

- Jintrolong no debe ser utilizado para la retinopatía diabética proliferativa aguda o la no proliferativa severa.
- Jintrolong no debe ser utilizado para el propósito de crecimiento en niños con epífisis cerradas.
- Jintrolong no debe utilizarse en pacientes con infecciones graves generalizadas que presentan crisis agudas.

- Jintrolong no se debe utilizar para los pacientes que tienen tumores potenciales, los cuales presenten signos progresivos, o pacientes con diagnóstico de tumores.

Precauciones y advertencias:

- La dosis farmacológica de acción corta de rhGH puede aumentar la mortalidad en pacientes con enfermedades críticas agudas en las unidades de cuidados intensivos debido a complicaciones después de cirugía a corazón abierto o cirugía abdominal, traumatismo accidental múltiple o insuficiencia respiratoria aguda. La seguridad del tratamiento continuo con la hormona de crecimiento en pacientes que reciben dosis de reemplazo para indicaciones aprobadas que al mismo tiempo desarrollan estas enfermedades no se ha establecido. Por lo tanto, el beneficio potencial de la continuación del tratamiento con hormona de crecimiento en pacientes con enfermedades críticas agudas debe sopesarse frente al riesgo potencial.
- Se requiere la confirmación del diagnóstico antes de la iniciación del tratamiento. La terapia con Jintrolong debe ser prescrita directamente por médicos calificados. En pacientes con diabetes mellitus, la dosis de insulina puede requerir un ajuste por los médicos antes del tratamiento con Jintrolong.
- El uso simultáneo de la terapia con glucocorticoides inhibe el efecto promotor del crecimiento de la hormona del crecimiento. Los pacientes con deficiencia de ACTH deben tener su dosis de reemplazo de glucocorticoides cuidadosamente ajustada para evitar un efecto inhibitorio sobre el Jintrolong.
- Puede ocurrir deslizamiento de la cabeza femoral en pacientes con trastornos endocrinos. La evaluación debe hacerse con cuidado si surge cojera durante el tratamiento con Jintrolong.
- A veces el Jintrolong puede reducir la sensibilidad a la insulina. Los pacientes deben ser cuidadosamente monitoreados para detectar la intolerancia a la glucosa.
- El tratamiento con insulina puede ser necesario si la glicemia basal supera 10 mmol / l durante el tratamiento. Si la glicemia basal no puede ser controlada con una dosis de insulina superior a 150UI / día, se debe detener el tratamiento con Jintrolong.

- El área de la inyección debe ser variada para evitar la lipodistrofia.
- Los atletas deben ser administrados con precaución.
- Si los pacientes tienen dolor de cabeza severo o recurrente, deficiencia visual, náuseas o vómitos durante el tratamiento, se sugiere hacer el examen de fondo, para comprobar si existe edema de papila. Si existe, se debe considerar el diagnóstico de la hipertensión intracraneal benigna, y detener el tratamiento de Jintrolong. No hay pruebas suficientes que se pueda utilizar para guiar el ensayo clínico para eliminar los pacientes con hipertensión intracraneal para su posterior procesamiento actualmente. Si el tratamiento con hormona de crecimiento se reinició, el síntoma hipertensión intracraneal se debe controlar cuidadosamente.

Reacciones adversas:

Reacciones adversas Muy frecuentes ($\geq 10\%$)

En el tratamiento temprano, se puede producir en algunos pacientes la retención transitoria de líquidos periféricos, tales como edema de párpados, las manos y los pies.

Durante el tratamiento, algunos pacientes pueden sufrir de hipotiroidismo subclínico, y esto indica que la disminución total de, y algunas veces se acompaña con el aumento de la TSH.

Reacción adversa común ($1\% \sim 10\%$, incluyendo 1%): Dolor en las articulaciones.

Reacción adversa rara ($0,1\% \sim 1\%$, incluyendo 0.1%) Sólo unos pocos pacientes pueden tener reacciones en el punto de la inyección, dolor transitorio en las articulaciones y aumento transitorio de la insulina.

Todas las reacciones adversas mencionadas anteriormente en los ensayos clínicos en fase II y III son todos transitorios. Se sugiere que la función tiroidea se debe supervisar periódicamente durante la administración de Jintrolong, y, se debe iniciar el reemplazo de la hormona tiroidea en caso necesario, a fin de no tener un impacto negativo en la eficacia de la hormona del crecimiento.

Interacciones:

Al mismo tiempo el uso de la terapia con glucocorticoides puede inhibir el efecto promotor del crecimiento de Jintrolong. Generalmente, cuando Jintrolong se administra en combinación con glucocorticoides, la dosis de glucocorticoides no

puede exceder de 10-15 mg CORT / m² de área de superficie. Al mismo tiempo el uso de esteroides andrógenos no puede aumentar aún más la tasa de crecimiento.

No hay incompatibilidad con otros fármacos.

Dosificación y Grupo Etario:

La dosis de administración debe estar sujeta a los médicos. La dosis recomendada es de

0,2 mg / kg / hora, una vez a la semana por inyección subcutánea (en el parte superior del brazo, el muslo o abdomen alrededor del ombligo).

Vía de administración: Subcutánea

Condición de venta: Venta con fórmula médica

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2016012862, emitido mediante Acta No. 22 de 2016, numeral 3.1.3.7., Con el fin de continuar con el porcesos de aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- Evaluación farmacológica
- Inserto versión 01 Junio 2016

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada y dado que el interesado presenta respuesta satisfactoria al requerimiento emitido en el Acta No. 22 de 2016, numeral 3.1.3.7., la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar el producto de la referencia, con la siguiente información:

Composición: Cada vial contiene 54UI/9.0mg/1,0 mL somatropina pegilada (origen ADN_r)

Forma farmacéutica: Solución para inyección

Indicaciones: Retraso del crecimiento pediátrico, debido a la secreción inadecuada de GH endógena

Contraindicaciones:

Jintrolong no debe ser utilizado para la retinopatía diabética proliferativa aguda o la no proliferativa severa.

- Jintrolong no debe ser utilizado para el propósito de crecimiento en niños con epífisis cerradas.
- Jintrolong no debe utilizarse en pacientes con infecciones graves generalizadas que presentan crisis agudas.
- Jintrolong no se debe utilizar para los pacientes que tienen tumores potenciales, los cuales presenten signos progresivos, o pacientes con diagnóstico de tumores.

Precauciones y advertencias:

- La dosis farmacológica de acción corta de rhGH puede aumentar la mortalidad en pacientes con enfermedades críticas agudas en las unidades de cuidados intensivos debido a complicaciones después de cirugía a corazón abierto o cirugía abdominal, traumatismo accidental múltiple o insuficiencia respiratoria aguda. La seguridad del tratamiento continuo con la hormona de crecimiento en pacientes que reciben dosis de reemplazo para indicaciones aprobadas que al mismo tiempo desarrollan estas enfermedades no se ha establecido. Por lo tanto, el beneficio potencial de la continuación del tratamiento con hormona de crecimiento en pacientes con enfermedades críticas agudas debe sopesarse frente al riesgo potencial.
- Se requiere la confirmación del diagnóstico antes de la iniciación del tratamiento. La terapia con Jintrolong debe ser prescrita directamente por médicos calificados. En pacientes con diabetes mellitus, la dosis de insulina puede requerir un ajuste por los médicos antes del tratamiento con Jintrolong.
- El uso simultáneo de la terapia con glucocorticoides inhibe el efecto promotor del crecimiento de la hormona del crecimiento. Los pacientes con deficiencia de ACTH deben tener su dosis de reemplazo de glucocorticoides cuidadosamente ajustada para evitar un efecto inhibidor sobre el Jintrolong.
- Puede ocurrir deslizamiento de la cabeza femoral en pacientes con trastornos endocrinos. La evaluación debe hacerse con cuidado si surge cojera durante el tratamiento con Jintrolong.
- A veces el Jintrolong puede reducir la sensibilidad a la insulina. Los pacientes deben ser cuidadosamente monitoreados para detectar la intolerancia a la glucosa.

- El tratamiento con insulina puede ser necesario si la glicemia basal supera 10 mmol / l durante el tratamiento. Si la glicemia basal no puede ser controlada con una dosis de insulina superior a 150UI / día, se debe detener el tratamiento con Jintrolong.
- El área de la inyección debe ser variada para evitar la lipodistrofia.
- Los atletas deben ser administrados con precaución.
- Si los pacientes tienen dolor de cabeza severo o recurrente, deficiencia visual, náuseas o vómitos durante el tratamiento, se sugiere hacer el examen de fondo, para comprobar si existe edema de papila. Si existe, se debe considerar el diagnóstico de la hipertensión intracraneal benigna, y detener el tratamiento de Jintrolong. No hay pruebas suficientes que se pueda utilizar para guiar el ensayo clínico para eliminar los pacientes con hipertensión intracraneal para su posterior procesamiento actualmente. Si el tratamiento con hormona de crecimiento se reinició, el síntoma hipertensión intracraneal se debe controlar cuidadosamente.

Reacciones adversas:

Reacciones adversas Muy frecuentes ($\geq 10\%$)

En el tratamiento temprano, se puede producir en algunos pacientes la retención transitoria de líquidos periféricos, tales como edema de párpados, las manos y los pies.

Durante el tratamiento, algunos pacientes pueden sufrir de hipotiroidismo subclínico, y esto indica que la disminución total de, y algunas veces se acompaña con el aumento de la TSH.

Reacción adversa común (1% ~ 10%, incluyendo 1%): Dolor en las articulaciones.

Reacción adversa rara (0,1% ~ 1%, incluyendo 0.1%) Sólo unos pocos pacientes pueden tener reacciones en el punto de la inyección, dolor transitorio en las articulaciones y aumento transitorio de la insulina.

Todas las reacciones adversas mencionadas anteriormente en los ensayos clínicos en fase II y III son todos transitorios. Se sugiere que la función tiroidea se debe supervisar periódicamente durante la administración de Jintrolong, y, se debe iniciar el reemplazo de la hormona tiroidea en caso necesario, a fin de no tener un impacto negativo en la eficacia de la hormona del crecimiento.

Interacciones:

Al mismo tiempo el uso de la terapia con glucocorticoides puede inhibir el efecto promotor del crecimiento de Jintrolong. Generalmente, cuando Jintrolong se administra en combinación con glucocorticoides, la dosis de glucocorticoides no puede exceder de 10-15 mg CORT / m² de área de superficie. Al mismo tiempo el uso de esteroides andrógenos no puede aumentar aún más la tasa de crecimiento.

No hay incompatibilidad con otros fármacos.

Dosificación y Grupo Etario:

La dosis de administración debe estar sujeta a los médicos. La dosis recomendada es de 0,2 mg / kg / hora, una vez a la semana por inyección subcutánea (en el parte superior del brazo, el muslo o abdomen alrededor del ombligo).

Vía de administración: Subcutánea

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Norma Farmacológica: 9.1.9.0.N10

Adicionalmente, la Sala recomienda aprobar el inserto versión 01 Junio 2016 para el producto de la referencia.

El plan de gestión de riesgos debe presentarse junto con la solicitud de Registro Sanitario para el análisis por parte del grupo Programas Especiales – Farmacovigilancia de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos incluyendo la siguiente información:

- Allegar el último PSUR-PBRER

-Medidas de mitigación del riesgo y de seguimiento en lo relacionado con inmunogenicidad especificando la periodicidad del seguimiento, y aclarar como realizará el seguimiento a las reacciones de inmunogenicidad.

-Precisar el mecanismo para el despliegue de las medidas educativas para el personal de salud, estableciendo la forma de medir el impacto de las estrategias educativas en pacientes y prescriptores mínimo en el contexto local.

-Precisar el manejo de la información de seguridad en el ámbito local.

-Establecer cuáles son las medidas adicionales de Farmacovigilancia que estipula en los soportes (Seguimiento a una cohorte de pacientes, estudio de utilización del medicamento o un estudio de seguridad post comercialización)

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

3.2.2.9. MABALL 100 MABALL 500

Expediente : 20111833
Radicado : 2016091853 / 2016174669
Fecha : 06/12/2016
Interesado : Akar Colombia S.A.S
Fabricante : Hetero Drugs Limited, Unit-III

Composición:

Cada 10 mL contiene 100 mg de rituximab
Cada 50 mL contiene 500 mg de rituximab

Forma farmacéutica: Solución Inyectable concentrada

Indicaciones:

Rituximab está indicado para el tratamiento de:

Linfoma no Hodgkin (NHL):

- Pacientes adultos, hombres y mujeres de 18 años o mayores.
- Pacientes que necesitan una prescripción o requieren administración de Hetero-Rituximab con el fin de ser evaluables.
- Los pacientes diagnosticados con linfoma no Hodgkin incluyen los siguientes subtipos:
 - a) Células grandes B difusas previamente sin tratar, NHL CD20 positivo en combinación con el CHOP u otros regímenes quimioterapéuticos en base a antraciclina.

- b) NHL de células grandes B, CD20 positivo, de bajo grado, sin procesar (incluye enfermedades estables) como agente único tras la quimioterapia CVP de primera línea.
- c) NHL de células grandes B, retrasadas o refractarias, CD20 positivo o de bajo grado o folicular como un agente único.
- d) NHL de células grandes B, CD20 positivo foliculares previamente sin tratar en combinación con la cromatografía de primera línea en pacientes que logran una respuesta parcial o completa para Rituximab en combinación con la quimioterapia como una terapia de mantenimiento de agente único.

Pacientes diagnosticados con leucemia linfocítica crónica

- Rituximab en combinación con fludarabina y ciclofosfamida (FC) indicado para el tratamiento de pacientes con CLL CD20 positivo tratado previamente y sin tratar.

Artritis reumatoide (RA):

- Rituximab en combinación con metotrexato se indica para el tratamiento de pacientes adultos con artritis reumatoide activa moderada a severa que tuvieron una respuesta inadecuada a una o más de las terapias antagonistas TNF.

Contraindicaciones:

Rituximab está contraindicado en pacientes con:

- Hipersensibilidad a la sustancia activa o a proteína murina o cualquiera de los excipientes.
- Activo, infecciones severas.
- Pacientes en un estado inmunocomprometido severo.
- Pacientes que tienen o han tenido leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP)

Precauciones y advertencias:

Reacciones relacionados de perfusión:

Rituximab está asociado con las reacciones relacionadas a la perfusión que se puede relacionar a la liberación de citoquinas y/u otros químicos mediadores. El síndrome de liberación de citoquina no se puede distinguir clínicamente de las reacciones de hipersensibilidad aguda asociada con las reacciones que incluye el síndrome de la liberación de citoquina, síndrome de lisis tumoral y reacciones anafilácticas e hipersensibles. Específicamente, no se relacionan con la vía de administración de Rituximab y se puede observar con ambas formulaciones.

Se han reportado reacciones severas relacionadas a la perfusión con desenlaces fatales durante el uso de Rituximab vía intravenosa luego de la comercialización con un inicio repentino dentro de los 30 minutos a 2 horas luego de iniciar la primera perfusión de Rituximab IV. Se caracterizaron por casos pulmonares y en algunos casos incluyeron lisis tumoral rápida y características del síndrome de lisis pulmonar además de fiebre, resfrío, aspereza, hipotensión, urticaria, angioedema y otros.

El síndrome de liberación de citoquina severa con frecuencia se manifiesta a sí mismo dentro de una o dos horas de iniciada la primera perfusión. Los pacientes con un historial de insuficiencia pulmonar o aquellos con infiltración del tumor pulmonar pueden tener un riesgo mayor en un desenlace deficiente y se debe tratar con mucho cuidado. Los pacientes que desarrollan síndrome de liberación de citoquina severa deben tener una perfusión ininterrumpida y deben recibir tratamiento sintomático. Como se puede seguir una mejora inicial en los síntomas clínicos por deterioro, estos pacientes se deben monitorear de cerca hasta que el síndrome de lisis tumoral e infiltración pulmonar se resolvió o descartó. Además, el tratamiento de pacientes luego de la resolución completa de signos y síntomas rara vez ha resultado en un síndrome de liberación de citoquina severa repetida.

Las reacciones adversas relacionadas a la perfusión de todos los tipos se han observado en el 77% de pacientes tratados con Rituximab (incluye síndrome de liberación de citoquina acompañada por hipotensión y broncoespasmo en 10% de pacientes). Normalmente estos síntomas son reversibles con interrupción de perfusión de Rituximab y administración de antipiréticos, un antihistamínico y con frecuencia oxígeno, salina intravenosa o broncodilatadores y glucocorticoides, de ser requerido. Favor, ver el síndrome de liberación de citoquina anterior para reacciones severas.

Se han reportado reacciones anafilácticas y otras reacciones de hipersensibilidad tras administración de proteínas intravenosa a los pacientes. A diferencia del síndrome de liberación de citoquina, las verdaderas reacciones de hipersensibilidad normalmente ocurren dentro de unos minutos tras la perfusión de inicio. Los productos medicinales para el tratamiento de las reacciones de hipersensibilidad, ej. Epinefrina (adrenalina), antihistamínicos y glucocorticoides deben estar disponibles para uso inmediato en caso de una reacción alérgica durante la administración de Rituximab. Las manifestaciones clínicas de anafilaxis pueden aparecer de forma similar a las manifestaciones clínicas del síndrome de liberación de citoquina. Las reacciones atribuidas a la hipersensibilidad se han reportado con menos frecuencia a aquellos atribuidos a la liberación de citoquina.

Las reacciones adicionales reportadas en algunos casos fueron el infarto del miocardio, fibrilación auricular, edema pulmonar, trombocitopenia reversible.

aguda. Como la hipotensión puede ocurrir durante la administración de Rituximab, se debe retener las medicinas hipersensibles 12 horas antes de la perfusión de Rituximab.

La premedicación de artritis reumatoide con glucocorticoides también se debe administrar antes de cada perfusión de Rituximab con el fin de reducir la frecuencia y severidad de IRR.

Se ha reportado IRR severa con desenlaces mortales en pacientes con artritis reumatoide luego del ajuste de comercialización. En la artritis reumatoide la mayoría de casos relacionados a la perfusión reportados en pruebas clínicas fueron leves a moderados en severidad. Los síntomas más comunes fueron las reacciones alérgicas como dolor de cabeza, puritos, irritación en la garganta, enrojecimiento, sarpullido, urticaria, hipertensión y pirexia. En general, la proporción de pacientes que experimentan cualquier reacción de perfusión fue más alta tras la primera perfusión en vez de la segunda perfusión de cualquier pauta de tratamiento. La incidencia de IRR se redujo con pautas posteriores. Las reacciones reportadas fueron normalmente reversibles con una reducción en la velocidad o interrupción de perfusión de Rituximab y administración de un antipirético, un antihistamínico y con frecuencia oxígeno, salina intravenosa o broncodilatadores y glucocorticoides, de ser requerido. Monitorear cercanamente a los pacientes con condiciones cardíacas preexistentes y aquellos que experimentaron previas reacciones adversas cardiopulmonares. Dependiendo de la severidad del IRR y las intervenciones requeridas, suspender temporalmente o permanentemente Rituximab. En la mayoría de los casos, la perfusión se puede resumir en una reducción del 50% en cuanto a velocidad (ej. de 100 mg/h a 50 mg/h) cuando los síntomas se han resuelto completamente.

Los IRRS para pacientes con granulomatosis con poliangitis y poliangitis microscópicas fueron similares a aquellos pacientes vistos con artritis reumatoide en pruebas clínicas.

Trastornos cardíacos:

Se presentó angina de pecho, arritmias cardíacas como aleteo auricular y fibrilación, insuficiencia cardíaca y/o infarto del miocardio en pacientes tratados con Rituximab. Por lo tanto, los pacientes con un antecedente de trastornos cardíacos y/o quimioterapia cardiotoxica se debe monitorear de cerca.

Toxicidades hematológicas:

Aunque Rituximab no es una mielosupresiva en monoterapia, se debe tener cuidado cuando se considere el tratamiento en pacientes con neutrófilos $< 1.5 \times 10^9/l$ y/o recuento de plaquetas $< 75 \times 10^9/l$ como experiencia clínica en esta población es limitada. Se ha usado Rituximab en 21 pacientes que han sido

sometidos a un trasplante autólogo de médula y otros grupos de riesgo con una función presumible reducida en la médula sin inducir a mielotoxicidad. Los recuentos regulares de glóbulos rojos completos, que incluyen recuento de neutrófilos y plaquetas se deben realizar durante la terapia con Rituximab.

Infecciones:

Las infecciones serias, que incluyen muertes, pueden ocurrir durante la terapia con Rituximab, el cual no se debe administrar a pacientes con infección severa activa (ej. tuberculosis, sepsis e infecciones oportunistas).

Los médicos deben tener cuidado cuando consideran el uso de Rituximab en pacientes con antecedentes de recurrencia de infecciones crónicas o con condiciones subyacentes que además pueden predisponer al paciente a infecciones.

Los casos de reactivación de hepatitis B se ha reportado en individuos administrados con Rituximab que incluye hepatitis fulminante con desenlaces mortales. La mayoría de estos individuos también fueron expuestos a quimioterapia citotóxica. El escaneo del virus de la hepatitis B (HBV) siempre se debe realizar en pacientes con alto riesgo de infección con HBV antes de iniciar el tratamiento con Rituximab. Por lo menos, esto debe incluir el estado HBsAg y estado HBcAb. Esto se puede complementar con otros marcados adecuados según las directrices locales. Los pacientes con enfermedad de hepatitis B activa no deben ser tratados con Rituximab. Los pacientes con serología positiva de hepatitis B (ya sea estado HBsAg o estado HBcAb) deben consultar a los expertos en enfermedades hepáticas antes de comenzar el tratamiento y deben ser monitoreados y organizados de acuerdo a las normas médicas locales para prevenir la reactivación de la hepatitis B.

Se han reportado casos muy raros de leucoencefalopatía multifocal (PML) durante el uso luego de la comercialización de Rituximab en NHL. La mayoría de pacientes recibió Rituximab en combinación con quimioterapia o como parte de un trasplante celular hematopoyético.

Inmunizaciones:

No se ha estudiado la seguridad de inmunización con vacunas virales hepáticas tras la terapia con Rituximab en pacientes con NHL y no se recomiendan vacunas con vacunas de virus hepáticos. Los pacientes tratados con Rituximab pueden recibir vacunas no vivas. Sin embargo, se puede reducir con velocidades de respuesta de vacunas no vivas. En un estudio no aleatorio, los pacientes con NHL de bajo grado retraído que recibieron monoterapia de Rituximab cuando se compararon a los controles saludables sin tratar tuvieron una baja velocidad de respuesta a la vacuna con antígeno del conocido tétano (16% vs 81%) y neoantígeno hemocianina de Limpet Keyhole (KLH) (4% vs 69% cuando se evaluó por > 2 incremento doble en titulación de anticuerpo).

Las titulaciones del anticuerpo promedio preterapéutico contra un panel de antígenos (*Streptococcus pneumonia*, influenza A, paperas, rubeola y varicela) se mantuvieron por lo menos 6 meses luego del tratamiento con Rituximab.

Reacciones en la piel:

Las reacciones severas en la piel como necrólisis epidérmica tóxica (síndrome de Lyell) y síndrome de Stevens-Johnson, se han reportado algunos casos con desenlaces mortales. En dichos casos, se debe suspender el tratamiento con Rituximab por ser sospechoso de la relación.

Uso de concomitantes/secuencia de otros DMARD en artritis reumatoide:

No se recomienda el uso concomitante de Rituximab y terapias antireumáticas, que no sean las especificadas según la indicación de artritis reumatoide y posología.

Existen datos limitados de pruebas clínicas para evaluar completamente la seguridad del uso secuencia de otros DMARD (incluye inhibidores TNF y otros elementos biológicos) tras Rituximab. Los datos disponibles indican que la velocidad de la infección relevante clínicamente no es cambiante cuando tales terapias se usan en pacientes previamente tratados con Rituximab. Sin embargo, los pacientes deben ser monitoreados cercanamente en caso de presentar signos de infección si los agentes biológicos y/o DMARD se usan luego de la terapia con Rituximab.

Neoplasias malignas:

Los medicamentos inmunomodulatorios puede elevar el riesgo de neoplasias malignas. En base de la experiencia limitada con Rituximab en pacientes con artritis reumatoide, los datos presentes no parecen sugerir ninguna disminución en el riesgo de neoplasias malignas. Sin embargo, el riesgo posible para el desarrollo de tumores sólidos no se puede excluir en este momento.

Reacciones adversas:

Experiencia del linfoma no Hodgkin y leucemia linfocítica crónica:

El siguiente perfil de seguridad en linfoma de no Hodgkin se basa en los datos de pruebas clínicas y vigilancia luego de la comercialización. Estos pacientes no fueron tratados con monoterapia de Rituximab (como tratamiento de inducción o tratamiento de mantenimiento luego del tratamiento de inducción) o en combinación con la quimioterapia.

Las reacciones adversas más comunes de Rituximab (incidencia $\geq 25\%$) observadas en pruebas clínicas de pacientes con NHL fueron reacciones ante la perfusión como fiebre, linfopenia, resfriados, infección y astenia que se presentó en la mayoría de pacientes durante la primera perfusión. La incidencia de los

síntomas relacionados a la perfusión se redujo substancialmente con perfusiones posteriores y es menos de 1% luego de las ocho dosis de Rituximab.

Los casos de infección (predominantemente bacteriana y viral) se presentó en aproximadamente 30-55% de pacientes durante las pruebas clínicas en pacientes con NHL.

Las reacciones más frecuentes reportadas u observadas frente al medicamento fueron:

- IRR (incluye síndrome de liberación citoquina, síndrome de lisis tumoral)
- Infecciones
- Eventos cardiovasculares
- Otras ADR graves reportadas que incluyen reactivación de hepatitis B y reacciones relacionadas de perfusión PML.

Reacciones frente a la perfusión:

Los signos y síntomas sugestivos de una reacción relacionada a la perfusión se reportaron en más del 50% de pacientes en pruebas clínicas y principalmente se observaron durante la primera perfusión, normalmente en la primera hora a dos horas. Principalmente, estos síntomas incluyeron fiebre, resfríos y asperezas. Otros síntomas incluyeron enrojecimiento, angioedema, broncoespasmo, vómito, náusea, urticaria/sarpullido, mialgia, mareos, fatiga, dolor de cabeza, irritación de la garganta, rinitis, prurito, dolor, taquicardia, hipertensión, hipotensión, disnea, dispepsia, astenia y características del síndrome de lisis pulmonar. Las reacciones graves relacionadas a la perfusión (como broncoespasmo, hipotensión) se presentaron hasta en 12% de los casos. Las reacciones adicionales reportadas en algunos casos, fueron infarto del miocardio, fibrilación auricular, edema pulmonar y trombocitopenia reversible aguda. Las exacerbaciones de las condiciones cardiacas preexistentes como angina en el pecho o insuficiencia cardiaca congestiva o casos cardiacos severos (insuficiencia cardiaca, infarto del miocardio y fibrilación auricular), edema pulmonar, insuficiencia de órganos múltiples, síndrome de lisis tumoral, síndrome de liberación de citoquina, insuficiencia renal e insuficiencia respiratoria se reportaron en frecuencias bajas o desconocidas. La incidencia de síntomas relacionados a la perfusión se redujo substancialmente con perfusiones posteriores y es <1% de pacientes por el octavo ciclo de Rituximab (que contiene) tratamiento.

Infecciones:

Rituximab induce a la depleción de célula B en cerca del 70-80% de pacientes, pero se asoció con la reducción de inmunoglobulinas séricas solo en una minoría de pacientes.

Las infecciones por *Candida* así como el zóster de Herpes se reportó en incidencias más altas del grupo que contiene Rituximab de los estudios.

aleatorizados. Se reportaron infecciones graves en cerca del 4% de pacientes tratados con monoterapia de Rituximab. Las frecuencias más altas de infecciones globales incluyeron las infecciones de grado 3 o 4 se observaron durante el tratamiento de mantenimiento con Rituximab hasta 2 años cuando se compararon. No hubo toxicidad acumulada en términos de infecciones reportadas durante un período de tratamiento de dos años. Además, se reportaron otras infecciones virales serias nuevas, reactivadas o exacerbadas, algunas de las cuales fueron mortales con el tratamiento de Rituximab. La mayoría de pacientes recibieron Rituximab en combinación con la quimioterapia o como parte de un trasplante de célula hematopoyética. Los ejemplos de estas infecciones virales serias son infecciones causadas por los virus de herpes (Cytomegalovirus, Virus Varicella Zoster y Virus Herpes Simplex), virus JC (leucoencefalopatía multifocal progresiva (PML)) y virus de la hepatitis C. Los casos de PML mortales que ocurrieron luego de una progresión de la enfermedad y retratamiento también se reportaron en pruebas clínicas. Se reportaron casos de reactivación de hepatitis B, la mayoría de los cuales fueron personas que recibían Rituximab en combinación con la quimioterapia citotóxica. Se observó progresión del sarcoma Kaposi en pacientes expuestos a Rituximab con sarcoma Kaposi preexistente. Estos casos se presentaron en indicaciones no aprobadas y la mayoría de pacientes fueron VIH positivo. Rara vez se reportó Pneumocystis jirovecii.

Reacciones hematológicas adversas:

En las pruebas clínicas con monoterapia de Rituximab administradas cada 4 semanas, las anormalidades hematológicas ocurrieron en una minoría de pacientes y normalmente fueron leves y reversibles. Se reportó neutropenia severa (grado 3/4) en 4.2%, anemia en 1.1% y trombocitopenia en 1.7% de los pacientes. Durante el tratamiento de mantenimiento con Rituximab hasta por 2 años, se reportaron leucopenia (5% vs 2%, grado 3/4) y neutropenia (10% vs 4%, grado 3/4) en una incidencia más alta en comparación a la observación. La incidencia de trombocitopenia fue baja (<1, grado 3/4) y no hubo diferencia entre los grupos de tratamiento. Sin embargo, la incidencia más alta de neutropenia en pacientes tratados con Rituximab y quimioterapia no se asoció con una incidencia más altas de infecciones e infestaciones comparadas con pacientes tratados solo con quimioterapia. No hubo diferencias reportadas para las incidencias de anemia. Se reportaron algunos casos de la neutropenia tardía que ocurre en más de 4 semanas tras la última perfusión de Rituximab.

Se observaron en el estudio de Rituximab en pacientes con incrementos transitorios de macroglobulinemia de Waldenstrom, elevaciones en los niveles séricos IgM tras el inicio del tratamiento que se puede asociar con la hipersensibilidad y síntomas relacionados. El incremento transitorio de IgM normalmente regresó por lo menos al nivel de la línea base dentro de 4 meses.

Reacciones cardiovascular:

Las reacciones cardiovasculares durante las pruebas clínicas con monoterapia de Rituximab se reportaron en 18.8% de pacientes con la mayoría de casos reportados que son de hipotensión e hipertensión. Se reportaron casos de arritmia de grado 3 o 4 (incluyendo la taquicardia ventricular y supra ventricular) así como angina de pecho durante la perfusión. Durante el tratamiento de mantenimiento, la incidencia de trastornos cardiacos de grado $\frac{3}{4}$ fueron comparables entre los pacientes tratados con Rituximab y la observación. Se reportaron casos cardiacos como casos adversos graves (que incluye fibrilación auricular, infarto del miocardio, insuficiencia ventricular izquierda, isquemia del miocardio) en 3% de pacientes tratados con Rituximab comparados a <1% en observación. En estudios que evalúan Rituximab en combinación con la quimioterapia, la incidencia de arritmias cardiacas de grado 3 y 4, principalmente arritmias ventriculares tales como taquicardia y aleteo/fibrilación auricular fue más alto en el grupo R-CHOP (14 pacientes, 6.9%) como se comparó frente al grupo CHOP (3 pacientes 1.5%). Todas estas arritmias, ocurrieron en el contexto de una perfusión de Rituximab o estaban asociados con las condiciones de predisposición como fiebre, infección e infarto agudo de miocardio o enfermedades cardiovasculares y respiratorias preexistentes. No se observó diferencia entre el R-CHOP y grupo CHOP en la incidencia de otros casos cardiacos de grado 3 y 4 que incluyen insuficiencia cardiaca, enfermedad del miocardio y manifestaciones de la enfermedad de arteria coronaria.

Sistema respiratorio:

Se reportaron casos de enfermedades pulmonares intersticiales, algunos con desenlaces fatales.

Eventos neurológicos:

Durante el período de tratamiento, se trataron a 4 pacientes (2%) con R-CHOP, todos con factores de riesgo cardiovascular, quienes experimentaron accidentes cerebrovasculares tromboembólicos durante el primer ciclo del tratamiento. No hubo diferencia entre los grupos de tratamiento en el incidente de otros casos tromboembólicos. A diferencia de tres pacientes (1.5%) tuvieron eventos cerebrovasculares en el grupo CHOP, todos los cuales ocurrieron durante el período de seguimiento.

Se reportaron casos del síndrome de encefalopatía posterior reversible (PRES)/síndrome de leucoencefalopatía posterior reversible (RPLS). Los signos y síntomas incluyeron perturbación visual, dolor de cabeza, convulsiones y estado mental alterado con o sin estar asociado a la hipertensión. Un diagnóstico de PRES/RPLS requiere una confirmación por imágenes del cerebro. Los casos

reportados han reconocido factores de riesgo para PRES/RPLS que incluye la enfermedad subyacente del paciente, hipertensión, terapia inmunosupresora y/o quimioterapia.

Trastornos gastrointestinales:

Se observó que la perforación gastrointestinal en algunos casos conllevaron a la muerte en pacientes que recibían Rituximab para el tratamiento del linfoma no Hodgkin. En la mayoría de estos casos, se administró Rituximab con quimioterapia.

Niveles IgG:

En las pruebas clínicas que evalúa el tratamiento de mantenimiento de Rituximab en el linfoma folicular retraído/refractario, los niveles IgG medios estaban debajo del límite menos del normal (LLN) (<7 g/L) luego del tratamiento de inducción en la observación y el grupo de Rituximab. En el grupo de observación, el nivel posterior IgG medio se incrementó por encima del LLN, pero permaneció constante en el grupo de Rituximab. La proporción de pacientes con niveles IgG por debajo del LLN fue cerca de 60% en el grupo Rituximab a lo largo del período de tratamiento de 2 años, mientras reduce el grupo de observación (36% luego de 2 años).

Se observó un pequeño número de casos espontáneos y literatura de hipogamaglobulinaemia en pacientes pediátricos tratados con Rituximab, en algunos casos severos y que requieren terapia de sustitución de inmunoglobulina a largo plazo. Las consecuencias de depleción de célula B a largo plazo en pacientes pediátricos son desconocidas.

Trastornos del tejido cutáneo y subcutáneo:

Rara vez se han reportado necrosis epidérmica tóxica (síndrome Lyell) y síndrome de Stevens-Johnson, algunos con desenlaces mortales.

Se han reportado otras reacciones adversas con Rituximab como infecciones febriles, depresión, nerviosismo, parestesia, hipostesia, agitación, insomnio, vasodilatación, ansiedad, disgeusia, neuropatía periférica, parálisis del nervio facial, neuropatía craneal, pérdida de otros sentidos, trastornos de lagrimeo, conjuntivitis, pérdida grave de la visión, tinnitus, dolor de oído, pérdida de la audición, neutropenia febril, edema periférico granulocitopenia, edema facial, LDH elevado, hipocalcemia, hipotensión ortostático, vasculitis leucocito clástico, aumento de tos, dolor en el pecho, enfermedad respiratoria, asma, hipoxia, infiltración pulmonar, diarrea, dolor abdominal, disfagia, estomatitis, estreñimiento, anorexia, alargamiento abdominal, alopecia, sudoración, sudoraciones nocturnas, reacciones cutáneas graves vesiculares, hipertonía articular, dolor de espalda, dolor de cuello, dolor tumoral, malestar general, síndrome de resfriado, escalofríos.

Experiencia luego de la comercialización:

Se reportan las siguientes reacciones voluntarias de una población de tamaño incierto, no siempre es posible estimar de forma fiable su frecuencia o establecer una relación causal a la exposición del medicamento. Las decisiones para incluir estas reacciones en la etiqueta por lo general se basan en uno o más de los siguientes factores: (1) seriedad de la reacción, (2) frecuencia de reporte o (3) potencia de la conexión causal de Rituximab.

Hematológico: Pancitopenia prolongada, hipoplasia de la médula en grado 3-4 prolongado o neutropenia de inicio tardío, síndrome de hiperviscosidad en la macroglobunemia de Waldenstrom e hipogammaglobulinemia prolongada.

Cardíaco: Insuficiencia cardíaca mortal

Eventos inmunes/autoinmunes: Uveitis, neuritis óptica, vasculitis sistémica, pleuritis, síndrome tipo lupus, enfermedad sérica, artritis poliarticular, vasculitis con sarpullido.

Infección: Infecciones virales que incluye la leucoencefalopatía multifocal progresiva (PML), incremento en las infecciones mortales en linfoma asociado a VIH y una incidencia elevada reportada de infecciones grado 3 y 4.

Neoplasia: Progresión de la enfermedad del sarcoma Kaposi

Piel: Reacciones mucocutáneas grave

Gastrointestinal: Obstrucción de las deposiciones y perforaciones

Pulmonar: Enfermedad obliterante bronquiolitis mortal y enfermedad pulmonar intersticial mortal.

Experiencia de la artritis reumatoide:

El perfil de seguridad completo de Rituximab en artritis reumatoide se basa en datos de los pacientes de las pruebas clínicas y de la vigilancia luego de la comercialización. Las reacciones adversas más frecuentes se consideran debido a que la recepción de Rituximab fue IRR. La incidencia global de IRR en pruebas clínicas fue 23% con la primera perfusión y se redujo con las perfusiones posteriores. Las IRR graves fueron poco comunes (0.5% de pacientes) y se observaron principalmente durante la pauta inicial. Además, las reacciones adversas observadas en las pruebas clínicas RA para Rituximab, leucoencefalopatía multifocal progresiva (PML) y reacciones tipo enfermedades séricas se observaron durante la experiencia luego de la comercialización.

Tabla 1: Resumen de las reacciones adversas al medicamento reportado en pruebas clínicas o durante la vigilancia poscomercialización que ocurre en pacientes con artritis reumatoide que reciben Rituximab

Clases del sistema del organismo	Efectos adversos

Infecciones e infestaciones	Infección en el tracto respiratorio superior, infecciones en el tracto urinario, bronquitis, sinusitis, gastroenteritis, pie de atleta, PML y reactivación de la hepatitis B.
Trastornos del sistema linfático y sanguíneo	Neutropenia, neutropenia tardía y reacción tipo enfermedad sérica.
Trastornos cardiacos	Angina de pecho, fibrilación auricular, insuficiencia cardiaca, infarto del miocardio y aleta auricular.
Trastornos del sistema inmune	Reacciones relacionadas a la perfusión (hipertensión, náusea, sarpullido, pirexia, prurito, urticaria, irritación de la garganta, enrojecimiento caliente, hipotensión, rinitis, asperezas, taquicardia, fatiga, dolor orofaríngeo, edema periférico, eritema).
Trastornos generales y condiciones en el lugar de administración	Reacciones relacionadas a la perfusión (edema generalizado, broncoespasmo, respiración silbante, edema laríngeo, edema angioneurótico, prurito generalizado, anafilaxis, reacción anafilactoide).
Trastornos nutricionales y del metabolismo	Hipercolesterolemia
Trastornos del sistema nervioso	Dolor de cabeza, parestesia, migraña, mareos y ciática.
Trastornos del tejido cutáneo y subcutáneo	Alopecia, necrosis epidérmica tóxica (síndrome de Lyell) y síndrome de Stevens-Johnson.
Trastornos psiquiátricos	Depresión y ansiedad
Trastornos gastrointestinales	Dispepsia, diarrea, reflujo gastroesofágico, ulceración

	bucal y dolor abdominal superior.
Trastorno muscular esquelético	Artralgia, dolor muscular esquelético, osteoartritis y bursitis.
Investigaciones	Reducción de los niveles IgM e IgG

Pautas múltiples:

Las pautas múltiples del tratamiento se asocian con un perfil similar ADR al observado en la primera exposición siguiente. La velocidad de todos los ADR expuestos primeros a Rituximab fue más alta durante los primeros 6 meses y se redujeron. Mayormente, esto se debe al IRR (más frecuente durante la primera pauta de tratamiento), exacerbación RA e infecciones, todas las cuales fueron más frecuentes en los primeros 6 meses de tratamiento.

Reacciones relacionadas a la perfusión:

Los ADR más frecuentes tras la recepción de Rituximab en estudios clínicos fueron IRR. La incidencia de IRR se redujo con las perfusiones posteriores. La premedicación glucocorticoide intravenoso redujo significativamente la incidencia y severidad de IRR. La IRR grave con desenlaces fatales se reportó en el ajuste luego de la comercialización.

Anormalidades de laboratorio:

Se observó hipogammaglobulinaemia (IgG o IgM por debajo del nivel más bajo del normal) en pacientes RA tratados con Rituximab. No hubo aumento de velocidad en las infecciones globales o infecciones serias tras el desarrollo de IgG o IgM bajo. Se observó un pequeño número de casos espontáneos y literatura de hipogammaglobulinemia en pacientes pediátricos tratados con Rituximab, en algunos casos severos que requieren una terapia de sustitución inmunoglobulina a largo plazo. Se desconocen las consecuencias de la depleción de la célula B a largo plazo en pacientes pediátricos.

Interacciones:

En pacientes con CLL, Rituximab no alteró la exposición sistémica a fludarabina o ciclofosfamida. En ensayos clínicos de pacientes con RA, administración concomitante de metotrexato o ciclofosfamida alteró las farmacocinéticas de rituximab.

Dosificación y Grupo Etario:

Dosis recomendada para el linfoma no Hodgkin (NHL):

La dosis recomendada es 375 mg/m² como una perfusión intravenosa según los siguientes programas:

- NHL de células B con CD20 positivo retrasado o refractario, de bajo grado o folicular

Administrar una vez a la semana por 4 u 8 dosis.

- Retratamiento para NHL de células B con CD20 positivo retrasado o refractario, de bajo grado o folicular

Administrar una vez a la semana por 4 dosis.

- NHL de células B con CD20 positivo folicular previamente sin tratar

Administrar el día 1 de cada ciclo de quimioterapia hasta por 8 dosis. En pacientes con respuesta completa o parcial, iniciar el mantenimiento con Rituximab ocho semanas tras el término de Rituximab en combinación con quimioterapia. Administrar Rituximab como un agente de dosis única cada 8 semanas por 12 dosis.

- NHL de células B con CD20 positivo de bajo grado no progresivo tras la quimioterapia CVP de primera línea

Tras el término de 6 a 8 ciclos de quimioterapia CVP, administrar una vez a la semana por 4 dosis a intervalos de 6 meses a un máximo de 16 dosis.

- NHL de células B grandes difusas

Administrar el día 1 de cada ciclo de quimioterapia hasta 8 perfusiones.

Dosis recomendada para leucemia linfocítica crónica (CLL):

La dosis recomendada es:

- 375 mg/m² el día anterior al inicio de la quimioterapia FC, luego 500 mg/m² el día 1 de los ciclos 2-6 (cada 28 días).

Dosis recomendada para artritis reumatoide (RA):

- Administrar Rituximab como dos perfusiones de 1000 mg separadas por 2 semanas.
- Glucocorticoides administradas como metilprednisolona 100 mg vía intravenosa o su equivalente 30 minutos, antes de cada perfusión se recomienda reducir las incidencias y severidad de las reacciones de perfusión.
- Las pautas posteriores se deben administrar cada 24 semanas o en base a evaluación clínica, pero no antes de cada 16 semanas.
- Rituximab se administra en combinación con metotrexato.

Administración:

Administrar solo como perfusión intravenosa
No administrar como empujes intravenosos o bolos

Premedicar antes de cada perfusión con acetaminofeno y un antihistamínico. Para pacientes administrados con Rituximab según la velocidad de perfusión de 90 minutos, el componente glucocorticoide de su régimen quimioterapéutico se debe administrar antes de la perfusión. Para pacientes con RA, se recomienda metilprednisolona de 100 mg administrado vía intravenosa o su equivalente 30 minutos antes de cada perfusión.

Rituximab solo se debe administrar por un profesional de la salud con respaldo médico apropiado para manejar reacciones de perfusión severas que pueden ser mortales, si ocurren.

Primera perfusión de cada pauta

La velocidad inicial recomendada para la perfusión es 50 mg/hr luego de los primeros 30 minutos, se puede aumentar en 50mg/hr cada 30 minutos a un máximo de 400 mg/hr.

Segunda perfusión de cada pauta

Las dosis posteriores de Rituximab se pueden administrar por perfusión a una velocidad inicial de 100 mg/hr y se incrementa por 100 mg/hr a intervalos de 30 minutos a un máximo de 400 mg/hr.

Para NHL folicular previamente sin tratar y pacientes DLBCL:

Si los pacientes no experimentaron un grado de perfusión 3 o 4 relacionado a casos adversos durante el ciclo 1, se puede administrar una perfusión de 90 minutos en un ciclo 2 con un régimen de quimioterapia que contiene glucocorticoides.

Iniciar a una velocidad de 20% de la dosis total proporcionada en los primeros 30 minutos y el 80% restante de la dosis total administrada durante los siguientes 60 minutos. Si se tolera la perfusión de 90 minutos en el ciclo 2, se puede usar la misma velocidad cuando se administra el sobrante del régimen de tratamiento (a lo largo del ciclo 6 al ciclo 8).

Los pacientes que tienen enfermedades cardiovasculares clínicamente significantes o que tienen un recuento de linfocitos circulantes $\geq 5000/\text{mm}^3$ antes del ciclo 2 no se deben administrar en perfusión de 90 minutos.

Detener la perfusión o reducir la velocidad de infusión para las reacciones de perfusión. Continuar la infusión a la mitad de la velocidad previa si existe mejora de síntomas.

Ajustes de dosis:

Ajustes de dosis durante el tratamiento

No se recomiendan reducciones de la dosis de Rituximab. Cuando se administra Rituximab en combinación con la quimioterapia, se deben aplicar reducciones de dosis estándar para productos medicinales quimioterapéuticos.

Uso en personas de edad avanzada

No se requiere realizar ningún ajuste en pacientes de edad avanzada (edad > 65 años).

Vía de administración: Infusión Intravenosa

Condición de venta: Uso Institucional

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta la Auto No. 2016014147 emitido mediante Acta No. 22 de 2016, numeral 3.1.3.10, con el fin de continuar con el proceso de aprobación de los productos de la referencia:

- Evaluación farmacológica
- Inserto radicado bajo número 2016174669
- Información para prescribir radicado bajo número 2016174669

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada y dado que la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el análisis del plan de gestión de riesgos se hace necesario para concluir sobre la seguridad y eficacia del producto de la referencia, por lo tanto se remite este documento al Grupo de Farmacovigilancia de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos para su preevaluación.

3.2.2.10. REDDITUX® 500 mg/ 50 mL & 100mg/10mL SOLUCIÓN CONCENTRADA PARA INFUSIÓN

Expediente : 20113058
Radicado : 2016107179 / 2017011524
Fecha : 31/01/2017
Interesado : Dr. Reddy's Laboratories S.A.S
Fabricante : Dr. Reddy's Laboratories Limited

Composición:

Cada mL de solución contiene 10 mg de Rituximab

Forma farmacéutica: Solución Concentrada para Infusión

Indicaciones:

Las indicaciones de Redditux™ en Colombia están conforme a las indicaciones aprobadas por Invima para este producto:

*Coadyuvante en el tratamiento de pacientes con LNH de células B indoloro, en recaída o resistencia a la quimioterapia. Redditux™ en combinación con CHOP para tratamiento de pacientes con linfomas con células B grandes.

*Tratamiento de primera línea en pacientes con Linfoma No Hodgkin indolente de células B, en combinación con quimioterapia a base de CVP.

*Terapia de mantenimiento con LNH folicular que hayan respondido al tratamiento de inducción.

*Tratamiento en primera línea de la leucemia linfocítica crónica (LLC) en asociación con quimioterapia.

*Redditux™ en asociación con quimioterapia para tratamiento de leucemia linfocítica crónica (LLC) recidivante o refractaria.

Contraindicaciones: Pacientes con antecedentes de alergia a cualquier componente del producto o a las proteínas murinas

Precauciones y Advertencias:

En la historia clínica del paciente, debe indicarse con claridad el nombre del medicamento que se está suministrando. Esto permite mejorar la trazabilidad de los medicamentos biológicos.

Leucoencefalopatía multifocal progresiva:

El uso de Rituximab puede estar asociado con un mayor riesgo de leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP). Sin embargo, muy raros casos de LMP fatales se han reportado después del uso de Rituximab. Los pacientes deben ser monitoreados a intervalos regulares para cualquier síntoma o signos neurológicos nuevos o peores que pueden ser indicativos de LMP. Si se sospecha de LMP, además deberá interrumpirse la administración hasta que se haya descartado una LMP. El médico debe evaluar al paciente para determinar si los síntomas son indicativos de disfunción neurológica, y si es así, si estos síntomas son indicativos de LMP. La consulta con un neurólogo debe ser considerada como clínicamente indicado.

Si existe alguna duda, la evaluación adicional, incluyendo resonancia magnética preferiblemente con contraste, un análisis del líquido cefalorraquídeo (LCR) para detectar ADN del virus JC y repetir las evaluaciones neurológicas, debe ser considerado.

El médico debe estar especialmente alerta a los síntomas indicativos de LMP que el paciente puede no darse cuenta (por ejemplo, cognitiva, neurológica o síntomas psiquiátricos). Los pacientes deben ser advertidos de informar a su pareja o

cuidadores acerca de su tratamiento, ya que pueden notar los síntomas que el paciente no es consciente.

Si un paciente desarrolla LMP la dosis de Rituximab debe interrumpirse de forma permanente.

Después de la reconstitución del sistema inmune en pacientes inmunocomprometidos con LMP, se ha visto la estabilización o la mejora de los resultados clínicos. Aún se desconoce si la detección precoz de la LMP y la suspensión de la terapia con Rituximab pueden conducir a la estabilización similar o a un mejor resultado clínico.

Linfoma no Hodgkin y leucemia linfocítica crónica:

Reacciones a la infusión:

Los pacientes con una alta carga tumoral o con un número alto ($\geq 25 \times 10^9 / l$) de células malignas circulantes, tales como pacientes con LLC, que pueden estar en mayor riesgo de síndrome de liberación de citoquinas especialmente grave, sólo deben ser tratados con extrema precaución. Estos pacientes deben ser monitoreados muy de cerca a lo largo de la primera infusión.

Se debe considerar el uso de una velocidad de infusión reducido para la primera infusión en estos pacientes o una fracción de la dosificación de más de dos días durante el primer ciclo y cualquiera de los ciclos subsiguientes si el recuento de linfocitos es todavía $> 25 \times 10^9 / L$.

El síndrome de liberación de citoquinas grave se caracteriza por disnea grave, frecuentemente acompañada de broncoespasmo e hipoxia, además de fiebre, escalofríos, rigidez, urticaria y angioedema. Este síndrome puede estar asociado con algunas de las características del síndrome de lisis tumoral tales como hiperuricemia, hiperpotasemia, hipocalcemia, hiperfosfatemia, insuficiencia renal aguda, lactato deshidrogenasa elevada (LDH) y puede estar asociada con insuficiencia respiratoria aguda y la muerte. La insuficiencia respiratoria aguda puede ir acompañada de eventos tales como la infiltración intersticial pulmonar o edema, visible en una radiografía de tórax. El síndrome se manifiesta frecuentemente dentro de una o dos horas de iniciada la primera infusión. Los pacientes con antecedentes de insuficiencia pulmonar o con infiltración tumoral pulmonar, pueden estar en mayor riesgo y deben ser tratados con una mayor precaución. Los pacientes que desarrollan un síndrome de liberación de citoquinas grave deben interrumpir la perfusión inmediatamente y debe recibir el tratamiento sintomático de choque. Dado que la mejoría inicial de los síntomas clínicos puede ser seguido por deterioro, estos pacientes deben ser estrechamente monitoreados hasta que el síndrome de lisis tumoral y la infiltración pulmonar se hayan resuelto o descartado.

Estos síntomas son generalmente reversibles con la interrupción de la infusión de Rituximab y administración de un antipirético, un antihistamínico, y, ocasionalmente, oxígeno, solución salina intravenosa o broncodilatadores, y glucocorticoides, si es necesario.

Las reacciones anafilácticas y de hipersensibilidad, se han reportado después de la administración intravenosa de proteínas a los pacientes. A diferencia del síndrome de liberación de citoquinas, las verdaderas reacciones de hipersensibilidad suelen producirse en cuestión de minutos después de iniciar la infusión. Medicamentos para el tratamiento de reacciones de hipersensibilidad, por ejemplo, la epinefrina (adrenalina), antihistamínicos y glucocorticoides, deben estar disponibles para su uso inmediato en caso de una reacción alérgica durante la administración de Rituximab.

Las manifestaciones clínicas de anafilaxia pueden parecerse a las manifestaciones clínicas del síndrome de liberación de citoquinas (descrito anteriormente). Las reacciones atribuibles a la hipersensibilidad se han notificado menos frecuentemente que las atribuidas a la liberación de citoquinas.

Las reacciones notificadas en algunos casos fueron infarto de miocardio, fibrilación auricular, edema pulmonar y trombocitopenia aguda reversible.

Dado que se puede producir hipotensión durante la infusión de rituximab, se debe considerar interrumpir los tratamientos antihipertensivos 12 horas antes de la infusión de Rituximab.

Trastornos cardíacos:

Angina de pecho o arritmias cardíacas tales como aleteo auricular y la insuficiencia cardíaca o infarto de miocardio han ocurrido en pacientes tratados con Rituximab. Por lo tanto, los pacientes con antecedentes de enfermedad cardíaca y / o quimioterapia cardiotóxicos deben ser estrechamente monitoreados.

Toxicidad hematológica:

Aunque no es mielosupresor, Rituximab cuando se utiliza en monoterapia, se debe tener precaución al considerar el tratamiento de pacientes con recuento de neutrófilos $<1,5 \times 10^9 / l$ y / o recuento de plaquetas $<75 \times 10^9 / l$, según la experiencia clínica en esta población es limitada. El Rituximab se ha utilizado en pacientes sometidos a trasplante autólogo de médula ósea y otros grupos de riesgo con una función de la médula ósea presumiblemente reducida sin inducir mielotoxicidad.

Infecciones:

Las infecciones graves, incluso fatales, pueden ocurrir durante el tratamiento con Rituximab no se debe administrar a pacientes con una infección activa, grave (por

ejemplo, la tuberculosis, sepsis e infecciones oportunistas). Los médicos deben tener precaución cuando consideren el uso de Rituximab en pacientes con antecedentes de infecciones recurrentes o crónicas o con condiciones subyacentes que puedan predisponer a infecciones graves

Los casos de reactivación de hepatitis B han sido reportados en los sujetos que recibieron Rituximab incluyendo hepatitis fulminante con desenlace fatal. La mayoría de estos pacientes habían estado expuestos también a la quimioterapia citotóxica. La información limitada de un estudio en pacientes con LLC en recaída / refractario sugiere que el tratamiento con Rituximab también puede empeorar el resultado de las infecciones por hepatitis B primarias. Virus de la hepatitis B de cribado (VHB) se debe realizar en todos los pacientes antes de iniciar el tratamiento con rituximab.

Los pacientes con serología positiva de la hepatitis B (HBsAg o bien anti-HBc) deben consultar a los expertos en enfermedades del hígado antes de comenzar el tratamiento y deben ser monitoreados y administrados siguiendo los estándares médicos locales para prevenir la hepatitis B reactivación.

Se han notificado casos muy raros de leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP) durante el uso post-comercialización de Rituximab en el LNH y LLC.

La mayoría de los pacientes habían recibido Rituximab en combinación con quimioterapia o como parte de un trasplante de células madre hematopoyéticas.

Neutropenia tardía:

Se debe medir los neutrófilos de sangre antes de cada curso de Rituximab, y regularmente hasta 6 meses después de la interrupción del tratamiento, y en los signos o síntomas de infección

Reacciones Cutáneas:

Se han reportado reacciones graves en la piel, tales como necrólisis epidérmica tóxica (síndrome de Lyell) y el Síndrome de Stevens-Johnson, algunas con desenlace fatal. En caso de un evento de este tipo, el tratamiento debe interrumpirse de forma permanente.

Inmunización:

Los médicos deben revisar el estado de vacunación del paciente y seguir las pautas de vacunación vigente antes de proceder a la terapia con Rituximab. La vacunación debe completarse al menos 4 semanas antes de la primera administración de Rituximab. La seguridad de la inmunización con vacunas de virus vivos después de la terapia con Rituximab no se ha estudiado. Por lo tanto,

la vacunación con vacunas de virus vivos no se recomienda mientras este bajo tratamiento con Rituximab o mientras haya depleción de célula B periféricas.

Los pacientes tratados con Rituximab pueden recibir las vacunas no vivas. Sin embargo, las tasas de respuesta a las vacunas no vivas pueden ser reducidas. En un estudio aleatorizado, los pacientes con AR tratados con Rituximab y metotrexato tuvieron tasas de respuesta comparables en el antígeno de recuerdo del tétanos (39% vs. 42%), la reducción de las tasas a la vacuna antineumocócica de polisacáridos (43% vs. 82% a por lo menos 2 serotipos de neumococo de anticuerpos), y KLH neoantígeno (47% vs. 93%), cuando se les da 6 meses después de Rituximab en comparación con los pacientes sólo recibieron metotrexato. Si se requieren las vacunas no vivas mientras estaban recibiendo la terapia con Rituximab, estos deben ser completados al menos 4 semanas antes de comenzar el próximo curso de Rituximab.

En general, la experiencia de la repetición del tratamiento con Rituximab más de un año en la artritis reumatoide, la proporción de pacientes con títulos de anticuerpos positivos contra *S. pneumoniae*, la gripe, las paperas, la rubéola, la varicela y el tétanos tóxico fueron generalmente similares a las proporciones al inicio del estudio.

Uso concomitante / secuencial de otros FAMES (Fármacos Modificadores de Enfermedad):

No se recomienda el uso concomitante de Rituximab y terapias antirreumáticos distintos de los incluidos en la indicación artritis reumatoide y la posología.

Existen datos limitados de ensayos clínicos para evaluar plenamente la seguridad del uso secuencial de otros FAMES (incluidos los inhibidores de TNF y otros productos biológicos) después de Rituximab.

Los datos disponibles indican que la tasa de infección clínicamente relevante es sin cambios cuando se utilizan este tipo de terapias en pacientes previamente tratados con Rituximab, sin embargo, los pacientes deben ser estrechamente monitorizados para detectar signos de infección si se utilizan agentes biológicos y / o un FAME después de la terapia con Rituximab.

Malignidad:

Los fármacos inmunomoduladores pueden aumentar el riesgo de malignidad. La experiencia limitada con Rituximab en pacientes con artritis reumatoide un posible riesgo para el desarrollo de los tumores sólidos no se puede excluir en este momento, aunque no parecen presentar datos que sugieren un aumento del riesgo.

Reacciones Adversas:

Análisis de Efectos Adversos:

Se presenta un análisis de comparabilidad del DRL-Rituximab (Rituximab) con el medicamento de referencia (RMP).

La mayoría de los TEAEs (Tratamiento de los eventos adversos emergentes) más comunes (incidencia $\geq 10\%$ de los pacientes) pertenecía al SOC de trastornos de la sangre y del sistema linfático [global: 134 (88,7%); DRL-Rituximab: 67 (88,2%); RMP: 67 (89,3%)], seguido de trastornos gastrointestinales [generales: 84 (55,6%); Rituximab DRL-: 43 (56,6%); RMP: 41 (54,7%)] y trastornos generales y condiciones del lugar de administración [en general: 64 (42,4%); DRL-Rituximab: 26 (34,2%); RMP: 38 (50,7%)]. Neutropenia (73,5%) fue el más frecuente EA, seguido de la anemia (27,8%), leucopenia (27,2%), vómitos (23,2%), pirexia (20,5%), trombocitopenia (19,2%), diarrea (18,5%) y neutropenia febril (17,9%).

La frecuencia de la mayoría de estos eventos adversos fueron comparables entre los dos grupos de tratamiento (DRL-Rituximab vs RMP), sin embargo, se informó de la neutropenia febril en 11 (14,5%) frente a 16 (21,3%), la diarrea en 10 (13,2%) frente a 18 (24,0%), y la pirexia en 10 (13,2%) frente a 21 (28,0%) pacientes en el brazo DRL-Rituximab y el brazo RMP respectivamente.

En general, la frecuencia de las reacciones relacionadas con la infusión reportada en el estudio fue bastante baja en comparación con lo que se ha reportado en la literatura; la mayoría de las reacciones fueron leves a moderados, y se incluyen eventos como hipotensión, erupción cutánea, prurito y sequedad de boca.

En general, el ciclo de tratamiento 1 se asoció con una mayor incidencia de TEAEs, que mostró una tendencia a la baja con ciclos posteriores. Según se observó con el perfil general de EA, la mayoría de los TEAEs reportados en todos los ciclos de tratamiento pertenecía a trastornos de la sangre y del sistema linfático seguidos de investigaciones, trastornos gastrointestinales y trastornos generales y condiciones del lugar de administración (Tabla 1)

Un total de 88 (58,3%) pacientes - 50 (65,8%) en el brazo DRL-Rituximab y 38 (50,7%) en el brazo RMP - experimentaron al menos 1 tratamiento relacionado con TEAE. Los TEAEs más frecuentes relacionadas con DRL-Rituximab pertenecían a los trastornos de la sangre SOC y del sistema linfático [38 (50,0%)], las investigaciones [15 (19,7%)], trastornos gastrointestinales [10 (13,2%)], y trastornos generales y las condiciones del lugar de administración [9 (11,8%)]. Los acontecimientos adversos más frecuentes relacionados con el RMP pertenecían a trastornos de la sangre y del sistema linfático [27 (36,0%)], las investigaciones [15 (20,0%)], trastornos generales y condiciones del lugar de administración [12 (16,0%)], y las infecciones y infestaciones [8 (10,7%)]. Los más comúnmente reportados TEAE relacionados con el fármaco del estudio fueron neutropenia,

[global preferido: 48 (31,8%); Rituximab DRL-: 29 (38,2%); RMP: 19 (25,3%)] y leucopenia [global: 24 (15,9%); Rituximab DRL-: 16 (21,1%); RMP: 8 (10,7%)].

El mayor número de pacientes experimentaron EAE grado 3/4, con una incidencia comparables entre los grupos de tratamiento [en general: 121 (80,1%); DRL- Rituximab: 57 (75,0%); RMP: 64 (85,3%)]. La neutropenia de grado 3/4 fue el caso más frecuente, seguido de la neutropenia febril, leucopenia y anemia.

Efectos Adversos (EA) relacionados con la infusión:

EA relacionados con la infusión son los eventos más comunes conocidos por estar asociados con el uso de Rituximab. Los acontecimientos adversos relacionados con la infusión observada en el estudio CDP-02-05 se presentan en la Tabla 2. Un total de 32 reacciones relacionadas con la infusión se registraron en 17 pacientes en este estudio.

Como era de esperar, los EA relacionados con la perfusión fueron reportados predominantemente en el ciclo 1 (29 de estos 32 EA reportados). El más común EA relacionado con la infusión fueron rigores (n = 8, 25%) seguido de escalofríos (n = 7, 22%).

Cuatro casos de vómitos (12,5%), 3 casos de bradicardia (9,4%), 2 casos cada uno de fiebre (6,3%) e hipersensibilidad (6,3%) se informaron como otros eventos adversos relacionados con la infusión. La falta de aire, hipoglucemia, hipotensión, prurito, rash, y la taquicardia se produjeron como instancia única cada uno (3%). Como se señaló anteriormente, casi todos estos eventos ocurrieron durante la primera infusión en el ciclo 1. Las medidas correctoras, como fueron disminuir la velocidad de infusión y la interrupción temporal se llevaron a cabo para todos los pacientes que experimentaron síntomas y todas las reacciones se resolvieron. Ninguno de los acontecimientos adversos relacionados con la infusión condujo a la retirada del paciente del estudio. Sólo 2 eventos relacionados con la perfusión fueron reportados en el Ciclo 2, y 1 de cada ciclo 3, mientras que no hubo otros casos de reacciones adversas relacionadas con la infusión en cualquiera de los ciclos posteriores.

Otros Efectos adversos (EA):

Los EA no relacionados con la infusión observada en el estudio CDP-02-05 se presentan en la Tabla 3. Un total de 493 eventos adversos se reportaron a través de un total de 406 ciclos de tratamiento y 75 pacientes. Alrededor de 57% de estos EA (279 de 493) fueron de grado 1 en la clasificación CTCAE y menos del 5% (13 de 493) fueron de grado 4. Los acontecimientos adversos más comunes fueron leucopenia (21%), neutropenia (5%), alopecia (5%), anemia (4%) y fiebre, estreñimiento, fatiga, vómito, tos eran alrededor de 3% cada uno. Estas seis categorías representaron casi el 50% de todos los acontecimientos adversos.

notificados. Los EA más comunes de grado 3/4 fueron leucopenia, neutropenia y anemia, sumando > 85% de todos los EA de grado 3/4.

Tabla 1: Resumen de los más comunes TEAEs (incidencia preferido en $\geq 10\%$ de los pacientes) por MedDRA sistema de órganos con los detalles de causalidad - Población de Seguridad en el estudio RI-01-002

MedDRA SOC Término preferido prepreferido	DRL_RI N = 76		RMP N = 75		Total (Relacionado)
pacientes con al menos 1 TEAE relacionada con el tratamiento	74 (97.4)		75 (100)		88 (58.3%)
	Relacio- nado	No relacionado	Relacio- nado	No	
Desordenes en sangre y Sistema linfático					65 (43.0%)
Neutropenia	29 (38.2)	27 (35.5)	19 (25.3)	36 (48.0)	48 (31.8%)
Leucopenia	16 (21.1)	6 (7.9)	8 (10.7)	11 (14.7)	24 (15.9%)
trombocitopenia	10 (13.2)	5 (6.6)	11 (14.7)	3 (4.0)	21 (13.9%)
Anemia	14 (18.4)	9 (11.8)	5 (6.7)	14 (18.7)	19 (12.6%)
Neutropenia febril	4 (5.3)	7 (9.2)	10 (13.3)	6 (8.0)	14 (9.3%)
Investigaciones					30 (19.9%)
recuento de neutrófilos					
disminuido	0 (11.8)	1 (1.3)	0 (12.0)	0	1 (1.0%)
recuento de glóbulos blancos					
disminuido	4 (5.3)	5 (6.6)	14 (18.7)	0	19 (11.0%)
Pérdida de peso	2 (2.6)	4 (5.3)	1 (1.3)	8 (10.7)	3 (2.0%)
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración					21 (13.9%)
Pirexia	4 (5.3)	6 (7.9)	5 (6.7)	16 (21.3)	9 (6.0%)
Astenia	2 (2.6)	9 (11.8)	4 (5.3)	8 (10.7)	6 (4.0%)
Dolor	0	3 (3.9)	2 (2.7)	9 (12.0)	2 (1.3%)
Desórdenes gastrointestinales					17 (11.3%)
Vómitos	4 (5.3)	15 (19.7)	3 (4.0)	13 (17.3)	7 (4.6%)
Nauseas	3 (3.9)	10 (13.2)	1 (1.3)	7 (9.3)	4 (2.6%)
Dolor Abdominal	1 (1.3)	7 (9.2)	1 (1.3)	13 (17.3)	2 (1.3%)
Estreñimiento	1 (1.3)	12 (15.8)	1 (1.3)	8 (10.7)	2 (1.3%)
Diarrea	1 (1.3)	9 (11.8)	1 (1.3)	17 (22.7)	2 (1.3%)
Trastornos metabólicos y nutricionales					12 (7.9%)
Hiperglucemia	4 (5.3)	7 (9.2)	1 (1.3)	11 (14.7)	5 (3.3%)
Disminución del apetito	1 (1.3)	7 (9.2)	0	9 (12.0)	1 (0.7%)
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos					6 (4.0%)

Tos	1 (1.3)	6 (7.9)	2 (2.7)	12 (16.0)	3 (2.0%)
Trastornos en la piel y tejido subcutáneo					4 (2.6%)
Alopecia	2 (2.6)	6 (7.9)	0	11 (14.7)	2 (1.3%)
Trastornos musculo esqueléticos y del tejido conjuntivo					3 (2.0%)
Dolor en la mandíbula	2 (2.6)	0	0	3 (4.0)	2 (1.3%)
Dolor de espalda	0	1 (1.3)	0	9 (12.0)	0
Datos presentados como: número de pacientes (porcentaje)					
MedDRA SOC Término preferido (porcentaje)	dDRA SOC	DRL_RI	RMP	Total	
Término preferido		N = 76	N = 75	N = 151	
Cetoacidosis diabética		1 (1.3)	0	1 (0.7)	
Hipocalcemia		1 (1.3)	0	1 (0.7)	
Hiponatremia		0	1 (1.3)	1 (0.7)	
Síndrome de lisis tumoral		1 (1.3)	0	1 (0.7)	
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		0	4 (5.3)	4 (2.6)	
Derrame pleural		0	2 (2.7)	2 (1.3)	
Neumotórax		0	1 (1.3)	1 (0.7)	
Embolia pulmonar		0	1 (1.3)	1 (0.7)	
Trastornos del sistema nervioso		2 (2.6)	1 (1.3)	3 (2.0)	
Lesión del sistema nervioso central		1 (1.3)	0	1 (0.7)	
Convulsión		0	1 (1.3)	1 (0.7)	
Mareo		1 (1.3)	0	1 (0.7)	
Trastornos cardíacos		2 (2.6)	0	2 (1.3)	
Paro cardíaco		1 (1.3)	0	1 (0.7)	
Infarto de miocardio		1 (1.3)	0	1 (0.7)	
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos		2 (2.6)	0	2 (1.3)	
Fractura de fémur		1 (1.3)	0	1 (0.7)	
Luxación de la articulación		1 (1.3)	0	1 (0.7)	
Dehiscencia de la herida		1 (1.3)	0	1 (0.7)	
Trastornos vasculares		1 (1.3)	1 (1.3)	2 (1.3)	
Trombosis venosa profunda		1 (1.3)	1 (1.3)	2 (1.3)	
Investigaciones		0	1 (1.3)	1 (0.7)	
Disminución recuento de leucocitos		0	1 (1.3)	1 (0.7)	
Desordenes de la piel y tejido subcutáneo		0	1 (1.3)	1 (0.7)	
Úlcera de la piel		0	1 (1.3)	1 (0.7)	

Tabla 2: Frecuencia de los Eventos Adversos relacionados con la infusión por ciclo de tratamiento en el estudio CDP-02-05

Efectos adversos relacionados con la infusión	Frecuencia total	Frecuencia por ciclo de tratamiento(Rituximab de Dr. Reddy's +CHOP)					
	N(%)	Ciclo1	Ciclo2	Ciclo3	Ciclo4	Ciclo5	Ciclo6
Total Aes relacionados con la infusión	32(100%)	29 (90.63%)	2 (6.25%)	1 (3.13%)	0	0	0
Rigores	8(25.00%)	7 (21.88%)	1 (3.13%)	0	0	0	0
Resfriado	7(21.88%)	6 (18.75%)	1 (3.13%)	0	0	0	0
Vomito	4(12.50%)	4 (12.50%)	0	0	0	0	0
Bradicardia	3(9.38%)	2(6.25%)	0	1 (3.13%)	0	0	0
Fiebre	2(6.25%)	2 (6.25%)	0	0	0	0	0
Hipersensibilidad	2(6.25%)	2 (6.25%)	0	0	0	0	0
Falta de aire	1(3.13%)	1 (3.13%)	0	0	0	0	0
Hipoglicemia	1(3.13%)	1 (3.13%)	0	0	0	0	0
Hipotensión	1(3.13%)	1 (3.13%)	0	0	0	0	0
Prurito	1(3.13%)	1 (3.13%)	0	0	0	0	0
Erupción	1(3.13%)	1 (3.13%)	0	0	0	0	0
Taquicardia	1(3.13%)	1 (3.13%)	0	0	0	0	0

Datos presentados como: número de pacientes (porcentaje)

Tabla 3: Eventos adversos no relacionadas con la infusión por CTCAE- Ciclo de 1 a 6 meses de seguimiento en el estudio CDP-02-05 Estudio: Frecuencia y Sistema de clasificación de órganos

Sistema corporal ¹	Término preferido ¹	Frecuencia total	Frecuencia por clasificación CTCAE3			
		N(%) ²	Grado 1	Grado 2	Grado 3	Grado 4
	Total AEs no relacionadas con Infusión	493 (100%)	279 (56.59%)	118 (23.94%)	81 (16.43%)	13 (2.64%)
Trastornos en la sangre y Sistema linfático	Leucocito-	102 (20.69%)	13	24	60	5
Trastornos en la sangre y Sistema linfático	Neutropenia	26 (5.27%)	9	2	8	7
Trastornos en piel y tejido subcutáneo	Alopecia	26 (5.27%)	17	9	0	0
Trastornos en la sangre y Sistema linfático	Anemia	21 (4.26%)	11	5	5	0
Trastornos generales y en el lugar de administración	Fatiga	17 (3.45%)	13	4	0	0
Trastornos generales y en el lugar de administración	Fiebre	17 (3.45%)	11	4	1	0
Trastornos gastrointestinales	Estreñimiento	15 (3.04%)	10	5	0	0
Trastornos gastrointestinales	Vomito	14 (2.84%)	12	2	0	0
Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino	Tos	14 (2.84%)	11	3	0	0
Trastornos en sistema nervioso	Neuropatía	12 (2.43%)	11	1	0	0
Trastornos gastrointestinales	Dolor abdominal	11 (2.23%)	11	0	0	0
Trastornos gastrointestinales	Diarrea	11 (2.23%)	6	5	0	0

Trastornos de nutrición y metabolismo	Anorexia	11 (2.23%)	11	0	0	0
Trastornos en sistema nervioso	Dolor de cabeza	11 (2.23%)	10	1	0	0
Trastornos gastrointestinales	Gastritis	9 (1.83%)	7	2	0	0
Trastornos generales y el lugar de administración	Astenia	9 (1.83%)	3	4	1	1
Trastornos gastrointestinales	Nausea	8 (1.62%)	5	3	0	0
Trastornos vasculares	Flebitis	7 (1.42%)	1	6	0	0
Trastornos generales y el lugar de administración	Inflamación de la mucosa	6 (1.22%)	5	1	0	0
Infecciones e infestaciones	Infección	5 (1.01%)	2	2	0	0
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido	Dolor de	5 (1.01%)	4	1	0	0
Trastornos en piel y tejido subcutáneo	alteraciones de	5 (1.01%)	5	0	0	0

En general, los efectos adversos observados con Redditux® no difieren a los reportados para el medicamento de referencia

Interacciones:

Actualmente, existen datos limitados sobre las posibles interacciones medicamentosas con Rituximab.

En pacientes con LLC, la administración conjunta con Rituximab no parece tener un efecto sobre la farmacocinética de fludarabina o ciclofosfamida. Además, no hubo ningún efecto aparente de fludarabina y ciclofosfamida sobre la farmacocinética de Rituximab.

La co-administración con metotrexato no tuvo ningún efecto sobre la farmacocinética de Rituximab en pacientes con artritis reumatoide.

Los pacientes con anticuerpos anti-ratón humano o anticuerpo anti-químico humano (HACA/HAMA) Los títulos pueden tener reacciones alérgicas o de

hipersensibilidad cuando son tratados con otros anticuerpos monoclonales terapéuticos o de diagnóstico.

En pacientes con artritis reumatoide, 283 pacientes recibieron tratamiento posterior con un DMARD biológica después de Rituximab. En estos pacientes, la tasa de infección clínicamente relevante, mientras que con en Rituximab fue 6,01 por 100 pacientes en comparación con el 4,97 por 100 pacientes después del tratamiento con el biológico FAME.

Dosificación y Grupo Etario:

Rituximab sólo debe administrarse bajo supervisión médica por una persona con experiencia, en una instalación donde se disponga de medidas de reanimación.

La premedicación con glucocorticoides se debe considerar si, Rituximab no se administra en combinación con quimioterapia que incluya glucocorticoides para el tratamiento del linfoma no Hodgkin y la leucemia linfocítica crónica.

Premedicación consistente en un antipirético y un medicamento antihistamínico, por ejemplo, paracetamol y difenhidramina, deben administrarse siempre antes de cada infusión de Rituximab

Primera perfusión:

La tasa de infusión inicial recomendada es de 50 mg/h; después de los primeros 30 minutos, se puede aumentar en incrementos de 50 mg/h cada 30 minutos, hasta un máximo de 400 mg/h.

Infusiones posteriores:

Las dosis posteriores de Rituximab se pueden infundir a una velocidad inicial de 100 mg/h, y aumentaron en incrementarse a 100 mg/h a intervalos de 30 minutos, hasta un máximo de 400 mg/h.

La solución Rituximab preparada debe ser administrada como una infusión intravenosa a través de una línea dedicada. No se debe administrar como una inyección intravenosa o bolo.

Los pacientes deben ser estrechamente monitoreados para detectar la aparición de un síndrome de liberación de citoquinas. Los pacientes con datos de reacciones graves, especialmente disnea grave, broncoespasmo o hipoxia deben interrumpir inmediatamente la perfusión. En los pacientes con linfoma no Hodgkin se deben evaluar la evidencia de síndrome de lisis tumoral incluyendo pruebas de laboratorio adecuados y por infiltración pulmonar, con una radiografía de tórax

En todos los pacientes, la infusión no debe reiniciarse hasta la resolución completa de todos los síntomas, y la normalización de los valores de laboratorio y resultados de los rayos X de tórax. En este momento, la infusión puede reanudarse a no más de la mitad de la tasa anterior. Si las mismas reacciones adversas graves se producen por segunda vez, la decisión de interrumpir el tratamiento debe considerarse seriamente sobre la base de un análisis de caso por caso.

Las reacciones leves o moderadas relacionadas con la perfusión responden generalmente a una reducción en la velocidad de infusión. La velocidad de perfusión puede incrementarse cuando mejoren los síntomas.

Linfoma no Hodgkin:

Ajustes de dosis durante el tratamiento

No se recomiendan reducciones de dosis de Rituximab. Cuando Rituximab se administra en combinación con quimioterapia, la reducción de la dosis estándar para los medicamentos quimioterapéuticos se debe aplicar.

Linfoma folicular no Hodgkin:

Terapia de combinación

La dosis recomendada de Rituximab en combinación con quimioterapia para el tratamiento de inducción de pacientes no tratados previamente o pacientes en recaída / refractaria con LNH folicular es de 375 mg/m² de superficie corporal por ciclo, para un máximo de 8 ciclos.

Rituximab debe ser administrado en el día 1 de cada ciclo de quimioterapia, después de la administración intravenosa del componente glucocorticoide de la quimioterapia, si procede.

La terapia de mantenimiento:

Linfoma folicular no tratados previamente

La dosis recomendada de Rituximab utiliza como tratamiento de mantenimiento en pacientes con linfoma folicular no tratados previamente que han respondido al tratamiento de inducción es de 375 mg / m² de superficie corporal una vez cada 2 meses (a partir de 2 meses después de la última dosis de la terapia de inducción) hasta la progresión de la enfermedad por un período máximo de dos años.

Linfoma folicular en recaída / refractaria:

La dosis recomendada de Rituximab como tratamiento de mantenimiento en pacientes con linfoma folicular/refractaria en recaída que han respondido al

tratamiento de inducción es de 375 mg/m² de superficie corporal una vez cada 3 meses (a partir de 3 meses después de la última dosis de la terapia de inducción) hasta progresión de la enfermedad o por un período máximo de dos años.

Vía de Administración: Formulación intravenosa (IV): Concentrado para solución para infusión

Condición de Venta: Uso Institucional

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2017000686 emitido mediante concepto emitido en el Acta No. 27 de 2016, numeral 3.1.3.22, con el fin de continuar con el proceso de aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia:

-Evaluación Farmacológica para producto Biotecnológico

-Inclusión en la norma farmacológica para producto biosimilar bajo la norma 6.0.0.0.N10

CONCEPTO: Reavisada la documentación allegada y teniendo en cuenta la información presentada originalmente incluidos caracterización fisicoquímica y molecular utilizando técnicas de última generación, estudios preclínicos y clínicos en los cuales se evaluó incluso riesgos de inmunogenicidad y otros aspectos toxicológicos que permiten concluir sobre la seguridad y eficacia del producto y que adicionalmente responde satisfactoriamente al Acta No. 27 de 2016, numeral 3.1.3.22., allegando el Plan de Gestión de Riesgo la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar el producto de la referencia con la siguiente información:

Composición:

Cada mL de solución contiene 10 mg de Rituximab

Forma farmacéutica: Solución Concentrada para Infusión

Indicaciones:

***Coadyuvante en el tratamiento de pacientes con LNH de células B indoloro, en recaída o resistencia a la quimioterapia. Reditux™ en combinación con CHOP para tratamiento de pacientes con linfomas con células B grandes.**

***Tratamiento de primera línea en pacientes con Linfoma No Hodgkin indolente de células B, en combinación con quimioterapia a base de CVP.**

***Terapia de mantenimiento con LNH folicular que hayan respondido al tratamiento de inducción.**

***Tratamiento en primera línea de la leucemia linfocítica crónica (LLC) en asociación con quimioterapia.**

***Reditux™ en asociación con quimioterapia para tratamiento de leucemia linfocítica crónica (LLC) recidivante o refractaria.**

Contraindicaciones: Pacientes con antecedentes de alergia a cualquier componente del producto o a las proteínas murinas

Precauciones y Advertencias:

En la historia clínica del paciente, debe indicarse con claridad el nombre del medicamento que se está suministrando. Esto permite mejorar la trazabilidad de los medicamentos biológicos.

Leucoencefalopatía multifocal progresiva:

El uso de Rituximab puede estar asociado con un mayor riesgo de leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP). Sin embargo, muy raros casos de LMP fatales se han reportado después del uso de Rituximab. Los pacientes deben ser monitoreados a intervalos regulares para cualquier síntoma o signos neurológicos nuevos o peores que pueden ser indicativos de LMP. Si se sospecha de LMP, además deberá interrumpirse la administración hasta que se haya descartado una LMP. El médico debe evaluar al paciente para determinar si los síntomas son indicativos de disfunción neurológica, y si es así, si estos síntomas son indicativos de LMP. La consulta con un neurólogo debe ser considerada como clínicamente indicado.

Si existe alguna duda, la evaluación adicional, incluyendo resonancia magnética preferiblemente con contraste, un análisis del líquido cefalorraquídeo (LCR) para detectar ADN del virus JC y repetir las evaluaciones neurológicas, debe ser considerado.

El médico debe estar especialmente alerta a los síntomas indicativos de LMP que el paciente puede no darse cuenta (por ejemplo, cognitiva, neurológica o síntomas psiquiátricos). Los pacientes deben ser advertidos de informar a su pareja o cuidadores acerca de su tratamiento, ya que pueden notar los síntomas que el paciente no es consciente.

Si un paciente desarrolla LMP la dosis de Rituximab debe interrumpirse de forma permanente.

Después de la reconstitución del sistema inmune en pacientes inmunocomprometidos con LMP, se ha visto la estabilización o la mejora de los resultados clínicos. Aún se desconoce si la detección precoz de la LMP y la suspensión de la terapia con Rituximab pueden conducir a la estabilización similar o a un mejor resultado clínico.

Linfoma no Hodgkin y leucemia linfocítica crónica:

Reacciones a la infusión:

Los pacientes con una alta carga tumoral o con un número alto ($\geq 25 \times 10^9 / l$) de células malignas circulantes, tales como pacientes con LLC, que pueden estar en mayor riesgo de síndrome de liberación de citoquinas especialmente grave, sólo deben ser tratados con extrema precaución. Estos pacientes deben ser monitoreados muy de cerca a lo largo de la primera infusión.

Se debe considerar el uso de una velocidad de infusión reducido para la primera infusión en estos pacientes o una fracción de la dosificación de más de dos días durante el primer ciclo y cualquiera de los ciclos subsiguientes si el recuento de linfocitos es todavía $> 25 \times 10^9 / L$.

El síndrome de liberación de citoquinas grave se caracteriza por disnea grave, frecuentemente acompañada de broncoespasmo e hipoxia, además de fiebre, escalofríos, rigidez, urticaria y angioedema. Este síndrome puede estar asociado con algunas de las características del síndrome de lisis tumoral tales como hiperuricemia, hiperpotasemia, hipocalcemia, hiperfosfatemia, insuficiencia renal aguda, lactato deshidrogenasa elevada (LDH) y puede estar asociada con insuficiencia respiratoria aguda y la muerte. La insuficiencia respiratoria aguda puede ir acompañada de eventos tales como la infiltración intersticial pulmonar o edema, visible en una radiografía de tórax. El síndrome se manifiesta frecuentemente dentro de una o dos horas de iniciada la primera infusión. Los pacientes con antecedentes de insuficiencia pulmonar o con infiltración tumoral pulmonar, pueden estar en mayor riesgo y deben ser tratados con una mayor precaución. Los pacientes que desarrollan un síndrome de liberación de

citoquinas grave deben interrumpir la perfusión inmediatamente y debe recibir el tratamiento sintomático de choque. Dado que la mejoría inicial de los síntomas clínicos puede ser seguido por deterioro, estos pacientes deben ser estrechamente monitoreados hasta que el síndrome de lisis tumoral y la infiltración pulmonar se hayan resuelto o descartado

Estos síntomas son generalmente reversibles con la interrupción de la infusión de Rituximab y administración de un antipirético, un antihistamínico, y, ocasionalmente, oxígeno, solución salina intravenosa o broncodilatadores, y glucocorticoides, si es necesario.

Las reacciones anafilácticas y de hipersensibilidad, se han reportado después de la administración intravenosa de proteínas a los pacientes. A diferencia del síndrome de liberación de citoquinas, las verdaderas reacciones de hipersensibilidad suelen producirse en cuestión de minutos después de iniciar la infusión. Medicamentos para el tratamiento de reacciones de hipersensibilidad, por ejemplo, la epinefrina (adrenalina), antihistamínicos y glucocorticoides, deben estar disponibles para su uso inmediato en caso de una reacción alérgica durante la administración de Rituximab.

Las manifestaciones clínicas de anafilaxia pueden parecerse a las manifestaciones clínicas del síndrome de liberación de citoquinas (descrito anteriormente). Las reacciones atribuibles a la hipersensibilidad se han notificado menos frecuentemente que las atribuidas a la liberación de citoquinas.

Las reacciones notificadas en algunos casos fueron infarto de miocardio, fibrilación auricular, edema pulmonar y trombocitopenia aguda reversible.

Dado que se puede producir hipotensión durante la infusión de rituximab, se debe considerar interrumpir los tratamientos antihipertensivos 12 horas antes de la infusión de Rituximab.

Trastornos cardíacos:

Angina de pecho o arritmias cardíacas tales como aleteo auricular y la insuficiencia cardíaca o infarto de miocardio han ocurrido en pacientes tratados con Rituximab. Por lo tanto, los pacientes con antecedentes de enfermedad cardíaca y / o quimioterapia cardiotóxicos deben ser estrechamente monitoreados.

Toxicidad hematológica:

Aunque no es mielosupresor, Rituximab cuando se utiliza en monoterapia, **se debe tener precaución al considerar el tratamiento de pacientes con recuento de neutrófilos $<1,5 \times 10^9 / l$ y / o recuento de plaquetas $<75 \times 10^9 / l$**

según la experiencia clínica en esta población es limitada. El Rituximab se ha utilizado en pacientes sometidos a trasplante autólogo de médula ósea y otros grupos de riesgo con una función de la médula ósea presumiblemente reducida sin inducir mielotoxicidad.

Infecciones:

Las infecciones graves, incluso fatales, pueden ocurrir durante el tratamiento con Rituximab no se debe administrar a pacientes con una infección activa, grave (por ejemplo, la tuberculosis, sepsis e infecciones oportunistas). Los médicos deben tener precaución cuando consideren el uso de Rituximab en pacientes con antecedentes de infecciones recurrentes o crónicas o con condiciones subyacentes que puedan predisponer a infecciones graves

Los casos de reactivación de hepatitis B han sido reportados en los sujetos que recibieron Rituximab incluyendo hepatitis fulminante con desenlace fatal. La mayoría de estos pacientes habían estado expuestos también a la quimioterapia citotóxica. La información limitada de un estudio en pacientes con LLC en recaída / refractario sugiere que el tratamiento con Rituximab también puede empeorar el resultado de las infecciones por hepatitis B primarias. Virus de la hepatitis B de cribado (VHB) se debe realizar en todos los pacientes antes de iniciar el tratamiento con rituximab.

Los pacientes con serología positiva de la hepatitis B (HBsAg o bien anti-HBc) deben consultar a los expertos en enfermedades del hígado antes de comenzar el tratamiento y deben ser monitoreados y administrados siguiendo los estándares médicos locales para prevenir la hepatitis B reactivación.

Se han notificado casos muy raros de leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP) durante el uso post-comercialización de Rituximab en el LNH y LLC.

La mayoría de los pacientes habían recibido Rituximab en combinación con quimioterapia o como parte de un trasplante de células madre hematopoyéticas.

Neutropenia tardía:

Se debe medir los neutrófilos de sangre antes de cada curso de Rituximab, y regularmente hasta 6 meses después de la interrupción del tratamiento, y en los signos o síntomas de infección

Reacciones Cutáneas:

Se han reportado reacciones graves en la piel, tales como necrólisis epidérmica tóxica (síndrome de Lyell) y el Síndrome de Stevens-Johnson, algunas con desenlace fatal. En caso de un evento de este tipo, el tratamiento debe interrumpirse de forma permanente.

Inmunización:

Los médicos deben revisar el estado de vacunación del paciente y seguir las pautas de vacunación vigente antes de proceder a la terapia con Rituximab. La vacunación debe completarse al menos 4 semanas antes de la primera administración de Rituximab. La seguridad de la inmunización con vacunas de virus vivos después de la terapia con Rituximab no se ha estudiado. Por lo tanto, la vacunación con vacunas de virus vivos no se recomienda mientras este bajo tratamiento con Rituximab o mientras haya depleción de célula B periféricas.

Los pacientes tratados con Rituximab pueden recibir las vacunas no vivas. Sin embargo, las tasas de respuesta a las vacunas no vivas pueden ser reducidos. En un estudio aleatorizado, los pacientes con AR tratados con Rituximab y metotrexato tuvieron tasas de respuesta comparables en el antígeno de recuerdo del tétanos (39% vs. 42%), la reducción de las tasas a la vacuna antineumocócica de polisacáridos (43% vs. 82% a por lo menos 2 serotipos de neumococo de anticuerpos), y KLH neoantígeno (47% vs. 93%), cuando se les da 6 meses después de Rituximab en comparación con los pacientes sólo recibieron metotrexato. Si se requieren las vacunas no vivas mientras estaban recibiendo la terapia con Rituximab, estos deben ser completados al menos 4 semanas antes de comenzar el próximo curso de Rituximab.

En general, la experiencia de la repetición del tratamiento con Rituximab más de un año en la artritis reumatoide, la proporción de pacientes con títulos de anticuerpos positivos contra *S. pneumoniae*, la gripe, las paperas, la rubéola, la varicela y el tétanos tóxico fueron generalmente similares a las proporciones al inicio del estudio.

Uso concomitante / secuencial de otros FAMES (Fármacos Modificadores de Enfermedad):

No se recomienda el uso concomitante de Rituximab y terapias antirreumáticos distintos de los incluidos en la indicación artritis reumatoide y la posología.

Existen datos limitados de ensayos clínicos para evaluar plenamente la seguridad del uso secuencial de otros FAMES (incluidos los inhibidores de TNF y otros productos biológicos) después de Rituximab.

Los datos disponibles indican que la tasa de infección clínicamente relevante es sin cambios cuando se utilizan este tipo de terapias en pacientes previamente tratados con Rituximab, sin embargo, los pacientes deben ser estrechamente monitorizados para detectar signos de infección si se utilizan agentes biológicos y / o un FAME después de la terapia con Rituximab.

Malignidad:

Los fármacos inmunomoduladores pueden aumentar el riesgo de malignidad. La experiencia limitada con Rituximab en pacientes con artritis reumatoide un posible riesgo para el desarrollo de los tumores sólidos no se puede excluir en este momento, aunque no parecen presentar datos que sugieren un aumento del riesgo.

Reacciones Adversas:

Análisis de Efectos Adversos:

Se presenta un análisis de comparabilidad del DRL-Rituximab (Rituximab) con el medicamento de referencia (RMP).

La mayoría de los TEAEs (Tratamiento de los eventos adversos emergentes) más comunes (incidencia $\geq 10\%$ de los pacientes) pertenecía al SOC de trastornos de la sangre y del sistema linfático [global: 134 (88,7%); DRL-Rituximab: 67 (88,2%); RMP: 67 (89,3%)], seguido de trastornos gastrointestinales [generales: 84 (55,6%); Rituximab DRL-: 43 (56,6%); RMP: 41 (54,7%)]; y trastornos generales y condiciones del lugar de administración [en general: 64 (42,4%); DRL-Rituximab: 26 (34,2%); RMP: 38 (50,7%)]. Neutropenia (73,5%) fue el más frecuente EA, seguido de la anemia (27,8%), leucopenia (27,2%), vómitos (23,2%), pirexia (20,5%), trombocitopenia (19,2%), diarrea (18,5%) y neutropenia febril (17,9%).

La frecuencia de la mayoría de estos eventos adversos fueron comparables entre los dos grupos de tratamiento (DRL-Rituximab vs RMP), sin embargo, se informó de la neutropenia febril en 11 (14,5%) frente a 16 (21,3%)], la diarrea en 10 (13,2%) frente a 18 (24,0%)], y la pirexia en 10 (13,2%) frente a 21 (28,0%)] pacientes en el brazo DRL-Rituximab y el brazo RMP respectivamente.

En general, la frecuencia de las reacciones relacionadas con la infusión reportada en el estudio fue bastante baja en comparación con lo que se ha reportado en la literatura; la mayoría de las reacciones fueron leves a moderadas, y se incluyen eventos como hipotensión, erupción cutánea, prurito y sequedad de boca.

En general, el ciclo de tratamiento 1 se asoció con una mayor incidencia de TEAEs, que mostró una tendencia a la baja con ciclos posteriores. Según se observó con el perfil general de EA, la mayoría de los TEAEs reportados en todos los ciclos de tratamiento pertenecía a trastornos de la sangre y del sistema linfático seguidos de investigaciones, trastornos gastrointestinales y trastornos generales y condiciones del lugar de administración (Tabla 1)

Un total de 88 (58,3%) pacientes - 50 (65,8%) en el brazo DRL-Rituximab y 38 (50,7%) en el brazo RMP - experimentaron al menos 1 tratamiento relacionado con TEAE. Los TEAEs más frecuentes relacionadas con DRL-Rituximab pertenecían a los trastornos de la sangre SOC y del sistema linfático [38 (50,0%)], las investigaciones [15 (19,7%)], trastornos gastrointestinales [10 (13,2%)], y trastornos generales y las condiciones del lugar de administración [9 (11,8%)]. Los acontecimientos adversos más frecuentes relacionados con el RMP pertenecían a trastornos de la sangre y del sistema linfático [27 (36,0%)], las investigaciones [15 (20,0%)], trastornos generales y condiciones del lugar de administración [12 (16,0%)], y las infecciones y infestaciones [8 (10,7%)]. Los más comúnmente reportados TEAE relacionados con el fármaco del estudio fueron neutropenia [global preferido: 48 (31,8%); Rituximab DRL-: 29 (38,2%); RMP: 19 (25,3%)] y leucopenia [global: 24 (15,9%); Rituximab DRL-: 16 (21,1%); RMP: 8 (10,7%)].

El mayor número de pacientes experimentaron EAE grado 3/4, con una incidencia comparables entre los grupos de tratamiento [en general: 121 (80,1%); DRL-Rituximab: 57 (75,0%); RMP: 64 (85,3%)]. La neutropenia de grado 3/4 fue el caso más frecuente, seguido de la neutropenia febril, leucopenia y anemia.

Efectos Adversos (EA) relacionados con la infusión:

EA relacionados con la infusión son los eventos más comunes conocidos por estar asociados con el uso de Rituximab. Los acontecimientos adversos relacionados con la infusión observada en el estudio CDP-02-05 se presentan en la Tabla 2. Un total de 32 reacciones relacionadas con la infusión se registraron en 17 pacientes en este estudio.

Como era de esperar, los EA relacionados con la perfusión fueron reportados predominantemente en el ciclo 1 (29 de estos 32 EA reportados). El más común EA relacionado con la infusión fueron rigores (n = 8, 25%) seguido de escalofríos (n = 7, 22%).

Cuatro casos de vómitos (12,5%), 3 casos de bradicardia (9,4%), 2 casos cada uno de fiebre (6,3%) e hipersensibilidad (6,3%) se informaron como otros eventos adversos relacionados con la infusión. La falta de aire,

hipoglucemia, hipotensión, prurito, rash, y la taquicardia se produjeron como instancia única cada uno (3%). Como se señaló anteriormente, casi todos estos eventos ocurrieron durante la primera infusión en el ciclo 1. Las medidas correctoras, como fueron disminuir la velocidad de infusión y la interrupción temporal se llevaron a cabo para todos los pacientes que experimentaron síntomas y todas las reacciones se resolvieron. Ninguno de los acontecimientos adversos relacionados con la infusión condujo a la retirada del paciente del estudio. Sólo 2 eventos relacionados con la perfusión fueron reportados en el Ciclo 2, y 1 de cada ciclo 3, mientras que no hubo otros casos de reacciones adversas relacionadas con la infusión en cualquiera de los ciclos posteriores.

Otros Efectos adversos (EA):

Los EA no relacionados con la infusión observada en el estudio CDP-02-05 se presentan en la Tabla 3. Un total de 493 eventos adversos se reportaron a través de un total de 406 ciclos de tratamiento y 75 pacientes. Alrededor de 57% de estos EA (279 de 493) fueron de grado 1 en la clasificación CTCAE y menos del 5% (13 de 493) fueron de grado 4. Los acontecimientos adversos más comunes fueron leucopenia (21%), neutropenia (5%), alopecia (5%), anemia (4%) y fiebre, estreñimiento, fatiga, vómito, tos eran alrededor de 3% cada uno. Estas seis categorías representaron casi el 50% de todos los acontecimientos adversos notificados. Los EA más comunes de grado 3/4 fueron leucopenia, neutropenia y anemia, sumando > 85% de todos los EA de grado 3/4.

Tabla 1: Resumen de los más comunes TEAEs (incidencia preferido en $\geq 10\%$ de los pacientes) por MedDRA sistema de órganos con los detalles de causalidad - Población de Seguridad en el estudio RI-01-002

MedDRA SOC Término preferido prepreferido	DRL_RI N = 76		RMP N = 75		Total (Relacionado)
pacientes con al menos 1 TEAE relacionada con el tratamiento	Relacionado	No relacionada	Relacionado	No relacionado	
Desordenes en sangre y Sistema linfático					65 (43.0%)
Neutropenia	29 (38.2)	27 (35.5)	19 (25.3)	36 (48.0)	48 (31.8%)
Leucopenia	16 (21.1)	6 (7.9)	8 (10.7)	11 (14.7)	24 (15.9%)
trombocitopenia	10 (13.2)	5 (6.6)	11 (14.7)	3 (4.0)	21 (13.9%)
Anemia	14 (18.4)	9 (11.8)	5 (6.7)	14 (18.7)	19 (12.6%)
Neutropenia febril	4 (5.3)	7 (9.2)	10 (13.3)	6 (8.0)	14 (9.3%)
Investigaciones					30 (19.9%)

recuento de neutrófilos disminuido	9 (11.8)	1 (1.3)	9 (12.0)	0	18 (11.9%)
recuento de glóbulos blancos	4 (5.3)	5 (6.6)	14 (18.7)	0	18 (11.9%)
Pérdida de peso	2 (2.6)	4 (5.3)	1 (1.3)	8 (10.7)	3 (2.0%)
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración					21 (13.9%)
Pirexia	4 (5.3)	6 (7.9)	5 (6.7)	16 (21.3)	9 (6.0%)
Astenia	2 (2.6)	9 (11.8)	4 (5.3)	8 (10.7)	6 (4.0%)
Dolor	0	3 (3.9)	2 (2.7)	9 (12.0)	2 (1.3%)
Desórdenes gastrointestinales					17 (11.3%)
Vómitos	4 (5.3)	15 (19.7)	3 (4.0)	13 (17.3)	7 (4.6%)
Nauseas	3 (3.9)	10 (13.2)	1 (1.3)	7 (9.3)	4 (2.6%)
Dolor Abdominal	1 (1.3)	7 (9.2)	1 (1.3)	13 (17.3)	2 (1.3%)
Estreñimiento	1 (1.3)	12 (15.8)	1 (1.3)	8 (10.7)	2 (1.3%)
Diarrea	1 (1.3)	9 (11.8)	1 (1.3)	17 (22.7)	2 (1.3%)
Trastornos metabólicos y nutricionales					12 (7.9%)
Hiperglucemia	4 (5.3)	7 (9.2)	1 (1.3)	11 (14.7)	5 (3.3%)
Disminución del apetito	1 (1.3)	7 (9.2)	0	9 (12.0)	1 (0.7%)
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos					6 (4.0%)
Tos	1 (1.3)	6 (7.9)	2 (2.7)	12 (16.0)	3 (2.0%)
Trastornos en la piel y tejido subcutáneo					4 (2.6%)
Alopecia	2 (2.6)	6 (7.9)	0	11 (14.7)	2 (1.3%)
Trastornos musculo esqueléticos y del tejido conjuntivo					3 (2.0%)
Dolor en la mandíbula	2 (2.6)	0	0	3 (4.0)	2 (1.3%)
Dolor de espalda	0	1 (1.3)	0	9 (12.0)	0

Datos presentados como: número de pacientes (porcentaje)

MedDRA SOC Término preferido (porcentaje)	dDRA SOC Término preferido	DRL_RI N = 76	RMP N = 75	Total N = 151
Cetoacidosis diabética		1 (1.3)	0	1 (0.7)
Hipocalcemia		1 (1.3)	0	1 (0.7)
Hiponatremia		0	1 (1.3)	1 (0.7)
Síndrome de lisis tumoral		1 (1.3)	0	1 (0.7)
Trastornos respiratorios, torácicos y		0	4 (5.3)	4 (2.6)
Derrame pleural		0	2 (2.7)	2 (1.3)
Neumotórax		0	1 (1.3)	1 (0.7)
Embolia pulmonar		0	1 (1.3)	1 (0.7)

Trastornos del sistema nervioso	2 (2.6)	1 (1.3)	3 (2.0)
Lesión del sistema nervioso central	1 (1.3)	0	1 (0.7)
Convulsión	0	1 (1.3)	1 (0.7)
Mareo	1 (1.3)	0	1 (0.7)
Trastornos cardíacos	2 (2.6)	0	2 (1.3)
Paro cardíaco	1 (1.3)	0	1 (0.7)
Infarto de miocardio	1 (1.3)	0	1 (0.7)
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos	2 (2.6)	0	2 (1.3)
Fractura de fémur	1 (1.3)	0	1 (0.7)
Luxación de la articulación	1 (1.3)	0	1 (0.7)
Dehiscencia de la herida	1 (1.3)	0	1 (0.7)
Trastornos vasculares	1 (1.3)	1 (1.3)	2 (1.3)
Trombosis venosa profunda	1 (1.3)	1 (1.3)	2 (1.3)
Investigaciones	0	1 (1.3)	1 (0.7)
Disminución recuento de leucocitos	0	1 (1.3)	1 (0.7)
Desordenes de la piel y tejido subcutáneo	0	1 (1.3)	1 (0.7)
Úlcera de la piel	0	1 (1.3)	1 (0.7)

Tabla 2: Frecuencia de los Eventos Adversos relacionados con la infusión por ciclo de tratamiento en el estudio CDP-02-05

Efectos adversos relacionados con la infusión	Frecuencia total	Frecuencia por ciclo de tratamiento(Rituximab de Dr. Reddy's +CHOP)					
	N(%)	Ciclo1	Ciclo2	Ciclo3	Ciclo4	Ciclo5	Ciclo6
Total Aes relacionados con la infusión	32(100%)	29 (90.63%)	2 (6.25%)	1 (3.13%)	0	0	0
Rigores	8(25.00%)	7 (21.88%)	1 (3.13%)	0	0	0	0
Resfriado	7(21.88%)	6 (18.75%)	1 (3.13%)	0	0	0	0
Vomito	4(12.50%)	4 (12.50%)	0	0	0	0	0
Bradicardia	3(9.38%)	2(6.25%)	0	1 (3.13%)	0	0	0
Fiebre	2(6.25%)	2 (6.25%)	0	0	0	0	0

Hipersensibilida d	2(6.25%)	2 (6.25%)	0	0	0	0	0
Falta de aire	1(3.13%)	1 (3.13%)	0	0	0	0	0
Hipoglicemia	1(3.13%)	1 (3.13%)	0	0	0	0	0
Hipotensión	1(3.13%)	1 (3.13%)	0	0	0	0	0
Prurito	1(3.13%)	1 (3.13%)	0	0	0	0	0
Erupción	1(3.13%)	1 (3.13%)	0	0	0	0	0
Taquicardia	1(3.13%)	1 (3.13%)	0	0	0	0	0

Datos presentados como: número de pacientes (porcentaje)

Tabla 3: Eventos adversos no relacionadas con la infusión por CTCAE- Ciclo de 1 a 6 meses de seguimiento en el estudio CDP-02-05 Estudio: Frecuencia y Sistema de clasificación de órganos

Sistema corporal1	Término preferido1	Frecuen- cia total	Frecuencia por clasificación CTCAE3			
		N(%)2	Grado 1	Grado 2	Grado 3	Grado 4
	Total AEs no relacionada	493 (100%)	279 (56.59 %)	118 (23.94 %)	81 (16.43 %)	13 (2.64%)
Trastornos en la sangre y Sistema	Leucocito-	102 (20.69%)	13	24	60	5
Trastornos en la sangre y Sistema	Neutropenia	26 (5.27%)	9	2	8	7
Trastornos en piel y tejido subcutáneo	Alopecia	26 (5.27%)	17	9	0	0
Trastornos en la sangre y Sistema	Anemia	21 (4.26%)	11	5	5	0

Trastornos generales y en el lugar de administración	Fatiga	17 (3.45%)	13	4	0	0
Trastornos generales y en el lugar de administración	Fiebre	17 (3.45%)	11	4	1	0
Trastornos gastrointestinales	Estreñimiento	15 (3.04%)	10	5	0	0
Trastornos gastrointestinales	Vomito	14 (2.84%)	12	2	0	0
Trastornos respiratorios, torácicos y del	Tos	14 (2.84%)	11	3	0	0
Trastornos en sistema nervioso	Neuropatía Periférica	12 (2.43%)	11	1	0	0
Trastornos gastrointestinales	Dolor abdominal	11 (2.23%)	11	0	0	0
Trastornos gastrointestinales	Diarrea	11 (2.23%)	6	5	0	0
Trastornos de nutrición y metabolismo	Anorexia	11 (2.23%)	11	0	0	0
Trastornos en sistema nervioso	Dolor de cabeza	11 (2.23%)	10	1	0	0
Trastornos gastrointestinales	Gastritis	9 (1.83%)	7	2	0	0
Trastornos generales y en el lugar de administración	Astenia	9 (1.83%)	3	4	1	1
Trastornos gastrointestinales	Nausea	8 (1.62%)	5	3	0	0
Trastornos vasculares	Flebitis	7 (1.42%)	1	6	0	0
Trastornos generales y en el lugar de administración	Inflamación de la	6 (1.22%)	5	1	0	0
Infecciones e infestaciones	Infección	5 (1.01%)	2	2	0	0
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido	Dolor de espalda	5 (1.01%)	4	1	0	0
Trastornos en piel y tejido subcutáneo	alteraciones de las uñas	5 (1.01%)	5	0	0	0

En general, los efectos adversos observados con Redditux® no difieren a los reportados para el medicamento de referencia

Interacciones:

Actualmente, existen datos limitados sobre las posibles interacciones medicamentosas con Rituximab.

En pacientes con LLC, la administración conjunta con Rituximab no parece tener un efecto sobre la farmacocinética de fludarabina o ciclofosfamida. Además, no hubo ningún efecto aparente de fludarabina y ciclofosfamida sobre la farmacocinética de Rituximab.

La co-administración con metotrexato no tuvo ningún efecto sobre la farmacocinética de Rituximab en pacientes con artritis reumatoide.

Los pacientes con anticuerpos anti-ratón humano o anticuerpo anti-quimérico humano (HACA/HAMA) Los títulos pueden tener reacciones alérgicas o de hipersensibilidad cuando son tratados con otros anticuerpos monoclonales terapéuticos o de diagnóstico.

En pacientes con artritis reumatoide, 283 pacientes recibieron tratamiento posterior con un DMARD biológica después de Rituximab. En estos pacientes, la tasa de infección clínicamente relevante, mientras que con en Rituximab fue 6,01 por 100 pacientes en comparación con el 4,97 por 100 pacientes después del tratamiento con el biológico FAME.

Dosificación y Grupo Etario:

Rituximab sólo debe administrarse bajo supervisión médica por una persona con experiencia, en una instalación donde se disponga de medidas de reanimación.

La premedicación con glucocorticoides se debe considerar si, Rituximab no se administra en combinación con quimioterapia que incluya glucocorticoides para el tratamiento del linfoma no Hodgkin y la leucemia linfocítica crónica.

Premedicación consistente en un antipirético y un medicamento antihistamínico, por ejemplo, paracetamol y difenhidramina, deben administrarse siempre antes de cada infusión de Rituximab

Primera perfusión:

La tasa de infusión inicial recomendada es de 50 mg/h; después de los primeros 30 minutos, se puede aumentar en incrementos de 50 mg/h cada 30 minutos, hasta un máximo de 400 mg/h.

Infusiones posteriores:

Las dosis posteriores de Rituximab se pueden infundir a una velocidad inicial de 100 mg/h, y aumentaron en incrementarse a 100 mg/h a intervalos de 30 minutos, hasta un máximo de 400 mg/h.

La solución Rituximab preparada debe ser administrada como una infusión intravenosa a través de una línea dedicada. No se debe administrar como una inyección intravenosa o bolo.

Los pacientes deben ser estrechamente monitoreados para detectar la aparición de un síndrome de liberación de citoquinas. Los pacientes con datos de reacciones graves, especialmente disnea grave, broncoespasmo o hipoxia deben interrumpir inmediatamente la perfusión. En los pacientes con linfoma no Hodgkin se deben evaluar la evidencia de síndrome de lisis tumoral incluyendo pruebas de laboratorio adecuados y, por infiltración pulmonar, con una radiografía de tórax.

En todos los pacientes, la infusión no debe reiniciarse hasta la resolución completa de todos los síntomas, y la normalización de los valores de laboratorio y resultados de los rayos X de tórax. En este momento, la infusión puede ser reanuda a no más de la mitad de la tasa anterior. Si las mismas reacciones adversas graves se producen por segunda vez, la decisión de interrumpir el tratamiento debe considerarse seriamente sobre la base de un análisis de caso por caso.

Las reacciones leves o moderadas relacionadas con la perfusión responden generalmente a una reducción en la velocidad de infusión. La velocidad de perfusión puede incrementarse cuando mejoren los síntomas.

Linfoma no Hodgkin:

Ajustes de dosis durante el tratamiento

No se recomiendan reducciones de dosis de Rituximab. Cuando Rituximab se administra en combinación con quimioterapia, la reducción de la dosis estándar para los medicamentos quimioterapéuticos se debe aplicar.

Linfoma folicular no Hodgkin:

Terapia de combinación

La dosis recomendada de Rituximab en combinación con quimioterapia para el tratamiento de inducción de pacientes no tratados previamente o pacientes en recaída / refractaria con LNH folicular es de 375 mg/m² de superficie corporal por ciclo, para un máximo de 8 ciclos.

Rituximab debe ser administrado en el día 1 de cada ciclo de quimioterapia, después de la administración intravenosa del componente glucocorticoide de la quimioterapia, si procede.

La terapia de mantenimiento:

Linfoma folicular no tratados previamente

La dosis recomendada de Rituximab utiliza como tratamiento de mantenimiento en pacientes con linfoma folicular no tratados previamente que han respondido al tratamiento de inducción es de 375 mg / m² de superficie corporal una vez cada 2 meses (a partir de 2 meses después de la última dosis de la terapia de inducción) hasta la progresión de la enfermedad **por un período máximo de dos años.**

Linfoma folicular en recaída / refractaria:

La dosis recomendada de Rituximab como tratamiento de mantenimiento en pacientes con linfoma folicular/refractaria en recaída que han respondido al tratamiento de inducción es de 375 mg/m² de superficie corporal una vez cada 3 meses (a partir de 3 meses después de la última dosis de la terapia de inducción) hasta progresión de la enfermedad o por un período máximo de dos años.

Vía de Administración: Formulación intravenosa (IV): Concentrado para solución para infusión

Condición de Venta: Uso Institucional

Norma Farmacológica: 6.0.0.0.N10

Adicionalmente, la Sala recomienda aprobar el inserto y la información para prescribir del producto de la referencia.

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

3.2.2.11. IXIMAB 100 mg / 10 mL SOLUCIÓN INYECTABLE IXIMAB 500 mg / 50 mL SOLUCIÓN INYECTABLE

Expediente : 20110984
Radicado : 2016080942 / 2017018839
Fecha : 14/02/2017
Interesado : Laboratorios Legrand S.A
Fabricante : Reliance Life Sciences PVT. LTD

Composición:

Cada Vial por 10 mL de Solución Inyectable contiene Rituximab 100 mg.
Cada Vial por 50 mL de Solución Inyectable contiene Rituximab 500 mg.

Forma farmacéutica: Solución Inyectable

Indicaciones:

Linfoma No Hodgkin (LNH):

- Coadyuvante en el tratamiento de pacientes con LNH de células B indoloro, en recaída o resistencia a la quimioterapia.
- En combinación con CHOP para tratamiento de pacientes con linfomas de células B grandes.
- Tratamiento de primera línea en pacientes con Linfoma No Hodgkin indolente de células B, en combinación con quimioterapia a base de CVP.
- Terapia de mantenimiento en LNH folicular que hayan respondido al tratamiento de inducción.

Leucemia Linfocítica Crónica (LLC):

- Tratamiento de primera línea de la leucemia linfocítica crónica (LLC) en asociación con quimioterapia.
- En asociación con quimioterapia para tratamiento de leucemia linfocítica crónica (LLC) recidivante o refractaria.

Artritis Reumatoidea:

- En asociación con metotrexate en el tratamiento de Artritis Reumatoidea activa.

Vasculitis Activa:

- Tratamiento de la vasculitis activa grave asociada a ANCA (Anticuerpos Anticitoplasma de los Neutrófilos) en combinación con glucocorticoides.

Contraindicaciones:

IXIMAB® (Rituximab) presenta las siguientes contraindicaciones:

Pacientes con antecedentes de alergia a cualquier componente del producto o a las proteínas murinas.

Pacientes con infecciones graves y activas.

Pacientes con un estado inmunocomprometido grave.

Insuficiencia cardíaca grave (clase IV de la New York Heart Association) o enfermedades cardíacas graves no controladas.

Precauciones y Advertencias:

Iximab® (Rituximab) tiene las siguientes precauciones:

Leucoencefalopatía Multifocal Progresiva (LMP): Se debe tener presente que el Rituximab presenta riesgo potencial de ocasionar infecciones, incluyendo Leucoencefalopatía Multifocal Progresiva (LMP). Se han reportado casos raros de muerte por LMP asociados al uso de Rituximab. Se recomienda que los pacientes sean monitorizados con el propósito de detectar signos o síntomas neurológicos sospechosos de LMP. En caso de tener sospecha al respecto, se recomienda

suspender la administración de Rituximab, hasta tanto no se descarte esta posibilidad. Si se considera pertinente, se recomienda en estos casos consultar o apoyarse en la valoración por un especialista en Neurología y exámenes complementarios, incluyendo resonancia magnética preferiblemente con contraste. En caso de confirmarse el diagnóstico de LPM, se debe suspender el tratamiento con Rituximab en forma indefinida.

Reacción a la perfusión: Los pacientes con gran masa tumoral o con un elevado número de células tumorales circulantes ($\geq 25 \times 10^9/L$) como en los casos de leucemia linfática crónica (LLC), que pueden tener un mayor riesgo de desarrollar un síndrome de liberación de citoquinas grave, el cual podría manifestarse con disnea grave, broncoespasmo, hipoxia, fiebre, escalofríos, rigidez, urticaria y angioedema. En estos pacientes, se recomienda realizar monitorización muy estrecha, especialmente, durante la primera perfusión y se recomienda reducir la velocidad de la primera perfusión o un fraccionamiento de la dosis durante más de dos días en el primer ciclo y/o en algún ciclo posterior (si el recuento de linfocitos es aún $>25 \times 10^9/L$). Este síndrome puede estar asociado con algunas características del síndrome de lisis tumoral, tales como hiperuricemia, hiperpotasemia, hipocalcemia, hiperfosfatemia, falla renal aguda, incremento de la Lactato dehidrogenasa (LDH), falla respiratoria aguda e incluso muerte. La falla respiratoria aguda puede estar acompañada de infiltración intersticial o edema pulmonar (visibles los Rx de Tórax). El síndrome se manifiesta frecuentemente dentro de la primera o segunda hora después de iniciar la primera perfusión. Los pacientes con antecedentes de insuficiencia pulmonar o con infiltración tumoral pulmonar, pueden tener un mayor riesgo. En aquellos pacientes. En caso de presentarse el síndrome, se debe interrumpir la perfusión inmediatamente e instaurar el tratamiento sintomático correspondiente. Se debe tener en cuenta que en ocasiones luego de la mejoría inicial, podría una recidiva, por lo cual se recomienda continuar con la monitorización. Una vez se resuelve, de forma infrecuente se repite en un tratamiento posterior.

Por otra parte, se han notificado otras reacciones adversas relacionadas con la perfusión (incluyendo hipotensión y broncoespasmo en el 10 % de los pacientes). Generalmente, estos síntomas son reversibles al suspender la administración de Rituximab y la administración de tratamientos de soporte con un fármaco antipirético, un antihistamínico, y otras medidas de soporte como oxígeno, solución salina intravenosa y/o broncodilatadores, y/o glucocorticoides.

Se debe tener presente que pueden producirse reacciones de hipersensibilidad, incluyendo anafilácticas, después de la administración intravenosa de proteínas, incluyendo Rituximab. Se recomienda un manejo similar a lo anteriormente mencionado, incluyendo la posibilidad de emplear adrenalina, antihistamínicos, glucocorticoides y otras medidas de soporte. Además de lo anotado, también se han reportado casos de infarto de miocardio, fibrilación

auricular, edema pulmonar y trombocitopenia reversible aguda, cuyo enfoque y manejo deberá ser acorde a cada caso. Debido a que el Rituximab podría ocasionar hipotensión asociada a la infusión, se recomienda considerar suspender los tratamientos antihipertensivos 12 horas antes de dicha perfusión.

Trastornos cardiacos: Se han reportado casos de angina de pecho, arritmias cardiacas incluyendo aleteo auricular y fibrilación, insuficiencia cardiaca y/o infarto de miocardio. Por lo anterior, los pacientes con antecedentes o enfermedad actual cardiaca deben ser estrechamente vigilados.

Infecciones: Dado el mecanismo de acción de Rituximab y su efecto sobre las células B, los pacientes podrían tener un mayor riesgo de infección. Se han reportado casos de infecciones graves, incluyendo casos de muerte. Se contraindica la administración de Rituximab en pacientes con infección activa grave: algunos ejemplos son, tuberculosis, sepsis, infecciones oportunistas y en general, pacientes con inmunodeficiencia grave.

Infecciones Hepatitis B: Se han reportado casos de reactivación de hepatitis B, algunos con desenlace mortal. Se recomienda entonces realizar pruebas para detección de hepatitis B (VHB-Virus de Hepatitis B) y, en aquellos pacientes portadores de hepatitis B o en aquellos con antecedentes de hepatitis B, se recomienda una vigilancia estrecha, incluyendo exámenes de laboratorio periódicos.

Neutropenia tardía: Dado el riesgo de neutropenia, se recomienda realizar medición periódica del nivel de neutrófilos, hasta al menos 6 meses luego de finalizado el tratamiento.

Reacciones de la piel: Se han reportado reacciones adversas en piel, incluyendo casos de reacciones cutáneas graves tales como Necrosis Epidérmica Tóxica (Síndrome de Lyell) y Síndrome de Stevens-Johnson, algunas de ellas con desenlace mortal.

Vacunación: Se recomienda verificar el estado de vacunación de los pacientes antes de iniciar el tratamiento con Rituximab y en caso de requerirse, el esquema de vacunación debe ser completado al menos 4 semanas antes de iniciar el tratamiento con Rituximab. No se recomienda la vacunación con vacunas de virus vivos durante el tratamiento con Rituximab o mientras haya depleción de células B periféricas.

Uso concomitante y/o secuencial con otros fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad en Artritis Reumatoidea: No está recomendado el uso concomitante de Rituximab y otros tratamientos antirreumáticos distintos a los

incluidos en la indicación y la posología de Artritis Reumatoidea. Se recomienda una monitorización estrecha de los pacientes en relación a signos y síntomas de infección, en caso de utilizar terapias biológicas y/o fármacos modificadores de la enfermedad.

Neoplasias malignas: Se debe tener presente que los fármacos inmunomoduladores pueden aumentar el riesgo de neoplasias malignas.

Advertencias:

Iximab® (Rituximab) tiene las siguientes advertencias:

Los pacientes deben ser advertidos sobre el riesgo potencial de Rituximab de ocasionar infecciones, incluyendo Leucoencefalopatía Multifocal Progresiva (LMP). Se recomienda realizar una monitorización periódica de los pacientes y estar atento a signos o síntomas indicativos de LMP, especialmente en relación a aquellos que el paciente pudiera no advertir: por ejemplo, síntomas cognitivos, neurológicos o psiquiátricos. Se recomienda aconsejar al paciente que informe a su pareja o a la persona que le cuide, acerca de su tratamiento, y posibles signos o síntomas de alarma sobre los cuales pudiera no ser consiente.

Reacción a la perfusión: Debido a que los pacientes con gran masa tumoral o con un elevado número de células tumorales circulantes ($\geq 25 \times 10^9/L$, como en los casos de leucemia linfática crónica), podrían tener un mayor riesgo de desarrollar síndrome de liberación de citoquinas grave e incluso asociarse con un síndrome de lisis tumoral (u otras reacciones adversas asociadas a la perfusión), se recomienda realizar monitorización muy estrecha, especialmente, durante la primera perfusión y reducir la velocidad de la primera perfusión o un fraccionamiento de la dosis durante más de dos días en el primer ciclo y/o en algún ciclo posterior (si el recuento de linfocitos es aún $>25 \times 10^9/L$).

Reacciones adversas:

Iximab® (Rituximab) puede ocasionar los siguientes Eventos Adversos:

Los eventos adversos graves asociados con la administración del medicamento son:

- Reacciones relacionadas con la infusión (incluyendo Síndrome de liberación de citoquinas, Síndrome de lisis tumoral). Algunos signos y/o síntomas que pueden presentarse son: hipertensión o hipotensión, náuseas, erupción, fiebre, prurito, urticaria, irritación de garganta, con sensación de

sofoco, rinitis, rigidez, taquicardia, fatiga, dolor orofaríngeo, edema periférico generalizado, eritema, broncoespasmo, sibilancias, edema laríngeo, edema angioneurótico, anafilaxis, reacción anafilactoide.

- Infecciones.
- Eventos cardiovasculares.
- Otros eventos adversos graves, incluyendo reactivación de la hepatitis B y leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP).

Otros eventos adversos que pueden presentarse son:

Las frecuencias se definen de la siguiente manera:

- Muy frecuentes: $\geq 1/10$
- Frecuentes: $\geq 1/100$ a $< 1/10$
- Poco frecuentes: $\geq 1/1.000$ a $< 1/100$
- Raras: $\geq 1/10.000$ a $< 1/1000$
- Muy raras: $< 1/10.000$.

Infecciones: Muy frecuentes: infecciones bacterianas y/o virales. Frecuentes: Sepsis, neumonía, infección febril, herpes zoster, infección del tracto respiratorio, infección por hongos, infecciones de etiología desconocida, bronquitis aguda, sinusitis, hepatitis B, gastroenteritis. Raras: Infecciones virales graves, pneumocystis jiroveci. Muy raras: leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP), reactivación de hepatitis B.

Trastornos de la sangre y del sistema inmunológico: Muy frecuentes: neutropenia, leucopenia, neutropenia febril, trombocitopenia, reacciones relacionadas con la perfusión, angioedema. Frecuentes: anemia, pancitopenia, granulocitopenia, hipersensibilidad. Poco frecuentes: Trastornos en la coagulación, anemia aplásica, anemia hemolítica, linfadenopatía. Raras: anafilaxis. Muy raras: aumento transitorio en los niveles séricos de IgM, Síndrome de lisis tumoral, síndrome de liberación de citoquinas, enfermedad del suero. Frecuencia no conocida: neutropenia tardía, trombocitopenia grave.

Trastornos del metabolismo y de la nutrición: Frecuentes: hiperglucemia, pérdida de peso, edema periférico, edema facial, aumento de LDH, hipocalcemia, hipercolesterolemia.

Trastornos psiquiátricos: Poco frecuentes: Depresión, nerviosismo, ansiedad, insomnio.

Trastornos del sistema nervioso: Frecuentes: Cefalea, parestesia, hipoestesia, agitación, insomnio, vasodilatación, vértigos, ansiedad. Frecuentes: migraña, parestesias, mareos. Poco frecuentes: Disgeusia. Muy raras: neuropatía periférica con parálisis del nervio facial. Frecuencia no conocida: neuropatía craneal, pérdida o alteración de otros sentidos no mencionados.

Trastornos oculares: Frecuentes: trastornos del lagrimeo, conjuntivitis. Muy raras: Pérdida grave de la visión.

Trastornos del oído y del laberinto: Frecuentes: tinnitus, dolor de oído. Frecuencia no conocida: Pérdida de audición.

Trastornos cardiovasculares: Frecuentes: hipertensión, hipotensión ortostática, hipotensión, infarto de miocardio, arritmia, fibrilación auricular, taquicardia, trastornos cardiacos. Poco frecuentes: fallo ventrículo izquierdo, taquicardia supraventricular, taquicardia ventricular, angina, isquemia miocárdica, bradicardia. Raras: Acontecimientos cardiacos graves. Muy raros: Insuficiencia cardiaca, vasculitis, incluyendo vasculitis leucocitoclástica.

Trastornos respiratorios y mediastínicos: Frecuentes: broncoespasmo, enfermedad respiratoria, dolor torácico, disnea, aumento de tos, rinitis. Poco frecuentes: asma, bronquiolitis obliterante, alteración pulmonar, hipoxia. Raras: afección pulmonar intersticial. Muy raras: Insuficiencia respiratoria. Frecuencia no conocida: Infiltración pulmonar.

Trastornos gastrointestinales: Muy frecuentes: náuseas. Frecuentes: vómitos, diarrea, dolor abdominal, disfagia, estomatitis, estreñimiento, dispepsia, anorexia, irritación de garganta, diarrea, reflujo, úlceras en la boca. Poco frecuentes: aumento abdominal. Muy raras: perforación gastrointestinal.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: Muy frecuentes: prurito, erupción, alopecia. Frecuentes: urticaria, sudación, sudores nocturnos, trastornos de la piel. Muy raros: reacciones graves de la piel, Síndrome de Stevens-Johnson, necrosis epidérmica tóxica (Síndrome de Lyell).

Trastornos musculoesqueléticos: Frecuentes: hipertonía, mialgia, artralgia, dolor de espalda, dolor de cuello, dolor.

Trastornos renales y urinarios: Muy raros: Insuficiencia renal.

Otros eventos adversos: Muy frecuentes: fiebre, escalofrío, astenia, cefalea. Frecuentes: dolor del tumor, rubefacción, malestar general, síndrome catarral.

fatiga, temblores, insuficiencia multiorgánica. Poco frecuentes: Dolor en el lugar de la aplicación.

Dosificación y grupo etario:

Iximab® (Rituximab) debe ser administrado por un médico con experiencia y bajo supervisión estrecha, en un sitio que disponga de los elementos y el equipo completo para una reanimación

Iximab® (Rituximab) puede administrarse por vía subcutánea (SC), durante aproximadamente 5 minutos, o por vía intravenosa (IV) en infusión lenta.

Para infusión intravenosa, se recomienda la siguiente pauta de administración: En la primera perfusión, se recomienda una velocidad de infusión de 50 mg/h, y después de los primeros 30 minutos se puede aumentar, en incrementos de 50 mg/h cada 30 minutos, hasta un máximo de 400 mg/h; para la segunda infusión, la velocidad inicial es de 100 mg/h, y aumentar, en incrementos de 100 mg/h cada 30 minutos, hasta un máximo de 400 mg/h.

Para la vía subcutánea, se recomienda la pared abdominal y cada aplicación debe ser en un sitio diferente, en áreas en donde la piel no esté enrojecida, con equimosis, sensible, dura, ni en áreas donde haya lunares o cicatrices. Se recomienda administrar premedicación con un analgésico/antipirético (por ejemplo: paracetamol) y un antihistamínico (por ejemplo: difenhidramina) antes de cada infusión/administración, IV/SC.

También se recomienda la premedicación con glucocorticoides cuando se administre con un esquema de quimioterapia que incluya corticoides.

Linfoma no-Hodgkin (Linfoma folicular):

Como terapia de inducción y en forma combinada con quimioterapia, se recomienda una dosis de 375mg/m² de superficie corporal por ciclo, hasta por 8 ciclos. Se recomienda administrar el día 1 de cada ciclo de quimioterapia, luego de la administración del corticoide, si procede.

Como terapia de mantenimiento y en Linfoma Folicular previamente no tratado y que haya respondido a la terapia de inducción, se recomienda una dosis de 375mg/m² de superficie corporal una vez cada 2 meses, iniciando dos meses después de la última dosis de la terapia de inducción. En Linfoma Folicular en recaída o refractario y que haya respondido a la terapia de inducción, se

recomienda una dosis de 375mg/m² de superficie corporal una vez cada 3 meses, iniciando tres meses después de la última dosis de la terapia de inducción. La terapia de mantenimiento se recomienda administrar hasta la progresión de la enfermedad o hasta máximo 2 años.

Como Monoterapia y en pacientes con Linfoma Folicular estadio III-IV que sean quimiorresistentes o estén en su segunda o subsiguientes recidivas tras quimioterapia, la dosis recomendada es de 375mg/m² de superficie corporal una vez por semana, por cuatro semanas.

Linfoma no-Hodgkin (Linfoma no-Hodgkin difuso de células B grandes:) Se recomienda en combinación con quimioterapia CHOP. La dosis recomendada es de 375mg/m² de superficie corporal por ciclo, hasta por 8 ciclos. Se recomienda administrar el día 1 de cada ciclo de quimioterapia, luego de la administración del corticoide.

Leucemia Linfocítica Crónica: La dosis recomendada es de 375 mg/m² de superficie corporal administrada el día 0 del primer ciclo de tratamiento seguido de 500 mg/m² de superficie corporal administrada el día 1 de los siguientes ciclos hasta llegar a 6 ciclos en total. Se recomiendan algunas medidas de profilaxis tales como una adecuada hidratación, uricostáticos 48 horas antes y en aquellos pacientes con recuentos de linfocitos > 25 x 10⁹/L se recomienda administrar 100 mg de prednisona/prednisolona intravenosa antes de la infusión.

Artritis Reumatoidea: Se recomienda administrar 1000 mg en perfusión intravenosa, seguida posteriormente de una segunda perfusión intravenosa de 1000 mg. La respuesta clínica usualmente se alcanza entre las semanas 16 y 24, por lo cual la necesidad de ciclos de tratamiento adicional debe evaluarse en ese momento.

Vasculitis Activa - Granulomatosis con poliangeítis y poliangeítis microscópica: La dosis recomendada es de 375mg/m² de superficie corporal una vez por semana, por cuatro semanas. Además de la profilaxis recomendada con un analgésico/antipirético (por ejemplo: paracetamol) y un antihistamínico (por ejemplo: difenhidramina), antes de cada infusión/administración, IV/SC, también se recomienda la premedicación con metilprednisolona 1.000 mg/día vía intravenosa entre 1 y 3 días antes, siendo la última dosis el mismo día previo a la infusión de Rituximab.

Vía de Administración: Intravenosa; Subcutánea

Condición de Venta: Venta con fórmula médica

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2016014649, emitido mediante Acta No. 25 de 2016, numeral 3.1.3.6, en el sentido de allegar el plan de gestión del riesgo que permitirá hacer un seguimiento poscomercialización del producto incluyendo lo relacionado con inmunogenicidad con el fin de continuar con el proceso de aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- Evaluación farmacológica
- Inserto versión 01-2016
- Información para prescribir versión 01-2016

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada y dado que la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el análisis del plan de gestión de riesgos se hace necesario para concluir sobre la seguridad y eficacia del producto de la referencia, por lo tanto se remite este documento al Grupo de Farmacovigilancia de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos para su preevaluación.

3.2.2.12. FIASP®

Expediente : 20125058
Radicado : 2017040496
Fecha : 24/03/2017
Interesado : Novo Nordisk Colombia S.A.S
Fabricante : Novo Nordisk A/S

Composición: Cada mL contiene 100U de Insulina asparta

Forma farmacéutica: Solución para inyección

Indicaciones: Tratamiento de diabetes mellitus en adultos

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

Precauciones y Advertencias: Hipoglucemia

La omisión de una comida o el ejercicio físico intenso no previsto pueden provocar hipoglucemia. Se puede producir hipoglucemia si la dosis de insulina es demasiado elevada con respecto al requerimiento de insulina.

Los pacientes, cuyo control de glucémico mejoro considerablemente, p. ej. mediante un tratamiento intensificado de insulina, pueden experimentar un cambio en sus síntomas habituales de advertencia de hipoglucemia, y se les debe informar al respecto. Los síntomas habituales de advertencia pueden desaparecer en pacientes con diabetes de larga duración.

El momento de hipoglucemia usualmente refleja el perfil de acción en el tiempo de la formulación de insulina administrada. Fiasp® tiene un perfil de acción claro, que ejerce un impacto en la regularidad de la hipoglucemia. Una consecuencia de la farmacodinamia de Fiasp® es que si la hipoglucemia ocurre, se puede producir poco después de la inyección o la infusión, en comparación con otras insulinas prandiales.

Debido a que Fiasp® debe administrarse al inicio o después de una comida (dentro de los 20 minutos después de haber iniciado la comida), es relevante tener en cuenta el inicio rápido de acción para los pacientes con retraso en el vaciamiento gástrico.

Las enfermedades renales y hepáticas, o aquellas que afectan las glándulas suprarrenales, pituitaria o tiroidea pueden requerir cambios en la dosis de insulina.

Hiperglucemia

Una dosis inadecuada o la suspensión del tratamiento, especialmente en los pacientes que requieren insulina, puede provocar hiperglucemia y cetoacidosis diabética, trastornos que son potencialmente mortales.

Infusión Subcutánea Continua de Insulina (ISCI)

El mal funcionamiento de la bomba o del equipo de infusión puede provocar un inicio rápido de hiperglucemia y cetosis. Es preciso identificar y corregir inmediatamente la causa de la hiperglucemia o la cetosis. Es posible que se requiera un tratamiento provisional con inyecciones subcutáneas.

Combinación de tiazolidinedionas e insulina

Se han notificado casos de insuficiencia cardíaca congestiva cuando se han administrado tiazolidinedionas en combinación con insulina, especialmente en pacientes con factores de riesgo de desarrollar insuficiencia cardíaca congestiva. Esto se debe tomar en cuenta cuando se considere la combinación de tiazolidinedionas con insulina. Si se usa esta combinación, los pacientes deben ser evaluados en busca de signos y síntomas de insuficiencia cardíaca congestiva, aumento de peso y edema. Las tiazolidinedionas se deben suspender en caso de que se produzca cualquier deterioro de los síntomas cardíacos.

Inicio con insulina e intensificación del control glucémico

La intensificación o la mejoría rápida del control glucémico se ha asociado con un trastorno de la refracción ocular transitoria y reversible, el empeoramiento de la retinopatía diabética, la neuropatía periférica dolorosa aguda y el edema periférico. Sin embargo, el control glucémico a largo plazo reduce el riesgo de retinopatía y neuropatía diabética.

Anticuerpos contra la insulina

La administración de insulina puede causar la formación de anticuerpos de insulina. En raras ocasiones, la presencia de anticuerpos contra la insulina puede requerir el ajuste de la dosis de insulina para corregir una tendencia a hiper- o hipoglucemia.

Clasificación por sistemas y órganos de MedDRA	Muy frecuente	Frecuente	Poco frecuente
Trastornos del sistema inmunológico			Hipersensibilidad
Trastornos del metabolismo y la nutrición	Hipoglucemia		
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		Manifestaciones alérgicas cutáneas	Lipodistrofia
Trastornos generales y afecciones en el sitio de administración		Reacciones en el sitio de inyección o por la infusión	

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Reacciones alérgicas

Las manifestaciones alérgicas cutáneas reportadas con Fiasp® (1.5 % frente a 1.4 % para el comparador) incluyen eccema, erupción, erupción con prurito, urticaria y dermatitis.

Las reacciones de hipersensibilidad generalizada con Fiasp® (que se manifestaron con erupciones cutáneas generalizadas y edema facial) fueron poco

frecuentes (0.2% frente a 0.1% para el comparador). No se han reportado reacciones anafilácticas con Fiasp®. En general, las preparaciones de insulina pueden producir reacciones anafilácticas. Las reacciones alérgicas inmediatas a la insulina misma o a sus excipientes pueden poner en peligro la vida del paciente.

Hipoglucemia

La hipoglucemia se puede producir si la dosis de insulina es demasiado alta con respecto al requerimiento de insulina. La hipoglucemia severa puede provocar pérdida del conocimiento o convulsiones que pueden resultar en deterioro temporal o permanente de la función cerebral o incluso en la muerte. Los síntomas de hipoglucemia a menudo aparecen de manera repentina. Entre estos figuran: sudor frío, piel fría y pálida, fatiga, nerviosismo o temblores, ansiedad, fatiga inusual o debilidad, confusión, dificultad de concentración, somnolencia, hambre excesiva, cambios en la visión, cefalea, náuseas y palpitaciones.

Lipodistrofia

Se informó lipodistrofia (incluida la lipohipertrofia y la lipoatrofia) en el sitio de inyección o de infusión en los pacientes tratados con Fiasp® (0.2 % frente a 0 % en el comparador). La rotación continua del sitio de inyección en un área específica puede reducir el riesgo de presentar estas reacciones.

Reacciones en el sitio de inyección o de infusión

Las reacciones en el sitio de inyección o de infusión (incluidas las erupciones, el enrojecimiento, la inflamación, los hematomas, y el prurito) se presentaron en los pacientes tratados con Fiasp® (1.0 % frente a 0.7 % en el comparador). Tales reacciones son habitualmente leves y transitorias, y desaparecen normalmente a lo largo de un tratamiento continuo

Reacciones adversas:

Reacciones adversas

Las reacciones adversas (RAM) presentadas en esta sección se consideran esperadas con este medicamento.

Resumen del perfil de seguridad

La hipoglucemia es la reacción adversa reportada con mayor frecuencia durante el tratamiento.

Reacciones adversas al medicamento en estudios clínicos

Interacciones: Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Se conocen algunos medicamentos que interactúan con el metabolismo de la glucosa.

Las siguientes sustancias pueden reducir los requerimientos de insulina del paciente:

Antidiabéticos orales, inhibidores de la monoamina oxidasa (IMAO), β -bloqueadores, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA), salicilatos, esteroides anabólicos, sulfonamidas y agonistas del receptor de GLP-1.

Las siguientes sustancias pueden aumentar los requerimientos de insulina del paciente:

Anticonceptivos orales, tiazidas, glucocorticoides, hormonas tiroideas, simpaticomiméticos, hormona de crecimiento y danazol.

Los β -bloqueadores pueden ocultar los síntomas de hipoglucemia.

La octreotida/lanreotida puede aumentar o disminuir el requerimiento de insulina.

El alcohol puede intensificar o reducir el efecto hipoglucémico de la insulina

Vía de administración: SC-Subcutánea, IV- Intravenoso

Dosificación y Grupo etario: Dosificación

Fiasp® es una insulina prandial, para administración por vía subcutánea al inicio de una comida o después de la misma (dentro de los 20 minutos después haber empezado la comida).

Además, Fiasp® puede ser usada en Infusión Subcutánea Continua de Insulina (ISCI) en bombas o administrada por vía intravenosa por profesionales de la salud.

La potencia de los análogos de insulina, incluido Fiasp®, se expresa en unidades. Una (1) unidad de Fiasp® corresponde a 1 unidad internacional de insulina humana o a 1 unidad de otros análogos de insulina de acción rápida.

La dosis de Fiasp® es individual y se determina según las necesidades del paciente.

Terapia inyectable: Fiasp® debe administrarse al menos una vez al día en combinación con insulina de acción intermedia o prolongada. En el esquema de tratamiento basal-bolo, aproximadamente el 50 % de este requerimiento puede ser cubierto con Fiasp® y el restante con la insulina de acción intermedia o prolongada.

ISCI: Fiasp® se puede utilizar en bombas como infusión subcutánea continua de insulina (ISCI). En tal caso, Fiasp® cubrirá la necesidad de insulina en bolo.

(aproximadamente el 50 %) y la de insulina basal. Se recomienda el monitoreo de la glucosa en sangre y el ajuste de la dosis de insulina para alcanzar un control glucémico óptimo.

El requerimiento diario total individual de insulina en adultos puede variar; y es usualmente entre las 0.5 y 1.0 unidades/kg/día.

El ajuste de las dosis puede ser necesario cuando los pacientes realizan mayor actividad física, cambian su dieta habitual o padecen de enfermedades concomitantes. En estas condiciones, los niveles de glucosa en sangre se deben monitorizar adecuadamente.

Iniciación

Pacientes con diabetes mellitus tipo 1

La dosis inicial recomendada de Fiasp® para los pacientes con diabetes mellitus tipo 1, sin tratamiento previo con insulina, es aproximadamente del 50 % de la dosis total diaria de insulina y debe dividirse entre cada comida diaria. El resto de la dosis total diaria de insulina debe administrarse con una insulina de acción intermedia o de acción prolongada. Por regla general, se utilizan de 0.2 a 0.4 unidades de insulina por kilogramo de peso corporal para calcular la dosis inicial total diaria de insulina en los pacientes con diabetes mellitus tipo 1 sin tratamiento previo con insulina.

Pacientes con diabetes mellitus tipo 2

La dosis inicial recomendada es de 4 unidades con una o con más comidas. El número de inyecciones y los ajustes posteriores dependerán de objetivo individual de glucemia.

Cambio desde otras insulinas

Se recomienda un estricto control de la glucosa durante el cambio desde otra insulina prandial y en las primeras semanas después del cambio.

La conversión desde otra insulina prandial se puede realizar unidad a unidad. Debido a que el inicio de acción es más rápido, Fiasp® debe administrarse al inicio de una comida o después de la misma (dentro de los 20 minutos después de haber empezado la comida). El cambio de un paciente a un nuevo tipo, marca o fabricante de insulina se debe llevar a cabo bajo supervisión médica y puede requerir un cambio de la dosis.

Es posible que sea necesario ajustar las dosis y el horario de administración de insulinas de acción intermedia o de acción prolongada, administradas de forma simultánea, o de cualquier otro tratamiento antidiabético concomitante.

Pacientes con diabetes mellitus tipo 2

Podría ser necesario considerar el ajuste diario con Fiasp® conforme al auto-monitoreo de la glucosa plasmática medida por el paciente (AMGP), el día anterior, durante las comidas y a la hora de dormir, de acuerdo con la tabla 1.

- La dosis de Fiasp® antes del desayuno se debe ajustar conforme a la AMGP antes del almuerzo del día anterior
- La dosis de Fiasp® antes del almuerzo se debe ajustar conforme a la AMGP antes de la cena del día anterior
- La dosis de Fiasp® antes de la cena se debe ajustar conforme a la AMGP antes de la hora de dormir del día anterior

Glucosa plasmática a la hora de comer o a la hora de dormir.		Ajuste de la dosis
mmol/l	mg/dl	Unidad
<4.0	<71	-1
4.0-6.0	71-108	Sin ajuste
>6.0	>108	+1

Pacientes de edad avanzada (>65 años)

La seguridad y la eficacia de Fiasp® se han establecido en los pacientes de edad avanzada. Se recomienda el control estricto de glucosa, y la dosis de insulina se debe ajustar de manera individual (Ver Datos Farmacodinámicos, Datos Farmacocinéticos y

Datos clínicos de eficacia y de seguridad).

Insuficiencia renal y hepática

La insuficiencia renal o hepática pueden reducir los requerimientos de insulina de los pacientes. En pacientes con insuficiencia renal o hepática, es necesario intensificar el monitoreo de la glucosa, y la dosis se debe ajustar de manera individual.

Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad ni la eficacia de Fiasp® en niños y en adolescentes menores de 18 años de edad. Los datos disponibles actualmente se describen en las secciones Datos Farmacodinámicos y Datos Farmacocinéticos, pero no es posible realizar ninguna recomendación posológica.

Condición de venta: Venta con fórmula médica, Uso Institucional.

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

- Evaluación farmacológica.
- Inserto profesional basado en CCDS versión 3.0 del 01-Feb de 2017.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada y dado que la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el análisis del plan de gestión de riesgos se hace necesario para concluir sobre la seguridad y eficacia del producto de la referencia, por lo tanto se remite este documento al Grupo de Farmacovigilancia de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos para su preevaluación.

3.2.2.13. ANTIVIPMYN TRI SOLUCIÓN

Expediente : 20114361
Radicado : 2016122742 / 2017042126
Fecha : 28/03/2017
Interesado : Medical Kit Ltda.
Fabricante : Laboratorios Silanes S.A De C.V.

Composición: Cada frasco ampula con liofilizado contiene Fragmentos F (ab')₂ de inmunoglobulina hiperinmunizada equino que neutraliza al menos Bothrops sp. 30 mg / Crotalus sp. 15 mg / Lachesis sp. 15 mg

Forma Farmacéutica: Solución Inyectable

Indicaciones: Faboterápico polivalente antiofídico, indicado para el tratamiento de la intoxicación por mordedura de víboras (Bothrops sp., Crotalus sp y Lachesis sp

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a los componentes de la fórmula.
Hipersensibilidad conocida a proteínas de origen heterólogo

Precauciones y Advertencias: De acuerdo a la información para prescribir en Precauciones Generales

Reacciones adversas: Hipersensibilidad tipo I, II. Sin embargo son extremadamente raras, no obstante en personas hiperreactoras, es posible que se lleguen a presentar. Asimismo. También es muy raro de que se presente una reacción por complejos inmunes, caracterizada por urticaria y artralgias después de 5 a 10 días posteriores a la administración del producto.

En pacientes asmáticos, por ser hiperreactores, se debe vigilar para evitar que al cuadro de intoxicación ya de por sí grave, se complique con un ataque de asma.

Interacciones: Los analgésicos antiinflamatorios no esteroides (AINMES), no deben ser empleados, ya que potencializan la acción hemorrágica del veneno

Vía de administración: De acuerdo a la información para prescribir en Dosis y vía de administración.

Dosificación y Grupo etario: De acuerdo a la información para prescribir en Dosis y vía de administración

Condición de venta: Venta con fórmula médica

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2017000724 emitido mediante Acta No. 27 numeral 3.1.3.7., con el fin de continuar con el proceso de aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- Evaluación farmacológica
- Instructivo de uso versión 01 septiembre de 2016
- Información para prescribir versión 01 septiembre de 2016

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada y dado que la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el análisis del plan de gestión de riesgos se hace necesario para concluir sobre la seguridad y eficacia del producto de la referencia, por lo tanto se remite este documento al Grupo de Farmacovigilancia de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos para su preevaluación.

**3.2.2.14. MVASI100 mg / 4 mL
MVASI400 mg / 16 mL**

Expediente : 20127045
Radicado : 2017063118
Fecha : 11/05/2017
Interesado : Amgen Biotecnológica S.A.S

Composición:

Cada vial de 4 mL contiene 100 mg de bevacizumab (25 mg/mL) y excipientes.

- Cada vial de 16 mL contiene 400 mg de bevacizumab (25 mg/mL) y excipientes.

Forma Farmacéutica: Concentrado para solución para infusión.

Indicaciones:

- Carcinoma colorrectal metastásico (CCRm):

MVASI, en asociación con quimioterapia a base de fluoropirimidinas está indicado como tratamiento de primera línea en pacientes con carcinoma metastásico de colon o recto.

- Carcinoma pulmonar no microcítico (CPNM) avanzado, metastásico o recurrente:

MVASI, agregado a quimioterapia basada en platino, está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes con carcinoma pulmonar no microcítico (CPNM) no escamoso, avanzado, metastásico o recurrente e irresecable.

MVASI, en combinación con erlotinib, está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes con carcinoma pulmonar no microcítico (CPNM) no escamoso, avanzado, metastásico o recidivante e irresecable, con mutaciones activadoras del gen EGFR.

- Cáncer renal avanzado y/o metastásico (CRm):

MVASI, está indicado en el tratamiento de primera línea del cáncer renal avanzado y/o metastásico en combinación con interferón alfa-2a (INF).

- Glioblastoma:

MVASI, está indicado en el tratamiento de pacientes con glioblastoma con enfermedad progresiva posterior a terapia previa.

- Cáncer epitelial de ovario:

MVASI, 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 concitorreducción sub-óptima o no cirugía de citorreducción y estadio IV.

Carcinoma de cuello uterino:

MVASI, en asociación con quimioterapia basada en platinos (cisplatino) más paclitaxel o topotecán más paclitaxel, está indicado como tratamiento de pacientes con carcinoma de cuello uterino persistente, recidivante o metastásico.

Contraindicaciones:

Bevacizumab está contraindicado en pacientes con metástasis no tratadas en el sistema nervioso central; hipersensibilidad conocida a:

- Cualquier componente del producto
- Productos obtenidos en células de Ovario de Hámster Chino u otros anticuerpos recombinantes humanos o humanizados.

Precauciones y Advertencias:

Perforaciones gastrointestinales (GI) y fístulas

El tratamiento con bevacizumab puede elevar el riesgo de perforación gastrointestinal y de la vesícula biliar. El tratamiento con bevacizumab debe suspenderse definitivamente en caso de perforación gastrointestinal. Las pacientes que reciben bevacizumab para el tratamiento del cáncer cervicouterino persistente, recidivante o metastásico pueden tener mayor riesgo de desarrollar fístulas entre la vagina y cualquier parte del tubo gastrointestinal (fístulas gastrointestinales-vaginales).

Fístulas no gastrointestinales

Los pacientes tratados con bevacizumab pueden tener mayor riesgo de desarrollar fístulas. Se suspenderá definitivamente la administración de bevacizumab en pacientes con fístula traqueo-esofágica (TE) o con cualquier tipo de fístula de grado 4. La información sobre el uso continuado de bevacizumab en pacientes con otros tipos de fístulas es limitada. En caso de fístulas internas que no se localicen en el tubo digestivo, se debe considerar la suspensión del tratamiento con bevacizumab.

Cicatrización de heridas

Bevacizumab puede afectar negativamente el proceso de cicatrización de heridas. El tratamiento con bevacizumab no debe iniciarse hasta que hayan transcurrido al menos 28 días desde una intervención de cirugía mayor o hasta que la herida quirúrgica haya cicatrizado por completo. En caso de complicaciones de la cicatrización durante el tratamiento con bevacizumab, este debe retirarse temporalmente hasta la plena cicatrización de la herida. La administración de bevacizumab debe suspenderse de forma transitoria ante una intervención quirúrgica programada.

En raras ocasiones se han notificado casos de fascitis necrotizante, algunos de ellos mortales, en pacientes tratados con bevacizumab; generalmente fueron secundarios a complicaciones de la cicatrización de heridas, perforación gastrointestinal o formación de fístulas. En pacientes que desarrollen una fascitis,

necrotizante se interrumpirá la administración de bevacizumab y se instaurará cuanto antes el tratamiento pertinente.

Hipertensión arterial

Entre los pacientes tratados con bevacizumab se ha observado un aumento de la incidencia de hipertensión. De los datos clínicos sobre seguridad se infiere que la incidencia de la hipertensión probablemente depende de la dosis. La hipertensión preexistente debe controlarse adecuadamente antes de empezar el tratamiento con bevacizumab. No hay datos sobre el efecto de bevacizumab en pacientes con hipertensión no controlada en el momento de comenzar el tratamiento con este medicamento. Se recomienda vigilar la tensión arterial durante el tratamiento con bevacizumab.

En la mayoría de los casos, la hipertensión se controló adecuadamente con un tratamiento antihipertensivo estándar ajustado a la situación particular del paciente afectado. El tratamiento con bevacizumab debe suspenderse definitivamente si una hipertensión clínicamente importante no puede controlarse de modo adecuado con un tratamiento antihipertensivo o si el paciente sufre una crisis hipertensiva o una encefalopatía hipertensiva.

Síndrome de encefalopatía reversible posterior (SERP)

En raras ocasiones se han descrito en pacientes tratados con bevacizumab signos y síntomas compatibles con el SERP, un raro trastorno neurológico que se manifiesta clínicamente con los siguientes signos y síntomas (entre otros): convulsiones, cefalea, estado mental alterado, deterioro visual o ceguera cortical, con o sin hipertensión asociada. El diagnóstico de SERP requiere la confirmación por técnicas de imagen cerebral, preferiblemente la resonancia magnética (RM). En pacientes con SERP se recomienda el tratamiento de los síntomas específicos, incluido el control de la hipertensión, junto con la retirada de bevacizumab. Se desconocen los efectos toxicológicos de reiniciar la administración de bevacizumab en los pacientes que hayan experimentado antes el SERP.

Proteinuria

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. Proteinuria de grado 4 (síndrome nefrótico) fue poco frecuente en los pacientes tratados con bevacizumab. En caso de proteinuria de grado 4, la administración de bevacizumab debe suspenderse definitivamente.

Tromboembolia arterial

En los estudios clínicos, la incidencia de episodios tromboembólicos arteriales (accidentes cerebrovasculares, accidentes isquémicos transitorios e infarto agudo

de miocardio) fue superior en los pacientes tratados con bevacizumab + quimioterapia que en los que recibieron quimioterapia sola. Bevacizumab se suspenderá definitivamente en caso de eventos de tromboembolia arterial. Los pacientes tratados con bevacizumab + quimioterapia que tengan más de 65 años o antecedentes de tromboembolia arterial corren un mayor riesgo de sufrir un episodio de tromboembolia arterial mientras reciben bevacizumab. El tratamiento de tales pacientes con bevacizumab exige precaución.

Tromboembolia venosa

Los pacientes tratados con bevacizumab pueden correr el riesgo de sufrir un episodio de tromboembolia venosa, incluida una embolia pulmonar.

Las pacientes que reciben bevacizumab como tratamiento del cáncer cervicouterino persistente, recidivante o metastásico pueden tener mayor riesgo de sufrir eventos tromboembólicos venosos: se suspenderá la administración de bevacizumab en los pacientes con episodios de tromboembolia venosa potencialmente mortales (grado 4), como embolia pulmonar. Si esta es de grado 3, se los vigilará estrechamente.

Hemorragia

En los pacientes tratados con bevacizumab el riesgo de hemorragia, en particular de hemorragia asociada al tumor, es elevado. Se suspenderá definitivamente la administración de bevacizumab en pacientes que sufran hemorragias de grado 3 o 4 durante el tratamiento.

Se excluyó sistemáticamente de los ensayos clínicos con bevacizumab a los pacientes que, según las pruebas de diagnóstico por imágenes o los signos y síntomas, presentaran metástasis del sistema nervioso central (SNC), por lo que el riesgo de hemorragia del SNC en tales pacientes no se ha evaluado prospectivamente en estudios clínicos aleatorizados. Se vigilará en los pacientes la presencia de signos y síntomas de hemorragia del SNC, y se suspenderá la administración de bevacizumab en caso de hemorragia intracraneal.

No hay datos sobre el perfil de toxicidad de bevacizumab en pacientes con diátesis hemorrágica congénita, coagulopatía adquirida o en tratamiento anticoagulante con dosis plenas de una tromboembolia anterior al inicio del tratamiento con bevacizumab, puesto que tales pacientes fueron excluidos de los estudios clínicos. Por consiguiente, se requiere precaución antes de iniciar el tratamiento con bevacizumab en tales pacientes. Sin embargo, no parece que en los pacientes que sufren una trombosis venosa durante el tratamiento con bevacizumab sea mayor el riesgo de hemorragia de grado 3 o superior si reciben dosis plenas de warfarina y bevacizumab simultáneamente.

Hemorragia pulmonar/hemoptisis

Los pacientes con CPNM tratados con bevacizumab pueden correr un riesgo de hemorragia pulmonar/hemoptisis grave o, en algunos casos, letal. Los pacientes con historia reciente de hemorragia pulmonar/hemoptisis (> 1/2 cucharilla de sangre roja) no deben recibir bevacizumab.

Insuficiencia cardíaca congestiva (ICC)

En los estudios clínicos se han descrito episodios compatibles con insuficiencia cardíaca congestiva (ICC). Las observaciones clínicas iban desde descenso asintomático de la fracción de eyección ventricular izquierda a ICC sintomática, con necesidad de tratamiento u hospitalización. La administración de bevacizumab a pacientes con una cardiopatía clínicamente importante, por ejemplo una coronariopatía preexistente, o ICC preexistente exige especial precaución.

La mayoría de los pacientes que sufrieron ICC presentaban carcinoma de mama metastásico y habían recibido previamente tratamiento con antraciclinas o radioterapia de la pared torácica izquierda o tenían otros factores de riesgo de ICC. En los pacientes del estudio AVF3694g tratados con antraciclinas y que no habían recibido antraciclinas previamente no se elevó la incidencia de ICC de todos los grados en el grupo de antraciclina + bevacizumab en comparación con los que habían recibido antraciclinas solamente.

Tanto en el estudio AVF3694g como en AVF3693g, episodios de ICC de grado 3 o superior fueron algo más frecuentes entre los pacientes tratados con bevacizumab en combinación con quimioterapia que entre los que recibieron quimioterapia sola. Esta observación concuerda con los resultados de otros estudios del carcinoma de mama metastásico sin tratamiento antraciclínico concomitante.

Neutropenia

Se ha observado un incremento de las tasas de neutropenia, neutropenia febril e infección con neutropenia grave (incluidos algunos fallecimientos) en los pacientes tratados con ciertos regímenes quimioterápicos mielotóxicos + bevacizumab en comparación con la quimioterapia sola.

Reacciones de hipersensibilidad, reacciones a la infusión

Los pacientes pueden sufrir reacciones a la infusión/de hipersensibilidad. Se recomienda observar estrechamente a los pacientes durante la administración de bevacizumab y tras la misma, como corresponde a cualquier infusión de un anticuerpo monoclonal humanizado terapéutico. En caso de que se produzca una reacción, se debe retirar la infusión e instaurar las medidas terapéuticas adecuadas. No se considera necesaria la premedicación sistemática.

Infecciones oculares graves tras la preparación de la solución para uso intravítreo no aprobado

Se han descrito casos individuales y series de graves acontecimientos oculares adversos (endofthalmitis infecciosa y otros trastornos oculares inflamatorios inclusive) tras el uso intravítreo no aprobado de bevacizumab preparado a partir de viales aprobados para la administración intravenosa en pacientes con cáncer. Algunos de estos acontecimientos han causado pérdida visual de diversos grados, incluida la ceguera permanente.

Insuficiencia ovárica/fecundidad

Bevacizumab puede alterar la fecundidad femenina. Por tanto, antes de comenzar el tratamiento con bevacizumab de mujeres con capacidad de procrear deben analizarse con ellas estrategias para preservar la fecundidad.

Reacciones Adversas:

Resumen del perfil de seguridad

El perfil general de seguridad del bevacizumab se basa en los datos de más de 5.400 pacientes con diferentes neoplasias tratadas, predominantemente, con bevacizumab en combinación con quimioterapia en ensayos clínicos.

Las reacciones adversas más graves fueron:

- Perforaciones gastrointestinales
- Hemorragia, incluyendo hemorragia pulmonar/hemoptisis, que es más frecuente en los pacientes con carcinoma pulmonar no microcítico
- Tromboembolismo arterial

Las reacciones adversas observadas con más frecuencia en todos los ensayos clínicos en pacientes tratados con bevacizumab fueron hipertensión, fatiga o astenia, diarrea y dolor abdominal.

Los análisis de los datos de seguridad clínica sugieren que la aparición de hipertensión y proteinuria con el tratamiento de bevacizumab dependa, probablemente, de la dosis.

Tabla de reacciones adversas

Las reacciones adversas que se enumeran en esta sección pertenecen a las siguientes categorías de frecuencias: Muy frecuente ($\geq 1/10$); frecuente ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuente ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); rara ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); muy rara ($< 1/10.000$), desconocida (no se puede estimar a partir de los datos disponibles).

Las tablas 1 y 2 enumeran las reacciones adversas asociadas con el uso del bevacizumab en combinación con diferentes esquemas de quimioterapia para múltiples indicaciones.

La tabla 1 enumera todas las reacciones adversas, según su frecuencia, que se determinó tienen una relación causal con bevacizumab a través de:

- incidencias comparativas observadas entre los grupos de tratamiento de ensayos clínicos (con al menos una diferencia del 10% con respecto al grupo de control para las reacciones de Grado 1-5 NCI-CTCAE o al menos una diferencia del 2% para las reacciones de Grado 3-5 NCI-CTCAE,
- estudios de seguridad posterior a la autorización de comercialización,
- reporte espontáneo,
- estudios epidemiológicos/estudios sin intervención u observacionales,
- o a través de la evaluación de reportes de casos individuales.

La tabla 2 muestra la frecuencia de las reacciones adversas graves. Las reacciones graves se definen como eventos adversos con una diferencia en su incidencia de al menos 2% en comparación con el grupo de control en los ensayos clínicos para las reacciones de Grado 3-5 NCI-CTCAE. La tabla 2 también incluye las reacciones adversas que se consideran clínicamente significativas o graves.

Las reacciones adversas reportadas después de la comercialización se incluyen en las tablas 1 y 2, cuando proceda. En la tabla 3 se brinda una Información detallada sobre estas reacciones.

En las siguientes tablas, las reacciones adversas se especifican en la categoría de frecuencia adecuada de acuerdo con la mayor incidencia observada en cualquier indicación.

Dentro de cada categoría de frecuencia, se presentan las reacciones adversas en orden de gravedad decreciente.

Algunas de las reacciones adversas son reacciones comúnmente observadas con la quimioterapia; sin embargo, bevacizumab puede exacerbar estas reacciones cuando se usa con otros medicamentos quimioterapéuticos. El síndrome de eritrodisestesia palmoplantar con doxorubicina liposomal pegilada o capecitabina, neuropatía sensitiva periférica con paclitaxel u oxaliplatino, trastornos de las uñas o alopecia con paclitaxel y paroniquia con erlotinib son algunos ejemplos.

Tabla 1: Reacciones adversas por frecuencia

Clasificación por órganos y sistemas	Muy frecuente	Frecuente	Poco frecuente	Rara	Muy rara	Frecuencia desconocida
Infecciones e infestaciones		Sepsis ^{b,d} , Abscesos ^{b,d} , Celulitis, Infección, Infección de las vías urinarias		Fascitis necrotizante ^a		
Trastornos del sistema linfático y de la sangre	Neutropenia febril, Leucopenia, Neutropenia ^a , Trombocitopenia	Anemia, Linfopenia				

Clasificación por órganos y sistemas	Muy frecuente	Frecuente	Poco frecuente	Rara	Muy rara	Frecuencia desconocida
Trastornos del sistema inmune		Hipersensibilización, Reacciones a la infusión ^{a,b,d}				
Trastornos del metabolismo y la nutrición	Anorexia	Deshidratación				
Trastornos del sistema nervioso	Neuropatía sensitiva periférica ^b , Disartria, Cefalea, Disgeusia	Accidente cerebrovascular, Síncope, Somnolencia		Síndrome de encefalopatía posterior reversible ^{a,b,d}	Encefalopatía hipertensiva ^a	
Trastornos oculares	Trastorno ocular, Aumento de la lacrimación					
Trastornos cardíacos		Insuficiencia cardíaca congestiva ^{a,d} , Taquicardia supraventricular				
Trastornos vasculares	Hipertensión ^{a,b} , Tromboembolismo (venoso) ^{a,d}	Tromboembolismo (arterial) ^{a,d} , Hemorragia ^{a,d} , Trombosis venosa profunda				Microangiopatía trombótica renal ^{a,b}
Trastornos respiratorios, del tórax y del mediastino	Disnea, Rinitis	Hemorragia pulmonar, Hemoptisis ^{a,d} , Embolia pulmonar, Epistaxis, Hipoxia, Disfonía				Hipertensión pulmonar ^a , Perforación del tabique nasal ^a
Trastornos gastrointestinales	Hemorragia rectal, Estomatitis, Estreñimiento, Diarrea, Náuseas, Vómito, Dolor abdominal	Perforación gastrointestinal ^{a,d} , Perforación intestinal, íleo, Obstrucción intestinal, Fístula rectovaginal ^{a,e} , Trastorno gastrointestinal ^a , Proctalgia				Últera gastrointestinal ^a
Trastornos hepato biliares						Perforación de la vesícula biliar ^{a,b}
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Complicaciones en la cicatrización de heridas ^{a,d} , Dermatitis exfoliativa, Piel seca, Decoloración de la piel	Síndrome de eritrodismestesia palmoplantar				
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Artralgia	Fístula ^{a,d} , Mialgia, Debilidad muscular, Dolor de espalda				Osteonecrosis mandibular ^{a,b} , Osteonecrosis no mandibular ^{a,f}
Trastornos renales y urinarios	Proteinuria ^{a,d}					
Trastornos del sistema reproductor	Insuficiencia ovárica ^{b,c,d}	Dolor pélvico				



MINSALUD



Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos

TODOS POR UN
NUEVO PAÍS

PAZ EQUIDAD EDUCACIÓN

Clasificación por órganos y sistemas	Muy frecuente	Frecuente	Poco frecuente	Rara	Muy rara	Frecuencia desconocida
y las mamas						
Trastornos congénitos, familiares y genéticos						Anomalías fetales ^{a,b}
Trastornos generales y afecciones en el sitio de administración	Astenia, Fatiga, Fiebre, Dolor, Inflamación de las mucosas	Letargo				
Exámenes Complementarios	Reducción en el peso					

Cuando se observaron eventos como reacciones adversas medicamentosas de todos los Grados y Grados 3-5 en los ensayos clínicos, se reportó la mayor frecuencia observada en los pacientes. Los datos no están ajustados por el tiempo diferencial del tratamiento.

- a. Para obtener mayor información, por favor remitase a la tabla 3 "Reacciones adversas reportadas en la vigilancia posterior a la comercialización".
- b. Los términos representan un grupo de eventos que describen un concepto médico más que una única condición o un término preferido de MedDRA (Diccionario Médico para Actividades Regulatorias). Este grupo de términos médicos puede involucrar la misma fisiopatología subyacente (p.ej., los eventos tromboembólicos arteriales incluyen accidente cerebrovascular, infarto de miocardio, ataque isquémico transitorio y otros eventos tromboembólicos arteriales).
- c. Con base en un estudio secundario en 295 pacientes.
- d. Para obtener información adicional remitase a la siguiente sección "Información adicional sobre reacciones adversas graves seleccionadas".
- e. Las fistulas rectovaginales son las fistulas más frecuentes en la categoría fistula GI vaginal.
- f. Observado únicamente en población pediátrica.

Tabla 2: Reacciones adversas graves por frecuencia

Clasificación por órganos y sistemas	Muy frecuente	Frecuente	Poco frecuente	Rara	Muy rara	Frecuencia desconocida
Infecciones e infestaciones		Sepsis, Celulitis, Absceso ^{a,b} , Infección, Infección de las vías urinarias				Fascitis necrotizante ^c
Trastornos del sistema linfático y de la sangre	Neutropenia febril, Leucopenia, Neutropenia ^a , Trombocitopenia	Anemia, Linfopenia				
Trastornos del sistema inmune						Hipersensibilidad, Reacciones a la infusión ^{a,b,e}
Trastornos del metabolismo y la nutrición		Deshidratación				

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima

Bogotá

Principal: Cra 10 N° 64 - 28

Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60

(1) 2948700

www.invima.gov.co



Acta No. 01 de 2017 SEMNNIMB

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA

ASS-RSA-FM045 V0 01/04/2015

Página 408 de 560

Clasificación por órganos y sistemas	Muy frecuente	Frecuente	Poco frecuente	Rara	Muy rara	Frecuencia desconocida
Trastornos del sistema nervioso	Neuropatía sensitiva periférica	Accidente cerebrovascular, Síncope, Somnolencia, Cefalea				Síndrome de encefalopatía posterior reversible ^{a,b,c} , Encefalopatía hipertensiva ^a
Trastornos cardíacos		Insuficiencia cardíaca congestiva ^{a,b} , Taquicardia supraventricular				
Trastornos vasculares	Hipertensión ^{a,b}	Tromboembolismo arterial ^{a,b} , Hemorragia ^{a,b} , Tromboembolismo (venoso) ^{a,b} , Trombosis venosa profunda				Microangiopatía trombótica renal ^{b,c}
Trastornos respiratorios, del tórax y del mediastino		Hemorragia pulmonar ^{a,b} , Hemoptisis ^{a,b} , Embolia pulmonar, Epistaxis, Disnea, Hipoxia				Hipertensión pulmonar ^c , Perforación del tabique nasal ^f
Trastornos gastrointestinales	Diarrea, Náuseas, Vómito, Dolor abdominal	Perforación intestinal, Ileo, Obstrucción intestinal, Fístula rectovaginal ^{a,d} , Trastornos gastrointestinales, Estomatitis, Proctalgia				Perforación gastrointestinal ^{a,b} , Úlcera gastrointestinal ^c , Hemorragia rectal
Trastornos hepatobiliares						Perforación de la vesícula biliar ^{a,c}
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		Complicaciones en la cicatrización de heridas ^{a,b} , Síndrome de entredioses palmoplantar				
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo		Fístula ^{a,b} , Mialgia, Artralgia, Debilidad muscular, Dolor de espalda				Osteonecrosis de la mandíbula ^{b,c}
Trastornos renales y urinarios		Proteinuria ^{a,b}				
Trastornos del sistema reproductor y las mamas		Dolor pélvico				Insuficiencia ovárica ^{a,b}
Trastornos congénitos, familiares y genéticos						Anomalías fetales ^{a,c}

Clasificación por órganos y sistemas	Muy frecuente	Frecuente	Poco frecuente	Rara	Muy rara	Frecuencia desconocida
Trastornos generales y afecciones en el sitio de administración	Astenia, Fatiga	Dolor, Letargo, Inflamación de mucosas				

La tabla 2 proporciona la frecuencia de las reacciones adversas graves. Las reacciones graves se definen como eventos adversos con una diferencia en su incidencia de al menos 2% en comparación con el grupo de control en los ensayos clínicos para las reacciones de Grado 3-5 NCI-CTCAE. La tabla 2 también incluye las reacciones adversas que se consideraron clínicamente significativas o graves. Estas reacciones adversas clínicamente significativas se reportaron en ensayos clínicos pero las reacciones de Grado 3-5 no cumplieron con el umbral mínimo de una diferencia del 2% en comparación con el grupo de control. La tabla 2 también incluye las reacciones adversas clínicamente significativas que se observaron únicamente en la vigilancia posterior a la comercialización y, por lo tanto, la frecuencia y el grado NCI-CTCAE se desconocen. Estas reacciones clínicamente significativas se incluyeron en la tabla 2 dentro de la columna titulada "Frecuencia desconocida".

- Los términos representan un grupo de eventos que describen un concepto médico más que una única condición o un término preferido de MedDRA (Diccionario Médico para Actividades Regulatorias). Este grupo de términos médicos puede involucrar la misma fisiopatología subyacente (p.ej., los eventos tromboembólicos arteriales incluyen accidente cerebrovascular, infarto de miocardio, ataque isquémico transitorio y otros eventos tromboembólicos arteriales).
- Para obtener información adicional remítase a la siguiente sección "Información adicional sobre reacciones adversas graves seleccionadas".
- Para obtener mayor información, por favor remítase a la tabla 3 "Reacciones adversas reportadas en la vigilancia posterior a la comercialización".
- Las fístulas rectovaginales son las fístulas más frecuentes en la categoría fístula GI vaginal.

Descripción de reacciones adversas graves seleccionadas

Perforaciones y fístulas gastrointestinales (GI)

La administración de bevacizumab se ha asociado con casos serios de perforación gastrointestinal.

Se han reportado casos de perforaciones gastrointestinales en los ensayos clínicos con una incidencia inferior al 1% en pacientes con carcinoma pulmonar no escamoso no microcítico, de hasta el 1,3% en pacientes con carcinoma de mama metastásico, de hasta el 2,0% en pacientes con cáncer de células renales metastásico, o en pacientes con carcinoma ovárico que recibieron tratamiento de primera línea, y de hasta el 2,7% (incluyendo fístula gastrointestinal y absceso) en pacientes con carcinoma colorrectal metastásico. De un ensayo clínico en pacientes con carcinoma cervical persistente, recurrente o metastásico, se reportaron perforaciones GI (de todos los grados) en el 3,2% de los pacientes, quienes tenían un antecedente de radiación pélvica previa.

La aparición de esos eventos varió en tipo y gravedad, oscilando entre aire libre observado en radiografía abdominal simple, que se resolvió sin tratamiento, y perforación intestinal con absceso abdominal y desenlace fatal. En algunos casos se presentó inflamación intraabdominal subyacente, bien sea secundaria a úlcera gástrica, necrosis tumoral, diverticulitis o colitis asociada a la quimioterapia.

Se reportó un desenlace fatal en aproximadamente una tercera parte de los casos graves de perforación gastrointestinal, lo que representa entre el 0,2% y el 1% de todos los pacientes tratados con bevacizumab.

En los ensayos clínicos con bevacizumab, se reportaron fístulas gastrointestinales (de todos los grados) con una incidencia de hasta el 2% en pacientes con carcinoma colorrectal metastásico y carcinoma ovárico, pero también se reportaron, con menos frecuencia, en pacientes con otros tipos de cáncer.

Fístulas GI vaginales

En un ensayo clínico en pacientes con carcinoma cervical persistente, recurrente o metastásico la incidencia de fístulas GI vaginales fue del 8,3% en los pacientes tratados con bevacizumab y del 0,9% en pacientes del grupo de control, quienes tenían un antecedente de radiación pélvica previa. La frecuencia de fístulas GI vaginales en el grupo de pacientes tratados con bevacizumab más quimioterapia fue mayor en aquellos con recurrencia dentro del campo de radiación previa (16,7%) en comparación con los pacientes con recurrencia fuera del campo de radiación previa (3,6%). Las frecuencias correspondientes en el grupo de control tratado con quimioterapia únicamente fueron de 1,1% frente a 0,8%.

respectivamente. Los pacientes que desarrollaron fístulas GI vaginales también pueden presentar obstrucciones intestinales y requerir intervención quirúrgica y ostomías de derivación.

Fístulas no GI

El uso de bevacizumab se ha asociado con casos graves de fístulas, incluyendo casos fatales.

En un ensayo clínico en pacientes con carcinoma cervical persistente, recurrente o metastásico se reportó la presencia de fístulas vaginales, vesicales o del tracto genital femenino no gastrointestinales en 1,8% de los pacientes tratados con bevacizumab y 1,4% de los pacientes del grupo de control.

Se observaron casos poco frecuentes ($\geq 0,1\%$ a $< 1\%$) de fístulas que involucraron áreas del organismo diferentes al tracto gastrointestinales (p.ej., fístulas broncopleurales y biliares) fueron observadas en varias indicaciones. También se han reportado fístulas en la vigilancia posterior a la comercialización.

Estos eventos se han reportado en diferentes puntos de tiempo durante el tratamiento oscilando entre una semana y más de 1 año del inicio de la administración de bevacizumab, la mayoría ocurre en los primeros 6 meses de tratamiento.

Cicatrización de heridas

Dado que bevacizumab puede afectar negativamente la cicatrización de heridas, se excluyeron de los ensayos clínicos de fase III a los pacientes que se sometieron a cirugía mayor en los últimos 28 días.

En los ensayos clínicos ejecutados en pacientes con carcinoma colorrectal metastásico no se presentó un aumento del riesgo de sangrado postoperatorio o de las complicaciones observadas relacionadas con la cicatrización de las heridas en los pacientes que se sometieron a cirugía mayor 28-60 días antes de iniciar bevacizumab. Se observó un aumento en la incidencia de sangrado postoperatorio o de las complicaciones relacionadas con la cicatrización de las heridas en los 60 días posteriores a una cirugía mayor en los pacientes tratados con bevacizumab al momento del procedimiento. La incidencia varió entre el 10% (4/40) y el 20% (3/15).

Se reportaron complicaciones graves relacionadas con la cicatrización de heridas incluyendo las complicaciones de las anastomosis, algunas de las cuales tuvieron un desenlace fatal.

En ensayos clínicos realizados en pacientes con carcinoma de mama con recurrencia local y metastásico se observaron complicaciones relacionadas con la cicatrización de heridas de Grado 3-5 en hasta el 1,1% de los pacientes tratados con bevacizumab en comparación con el 0,9% de los pacientes del grupo de control (NCI-CTCAE v.3).

En ensayos clínicos realizados en pacientes con carcinoma ovárico se observaron complicaciones relacionadas con la cicatrización de heridas de Grado 3-5 en hasta el 1,2% de los pacientes en el grupo con bevacizumab en comparación con el 0,1% en el grupo de control (NCI-CTCAE v.3).

Hipertensión

En ensayos clínicos, con excepción del estudio JO25567, la incidencia global de hipertensión (de todos los grados) osciló hasta el 42,1% en los grupos de tratamiento con bevacizumab en comparación con el 14% en los grupos de control. La incidencia global de hipertensión de Grado 3 y 4 NCI-CTC en los pacientes tratados con bevacizumab osciló entre el 0,4% y el 17,9%. Se reportó hipertensión de Grado 4 (crisis hipertensiva) en hasta el 1,0% de los pacientes tratados con bevacizumab y quimioterapia en comparación con el 0,2% de los pacientes tratados con el mismo esquema de quimioterapia únicamente.

En el estudio JO25567, se observó hipertensión de todos los Grados en el 77,3% de los pacientes que recibieron bevacizumab en combinación con erlotinib como tratamiento de primera línea para CPNM no escamoso con mutaciones activadoras del *EGFR*, en comparación con el 14,3% de los pacientes tratados únicamente con erlotinib. Se reportó hipertensión de Grado 3 en el 60,0% de los pacientes tratados con bevacizumab en combinación con erlotinib en comparación con el 11,7% de los pacientes tratados únicamente con erlotinib. No se presentaron eventos hipertensivos de Grado 4 o 5.

Por lo general, la hipertensión se controló de manera adecuada con antihipertensivos orales como los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, diuréticos e inhibidores de los canales de calcio. En muy pocas situaciones ocasiona la discontinuación del tratamiento con bevacizumab u hospitalización.

Se han reportado casos muy raros de encefalopatía hipertensiva, algunos fatales.

El riesgo de hipertensión asociado con el uso de bevacizumab no se correlacionó con las características clínicas iniciales del paciente, la enfermedad subyacente o el tratamiento concomitante.

Síndrome de encefalopatía posterior reversible

Se han reportado casos poco frecuentes de pacientes tratados con bevacizumab que desarrollaron signos y síntomas congruentes con SEPR, un trastorno neurológico poco común. La presentación puede incluir convulsiones, cefalea, estado mental alterado, alteración de la visión o ceguera cortical, con o sin hipertensión asociada. La presentación clínica del SEPR usualmente es inespecífica, y por lo tanto, el diagnóstico requiere confirmación mediante imágenes cerebrales, preferiblemente RM.

En los pacientes que desarrollan SEPR, se recomienda un reconocimiento temprano de los síntomas y un tratamiento sintomático oportuno, que incluya el control de la hipertensión (si se asocia con hipertensión grave no controlada) además de la discontinuación del tratamiento con bevacizumab. Los síntomas se resuelven o mejoran generalmente en los días siguientes a la discontinuación del tratamiento, aunque algunos pacientes han experimentado algunas secuelas neurológicas. Se desconoce la seguridad de reiniciar el tratamiento con bevacizumab en pacientes que hayan experimentado previamente SEPR.

A lo largo de los ensayos clínicos, se reportaron 8 casos de SEPR. Dos de los ocho casos no tuvieron una confirmación radiológica a través de RM.

Proteinuria

En los ensayos clínicos se ha reportado proteinuria entre el 0,7% y el 54,7% de pacientes tratados con bevacizumab.

La gravedad de la proteinuria varió entre la presencia transitoria de trazas de proteinuria clínicamente asintomática a síndrome nefrótico; la mayoría de los casos de proteinuria fueron de Grado 1 (NCI-CTCAE v.3). Se reportó proteinuria de Grado 3 en hasta el 8,1% de los pacientes tratados. Se observó proteinuria de Grado 4 (síndrome nefrótico) en hasta el 1,4% de los pacientes tratados. Se recomienda realizar pruebas de proteinuria antes de iniciar el tratamiento con MVASI.

En la mayoría de los ensayos clínicos, niveles de proteína en la orina de ≥ 2 g/24 h desencadenaron la discontinuación del tratamiento con bevacizumab hasta la recuperación a < 2 g/24 h.

Hemorragia

En los ensayos clínicos realizados en los pacientes de todas las indicaciones la incidencia global de los eventos de sangrado de Grado 3-5 NCI-CTCAE v.3 osciló entre el 0,4% y el 6,9% de los pacientes tratados con bevacizumab, en comparación con el 4,5% de los pacientes en el grupo de control tratado con quimioterapia.

En un ensayo clínico realizado en pacientes con carcinoma cervical persistente, recurrente o metastásico, se reportaron eventos de sangrado de Grado 3-5 en hasta el 8,3% de los pacientes tratados con bevacizumab en combinación con paclitaxel y topotecán en comparación con hasta el 4,6% de los pacientes tratados con paclitaxel y topotecán únicamente.

Los eventos hemorrágicos que se observaron en los ensayos clínicos fueron principalmente hemorragias asociadas al tumor (véase a continuación) y hemorragias mucocutáneas menores (p.ej., epistaxis).

Hemorragia asociada al tumor

Se han observado casos de hemorragia pulmonar/hemoptisis mayor o masiva en los ensayos clínicos realizados en pacientes con carcinoma pulmonar no microcítico (CPNM). Los factores de riesgo potenciales incluyeron histología celular escamosa, tratamiento con sustancias antiirreumáticas/antiinflamatorias, tratamiento con anticoagulantes, radioterapia previa, tratamiento con bevacizumab, antecedentes médicos de aterosclerosis, localización central del tumor y cavitación tumoral antes o durante el tratamiento. Las únicas variables que presentaron una correlación estadísticamente significativa con el sangrado fueron el tratamiento con bevacizumab y la histología celular escamosa. Los pacientes con CPNM de histología celular escamosa conocida o histología celular escamosa predominante se excluyeron de los ensayos clínicos posteriores en fase III, mientras que se incluyeron los pacientes con histología tumoral desconocida.

En pacientes con CPNM sin histología predominantemente escamosa, se observaron reacciones de todos los Grados con una frecuencia de hasta el 9,3% cuando se trataron con bevacizumab en combinación con quimioterapia en comparación con el 5% de pacientes tratados únicamente con quimioterapia. Las reacciones de Grado 3-5 se observaron en hasta el 2,3% de los pacientes tratados con bevacizumab más quimioterapia en comparación con < 1% en los pacientes tratados con quimioterapia sola (NCI-CTCAE v.3). Se puede presentar hemorragia pulmonar/hemoptisis mayor o masiva de forma súbita y hasta dos terceras partes de los casos graves dan como resultado un desenlace mortal.

Se han reportado hemorragias gastrointestinales, como sangrado rectal y melenas, en los pacientes con carcinoma colorrectal, valoradas como hemorragias asociadas al tumor.

Se han observado casos poco frecuentes de hemorragia asociada al tumor en otro tipo de tumores y lugares que incluyen casos de sangrado del sistema nervioso central (SNC) en pacientes con metástasis en el SNC (véase la sección 4.4).

La incidencia de sangrado en el SNC en pacientes con metástasis no tratada del SNC que reciben bevacizumab no se evaluó de forma prospectiva en los ensayos clínicos aleatorizados. En un análisis retrospectivo exploratorio de los datos de 13 estudios aleatorizados realizados en pacientes con diversos tipos de tumores, 3 de 91 pacientes (3,3%) tratados con bevacizumab y con metástasis cerebrales sufrieron sangrado del SNC (Grado 4 en todos los casos) en comparación con 1 caso (de Grado 5) de 96 pacientes (1%) no expuestos a bevacizumab. En dos estudios secundarios en pacientes con metástasis cerebrales tratadas (que incluyeron cerca de 800 pacientes), se reportó un caso de hemorragia del SNC de Grado 2 en 83 individuos tratados con bevacizumab (1,2%) en el momento del análisis preliminar de seguridad (NCI-CTCAE v.3).

En todos los ensayos clínicos se observó hemorragia mucocutánea en hasta el 50% de los pacientes tratados con bevacizumab. Los eventos más frecuentes fueron epistaxis de Grado 1 NCI-CTCAE v.3 de menos de 5 minutos de duración, que se resolvió sin intervención médica y no requirió ningún cambio en el esquema del tratamiento con bevacizumab. Los datos de seguridad clínica sugieren que la incidencia de hemorragia mucocutánea menor (p.ej., epistaxis) puede depender de la dosis.

También se presentaron eventos poco frecuentes de hemorragia mucocutánea menor en otras ubicaciones, como sangrado gingival o sangrado vaginal.

Tromboembolismo

Tromboembolismo arterial: Se observó un aumento en la incidencia de eventos tromboembólicos arteriales en pacientes tratados con bevacizumab en todas las indicaciones, incluyendo accidentes cerebrovasculares, infarto de miocardio, ataque isquémico transitorio y otros eventos tromboembólicos arteriales.

En ensayos clínicos, la incidencia global de eventos tromboembólicos arteriales alcanzó el 3,8% en los grupos de tratamiento con bevacizumab en comparación con el 2,1% en los grupos de control tratados con quimioterapia. Se reportó un desenlace mortal en el 0,8% de los pacientes tratados con bevacizumab en comparación con el 0,5% de pacientes tratados con quimioterapia sola. Se reportaron accidentes cerebrovasculares (incluyendo ataques isquémicos transitorios) en hasta el 2,7% de los pacientes tratados con bevacizumab en combinación con quimioterapia en comparación con el 0,5% de pacientes tratados con quimioterapia sola. Se reportó infarto de miocardio en hasta el 1,4% de los pacientes tratados con bevacizumab en combinación con quimioterapia en comparación con el 0,7% de pacientes tratados con quimioterapia sola.

En un ensayo clínico que evaluó el tratamiento con bevacizumab en combinación con 5-fluorouracilo/ácido folínico fueron incluidos pacientes con carcinoma

colorrectal metastásico que no eran candidatos para el tratamiento con irinotecán. En este estudio se observaron eventos tromboembólicos arteriales en el 11% (11/100) de los pacientes en comparación con el 5,8% (6/104) del grupo de control tratado con quimioterapia.

Tromboembolismo venoso:

La incidencia de eventos tromboembólicos venosos en los ensayos clínicos fue similar en pacientes tratados con bevacizumab en combinación con quimioterapia en comparación con aquellos tratados únicamente con quimioterapia de control. Los eventos tromboembólicos venosos incluyen trombosis venosa profunda, tromboembolismo pulmonar y tromboflebitis.

En los ensayos clínicos realizados en pacientes de todas las indicaciones, la incidencia global de los eventos tromboembólicos venosos osciló entre el 2,8% y el 17,3% de los pacientes tratados con bevacizumab en comparación con los grupos de control, en los que la incidencia varió entre 3,2% y el 15,6%.

Se reportaron eventos tromboembólicos venosos de Grado 3-5 (NCI-CTCAE v.3) en hasta el 7,8% de los pacientes tratados con quimioterapia más bevacizumab en comparación con los pacientes tratados con quimioterapia únicamente en donde la incidencia alcanzó el 4,9% (en todas las indicaciones, excluyendo el carcinoma cervical persistente, recurrente, o metastásico).

En un ensayo clínico realizado en pacientes con carcinoma cervical persistente, recurrente o metastásico, se reportaron eventos tromboembólicos venosos de Grado 3-5 en hasta el 15,6% de pacientes tratados con bevacizumab en combinación con paclitaxel y cisplatino en comparación con el 7,0% de los pacientes tratados con paclitaxel y cisplatino.

Los pacientes que experimentaron un evento tromboembólico venoso pueden tener un mayor riesgo de recurrencia si se tratan con bevacizumab en combinación con quimioterapia en comparación con quimioterapia sola.

Insuficiencia cardíaca congestiva (ICC)

En los ensayos clínicos con bevacizumab, se observaron casos de insuficiencia cardíaca congestiva (ICC) en todas las indicaciones de cáncer estudiadas a la fecha, pero se presentó predominantemente en los pacientes con cáncer de mama metastásico (CMm). En cuatro estudios de fase III en pacientes con cáncer de mama metastásico se reportó ICC de Grado 3 (NCI-CTCAE v.3) o superior en hasta el 3,5% de los pacientes tratados con bevacizumab y quimioterapia en comparación con hasta el 0,9% en los grupos de control. En un estudio realizado en pacientes tratados con antraciclina y bevacizumab, las incidencias de ICC de Grado 3 o superior en los respectivos grupos de tratamiento y de control

fueron similares a las reportadas en otros estudios en pacientes con cáncer de mama metastásico: 2,9% en el grupo de tratamiento con antraciclinas + bevacizumab y 0% en el grupo con antraciclinas + placebo. Además, en este estudio las incidencias de ICC de todos los Grados fueron similares entre los grupos de antraciclinas + bevacizumab (6,2%) y antraciclinas + placebo (6,0%).

La mayoría de pacientes que desarrollaron ICC durante los ensayos clínicos de CMM mostraron mejoría de los síntomas y/o de la función ventricular izquierda después del tratamiento médico apropiado.

En la mayoría de ensayos clínicos de bevacizumab, se excluyeron los pacientes con ICC preexistente II-IV NYHA (New York Heart Association) y, por lo tanto, no hay información disponible del riesgo de ICC en esta población.

La exposición previa a antraciclinas y/o radiación previa de la pared torácica pueden ser posibles factores de riesgo para el desarrollo de ICC.

Se observó un aumento en la incidencia de ICC en un ensayo clínico de pacientes con linfoma difuso de células grandes B cuando se trataron con bevacizumab y tenían una dosis acumulada de doxorubicina mayor a 300 mg/m². Este ensayo clínico de fase III comparó rituximab/ciclofosfamida/doxorubicina/vincristina/prednisona (R-CHOP) más bevacizumab con R-CHOP sin bevacizumab. Mientras que la incidencia del ICC fue, en los dos grupos, superior a la que se observó anteriormente en el tratamiento con doxorubicina, la tasa fue superior en el grupo de R-CHOP más bevacizumab. Estos resultados sugieren que se debe considerar una vigilancia clínica estricta con valoraciones cardíacas adecuadas en los pacientes expuestos a dosis acumuladas de doxorubicina mayores a 300 mg/m² cuando se tratan en combinación con bevacizumab.

Reacciones de hipersensibilidad/reacciones a la infusión

En algunos ensayos clínicos se reportaron reacciones anafilácticas y de tipo anafilactoide con más frecuencia en los pacientes tratados con bevacizumab en combinación con quimioterapia que en los pacientes tratados con quimioterapia sola. La incidencia de estas reacciones en algunos ensayos clínicos de bevacizumab es común (hasta el 5% en pacientes tratados con bevacizumab).

Infecciones

En un ensayo clínico realizado en pacientes con carcinoma cervical persistente, recurrente o metastásico, se reportaron infecciones de Grado 3-5 en hasta el 24% de pacientes tratados con bevacizumab en combinación con paclitaxel y topotecán en comparación con hasta el 13% de los pacientes tratados con paclitaxel y topotecán.

Insuficiencia ovárica/fertilidad

En un estudio de fase III de bevacizumab como tratamiento adyuvante en pacientes con carcinoma de colon, la incidencia de casos nuevos de insuficiencia ovárica, definida como amenorrea de 3 meses o más, concentración de FSH ≥ 30 mUI/mL y una prueba de embarazo de β -HCG sérica negativa, se evaluó en 295 mujeres premenopáusicas. Los nuevos casos de insuficiencia ovárica se reportaron en el 2,6% de los pacientes en el grupo mFOLFOX-6 en comparación con el 39% en el grupo mFOLFOX-6 + bevacizumab. Después de la suspensión del tratamiento con bevacizumab, la insuficiencia ovárica se recuperó en un 86,2% de las mujeres evaluadas. Se desconocen los efectos a largo plazo del tratamiento con bevacizumab sobre la fertilidad.

Anormalidades de las pruebas de laboratorio

La disminución del recuento de neutrófilos, la disminución del recuento de leucocitos y la presencia de proteína en orina pueden estar asociadas con el tratamiento con bevacizumab.

En todos los ensayos clínicos, se presentaron las siguientes anomalías de laboratorio de Grado 3 y 4 (NCI-CTCAE v.3) en los pacientes tratados con bevacizumab con una diferencia de al menos el 2% con respecto a los grupos de control correspondientes: hiperglucemia, disminución de la hemoglobina, hipocalcemia, hiponatremia, disminución del recuento de leucocitos, aumento de la relación internacional normalizada (INR, por sus siglas en inglés).

Los ensayos clínicos mostraron que el aumento transitorio de la creatinina sérica (que oscila entre 1,5-1,9 veces el nivel inicial), con y sin proteinuria, se asocia con el uso de bevacizumab. El aumento observado en la creatinina sérica no se asoció con una incidencia mayor de manifestaciones clínicas de insuficiencia renal en los pacientes tratados con bevacizumab.

Otras poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada

En ensayos clínicos aleatorizados, la edad > 65 años se asoció con un aumento del riesgo de desarrollar eventos tromboembólicos arteriales, incluyendo los accidentes cerebrovasculares (ACVs), los ataques isquémicos transitorios (AITs) y los infartos de miocardio (IMs). Otros eventos que se observaron con mayor frecuencia en los pacientes mayores de 65 años son leucopenia y trombocitopenia de Grado 3-4 (NCI-CTCAE v.3); y todos los Grados de neutropenia, diarrea, náuseas, cefalea y fatiga en comparación con los pacientes de ≤ 65 años tratados con bevacizumab. En un ensayo clínico, la incidencia de la hipertensión de Grado ≥ 3 fue dos veces mayor en pacientes > 65 años que en el grupo de menor edad.

(< 65 años). En un estudio de pacientes con cáncer ovárico recurrente y resistente al platino también se reportaron alopecia, inflamación de las mucosas, neuropatía sensitiva periférica, proteinuria e hipertensión y se presentaron a una tasa de por lo menos 5% mayor en el grupo CT + BV para los pacientes tratados con bevacizumab $\geq$ 65 años en comparación con pacientes tratados con bevacizumab < 65 años.

No se observó un aumento en la incidencia de otras reacciones, incluyendo perforación gastrointestinal, complicaciones de cicatrización de heridas, insuficiencia cardíaca congestiva y hemorragia en pacientes de edad avanzada (> 65 años) tratados con bevacizumab en comparación con aquellos $\leq$ 65 años.

Población pediátrica

No se ha estudiado la seguridad y eficacia de bevacizumab en niños menores de 18 años de edad.

En un estudio de bevacizumab con el estándar actual de cuidado en el rabdomiosarcomametástasico y el sarcoma de tejido blando no rabdomiosarcoma, el perfil de seguridad de los niños tratados con bevacizumab fue comparable al observado en los adultos tratados con bevacizumab.

MVASI no está aprobado para su uso en pacientes menores de 18 años de edad. En la literatura médica publicada, se han reportado casos de osteonecrosis no mandibular en pacientes menores de 18 años tratados con bevacizumab

Experiencia posterior a la comercialización

Tabla 3: Reacciones adversas reportadas en la vigilancia posterior a la comercialización

Clasificación por órganos y sistemas (COS)	Reacciones (frecuencia*)
Infecciones e infestaciones	Fascitis necrotizante, por lo general, secundaria a complicaciones relacionadas con la cicatrización de heridas, perforación gastrointestinal o formación de fistulas (rara) (véase también la sección 4.4)
Trastornos del sistema inmune	Reacciones de hipersensibilidad y reacciones a la infusión (desconocida); con las siguientes posibles co-manifestaciones: disnea/dificultad para respirar, eritema/enrojecimiento/sarpullido, hipotensión o hipertensión, desaturación de oxígeno, dolor en el pecho, rigidez y náuseas/vómito (véase también la sección 4.4 y <i>Reacciones de hipersensibilidad/reacciones a la infusión</i> mencionadas anteriormente)
Trastornos del sistema nervioso	Encefalopatía hipertensiva (muy rara) (véase también la sección 4.4 e <i>Hipertensión</i> en la sección 4.8) Síndrome de Encefalopatía Posterior Reversible (SEPR) (rara) (véase la sección 4.4)
Trastornos vasculares	Microangiopatía trombótica renal, que se puede manifestar clínicamente con proteinuria (desconocida) con o sin uso concomitante de sunitinib. Para consultar mayor información sobre <i>Proteinuria</i> véase la sección 4.4 y <i>Proteinuria</i> en la sección 4.8.
Trastornos respiratorios, del tórax y del mediastino	Perforación del tabique nasal (desconocida) Hipertensión pulmonar (desconocida) Disfonía (frecuente)
Trastornos gastrointestinales	Úlcera gastrointestinal (desconocida)
Trastornos hepatobiliares	Perforación de la vesícula biliar (desconocida)
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Se han reportado casos de osteonecrosis mandibular (ONM) en pacientes tratados con bevacizumab, la mayoría se presentaron en pacientes con factores de riesgo identificados de ONM, en especial, exposición a bifosfonatos intravenosos y/o un antecedente de enfermedad dental que requiere procedimientos dentales invasivos (véase también la sección 4.4) Se observaron casos de osteonecrosis no mandibular en pacientes pediátricos tratados con bevacizumab (véase la sección 4.8, Población pediátrica)

Clasificación por órganos y sistemas (COS)	Reacciones (frecuencia*)
Trastornos congénitos, familiares y genéticos	Se observaron casos de anomalías fetales en mujeres tratadas únicamente con bevacizumab o en combinación con quimioterapias embriotóxicas conocidas (véase la sección 4.6)

* Si se especifica, la frecuencia se ha derivado de datos de ensayos clínicos.

Reporte de presuntas reacciones adversas

Es importante reportar las presuntas reacciones adversas al medicamento después de su aprobación de comercialización. Esto permite una vigilancia continua de la relación beneficio/riesgo del medicamento.

Interacciones:

Efecto de los medicamentos antineoplásicos en la farmacocinética de bevacizumab

No se observó una interacción clínicamente significativa de la administración simultánea de quimioterapia en la farmacocinética de bevacizumab con base en los resultados de los análisis farmacocinéticos poblacionales. No hubo diferencias estadística o clínicamente significativas en la depuración de bevacizumab entre los pacientes tratados con bevacizumab en monoterapia en comparación con aquellos

tratados con bevacizumab e interferón alfa-2a, erlotinib o quimioterapia (IFL, 5-FU/LV, carboplatino/paclitaxel, capecitabina, doxorubicina o cisplatino/gemcitabina).

Efecto de bevacizumab en la farmacocinética de otros medicamentos antineoplásicos.

No se observó una interacción clínicamente significativa de bevacizumab en la farmacocinética de interferón alfa 2a, erlotinib (y su metabolito activo OSI-420) o irinotecán (y su metabolito activo SN38), capecitabina, oxiplatino (con base en la medición de platino libre y platino total) y cisplatino. No se pueden deducir conclusiones sobre el impacto de bevacizumab en la farmacocinética de gemcitabina.

Tratamiento con bevacizumab y maleato de sunitinib

En dos ensayos clínicos en pacientes con carcinoma renal metastásico se reportó anemia hemolítica microangiopática (MAHA, por sus siglas en inglés) en 7 de 19 pacientes tratados con bevacizumab (10 mg/kg cada dos semanas) en combinación con maleato de sunitinib (50 mg al día).

MAHA es un trastorno hemolítico que se puede presentar con fragmentación de eritrocitos, anemia, y trombocitopenia. Además, en algunos de estos pacientes se observó hipertensión (incluyendo crisis hipertensivas), aumento de la creatinina y síntomas neurológicos. Todos estos hallazgos se revirtieron con la discontinuación de bevacizumab y maleato de sunitinib.

Combinación con terapias basadas en platino o taxanos

Se observó un aumento de la tasa de neutropenia grave, neutropenia febril, o infección con o sin neutropenia grave (incluyendo algunas muertes) principalmente en los pacientes tratados con platino o taxanos para CPNM.

Radioterapia

No se ha determinado la seguridad y eficacia de la administración concomitante de radioterapia y bevacizumab.

Anticuerpos monoclonales contra EGFR y esquemas de quimioterapia con bevacizumab

No se han realizado estudios de interacciones. Los anticuerpos monoclonales contra EGFR no se deben administrar junto con esquemas de quimioterapia con bevacizumab para el tratamiento del CCRm. Los resultados de los ensayos clínicos aleatorizados de fase III en pacientes con CCRm sugieren que el uso de los anticuerpos monoclonales contra EGFR, panitumumab y cetuximab, en combinación con bevacizumab más quimioterapia se asocia con una disminución de la supervivencia libre de progresión (SLP) y/o la supervivencia.

global (SG) y con un aumento de la toxicidad en comparación con bevacizumab en combinación con quimioterapia únicamente.

Vía de Administración: Intravenosa

Dosificación y Grupo Etario:

MVASI se debe administrar bajo la supervisión de un médico capacitado en el uso de medicamentos antineoplásicos.

Posología

Carcinoma colorrectal metastásico (CCRM)

Se recomienda que el tratamiento continúe hasta la progresión de la enfermedad subyacente o hasta el desarrollo de toxicidad inaceptable.

Carcinoma pulmonar no microcítico (CPNM) avanzado, metastásico o recurrente:

Tratamiento de primera línea del CPNM no escamoso en combinación con quimioterapia con platino

MVASI se administra en combinación con la quimioterapia con platino hasta por 6 ciclos de tratamiento y luego MVASI como único agente hasta la progresión de la enfermedad.

La dosis recomendada de MVASI es 7,5 mg/kg o 15 mg/kg de peso corporal administrado una vez cada 3 semanas en infusión intravenosa.

El beneficio clínico en pacientes con CPNM se ha demostrado con las dosis de 7,5 mg/kg y 15 mg/kg

Se recomienda que el tratamiento continúe hasta la progresión de la enfermedad subyacente o hasta el desarrollo de toxicidad inaceptable.

Tratamiento de primera línea del CPNM no escamoso con mutaciones activadoras del gen EGFR en combinación con erlotinib.

La prueba de la mutación del gen receptor del factor de crecimiento epidérmico, EGFR (por sus siglas en inglés) se debe realizar antes de iniciar el tratamiento con MVASI y erlotinib en combinación. Es importante elegir una metodología adecuadamente validada y robusta para evitar falsos negativos o falsos positivos.

La dosis recomendada de MVASI con erlotinib es de 15 mg/kg de peso corporal administrado una vez cada 3 semanas en infusión intravenosa. Se recomienda que el tratamiento con MVASI y erlotinib continúe hasta la progresión de la enfermedad.

Para consultar la posología y el modo de administración de erlotinib, remítase a la información de prescripción completa de erlotinib.

Cáncer renal avanzado y/o metastásico (CRm)

La dosis recomendada de MVASI es de 10 mg/kg de peso corporal administrado una vez cada 2 semanas en infusión intravenosa.

Se recomienda que el tratamiento continúe hasta la progresión de la enfermedad subyacente o hasta la toxicidad inaceptable.

Glioblastoma

La dosis recomendada de MVASI es de 10 mg/kg del peso corporal administrado una vez cada 2 semanas o 15 mg/kg del peso corporal administrado una vez cada 3 semanas en infusión intravenosa. Se recomienda que el tratamiento con MVASI continúe hasta la progresión de la enfermedad subyacente.

Cáncer epitelial de ovario

MVASI se administra en combinación con carboplatino y paclitaxel hasta por 6 ciclos de tratamiento, seguido por el uso continuo de MVASI administrado como medicamento único hasta la progresión de la enfermedad o por un máximo de 15 meses o hasta el desarrollo de toxicidad inaceptable, lo que ocurra primero.

La dosis recomendada de MVASI es 15 mg/kg de peso corporal administrado una vez cada 3 semanas en infusión intravenosa.

Carcinoma de cuello uterino

MVASI se administra en combinación con uno de los siguientes esquemas de quimioterapia: paclitaxel y cisplatino o paclitaxel y topotecán.

La dosis recomendada de MVASI es 15 mg/kg del peso corporal administrado una vez cada 3 semanas en infusión intravenosa.

Se recomienda que el tratamiento continúe hasta la progresión de la enfermedad subyacente o hasta el desarrollo de toxicidad inaceptable.

Poblaciones especiales

Pacientes de la tercera edad: No es necesario ajustar la dosis en los ancianos.

Pacientes con insuficiencia renal: No se ha estudiado la seguridad y eficacia en pacientes con insuficiencia renal.

Pacientes con insuficiencia hepática: No se ha estudiado la seguridad y eficacia en pacientes con insuficiencia hepática.

Población pediátrica

No se ha estudiado la seguridad y eficacia de bevacizumab en niños menores de 18 años de edad. MVASI no está aprobado para su uso en pacientes menores de 18 años de edad. No existe una indicación de uso pertinente de bevacizumab en la población pediátrica y no se puede hacer ninguna recomendación sobre su posología.

Modo de administración

La dosis inicial se debe administrar durante 90 minutos en infusión intravenosa. Si la primera infusión se tolera bien, la segunda infusión se puede administrar durante 60 minutos. Si la infusión de 60 minutos se tolera bien, todas las infusiones posteriores se pueden administrar durante 30 minutos.

No se debe administrar en inyección rápida intravenosa o bolo intravenoso.

No se recomienda reducir la dosis en caso de presentarse reacciones adversas. De ser necesario, el tratamiento debe suspenderse permanente o temporalmente.

Precauciones que se deben tomar antes de la manipulación o administración del medicamento

La sección 6.4 contiene las instrucciones de dilución del medicamento antes de su administración. Las infusiones de MVASI no se deben administrar o mezclar con soluciones de glucosa. Este medicamento no se debe mezclar con otros medicamentos excepto los mencionados.

Condición de Venta: Venta con fórmula médica

El interesado solicita ante la Sala Especializada de medicamentos y productos biológicos de la comisión revisora la aprobación de los siguientes puntos para los productos de la referencia, con el fin de continuar con la aprobación del registro sanitario:

- Evaluación Farmacológica del medicamento biotecnológico
- Aprobación de inserto para paciente Versión 1 de Febrero de 2017 (Folio 2073)
- Aprobación Información para Prescribir Versión 1 de Febrero de 2017 (Folio 2073)

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada y dado que la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el análisis del plan de gestión de riesgos se hace necesario para concluir sobre la seguridad y

eficacia del producto de la referencia, por lo tanto se remite este documento al Grupo de Famacovigilancia de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos para su preevaluación.

3.2.2.15. ADMELOG®

Expediente : 20125320
Radicado : 2017044090
Fecha : 31/03/2017
Interesado : Sanofi-Aventis de Colombia S.A.
Fabricante : Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Composición: Cada ml contiene 100UI de Insulina Lispro

Forma farmacéutica: Solución Inyectable Estéril

Indicaciones: Tratamiento de adultos y niños con diabetes mellitus que requieren insulina para el mantenimiento de la homeóstasis normal de la glucosa. Admelog también está indicado para la estabilización inicial de diabetes mellitus

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a la insulina lispro o a alguno de sus excipientes, Hipoglucemia

Precauciones y Advertencias: La transferencia de un paciente a otro tipo o marca de insulina debe realizarse bajo supervisión médica estricta. Los cambios en la concentración, marca (fabricante), tipo (regular, NHP, lenta, etc.), especies (animal, humana, análogos de insulina humana), y/o método de fabricación (ADN recombinante frente a insulina de fuente animal) puede resultar en la necesidad de un cambio en la dosificación. Para las insulinas de rápida-acción, cualquier paciente incluso en valores basales de insulina debe optimizar la dosificación de ambas insulinas para obtener un control de glucosa durante todo el día, particularmente un control de glucosa nocturno/en ayunas.

Admelog de acción corta debe ser vertido primero en una jeringa, para prevenir la contaminación de los viales mediante la insulina de acción prolongada. La mezcla de insulinas antes de tiempo o justo antes de la inyección, debe hacerse bajo la supervisión de un médico. Sin embargo, se debe seguir una rutina consistente.

Las condiciones que podrían hacer que los síntomas tempranos de alerta de una hipoglucemia sean distintos o menos pronunciados, incluyen la larga duración de la diabetes, terapia intensificada de insulina, neuropatía diabética o medicaciones tales como los bloqueadores-beta.

Pocos pacientes que han experimentado reacciones hipoglucémicas después de la transferencia de una insulina de fuente animal a una insulina humana han reportado que los síntomas de hipoglucemia tempranos de alerta fueron menos pronunciados o diferentes de aquellos experimentados con su insulina previa. Las reacciones no corregidas de hipoglucemia e hiperglucemia pueden causar la pérdida de la consciencia, coma o la muerte.

El empleo de dosificaciones que son inadecuadas o la discontinuación del tratamiento, especialmente en diabéticos dependientes de insulina, puede conducir a hiperglucemia y cetoacidosis diabética, condiciones que son potencialmente letales.

Los requerimientos de insulina pueden reducirse en presencia de una insuficiencia renal. Los requerimientos de insulina pueden reducirse en pacientes con insuficiencia hepática debido a la capacidad reducida de gluconeogénesis y la descomposición reducida de insulina; sin embargo, en pacientes con insuficiencia hepática crónica, un incremento en la resistencia de la insulina puede derivar a requerimientos incrementados de insulina.

Los requerimientos de insulina pueden incrementarse durante enfermedades y trastornos emocionales.

El ajuste de la dosificación puede ser necesario si los pacientes se comprometen a incrementar la actividad física o cambian su dieta usual. El ejercicio inmediatamente después de los alimentos puede incrementar el riesgo de hipoglucemia. Una consecuencia de la farmacodinámica de los análogos de la insulina de acción rápida es que, si ocurre la hipoglucemia, puede ocurrir después de la inyección cuando se compara con la insulina soluble humana.

Admelog sólo debe ser utilizado en niños con preferencia a insulina soluble cuando una acción rápida de la insulina puede ser benéfica. Por ejemplo, en la sincronización de las inyecciones con relación a las comidas.

Combinación de Admelog con pioglitazona

Se han reportado casos de insuficiencia cardíaca cuando se empleó pioglitazona con insulina, especialmente en pacientes con factores de riesgo para el desarrollo de una insuficiencia cardíaca. Esto debe ser tomado en cuenta, si se considera el tratamiento con la combinación de pioglitazona y Admelog. Si se emplea la combinación, los pacientes deben ser observados para los signos y síntomas de una insuficiencia cardíaca, aumento de peso o edema. La pioglitazona debe ser **descontinuada, si existe algún deterioro en los síntomas cardíacos.**

- Admelog en cartucho

Los cartuchos Admelog se deben utilizar sólo con las siguientes lapiceras:

- o JuniorStar que libera Admelog en incrementos de dosis de 0.5 unidades
- o AllStar que libera Admelog en incrementos de dosis de 1 unidad.

Estos cartuchos no se deben emplear con alguna otra lapicera reutilizable ya que la exactitud de la dosis se ha establecido con las lapiceras mencionadas

Reacciones adversas: Se realizaron dos estudios clínicos fase 3 de seguridad y eficacia comparando Insulina Lispro Sanofi SAR342434 y el producto de referencia (HUMALOG, otro producto de insulina lispro de acción rápida de 100 unidades/ml) (véase la sección de Eficacia Clínica/ Estudios Clínicos). El perfil de seguridad de Insulina Lispro Sanofi SAR342434 fue consistente al del producto de referencia en pacientes con diabetes mellitus Tipo 1 o diabetes mellitus Tipo 2.

Las relaciones de frecuencia son las siguientes: 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: $< 1/10,000$

La hipoglucemia es el efecto indeseable más frecuente de la terapia con insulina que un paciente con diabetes puede sufrir. La hipoglucemia severa puede conducir a la pérdida de la conciencia, y en casos extremos, a la muerte. No se presenta ninguna frecuencia específica de hipoglucemia, ya que la hipoglucemia es el resultado de ambos, la dosis de insulina y otros factores, por ejemplo, el nivel de dieta de un paciente y el ejercicio.

La alergia local en pacientes es común ($1/100$ a $< 1/10$). Puede ocurrir enrojecimiento, hinchazón y prurito en el lugar de la inyección de insulina. Esta condición a menudo resuelve en pocos días o en pocas semanas. En algunas instancias, esta condición puede relacionarse con otros factores además de la insulina, tales como irritantes en los agentes de limpieza de la piel o una técnica pobre de inyección. Las alergias sistémicas, que son poco comunes ($1/10,000$ a $< 1/1,000$) pero potencialmente más serias, es una alergia generalizada a insulina. Puede ocasionar una erupción cutánea sobre todo el cuerpo, dificultad para respirar, respiración sibilante, reducción de la presión arterial, pulso rápido, o sudoración. Los casos severos de alergia generalizada pueden ser una amenaza para la vida.

La lipodistrofia en el sitio de inyección es poco común ($1/1,000$ a $< 1/100$).

Los casos de edema se han reportado con terapias de insulina, particularmente si los controles metabólicos deficientes son mejorados mediante la intensificación de la terapia de insulina.

Reporte de sospecha de reacciones adversas

El reporte de sospecha de reacciones adversas es importante. Permite continuar con el monitoreo del balance de beneficio/riesgo de los productos farmacológicos. A los profesionales del cuidado de la salud se les pide que reporten alguna reacción adversa sospechada a través del Sistema Nacional de Presentación de Reportes.

Interacciones: Interacciones con otros productos farmacéuticos y con otras formas de interacción

Los requerimientos de insulina deben incrementarse mediante productos farmacéuticos con actividad hiperglicémica, tales como anticonceptivos orales, corticosteroides o terapia de remplazo de tiroides, danazol, estimulantes beta (así como ritodrina, salbutamol, terbutalina).

Los requerimientos de insulina podrían reducirse en presencia de productos farmacéuticos con actividad hipoglucémica, tales como hipoglucémicos orales, salicilatos (por ejemplo ácido acetilsalicílico), antibióticos sulfa, ciertos antidepresivos (inhibidores de la monoaminooxidasa, inhibidores selectivos de recaptación de serotonina), ciertas angiotensinas que convierten los inhibidores de enzima (captopril, enalapril), bloqueadores de los receptores de angiotensina II, bloqueadores beta, ocréotido o alcohol.

Se deben consultar a los médicos cuando se emplean otros medicamentos además de Admelog

Vía de administración: Subcutánea o mediante una bomba de infusión continua subcutánea.

Si es necesario, Admelog puede ser suministrado por vía intravenosa, por ejemplo, para el control de los niveles de glucosa en sangre durante la cetoacidosis, enfermedades agudas o durante los periodos intra y pos operativos

Dosificación y Grupo etario: Transición del producto de referencia a Admelog.

La transferencia de un paciente del producto de referencia a Admelog se puede realizar de unidad a unidad con base en las dosis previas de insulina de acción rápida.

La dosis debe ser determinada por el médico, de acuerdo a los requerimientos del paciente.

Admelog puede ser administrado poco antes de los alimentos. Cuando sea necesario puede suministrarse Admelog poco después de los alimentos. Las preparaciones de Admelog deben ser administradas mediante inyección subcutánea o mediante una bomba de infusión continua subcutánea y puede, aunque no es recomendable, también administrarse por una inyección intramuscular. Si es necesario, Admelog puede ser suministrado por vía intravenosa, por ejemplo, para el control de los niveles de glucosa en sangre durante la cetoacidosis, enfermedades agudas o durante los periodos intra y pos operativos.

La administración subcutánea debe ser en la parte superior de los brazos, muslos, glúteos o abdomen. El uso de los sitios de inyección debe ser rotativo para que no se utilice el mismo sitio más que aproximadamente una vez al mes.

Cuando se administra de manera subcutánea, se debe tener cuidado cuando se inyecta Admelog para asegurar que no ingrese a un vaso sanguíneo. Después de la inyección, no se debe masajear el sitio de inyección. Los pacientes deben ser instruidos para utilizar las técnicas de inyección adecuadas.

Admelog tiene un efecto rápido y tiene una actividad de duración de 2 a 5 horas, administrada por vía subcutánea. El rápido comienzo de la actividad permite a la inyección de Admelog (o en el caso de la administración mediante infusión continua subcutánea, un bolo de Admelog) ser administrada muy cercana a la hora de la comida. El transcurso del tiempo de acción de cualquier insulina puede variar considerablemente en diferentes individuos y en diferentes tiempos en los mismos individuos. El rápido comienzo de la acción comparada a la insulina soluble humana se mantiene, independientemente del sitio de inyección. Como con todas las preparaciones de insulina, la duración de la acción de Admelog es dependiente de la dosis, sitio de inyección, suministro de sangre, temperatura y actividad física.

Admelog puede utilizarse con conjunto con insulinas de acción prolongada o agentes de sulfonilurea orales, con la recomendación de un médico.

Uso de Admelog en una bomba de infusión de insulina

Sólo pueden ser empleadas ciertas bombas marcadas para infundir la insulina lispro. Antes de la infusión de insulina lispro, las instrucciones del fabricante deben ser estudiadas para cerciorarse de la adecuabilidad de la bomba en particular. Lea y siga las instrucciones que acompañan la bomba de infusión. Utilice el depósito y catéter correcto para la bomba. El equipo de infusión (tubería y cánula) debe

cambiarse de acuerdo con las instrucciones en la información del producto proporcionadas con el equipo de infusión.

En caso de un episodio de hipoglucemia, la infusión debe detenerse hasta que el episodio se resuelva. Si se repiten o se presentan niveles graves de glucosa bajos o graves, considere la necesidad de reducir o detener su infusión de insulina. Un mal funcionamiento u obstrucción en el equipo de infusión puede resultar en un incremento rápido de los niveles de glucosa. Si se sospecha de una interrupción en el flujo de insulina, siga las instrucciones en la literatura del producto. Cuando se emplea con una bomba de infusión, Admelog no debe mezclarse con alguna otra insulina.

Administración intravenosa de insulina

La inyección intravenosa de insulina lispro debe llevarse a cabo siguiendo las prácticas clínicas normales para inyecciones intravenosas, por ejemplo, mediante un bolo intravenoso o mediante un sistema de infusión. Se requiere el monitoreo frecuente de los niveles de glucosa en sangre. Los sistemas de infusión a concentraciones de 0,1U/ml a 1,0U/ml de insulina lispro en cloruro de sodio al 0,9% o dextrosa al 5% son estables en temperatura ambiente durante 48 horas. Se recomienda que el sistema esté purgado antes del inicio de la infusión al paciente.

Condición de venta: Venta con fórmula médica.

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

- Evaluación farmacológica.
- Inserto allegado mediante Radicado No. 2017044090
- Información para prescribir allegado mediante Radicado No. 2017044090
- Instructivo de uso de la presentación de Admelog en la pluma descartable (Solostar) allegado mediante Radicado No. 2017044090

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

Composición: Cada ml contiene 100UI de Insulina Lispro

Forma farmacéutica: Solución Inyectable Estéril

Indicaciones: Tratamiento de adultos y niños con diabetes mellitus que requieren insulina para el mantenimiento de la homeóstasis normal de la glucosa. Admelog también está indicado para la estabilización inicial de diabetes mellitus

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a la insulina lispro o a alguno de sus excipientes, Hipoglucemia

Precauciones y Advertencias: La transferencia de un paciente a otro tipo o marca de insulina debe realizarse bajo supervisión médica estricta. Los cambios en la concentración, marca (fabricante), tipo (regular, NHP, lenta, etc.), especies (animal, humana, análogos de insulina humana), y/o método de fabricación (ADN recombinante frente a insulina de fuente animal) puede resultar en la necesidad de un cambio en la dosificación. Para las insulinas de rápida-acción, cualquier paciente incluso en valores basales de insulina debe optimizar la dosificación de ambas insulinas para obtener un control de glucosa durante todo el día, particularmente un control de glucosa nocturno/en ayunas.

Admelog de acción corta debe ser vertido primero en una jeringa, para prevenir la contaminación de los viales mediante la insulina de acción prolongada. La mezcla de insulinas antes de tiempo o justo antes de la inyección, debe hacerse bajo la supervisión de un médico. Sin embargo, se debe seguir una rutina consistente.

Las condiciones que podrían hacer que los síntomas tempranos de alerta de una hipoglucemia sean distintos o menos pronunciados, incluyen la larga duración de la diabetes, terapia intensificada de insulina, neuropatía diabética o medicaciones tales como los bloqueadores-beta.

Pocos pacientes que han experimentado reacciones hipoglucémicas después de la transferencia de una insulina de fuente animal a una insulina humana han reportado que los síntomas de hipoglucemia tempranos de alerta fueron menos pronunciados o diferentes de aquellos experimentados con su insulina previa. Las reacciones no corregidas de hipoglucemia e hiperglucemia pueden causar la pérdida de la consciencia, coma o la muerte.

El empleo de dosificaciones que son inadecuadas o la discontinuación del tratamiento, especialmente en diabéticos dependientes de insulina, puede conducir a hiperglucemia y cetoacidosis diabética, condiciones que son potencialmente letales.

Los requerimientos de insulina pueden reducirse en presencia de una insuficiencia renal. Los requerimientos de insulina pueden reducirse en pacientes con insuficiencia hepática debido a la capacidad reducida de gluconeogénesis y la descomposición reducida de insulina; sin embargo, en pacientes con insuficiencia hepática crónica, un incremento en la resistencia de la insulina puede derivar a requerimientos incrementados de insulina.

Los requerimientos de insulina pueden incrementarse durante enfermedades y trastornos emocionales.

El ajuste de la dosificación puede ser necesario si los pacientes se comprometen a incrementar la actividad física o cambian su dieta usual. El ejercicio inmediatamente después de los alimentos puede incrementar el riesgo de hipoglucemia. Una consecuencia de la farmacodinámica de los análogos de la insulina de acción rápida es que, si ocurre la hipoglucemia, puede ocurrir después de la inyección cuando se compara con la insulina soluble humana.

Admelog sólo debe ser utilizado en niños con preferencia a insulina soluble cuando una acción rápida de la insulina puede ser benéfica. Por ejemplo, en la sincronización de las inyecciones con relación a las comidas.

Combinación de Admelog con pioglitazona

Se han reportado casos de insuficiencia cardíaca cuando se empleó pioglitazona con insulina, especialmente en pacientes con factores de riesgo para el desarrollo de una insuficiencia cardíaca. Esto debe ser tomado en cuenta, si se considera el tratamiento con la combinación de pioglitazona y Admelog. Si se emplea la combinación, los pacientes deben ser observados para los signos y síntomas de una insuficiencia cardíaca, aumento de peso o edema. La pioglitazona debe ser discontinuada, si existe algún deterioro en los síntomas cardíacos.

- Admelog en cartucho

Los cartuchos Admelog se deben utilizar sólo con las siguientes lapiceras:

- o JuniorStar que libera Admelog en incrementos de dosis de 0.5 unidades
- o AllStar que libera Admelog en incrementos de dosis de 1 unidad.

Estos cartuchos no se deben emplear con alguna otra lapicera reutilizable ya que la exactitud de la dosis se ha establecido con las lapiceras mencionadas

Reacciones adversas: Se realizaron dos estudios clínicos fase 3 de seguridad y eficacia comparando Insulina Lispro Sanofi SAR342434 y el producto de

referencia (HUMALOG, otro producto de insulina lispro de acción rápida de 100 unidades/ml) (véase la sección de Eficacia Clínica/ Estudios Clínicos). El perfil de seguridad de Insulina Lispro Sanofi SAR342434 fue consistente al del producto de referencia en pacientes con diabetes mellitus Tipo 1 o diabetes mellitus Tipo 2.

Las relaciones de frecuencia son las siguientes: 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: $< 1/10,000$

La hipoglucemia es el efecto indeseable más frecuente de la terapia con insulina que un paciente con diabetes puede sufrir. La hipoglucemia severa puede conducir a la pérdida de la conciencia, y en casos extremos, a la muerte. No se presenta ninguna frecuencia específica de hipoglucemia, ya que la hipoglucemia es el resultado de ambos, la dosis de insulina y otros factores, por ejemplo, el nivel de dieta de un paciente y el ejercicio.

La alergia local en pacientes es común ($1/100$ a $< 1/10$). Puede ocurrir enrojecimiento, hinchazón y prurito en el lugar de la inyección de insulina. Esta condición a menudo resuelve en pocos días o en pocas semanas. En algunas instancias, esta condición puede relacionarse con otros factores además de la insulina, tales como irritantes en los agentes de limpieza de la piel o una técnica pobre de inyección. Las alergias sistémicas, que son poco comunes ($1/10,000$ a $< 1/1,000$) pero potencialmente más serias, es una alergia generalizada a insulina. Puede ocasionar erupciones cutáneas sobre todo el cuerpo, dificultad para respirar, respiración sibilante, reducción de la presión arterial, pulso rápido, o sudoración. Los casos severos de alergia generalizada pueden ser una amenaza para la vida.

La lipodistrofia en el sitio de inyección es poco común ($1/1,000$ a $< 1/100$).

Los casos de edema se han reportado con terapias de insulina, particularmente si los controles metabólicos deficientes son mejorados mediante la intensificación de la terapia de insulina.

Reporte de sospecha de reacciones adversas

El reporte de sospecha de reacciones adversas es importante. Permite continuar con el monitoreo del balance de beneficio/riesgo de los productos farmacológicos. A los profesionales del cuidado de la salud se les pide que reporten alguna reacción adversa sospechada a través del Sistema Nacional de Presentación de Reportes.

Interacciones: Interacciones con otros productos farmacéuticos y con otras formas de interacción

Los requerimientos de insulina deben incrementarse mediante productos farmacéuticos con actividad hiperglicémica, tales como anticonceptivos orales, corticosteroides o terapia de remplazo de tiroides, danazol, estimulantes beta (así como ritodrina, salbutamol, terbutalina).

Los requerimientos de insulina podrían reducirse en presencia de productos farmacéuticos con actividad hipoglucémica, tales como hipoglucémicos orales, salicilatos (por ejemplo ácido acetilsalicílico), antibióticos sulfa, ciertos antidepresivos (inhibidores de la monoaminooxidasa, inhibidores selectivos de recaptación de serotonina), ciertas angiotensinas que convierten los inhibidores de enzima (captopril, enalapril), bloqueadores de los receptores de angiotensina II, bloqueadores beta, octréotido o alcohol.

Se deben consultar a los médicos cuando se emplean otros medicamentos además de Admelog

Vía de administración: Subcutánea o mediante una bomba de infusión continua subcutánea.

Si es necesario, Admelog puede ser suministrado por vía intravenosa, por ejemplo, para el control de los niveles de glucosa en sangre durante la cetoacidosis, enfermedades agudas o durante los periodos intra y pos operativos

Dosificación y Grupo etario: Transición del producto de referencia a Admelog.

La transferencia de un paciente del producto de referencia a Admelog se puede realizar de unidad a unidad con base en las dosis previas de insulina de acción rápida.

La dosis debe ser determinada por el médico, de acuerdo a los requerimientos del paciente.

Admelog puede ser administrado poco antes de los alimentos. Cuando sea necesario puede suministrarse Admelog poco después de los alimentos. Las preparaciones de Admelog deben ser administradas mediante inyección subcutánea o mediante una bomba de infusión continua subcutánea y puede, aunque no es recomendable, también administrarse por una inyección intramuscular. Si es necesario, Admelog puede ser suministrado por vía intravenosa, por ejemplo, para el control de los niveles de glucosa en

sangre durante la cetoacidosis, enfermedades agudas o durante los periodos intra y pos operativos.

La administración subcutánea debe ser en la parte superior de los brazos, muslos, glúteos o abdomen. El uso de los sitios de inyección debe ser rotativo para que no se utilice el mismo sitio más que aproximadamente una vez al mes.

Cuando se administra de manera subcutánea, se debe tener cuidado cuando se inyecta Admelog para asegurar que no ingrese a un vaso sanguíneo. Después de la inyección, no se debe masajear el sitio de inyección. Los pacientes deben ser instruidos para utilizar las técnicas de inyección adecuadas.

Admelog tiene un efecto rápido y tiene una actividad de duración de 2 a 5 horas, administrada por vía subcutánea. El rápido comienzo de la actividad permite a la inyección de Admelog (o en el caso de la administración mediante infusión continua subcutánea, un bolo de Admelog) ser administrada muy cercana a la hora de la comida. El transcurso del tiempo de acción de cualquier insulina puede variar considerablemente en diferentes individuos y en diferentes tiempos en los mismos individuos. El rápido comienzo de la acción comparada a la insulina soluble humana se mantiene, independientemente del sitio de inyección. Como con todas las preparaciones de insulina, la duración de la acción de Admelog es dependiente de la dosis, sitio de inyección, suministro de sangre, temperatura y actividad física.

Admelog puede utilizarse con conjunto con insulinas de acción prolongada o agentes de sulfonilurea orales, con la recomendación de un médico.

Uso de Admelog en una bomba de infusión de insulina

Sólo pueden ser empleadas ciertas bombas marcadas para infundir la insulina lispro. Antes de la infusión de insulina lispro, las instrucciones del fabricante deben ser estudiadas para cerciorarse de la adecuabilidad de la bomba en particular. Lea y siga las instrucciones que acompañan la bomba de infusión. Utilice el depósito y catéter correcto para la bomba. El equipo de infusión (tubería y cánula) debe cambiarse de acuerdo con las instrucciones en la información del producto proporcionadas con el equipo de infusión.

En caso de un episodio de hipoglucemia, la infusión debe detenerse hasta que el episodio se resuelva. Si se repiten o se presentan niveles graves de glucosa bajos o graves, considere la necesidad de reducir o detener su infusión de insulina. Un malfuncionamiento u obstrucción en el equipo de infusión puede resultar en un incremento rápido de los niveles de glucosa.

Si se sospecha de una interrupción en el flujo de insulina, siga las instrucciones en la literatura del producto. Cuando se emplea con una bomba de infusión, Admelog no debe mezclarse con alguna otra insulina.

Administración intravenosa de insulina

La inyección intravenosa de insulina lispro debe llevarse a cabo siguiendo las prácticas clínicas normales para inyecciones intravenosas, por ejemplo, mediante un bolo intravenoso o mediante un sistema de infusión. Se requiere el monitoreo frecuente de los niveles de glucosa en sangre. Los sistemas de infusión a concentraciones de 0,1U/ml a 1,0U/ml de insulina lispro en cloruro de sodio al 0,9% o dextrosa al 5% son estables en temperatura ambiente durante 48 horas. Se recomienda que el sistema esté purgado antes del inicio de la infusión al paciente.

Condición de venta: Venta con fórmula médica.

Norma Farmacológica: 8.2.3.0.N10

Adicionalmente, la Sala recomienda aprobar el inserto, Información para prescribir allegado mediante Radicado No. 2017044090 e Instructivo de uso de la presentación de Admelog en la pluma descartable (Solostar) allegado mediante Radicados No. 2017044090.

Así mismo la información del plan de gestión del riesgo es adecuado para el tipo de producto presentado.

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

3.2.2.16. ACELLBIA®

Expediente : 20111101
Radicado : 2016082412 / 2016189102 / 2017006455
Fecha : 20/01/2017
Interesado : Biotoscana Farma S.A.
Fabricante : CJSC Biocad

Composición: Rituximab 10mg

Forma farmacéutica: Solución concentrada para infusión

Indicaciones:

Linfoma No Hodgkin

- Células B Recurrentes o quimio resistentes, CD-20 positivas de bajo grado o linfoma foliicular No Hodgkin.
- Linfoma foliicular de estados III-IV en combinación con quimioterapia en pacientes no tratados previamente.
- Como terapia de mantenimiento para linfoma foliicular en pacientes que responden a la inducción de la terapia.
- Linfoma no Hodgkin con células B grandes CD 20-positivas en combinación con quimioterapia CHOP.

Leucemia linfocítica crónica

- Leucemia linfocítica crónica en combinación con quimioterapia en pacientes no tratados previamente con terapia estándar.
- Leucemia linfocítica crónica recurrente o quimioresistente en combinación con quimioterapia.

Artritis Reumatoide

- Acellbia en combinación con Metotrexato es indicada para el tratamiento de pacientes adultos con Artritis reumatoide active critica quienes han presentado una respuesta inadecuada o intolerancia a otros medicamentos antirreumáticos que modifican la enfermedad (DMARD) incluyendo una o más terapias para la inhibición del factor de necrosis tumoral (TNF).

Granulomatosis con poliangitis y poliangitis microscópica

- Acellbia, en combinación con glucocorticoides, está indicado en pacientes adultos con granulomatosis active severa con poliangitis (de Wegener) (GPA) y Poliangitis microscopica (MPA).

Contraindicaciones:

Contraindicaciones para utilización en linfoma no Hodgkin y leucemia linfocítica crónica:

Precauciones y advertencias:

Leucoencefalopatía multifocal progresiva:

Todos los pacientes tratados con Acellbia para artritis reumatoide, granulomatosis con poliangitis y poliangitis microscópica deben recibir la tarjeta de alerta del paciente con cada infusión. La tarjeta de alerta contiene información de seguridad importante para los pacientes sobre el posible aumento del riesgo de infecciones, incluida Leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP).

Se han reportado casos muy raros de LMP después de la utilización de Rituximab. Deberán controlarse los pacientes a intervalos regulares para determinar la presencia de síntomas o signos nuevos neurológicos o su empeoramiento que puedan sugerir la aparición de LMP. Si se sospecha LMP, deberán suspenderse las dosis adicionales hasta que la LMP se haya descartado. El médico debe evaluar al paciente para determinar si los síntomas indican disfunción neurológica, y si es así, si estos síntomas posiblemente sugieren LMP. Deberá considerarse clínicamente apropiado la consulta por neurología.

Si existen dudas, deberán considerarse evaluaciones adicionales, incluidas IRM preferiblemente con contraste, pruebas de líquidos cefalorraquídeo (LC) para ADN Viral de JC y repetir las evaluaciones neurológicas.

El médico debe alertar especialmente sobre los síntomas que sugieran LMP que puedan ser notados por el paciente (por ejemplo, síntomas cognitivos, neurológicos o psiquiátricos). Deberá también recomendarse a los pacientes informar a su cónyuge o cuidadores sobre su tratamiento, ya que ellos podrían observar síntomas que los pacientes no.

Si un paciente desarrolla LMP, la administración de Acellbia deberá interrumpirse de forma permanente. Después de la reconstitución del sistema inmune en los pacientes inmunocomprometidos con LMP, se ha observado estabilización o mejora del desenlace. Se desconoce si la detección temprana de LMP y la suspensión de la terapia con Acellbia pueden conllevar a estabilización similar o mejora del desenlace.

Linfoma No Hodgkin y leucemia linfocítica crónica:

Reacciones relacionadas con la Infusión:

Acellbia se asoció con reacciones relacionadas con infusión, que pueden estar relacionadas con la liberación de citoquinas y/o otros mediadores químicos. El síndrome de liberación de citoquinas podría ser clínicamente indistinguible a partir de las reacciones de hipersensibilidad aguda.

Este conjunto de reacciones que incluyen el síndrome de liberación de citoquinas, síndrome de lisis tumoral y reacciones anafilácticas e hipersensibilidad se

describen a continuación. No están específicamente relacionadas con la vía de administración de Acellbia y pueden observarse con ambas formulaciones.

Las reacciones relacionadas con la infusión severa con desenlace fatal se han reportado durante la utilización poscomercialización de la formulación intravenosa de Rituximab, con aparición entre los 30 minutos y las 2 horas después de iniciar la primera infusión IV de Rituximab. Se caracterizaron por eventos pulmonares y en algunos casos incluyeron lisis tumoral rápida y características de síndrome de lisis tumoral además de fiebre, resfriados, temblores, hipotensión, urticaria, angioedema y otros síntomas.

El síndrome de liberación de citoquinas severo se caracteriza por disneas severa, a menudo acompañada de broncoespasmos e hipoxia, además de fiebre, escalofríos, temblores, urticaria y angioedema. Este síndrome puede estar asociado con algunas características de síndrome de lisis tumoral tales como hiperuricemia, hipercalemia, hipocalcemia, hiperfosfatemia, insuficiencia renal aguda, lactato de hidrogenasa (LDH) elevado y puede estar asociada con insuficiencia respiratoria aguda y muerte. La insuficiencia respiratoria aguda puede estar acompañada de eventos tales como infiltración intersticial o edema pulmonar, visibles en la radiografía de tórax. El síndrome frecuentemente se manifiesta dentro de la una o dos horas de iniciar la primera infusión. Los pacientes con antecedentes de insuficiencia pulmonar o con infiltración tumoral pulmonar pueden estar en mayor riesgo de mal desenlace y deben tratarse con mayor precaución. Los pacientes que desarrollan síndrome de liberación de citoquinas severo deben interrumpir inmediatamente la infusión y deben recibir tratamiento sintomático agresivo. Debido a que después de la mejoría inicial de los síntomas clínicos puede presentarse deterioro, estos pacientes deben controlarse estrictamente hasta que el síndrome de lisis tumoral y la infiltración pulmonar se hayan resuelto o descartado.

El tratamiento adicional de pacientes después de resolución completa de los signos y síntomas raramente conlleva a síndrome de liberación de citoquinas severo repetido.

Los pacientes con alta carga tumoral o con un número alto ($\geq 25 \times 10^9/L$) de células malignas circulantes como los pacientes con LLC, que pueden estar en mayor riesgo de síndrome de liberación de citoquinas severo especialmente, deben tratarse únicamente con extrema precaución. Estos pacientes deben controlarse muy estrictamente durante la primera infusión. Deberá considerarse la utilización de una velocidad de infusión menor durante la primera infusión en estos pacientes o una división de la administración durante 2 días para el primer ciclo y los ciclos posteriores si el recuento de linfocitos aún continúa siendo $>25 \times 10^9/L$.

Reacciones adversas relacionadas con la infusión de todo tipo se han observado en 77% de los pacientes tratados con Rituximab (incluido el síndrome de liberación de citoquinas acompañado por hipotensión y broncoespasmos en 10% de los pacientes). Estos síntomas son usualmente reversibles con interrupción de

la infusión de Rituximab y administración de un antipirético, un antihistamínico y ocasionalmente, oxígeno, solución salina intravenosa o broncodilatadores, y glucocorticoides si se requiere. Ver síndrome de liberación de citoquinas para reacciones severa.

Se ha reportado reacciones anafilácticas y otras de hipersensibilidad después de la administración intravenosa de proteínas a los pacientes. En contraste con el síndrome de liberación de citoquinas, se presentan reacciones de hipersensibilidad reales típicamente dentro de algunos minutos después de iniciada la infusión. Los medicamentos para el tratamiento de las reacciones de hipersensibilidad, por ejemplo, epinefrina (adrenalina), antihistamínicos y glucocorticoides, deben estar disponible para la utilización inmediata en caso de reacción alérgica durante la administración de Acellbia. Las manifestaciones clínicas de anafilaxia pueden parecer similares a manifestaciones clínicas del síndrome de liberación de citoquinas (descrito anteriormente). Reacciones atribuidas a hipersensibilidad se han reportado con menos frecuencia que las atribuidas a liberación de citoquinas.

Reacciones adicionales reportadas en algunos casos fueron infarto al miocardio, fibrilación auricular, edema pulmonar y trombocitopenia reversible aguda

Como puede presentarse hipotensión durante la administración de Acellbia, deberá considerarse la suspensión de los medicamentos antihipertensivos 12 horas antes de la infusión de Acellbia.

Trastornos cardíacos:

Se han presentado angina de pecho, arritmia cardíaca como por ejemplo aleteo y fibrilación auricular, insuficiencia cardíaca y/o infarto de miocardio en pacientes tratados con Rituximab. Por tanto, los pacientes con antecedentes de enfermedad cardíaca y/o quimioterapia cardiotoxica deben controlarse estrictamente.

Toxicidades hematológicas:

Aunque Acellbia no es mielosupresor como monoterapia, deberá tenerse precaución cuando se considere el tratamiento en pacientes con neutrófilos $< 1,5 \times 10^9/L$ y/o recuentos de plaquetas $< 75 \times 10^9/L$ ya que la experiencia clínica en esta población es limitada. Rituximab se ha utilizado en 21 pacientes que fueron sometidos a trasplante de médula ósea autólogo y otros grupos de riesgos con función de la médula ósea presumiblemente reducida sin inducir mielotoxicidad.

Durante la terapia con Acellbia deberán realizarse exámenes de hemograma regulares, que incluyan el recuento de neutrófilos y plaquetas.

Infecciones:

Pueden presentarse infecciones serias, incluidas muertes, durante la terapia con Acellbia.

Acellbia no debe administrarse a pacientes con infección activa severa (por ejemplo tuberculosis, sepsis, infecciones oportunistas).

Los médicos deben tener precaución cuando consideren la utilización Acellbia en pacientes con antecedentes de infecciones recurrentes o crónicas o con condiciones subyacentes, que puedan a demás predisponer los pacientes a infección seria.

Se han reportado casos de reactivación de la Hepatitis B en pacientes que reciben Rituximab incluida hepatitis fulminante con desenlace fatal. La mayoría de estos pacientes se expusieron también a quimioterapias citotóxicas. Información limitada de un estudio en pacientes con LLC en recaída es la refractaria sugiere que el tratamiento con Rituximab puede también empeorar el desenlace de las infecciones de Hepatitis B primarias. Deberá realizarse exámenes de detección del virus de la Hepatitis B (VHB) en todos los pacientes antes de iniciar el tratamiento con Acellbia. Como mínimo, debe incluir el estado para HbsAg y el estado para HBcAb. Estos pueden complementarse con otros marcadores apropiados según las directrices locales. El paciente con Hepatitis B activa no deben tratarse con Acellbia. Los pacientes con serología positiva para Hepatitis B (ya sea para HBsAg o HBcAb) deben consultar expertos en hepatopatías antes de iniciar el tratamiento y controlarse y manejarse de acuerdo con los estándares médicos locales para evitar la reactivación de la hepatitis B. Sean reportado casos muy raros de Leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP) durante la utilización poscomercialización de Rituximab en LNH y LLC. La mayoría de los pacientes habían recibido Rituximab en combinación con quimioterapia o como parte de un trasplante de células madre hematopoyético.

Inmunizaciones:

La seguridad de la inmunización con vacunas virales vivas, después de la terapia con Acellbia no se ha estudiado para pacientes con LNH y LLC y no se recomienda la vacunación con vacunas de virus vivos. Los pacientes tratados con Acellbia pueden recibir vacunas no vivas. Sin embargo, puede reducirse las tasas de respuestas a las vacunas no vivas. En un estudio no aleatorizado, pacientes con LNH de bajo grado en recaída que recibieron monoterapia con Rituximab cuando se comparaban con los controles sanos no tratados presentaron una tasa de respuesta menor a la vacunación con el antígeno de memoria del tétano (16% vs. 81%) y el neoantígeno de la Hemocianina de Lapa de California (HLC) (4% vs.

76% cuando se evaluó para aumento >2 veces en la titulación de anticuerpos). Para pacientes con LLC, se asumen resultados similares considerando las similitudes entre ambas enfermedades, pero esto no se ha investigado en ensayos clínicos.

Las titulaciones medias de anticuerpos preterapéuticos con respecto a un panel de antígenos (*Streptococcus pneumoniae*, influenza A, paperas, rubiola, varicela) se mantuvieron durante al menos 6 meses después del tratamiento con Rituximab.

Reacciones cutáneas:

Se han reportado para Rituximab reacciones cutáneas severas tales como Necrosis epidérmica tóxica (síndrome de Lyell) y síndrome Stevens-Johnson, algunas con desenlace fatal. En caso de que se presente este evento, con sospecha de relación con Acellbia, el tratamiento deberá interrumpirse de forma permanente.

Artritis reumatoide, granulomatosis con poliangitis y poliangitis microscópica:

Población no tratada previamente con Metotrexato (MTX) con artritis reumatoide
La utilización de Rituximab no se recomienda en pacientes no tratados previamente con MTX ya que no se ha establecido una relación riesgo-beneficio favorable.

Reacciones relacionadas con la infusión:

Acellbia se asocia con reacciones relacionadas con la infusión (RRI), que pueden deberse a la liberación de citoquinas y/o otros mediadores químicos. La premedicación con un analgésico/antipirético y un antihistamínico debe siempre administrarse antes de cada infusión de Acellbia. En la premedicación para artritis reumatoide, debe también administrarse premedicación con glucocorticoides antes de cada infusión de Acellbia con el fin de reducir la frecuencia y severidad de las RRI.

Las RRI severas con desenlace fatal se han reportado en pacientes con artritis reumatoide en el entorno poscomercialización. En artritis reumatoide la mayoría de los eventos reportados relacionados con la infusión en los ensayos clínicos fueron de severidad leve a moderada. Los síntomas más frecuentes fueron reacciones alérgicas como cefalea, prurito, irritación de garganta, rubefacción, erupción urticaria, hipertensión y pirexia. En general, la proporción de pacientes que experimentaron alguna reacción de infusión fue mayor después de la primera infusión que de la segunda infusión de algún ciclo de tratamiento. La incidencia de las RRI disminuyó con los ciclos posteriores. Las reacciones reportadas fueron:

usualmente reversibles con una reducción de la velocidad, o interrupción de la infusión de Rituximab y la administración de un antipirético, un antihistamínico y, en ocasiones, oxígeno, suero fisiológico, intravenoso o broncodilatadores y glucocorticoides, si se requería. Deberá controlarse estrictamente los pacientes con condiciones cardíacas preexistentes y los que experimentaron reacciones adversas cardiopulmonares previas. Dependiendo de la severidad de las RRI y las intervenciones requeridas, deberá interrumpirse de forma temporal o permanente Rituximab. En la mayoría de los casos, la infusión puede reiniciarse a una velocidad reducida en un 50% (por ejemplo, de 100 mg/h a 50 mg/h) cuando los síntomas se hayan resuelto completamente.

Deben estar disponibles para utilización inmediata medicamentos para el tratamiento de las reacciones de hipersensibilidad, por ejemplo, epinefrina (adrenalina), antihistamínicos y glucocorticoides, en caso de presentarse una reacción alérgica durante la administración de Acellbia.

No existen datos disponibles sobre la seguridad de Rituximab en pacientes con insuficiencia cardíaca moderada (Clase III de NYHA) o enfermedad cardiovascular severa no controlada. En los pacientes tratados con Rituximab, la ocurrencia de condiciones cardíacas isquémicas preexistentes que se vuelven sintomáticas, como por ejemplo Angina de pecho, se ha observado, así como fibrilación y aleteo auricular. Por tanto, en pacientes con antecedentes cardíacos conocidos, y que hayan experimentado reacciones adversas cardiopulmonares previas, el riesgo de complicación cardiovasculares debido a las reacciones de infusión deberá considerarse antes del tratamiento con Acellbia y los pacientes deberán monitorearse estrictamente durante la administración. Como puede presentarse hipotensión durante la infusión con Acellbia, deberá considerarse la suspensión de los medicamentos antihipertensivos 12 horas antes de la infusión de Acellbia. Las RRI en pacientes con granulomatosis con poliangitis y poliangitis microscópica fueron similares a las observadas en los pacientes con artritis reumatoide en los ensayos clínicos.

Trastornos cardíacos:

Se ha presentado Angina de pecho, arritmias cardíacas como aleteo y fibrilación auricular, insuficiencia cardíaca y/o infarto de miocardio en pacientes tratados con Rituximab. Por tanto, los pacientes con antecedentes de enfermedad cardíaca deben controlarse estrictamente.

Infecciones:

Con base en el mecanismo de acción de Acellbia y el conocimiento de que los linfocitos B desempeñan un papel importante en el mantenimiento de la respuesta

inmune normal, los pacientes tienen mayor riesgo de infección después de la terapia con Acellbia. Durante el tratamiento con Rituximab pueden presentarse infecciones serias, incluidas muertes. Acellbia no debe administrarse a pacientes con infección activa severa o pacientes severamente inmunocomprometidos (por ejemplo, cuando los niveles de CD4 o CD8 son muy bajos). Los médicos deben tener precaución cuando consideren la utilización de Acellbia en pacientes con antecedentes de infecciones recurrentes o crónicas o con condiciones subyacentes, que pueden además predisponer a los pacientes a infección seria, por ejemplo, hipogammaglobulinemia. Se recomienda determinar los niveles de inmunoglobulina antes de iniciar el tratamiento con Acellbia.

Los pacientes que reporten signos y síntomas de infección después del tratamiento con Acellbia deben evaluarse inmediatamente y tratarse de manera apropiada. Antes de administrar el ciclo siguiente del tratamiento con Acellbia, deberán reevaluarse los pacientes con relación al posible riesgo de infecciones.

Se han reportado casos muy raros de Leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP) después de la utilización de Rituximab para el tratamiento de la artritis reumatoide incluidos Lupus Sistémico Eritematoso (LSE) y vasculitis.

Infecciones de Hepatitis B:

Se han reportado casos de reactivación de la hepatitis B incluidos casos de desenlace fatal en pacientes con artritis reumatoide, granulomatosis con poliangitis y poliangitis microscópica que estaban recibiendo Rituximab.

Deberá realizarse la detección del virus de la hepatitis B (VHB) en todos los pacientes antes de iniciar el tratamiento con Acellbia. Como mínimo, deberá incluirse el estado HBsAg y el estado HBcAb. Estos pueden complementarse con otros marcadores apropiados según las directrices locales. Los pacientes con hepatitis B activa no deben tratarse con Acellbia. Los pacientes con serología positiva para hepatitis B (ya sea HBsAg o HBcAb) deben consultar expertos en hepatopatías antes de iniciar el tratamiento y deberán monitorearse y manejarse de acuerdo con las normas médicas locales para evitar la reactivación de la hepatitis B.

Neutropenia tardía:

Antes de cada ciclo de Acellbia deberá medirse los neutrófilos sanguíneos y de forma regular hasta los 6 meses después de la interrupción del tratamiento, y una vez se observen signos o síntomas de infección

Reacciones cutáneas:

Se han reportado reacciones cutáneas severas como por ejemplo Necrosis Epidérmica Tóxica (síndrome de Lyell) y síndrome Stevens-Johnson, algunos con desenlaces fatales durante el tratamiento con Rituximab. En caso de presentarse este evento con sospecha de relación con Acellbia, deberá interrumpirse el tratamiento de forma permanente.

Inmunización:

Los médicos deben revisar el estado de vacunación del paciente y seguir las directrices de inmunización actuales antes de la terapia con Acellbia. La vacunación debe realizarse al menos 4 semanas antes de la primera administración de Acellbia.

La seguridad de la inmunización con vacunas virales vivas después de la terapia con Acellbia no se ha estudiado. Por tanto, la vacunación con vacunas de virus vivos no se recomienda mientras se está bajo tratamiento con Acellbia o mientras los linfocitos B periféricos se encuentran disminuidos.

Los pacientes tratados con Acellbia pueden recibir vacunas no vivas. Sin embargo, pueden reducirse las tasas de respuesta a las vacunas no vivas. En un ensayo aleatorizado, los pacientes con artritis reumatoide tratados con Rituximab y metotrexato presentaron tasas de respuesta comparables para el antígeno de memoria del tétano (39% vs. 42%), reducción de las tasas para la vacuna polisacárida neumocócica (43% vs. 82% para al menos 2 serotipos de anticuerpos neumocócicos) y para el neoantígeno KLH (47% vs. 93%), cuando se administró 6 meses después de Rituximab en comparación con pacientes que únicamente recibieron metotrexato. Si son necesarias vacunas no vivas mientras está recibiendo la terapia de Acellbia, estas deberán administrarse al menos 4 semanas antes de iniciar el siguiente ciclo Acellbia.

En la experiencia general de tratamiento repetido de Rituximab durante un año para la artritis reumatoide, la proporción de pacientes con titulaciones de anticuerpos positivas contra *S. pneumoniae*, influenza, paperas, rubeola, varicela y toxoide del tétano generalmente fueron similares a la proporción en la línea base.

Utilización concomitante/secuencial de otros ARME en la artritis reumatoide:

El uso concomitante de Acellbia y terapias antirreumáticas diferentes a las establecidas bajo indicación y posología para artritis reumatoide no se recomienda.

Existen datos limitados de los ensayos clínicos para evaluar completamente la seguridad de la utilización concomitante/secuencial de otros ARME (incluido los inhibidores del TNF y otros biológicos) después de la administración de Rituximab. Los datos

disponibles indican que la tasa de infección clínicamente relevante no cambia cuando dichas terapias se utilizan en pacientes tratados previamente con Rituximab, sin embargo, los pacientes deben observarse estrictamente con relación a signos de infección si se utilizan biológicos y/o ARME después de la terapia con Acellbia.

Cáncer:

Los medicamentos inmunológicos pueden aumentar el riesgo de cáncer. Con base en la experiencia limitada con Rituximab en paciente con artritis reumatoide los datos presentes no parecen sugerir aumento del riesgo de cáncer. Sin embargo, en este momento el posible riesgo de desarrollo de tumores sólidos no puede descartarse.

Reacciones adversas:

Experiencia con linfoma no Hodgkin y leucemia linfocítica crónica.

Resumen del perfil de seguridad:

El perfil de seguridad global de Rituximab en linfoma no Hodgkin y leucemia linfocítica crónica se basa en datos de pacientes de ensayos clínicos y de la vigilancia poscomercialización. Estos pacientes fueron tratados con monoterapia de Rituximab (como tratamiento de inducción, o tratamiento de mantenimiento después del tratamiento de inducción) o en combinación con quimioterapia.

Las reacciones adversas al medicamento (RAM) observadas frecuentemente en pacientes que estaban recibiendo Rituximab fueron RRI, que ocurrió en la mayoría de los pacientes durante la primera infusión. La incidencia de los síntomas relacionados con la infusión disminuye sustancialmente con las infusiones posteriores y es menor del 1% después de 8 dosis de Rituximab.

Eventos infecciosos (predominantemente bacterianos y virales) se presentaron en aproximadamente 30-55% de los pacientes durante los ensayos clínicos en pacientes con LNH y en 30-50% de los pacientes durante los ensayos clínicos en pacientes con LLC.

Las reacciones adversas serias más frecuentemente reportadas u observadas fueron:

- RRI (incluido el síndrome de liberación de citoquinas, síndrome de lisis tumoral).
- Infecciones.
- Eventos cardiovasculares.

Otras RAM serias reportadas incluyen reactivación de la hepatitis B y LMP.

Lista tabulada de reacciones adversas:

Las frecuencias de las RA reportadas con Rituximab solo o en combinación con la quimioterapia se resumen en la Tabla 1. Dentro de cada grupo de frecuencia los efectos indeseables se presentan en orden decreciente de seriedad. Las frecuencias se definen como muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$), muy raras ($< 1/10.000$) y desconocidas (no se puede estimar la frecuencia a partir de los datos disponibles).

Las RAM identificadas únicamente durante la vigilancia pos comercialización y para las cuales una frecuencia no puede estimarse, se listan bajo “desconocidas”.

Tabla 1 RAM reportadas en ensayos clínicos o durante la vigilancia pos comercialización en pacientes, con LNH y LLC tratados con monoterapia/terapia de mantenimiento con Rituximab o en combinación con quimioterapia.

Clase de órgano	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Muy raras	Desconocida
Infecciones e infestaciones	Infecciones bacterianas, infecciones virales, +bronquitis	Sepsis, +neumonía, +infección febril, +herpes zoster, +infecciones de las vías respiratorias, infecciones fúngicas, infecciones de etiología desconocida, +bronquitis aguda, +sinusitis, hepatitis B		Infecciones virales serias infección por <i>Pneumocystis jirovecii</i>	LMP	

Clase de órgano	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Muy raras	Desconocida
Trastornos del sistema sanguíneo y linfático	Neutropenia, leucopenia, +neutropenia febril, +trombocitopenia	Anemia, +pancitopenia, +granulocitopenia	Trastornos de la coagulación, anemia aplásica, anemia hemolítica, linfadenopatía		Aumento transitorio en los niveles IgM séricos ³	Neutropenia tardía ³
Trastornos del sistema inmune	Reacciones relacionadas con la infusión, angioedema	Hipersensibilidad		Anafilaxis	Síndrome de lisis tumoral, síndrome de liberación de citoquinas ⁴ , enfermedad del suero	Trombocitopenia reversible aguda relacionada con la infusión ⁴
Trastornos del metabolismo y la nutrición		Hiperglicemia, disminución del peso, edema periférico, edema, facial, aumento de LDH, hipocalcemia				
Trastornos psiquiátricos			Depresión, nerviosismo			
Trastornos del sistema nervioso		Parestesia, hipoestesia, agitación, insomnio, vasodilatación, mareo, ansiedad	Disgeusia		Neuropatía periférica, parálisis del nervio facial ⁵	Neuropatía craneal, pérdida de otros sentidos ⁵
Trastornos oculares		Trastornos de lacrimación, conjuntivitis			Perdida severa de la visión ⁵	
Trastornos del oído y el laberinto		Acúfenos, dolor de oído				Perdida del oído ⁵

Clase de órgano	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Muy raras	Desconocida
Trastornos cardíacos		+Infarto de miocardio, arritmia, +fibrilación auricular, taquicardia, +trastornos cardíacos	+Insuficiencia ventricular izquierda, +taquicardia supraventricular, +taquicardia ventricular, +angina, +isquemia miocárdica, bradicardia	Trastornos cardíacos severos	Insuficiencia cardíaca	
Trastornos vasculares		Hipertensión, hipotensión ortostática, hipotensión			Vasculitis (predominantemente cutánea), vasculitis leucocitoclástica	
Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino		Broncoespasmo, enfermedad respiratoria, dolor de pecho, disnea, aumento de la tos, rinitis	Asma, bronquiolitis obliterante, trastorno del pulmón, hipoxia	Enfermedad pulmonar intersticial	Insuficiencia respiratoria	Infiltración pulmonar
Trastornos gastrointestinales	Náusea	Vómito, diarrea, dolor abdominal, disfagia, estomatitis, estreñimiento, dispepsia, anorexia, irritación de la garganta	Agrandamiento del abdomen		Perforación gastrointestinal	
Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo	Prurito, sarpullido, +alopecia	Urticaria, sudoración, sudoración nocturna, +trastornos cutáneos			Reacciones cutáneas ampollosas severas, síndrome de Stevens-Johnson, necrosis epidérmica tóxica (síndrome de Lyell)	

Clase de órgano	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Muy raras	Desconocida
Trastornos musculoesqueléticos, del tejido conectivo y óseos		Hipertonía, mialgia, artralgia, dolor de espalda, dolor de cuello, dolor				
Trastornos renales y urinarios					Insuficiencia renal	
Trastornos generales y condiciones en el sitio de administración	fiebre, resfriado, astenia, cefalea	Dolor del tumor, rubefacción, malestar general, síndrome de frío, +fatiga, +temblores, +falla multiorgánica	Dolor en el área de infusión			
Investigaciones	Disminución de los niveles IgG					

Los siguientes términos se han reportado como eventos adversos durante los ensayos clínicos, sin embargo, fueron reportados con una incidencia similar o menor en los grupos de Rituximab en comparación con los grupos de control: hematotoxicidad, infección neutropénica, infección de las vías urinarias, alteración sensorial, pirexia.

Se reportaron signos y síntomas que sugieran reacción relacionada con infusión en más del 50% de los pacientes de los ensayos clínicos, y fueron observados principalmente durante la primera infusión, usualmente durante la primera o dos horas. Estos síntomas principalmente incluyeron fiebre, resfriado y escalofríos. Otros síntomas incluyeron rubefacción, angioedema, broncoespasmos, vomito, náuseas, urticaria/erupción, fatiga, cefalea, irritación de garganta, rinitis, prurito, dolor, taquicardia, hipertensión, hipotensión, disnea, dispepsia, astenia y características de síndrome de lisis tumoral. Se presentaron varias reacciones relacionadas con la infusión (como por ejemplo broncoespasmo, hipotensión) hasta en el 12% de los casos. En algunos casos se reportaron reacciones adicionales como infarto de miocardio, fibrilación auricular, edema pulmonar y trombocitopenia reversible aguda.

Se reportaron exacerbaciones de condiciones cardíacas preexistentes tales como anginas de pecho o insuficiencia cardíaca congestiva o trastornos cardíacos severos (insuficiencia cardíaca, infarto de miocardio y fibrilación auricular), edema pulmonar, falla multiorgánica, síndrome de lisis tumoral, síndrome de liberación de citoquinas, insuficiencia renal e insuficiencia respiratoria a frecuencias menores o desconocidas. La incidencia de los síntomas relacionados con infusión disminuyó sustancialmente con las infusiones posteriores y es <1% de los pacientes en el ciclo octavo del tratamiento (que contiene) Rituximab.

Experiencia en artritis reumatoide:

Resumen del perfil de seguridad:

El perfil de seguridad de Rituximab en la artritis reumatoide se basa en datos de pacientes de ensayos clínicos y de la vigilancia poscomercialización.

El perfil de seguridad de Rituximab en pacientes con artritis reumatoide (AR) moderada a severa se resume en las siguientes secciones. Los ensayos clínicos de más de 3100 pacientes recibieron al menos un ciclo de tratamiento y se sometieron a seguimiento durante periodos que variaron entre 6 meses y más de 5 años; aproximadamente más de 2400 pacientes recibieron dos o más ciclos de tratamiento con más de 1000 que habían recibido 5 o más ciclos. La información de seguridad recolectada durante la experiencia poscomercialización refleja el perfil de reacciones adversas observado en los ensayos clínicos de Rituximab.

Los pacientes recibieron 2 x 1000 mg de Rituximab con un intervalo de separación de dos semanas además de metotrexato (10-25 mg/semanas). Las infusiones de Rituximab fueron administradas después de infusión intravenosa de 100 mg de metilprednisolona; los pacientes también recibieron tratamiento con prednisona oral durante 15 días.

Lista tabulada de reacciones adversas:

Las reacciones adversas se listan en la Tabla 2. Las frecuencias se definen como muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), y muy raras ($< 1/10.000$). Dentro de cada grupo de frecuencia, los efectos indeseables se presentan, en orden decreciente de seriedad.

Las reacciones adversas más frecuentes consideradas como consecuencia de la administración de Rituximab fueron las RRI. La incidencia global de las RRI en los ensayos clínicos fue 23% con la primera infusión y disminuyó con las infusiones posteriores. Las RRI serias fueron poco frecuentes (0,5% de los pacientes) y fueron observadas predominantemente durante el ciclo inicial. Además de las reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos de AR para Rituximab, se ha reportado Leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP) y se ha reportado reacción similar a la enfermedad del suero durante la experiencia pos comercialización.

Tabla 2 Resumen de las reacciones adversas al medicamento reportadas en los ensayos clínicos o durante la vigilancia pos comercialización que ocurrieron en pacientes con artritis reumatoide que estaban recibiendo Rituximab.

Clase de órganos y sistemas	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Muy raras
Infecciones e infestaciones	Infecciones de las vías respiratorias superiores, infecciones de las vías urinarias	Bronquitis, sinusitis, gastroenteritis, pie de atleta			LMP, reactivación de la hepatitis B
Trastornos de la sangre y sistema linfático		Neutropenia		Neutropenia tardía	Reacción similar a la enfermedad del suero
Trastornos cardiacos				Angina de pecho, fibrilación auricular, insuficiencia cardiaca, infarto de miocardio	Aleteo auricular
Trastornos del sistema inmune	Reacciones relacionadas con la infusión		Reacciones relacionadas con la infusión		
Trastornos generales y condiciones en el área de administración	(Hipertensión, náusea, erupción, pirexia, prurito, urticaria, irritación de la garganta, sofocos, hipotensión, rinitis, escalofríos, taquicardia, fatiga, dolor bucofaríngeo, edema periférico, eritema)		(Edema generalizado, broncoespasmos, sibilancias, edema laríngeo, edema angioneurótico, prurito generalizado, anafilaxis, reacción anafilactoides)		
Trastornos metabólicos y nutricionales		Hipercolesterolemia			
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea	parestesia, migraña, mareo, ciática			

Clase de órganos y sistemas	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Muy raras
Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo		Alopecia			Necrosis epidérmica tóxica (síndrome de Lyell), síndrome de Stevens-Johnson ⁵
Trastorno psiquiátrico		Depresión, ansiedad			
Trastornos gastrointestinales		Dispepsia, diarrea, reflujo gastroesofágico, ulceración en la boca, dolor abdominal superior.			
Trastornos musculoesqueléticos		Artralgia/dolor musculoesquelético, osteoartritis, bursitis			
Investigaciones	Disminución de los niveles de IgM	Disminución de los niveles de IgM			

Múltiples ciclos:

Múltiples ciclos de tratamientos se han asociado con perfiles de RAM similares observado después de la primera exposición. La frecuencia de todos las RAM después de la primera exposición a Rituximab fue la más alta durante los primeros 6 meses y disminuyó de ahí en adelante. Estas estuvieron representadas principalmente por las RRI (más frecuentes durante el primer ciclo de tratamiento), la exacerbación de la AR y las infecciones, todas ellas fueron más frecuentes en los primeros 6 meses de tratamiento

Reacciones relacionadas con la infusión:

Las RAM más frecuentes después de recibir Rituximab en los estudios clínicos fueron las RRI. Entre los 3189 pacientes tratados con Rituximab, 1135 (36%) experimentaron al menos una RRI, 733/3189 (23%) de ellos experimentaron una RRI después de la primera infusión de la primera exposición a Rituximab. La incidencia de las RRI disminuyó en las infusiones posteriores. En los ensayos clínicos, menos del 1% (17/3189) de los pacientes experimentaron RRI seria. No existieron RRI Grado 4 CTC y ninguna muerte debida a las RRI en los ensayos clínicos. La proporción de eventos Grado 3 CTC y de RRI que conllevaron a el retiro disminuyeron por ciclo y fueron raras desde el ciclo 3 en adelante. La premedicación con glucocorticoides intravenosos redujo significativamente la incidencia y severidad de las RRI.

Las RRI severas con desenlace fatal se han reportado en el entorno poscomercialización.

En un ensayo diseñado para evaluar la seguridad de una infusión de Rituximab más rápida en pacientes con artritis reumatoide, los pacientes con AR activa moderada a severa que no experimentaron una RRI seria durante o dentro de las 24 horas de su primera infusión estudiada se les permitió recibir infusión intravenosa de 2 horas de Rituximab. Los pacientes con antecedentes de reacción seria a la infusión a una terapia biológica para AR se excluyeron del ingreso al estudio. La incidencia, los tipos y la severidad de las RRI fueron consistentes con las observadas históricamente. Ninguna RRI seria fue observada.

Interacciones:

Existen datos limitados sobre interacciones medicamentosas con Rituximab. Actualmente, existen datos limitados sobre posibles interacciones medicamentosas con Acellbia.

En los pacientes con LLC, la coadministración con Rituximab no parece tener efecto sobre la farmacocinética de fludarabina o ciclofosfamida. Además, no existe efecto aparente de fludarabina y ciclofosfamida sobre la farmacocinética de Rituximab.

La coadministración con metotrexato no tuvo efecto sobre la farmacocinética de Rituximab en pacientes con artritis reumatoide.

Los pacientes con titulaciones de anticuerpos humanos anti-ratón o anticuerpos humanos antiquméricos (HAMA/HACA) pueden presentar reacciones alérgicas o de hipersensibilidad cuando se tratan con otros anticuerpos monoclonales diagnóstico o terapéuticos.

De los pacientes con artritis reumatoide, 283 pacientes recibieron terapia posterior con un ARME biológico después de Rituximab. En estos pacientes la tasa de infección clínicamente relevante mientras se encontraba en tratamiento con Rituximab fue 6,01 por 100 pacientes-año en comparación con 4,97 por 100 pacientes-año después del tratamiento con el ARME biológico.

Dosificación y Grupo Etario:

Es importante comprobar las etiquetas de los productos medicinales para asegurar que la formulación adecuada se le está dando al paciente, según lo prescrito.

Linfoma no-Hodgkin (linfoma folicular no Hodgkin):

Terapia combinada

La dosis recomendada de Acellbia en combinación con la quimioterapia para el tratamiento de inducción de pacientes no tratados previamente o en recada /

refractaria con linfoma folicular es de 375 mg / m² de superficie corporal por ciclo, para un máximo de 8 ciclos.

Acellbia debe ser administrado en el día 1 de cada ciclo de quimioterapia, después de la administración intravenosa del componente glucocorticoide de la quimioterapia si aplica.

Terapia de mantenimiento

- Linfoma folicular no tratado previamente

La dosis de Acellbia recomendada para ser usada como tratamiento de mantenimiento para pacientes con linfoma folicular no tratado previamente quienes han respondido al tratamiento de inducción es: 375 mg/m² por superficie de área una vez cada 2 meses (iniciando 2 meses después de la última dosis de la terapia de inducción) hasta la progresión de la enfermedad o por un período máximo de dos años.

- Linfoma folicular reincidente/refractario

La dosis recomendada de Acellbia utiliza como tratamiento de mantenimiento en pacientes con linfoma folicular reincidente / refractario que han respondido al tratamiento de inducción es: 375 mg / m² de superficie corporal una vez cada 3 meses (a partir de 3 meses después de la última dosis de la terapia de inducción) hasta que progresión de la enfermedad o por un período máximo de dos años

Monoterapia

- Linfoma folicular reincidente/refractario

La dosis recomendada de Acellbia usado como tratamiento de inducción en monoterapia para pacientes adultos con estadio III-IV linfoma folicular que son quimiorresistentes o están en su segunda o subsiguiente recaída después de la quimioterapia es: 375 mg / m² de superficie corporal, administrada en forma de infusión intravenosa una vez por semana durante cuatro semanas. Para retratamiento con Acellbia monoterapia para pacientes que han respondido al tratamiento previo con la monoterapia de Rituximab para linfoma folicular reincidente / refractario, la dosis recomendada es: área de superficie corporal de 375 mg / m², administrada como una infusión intravenosa una vez por semana durante cuatro semanas.

Linfoma no Hodking difuso de células B grandes:

Acellbia se debe utilizar en combinación con quimioterapia CHOP. La dosis recomendada es 375 mg/ m² de superficie corporal administrado en el día 1 de cada ciclo de quimioterapia durante 8 ciclos después de la infusión intravenosa del

componente glucocorticoide de CHOP. La seguridad y eficacia de Rituximab no se han establecido en combinación con otras quimioterapias en linfoma de Hodgkin difuso de células B grandes.

Ajustes de dosis durante el tratamiento:

No se recomienda la reducción de dosis de Acellbia. Cuando Acellbia es administrado en combinación con quimioterapia, las reducciones de dosis estándar para medicamentos quimioterapéuticos deben ser aplicadas.

Leucemia linfocítica Crónica:

Se recomienda profilaxis con hidratación y administración de uricostáticos a partir de 48 horas antes de comenzar el tratamiento adecuado para los pacientes con LLC para reducir el riesgo del síndrome de lisis tumoral. Para los pacientes con LLC cuyo recuento de linfocitos son $> 25 \times 10^9 / L$ se recomienda administrar prednisona / prednisolona 100 mg por vía intravenosa poco antes de la infusión con Acellbia para disminuir la velocidad y la gravedad de las reacciones agudas a la infusión y / o síndrome de liberación de citoquinas.

La dosis recomendada de Acellbia en combinación con quimioterapia en pacientes no tratados previamente y en recaída / refractaria es 375 mg / m² de superficie corporal administrada el día 0 del primer ciclo de tratamiento seguido de 500 mg / m² de superficie corporal administrada el día 1 de cada subsecuente ciclo de 6 ciclos en total. La quimioterapia debe ser administrada después de la infusión Acellbia.

Artritis Reumatoide:

Los pacientes tratados con Acellbia deben tener la tarjeta de alerta por cada paciente con cada infusión.

Un curso de Acellbia consta de dos infusiones intravenosas 1.000 mg. La dosis recomendada de Acellbia es 1.000 mg por infusión intravenosa seguida de una segunda infusión intravenosa 1,000 mg dos semanas más tarde.

La necesidad de nuevos cursos deben ser evaluados 24 semanas siguiendo el curso anterior. El retratamiento se debe dar en ese momento si la actividad de la enfermedad residual permanece, de lo contrario el retratamiento debe retrasarse hasta que vuelva actividad de la enfermedad.

Los datos disponibles sobre la eficacia de Rituximab sugieren que la respuesta clínica se alcanza generalmente dentro de 16 - 24 semanas de un curso de

tratamiento inicial. La continuación del tratamiento debe ser considerado cuidadosamente en pacientes que no muestran evidencia de beneficio terapéutico dentro de este período de tiempo.

Granulomatosis de Wegener y poliangeítis microscópica:

Los pacientes tratados con Acellbia deben tener la tarjeta de alerta por cada paciente con cada infusión.

La dosis recomendada de Acellbia para la inducción de la terapia de remisión de Granulomatosis de Wegener y poliangeítis microscópica es la superficie corporal de 375 mg / m², administrada como una infusión intravenosa una vez por semana durante 4 semanas (cuatro infusiones en total).

Se recomienda anafilaxis para neumonía por *Pneumocystis jirovecii* (PCP) para pacientes con Granulomatosis de Wegener y poliangeítis microscópica durante y seguido al tratamiento con Acellbia, como sea apropiado.

Poblaciones especiales:

Población pediátrica: La seguridad y eficacia de Rituximab en niños menores a 18 años no ha sido establecida. No hay datos disponibles.

Ancianos: No se requiere ajuste de dosis en pacientes ancianos (ancianos mayores a 65 años).

Vía de administración: Intravenosa IV

Condición de venta: Venta con fórmula médica

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión alcance a la respuesta de Auto No. 2016014145 con el fin allegar respuesta completa al listado de requerimientos emitidos, para complementar la información farmacológica del producto de la referencia, dentro de la solicitud de Evaluación farmacológica para medicamento nuevo con fines de Registro Sanitario.

Por lo anterior solicita la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- Evaluación Farmacológica

- Inserto versión 1 COL Junio 2-2015

- Información para prescribir versión 1 COL Junio 29-2015

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

3.2.3. RENOVAIONES

3.2.3.1. CLAIRYG® 5 g / 100 mL

Expediente : 20040252
Radicado : 2017069993
Fecha : 19/05/2017
Interesado : Laboratorios Biopas S.A.
Fabricante : LFB Biomedicaments – LILLE

Composición: Cada 100 mL contienen 5 g de inmunoglobulina humana

Forma farmacéutica: Solución Inyectable

Indicaciones:

Terapia de reemplazo en:

- Síndromes de Inmunodeficiencia Primaria tales como:
- Agamaglobulinemia e hipogamaglobulinemia,
- Inmunodeficiencia variable común,
- Inmunodeficiencia combinada severa
- Síndrome de Wiskott Aldrich.
- Mieloma o leucemia linfocítica crónica con hipogamaglobulinemia secundaria severa e infecciones recurrentes.
- Infecciones recurrentes en niños infectados con el virus VIH.
- Immunomodulación:
- Púrpura idiopática trombocitopenica (ITP) en niños o adultos con alto riesgo de sangrado o antes de una Cirugía para corregir el recuento plaquetario.
- Síndrome de Guillain Barré
- Enfermedad de Kawasaki.
- Transplante alogénico de médula ósea

Contraindicaciones:

- Pacientes con antecedentes de respuestas anafilácticas o de hipersensibilidad severa a la inmunoglobulina (humana).
- Pacientes con deficiencia de IgA ($< 0.05\text{g/l}$). Intolerancia a inmunoglobulinas humanas especialmente en pacientes con anticuerpos anti IgA.
- Hipersensibilidad al principio activo o a cualquier componente de la preparación.

Precauciones y Advertencias:

En raras ocasiones, la inmunoglobulina normal humana puede inducir una reacción anafiláctica acompañada de una disminución de la presión sanguínea, incluso en pacientes que anteriormente hayan tolerado el tratamiento con inmunoglobulina normal humana. Los pacientes con anticuerpos a IgA o con deficiencias de IgA que formen parte de una enfermedad de inmunodeficiencia primaria subyacente para la cual se indique el tratamiento con IGIV pueden estar en mayor riesgo de desarrollar una reacción anafiláctica.

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

Las medidas normales para la prevención de infecciones ocasionadas por el uso de medicamentos elaborados a partir de sangre o plasma humano incluyen la selección de donantes, la selección de donaciones y mezclas de plasma individuales con base en marcadores específicos de infección y la incorporación pasos efectivos durante la elaboración para la inactivación o eliminación de virus.

A pesar de estas medidas, cuando se administran medicamentos elaborados a partir de sangre o plasma humano, no se puede descartar totalmente la posibilidad de transmisión de agentes infecciosos. Lo mismo sucede en el caso de virus desconocidos o emergentes y otros patógenos.

Se considera que las medidas que se han tomado son efectivas contra virus encapsulados como el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), el virus de la hepatitis B (VHB) y el virus de la hepatitis C (VHC) así como contra los virus no encapsulados de la hepatitis A (VHA) y el parvovirus B19.

Se cuenta con experiencia clínica reconfortante con respecto a la ausencia de transmisión de hepatitis A o del parvovirus B19 a través de las inmunoglobulinas.

Además, se asume que el contenido de anticuerpos realiza un aporte significativo a la seguridad viral.

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

Precauciones Especiales:

Se han reportado eventos trombóticos y tromboembólicos relacionados con el tratamiento con IGIV, incluidos los siguientes:

- Infarto al miocardio
- Accidente cardiovascular
- Trombosis venosa profunda
- Embolia pulmonar
- Entre los pacientes con mayor riesgo de desarrollar eventos tromboembólicos se encuentran los pacientes

Que presenten:

- Antecedentes de aterosclerosis,
- Múltiples factores de riesgo cardiovascular,
- Edad avanzada,
- Disminución en el gasto cardiaco,
- Hiperviscosidad presunta o confirmada, por ej. deshidratación o paraproteínas.
- Trastornos de hipercoagulación, Períodos prolongados de inmovilización,
- Obesidad
- Diabetes mellitus,
- Trastorno trombofílico adquirido o congénito
- Antecedentes de enfermedad vascular,
- Antecedentes de eventos trombóticos o tromboembólicos.
- Estrógenos
- Se han reportado casos de reacciones renales adversas severas en pacientes en tratamiento con IGIV,
- especialmente con productos que contienen sacarosa.
- Estas reacciones incluyen las siguientes:
- Necrosis tubular aguda
- Nefropatía tubular proximal
- Nefrosis osmótica

Entre los factores que incrementan el riesgo de complicaciones renales se cuentan los siguientes:

- Insuficiencia renal pre-existente
- Diabetes mellitus,
- Hipovolemia,
- Medicamentos nefrotóxicos concomitantes
- Pacientes mayores de 65 años,
- Sepsia
- Paraproteinemia.

Se han presentado informes de casos de edema pulmonar no cardiogénico (lesión pulmonar aguda relacionada con transfusión) en pacientes a los que se ha administrado IGIV.

Se ha presentado un informe de un caso de síndrome de meningitis aséptica (SMA), el cual se presentó con relación al tratamiento con IGIV. La suspensión del tratamiento con IGIV dio como resultado la remisión del SMA durante el transcurso de varios días sin que se presentaran secuelas. El síndrome normalmente inicia dentro de varias horas hasta 2 días después del tratamiento con IGIV.

A menudo los estudios de líquido cefalorraquídeo arrojan resultados positivos indicando pleocitosis hasta en varios miles de células por mm³, predominantemente a partir de la serie granulocítica, así como elevados niveles de proteína de hasta varios cientos de mg/dL.

El síndrome de meningitis aséptica se puede presentar con mayor frecuencia cuando está asociado al tratamiento con IGIV a altas dosis (2 g/kg).

Se puede desarrollar anemia hemolítica después del tratamiento con IGIV. Los productos de IGIV pueden contener anticuerpos a grupos sanguíneos que pueden actuar como hemolisinas e inducir el recubrimiento in vivo de glóbulos rojos con inmunoglobulina, ocasionando una reacción antiglobulínica directa positiva y, en raras ocasiones, hemólisis.

La mayoría de las reacciones adversas están relacionadas con la velocidad de infusión. El paciente requiere monitoreo continuo, y vigilancia de los signos y síntomas durante y después de la perfusión.

Se debe realizar una prueba de sensibilidad (con 0.5 ml/kg de peso corporal/h) y observar al paciente durante y después de la administración de la prueba. El paciente debe encontrarse adecuadamente hidratado previo al tratamiento. Antes y durante debe monitorizarse el gasto urinario, creatinina sérica, signos y síntomas de trombosis.

En caso de evidenciarse reacciones adversas debe disminuirse velocidad de infusión o suspender tratamiento. Se debe evitar el uso concomitante con diuréticos de Asa.

En los pacientes con diabetes mellitus se requerirá una dilución mayor o incluso el uso de dextrosa al 5 %.

Reacciones Adversas:

La tolerancia al CLAIRYG fue estudiada particularmente en 2 estudios clínicos con 41 pacientes (19 pacientes con purpura idiopática trombocitopenica y 22 pacientes con inmunodeficiencia primaria).

Los efectos no deseables más comúnmente reportados son fiebre y dolor de cabeza. La fiebre se presentó a menudo durante la administración del CLAIRYG, mientras que el dolor de cabeza se presentó 24 horas después de la infusión.

A continuación se enumeran las reacciones no deseables que se consideran que posiblemente están asociadas con el tratamiento, por la clase de sistema-órgano y frecuencia absoluta. Las frecuencias se definen: muy común ($>1/10$), común ($>1/100 < 1/10$), poco común ($>1/1,000 < 1/100$), raro ($>1/10,000 < 1/1,000$), muy raro ($<1/10,000$), desconocido (no se puede evaluar con los datos disponibles). Para cada frecuencia, las reacciones no deseables se muestran en orden decreciente de severidad.

- Desórdenes Gastro-intestinales
Muy común Náusea
- Desórdenes del sistema nervioso
Muy común Dolor de cabeza
- Desórdenes Vasculares
Muy común Hipertensión
- Desórdenes Generales y condiciones en el sitio de administración
Muy común Fiebre
Común Escalofríos
- Investigaciones
Común
Levemente reversible, incremento transitorio de la creatinina en el suero sin consecuencias clínicas

Aunque durante los estudios clínicos realizados con CLAIRYG, no se observaron otros efectos no deseables que los descritos anteriormente para la clase de inmunoglobulinas por vía intravenosa.

Ocasionalmente pueden ocurrir las siguientes reacciones adversas: vomito, reacciones alérgicas, artralgia, disminución de la presión arterial y leve dolor de espalda.

Raramente la inmunoglobulina humana normal puede causar una caída súbita de la presión arterial y en casos aislados, shock anafiláctico, incluso cuando los pacientes no han mostrado reacciones de hipersensibilidad.

Con la inmunoglobulina humana normal se han observado casos de meningitis aséptica reversible, casos aislados de anemia hemolítica/hemolisis y raros casos de reacciones cutáneas transitorias.

Se han observado casos de falla renal aguda.

Muy raramente: reacciones trombo embolicas tales como infarto del miocardio, accidente cerebro vascular, embolismo pulmonar, trombosis venosa profunda.

Menos frecuente se han encontrado otros eventos adversos tales como:

Leucopenia, neutropenia, trombo citopenia; hipo-o hipernatraemia: tremor, ataques epilépticos, pérdida de la conciencia, somnolencia, meningitis, paraestesia; visión borrosa, amaurosis; mareos; taquicardia, bradicardia, cianosis, ataque de angina, angina inestable; gripe, hipotensión, palidez, shock; tos, disnea, bronco espasmo, hipoxia, dificultad respiratoria, edema pulmonar; dolor abdominal, diarrea; incremento de las transaminasas, incremento de la gamma-glutamyl transferasa, fosfatasa alcalina y bilirrubina, ictericia, hepatitis, algunas veces colestática o citolítica; eczema, reacciones eczematosas o psoriasíticas, dishidrosis, hiperhidrosis, pruritos, salpullido, eritema, erupciones de la piel algunas veces maculopapular, urticaria, manchas en la piel, edema de Quincke; dolor en el pecho, mialgia; incremento de la uremia, empeoramiento de la insuficiencia renal crónica, oliguria, anuria; reacciones locales en el sitio de inyección como dolor, irritación, inflamación, edema, enrojecimiento, malestar, astenia, fatiga, sensación de calor o frío, hipotermia, hipertermia, veinitis; hiperproteínaemia, hiper-viscosidad de la sangre, test anticuerpos positivo anti-HBs y/o anti-HBc.

Interacciones:

Vacunas de virus vivos atenuados:

La presencia de anticuerpos en las preparaciones de inmunoglobulina puede interferir con las respuestas de los pacientes a vacunas vivas como las vacunas **contra sarampión, paperas, rubéola y varicela.**

Después de administrar este producto se debe dejar un intervalo de 6 meses antes de vacunarse con vacunas de virus vivos atenuados. En el caso de rubeola, este impedimento puede persistir por más de un año. Por lo tanto los pacientes que reciben la vacuna del sarampión deben tener un status de chequeo de los anticuerpos.

Interferencia con exámenes de laboratorio:

Después de la infusión de inmunoglobulina, el aumento transitorio de los diferentes anticuerpos transferidos pasivamente a la sangre del paciente puede ocasionar resultados positivos engañosos en exámenes serológicos, por ej. Hepatitis A, hepatitis B, sarampión y varicela. La transmisión pasiva de anticuerpos a antígenos eritrocíticos, por ej. A, B, D, puede interferir con algunos exámenes serológicos para la determinación de anticuerpos de glóbulos rojos, como por ej. El test de antiglobulina (test de Coombs).

Se pueden presentar hiperproteinemia e incremento en la viscosidad del suero en pacientes que estén recibiendo tratamiento con IGIV. Además, se puede presentar hiponatremia relacionada con productos de IGIV. Clínicamente es supremamente importante distinguir la hiponatremia verdadera de una pseudohiponatremia que esté asociada con la disminución concomitante de osmolalidad sérica calculada o brecha osmolar elevada, debido a que el tratamiento enfocado en la reducción de suero sin agua en pacientes con pseudohiponatremia puede dar como resultado el agotamiento del volumen, un mayor aumento en la viscosidad sérica y una posible predisposición a eventos tromboembólicos.

Dosificación y grupo etario:

Posología

La dosis y posología dependen de la indicación.

En terapia de reemplazo, la posología debe ser individualizada por paciente dependiendo de la respuesta farmacocinética y clínica. A continuación se describen las posologías como una guía.

Terapia de reemplazo en síndromes de inmunodeficiencia primaria:

El régimen de dosis debe alcanzar una concentración mínima de IgG (medido antes de la siguiente infusión) de al menos 4-6 g/l. En presencia de infecciones persistentes la concentración mínima de IgG puede ser llevado de 8 o incluso 10 g/L.

Para llegar al equilibrio, se necesitan de tres a seis meses después de iniciar la terapia. La dosis de inicio recomendada es 0.4-0.8 g/kg seguida de 0.2 g/kg cada tres semanas.

La dosis requerida para alcanzar una concentración mínima de 6 g/l es del orden de 0.2-0.8 g/kg/mes. El intervalo de dosis cuando se ha alcanzado el estado de equilibrio varía de 2-4 meses. La ocurrencia de infecciones puede requerir temporalmente infusiones más frecuentes.

Se deben medir los niveles mínimos con el fin de ajustar la dosis y su intervalo. Terapia de reemplazo en mieloma o leucemia linfocítica crónica con hipogamaglobulinemia secundaria severa e infecciones recurrentes; terapia de reemplazo en niños con AIDS e infecciones recurrentes: La dosis recomendada es 0.2-0.4 g/kg cada tres a cuatro semanas para asegurar la concentración mínima de IgG (antes de la siguiente infusión de IVIg) de al menos 4 a 6 g/l.

Púrpura Idiopática trombocitopenica (ITP)

Para el tratamiento de un episodio agudo, 0.8-1 g/kg en un día, que se puede repetir a los tres días, o 0.4g/kg diarios durante 2 a 5 días. Si ocurre una recaída el tratamiento se puede repetir.

Síndrome de Guillain Barré

0.4 g/kg/día durante 3 a 7 días.

La experiencia clínica en niños es limitada.

Enfermedad de Kawasaki

Se puede administrar en dos dosis 1.6-2.0 g/kg durante 2 a 5 días o 2 g/kg en una sola dosis. Los pacientes deberían recibir concomitantemente ASA

Transplante de medula osea alogénico

Se puede utilizar el tratamiento con inmunoglobulina humana normal como parte del régimen de condicionamiento y después del trasplante.

Para el tratamiento de infecciones y profilaxis de injerto contra enfermedad huésped, la dosis se debe individualizar. La dosis de inicio es normalmente 0.5 g/kg/semana, iniciando 7 días antes del trasplante y durante 3 meses después del trasplante.

En caso de persistir la falta de producción de anticuerpos, se recomienda una dosis de 0.5 g/kg/mes hasta que su nivel se restaura al normal.

En la siguiente tabla se resumen las posologías recomendadas:

Indicación	Dosis	Frecuencia de las inyecciones
Terapia de reemplazo en inmunodeficiencia primaria	- dosis de inicio: 0.4 - 0.8 g/kg	cada 2 - 4 semanas para obtener concentración mínima de 4 g/l

Terapia de reemplazo en inmunodeficiencia secundaria Niños con AIDS	- luego: 0.2 - 0.8 g/kg 0.2 - 0.4 g/kg 0.2 - 0.4 g/kg	menos 4 - 6 g/l cada 3 - 4 semanas para obtener concentración mínima de IgG de al menos 4 - 6 g/l cada 3 - 4 semanas
Immunomodulacion: Purpura Idiopática Trombocitopenica Síndrome de Guillain Barré Enfermedad de Kawasaki	0.8 - 1 g/kg o 0.4 g/kg/d 0.4 g/kg/d 1.6 - 2 g/kg o 2 g/kg	En el día uno, repetir a los 3 días Durante 2 - 5 días Durante 3-7 días En varias dosis durante 2 - 5 días con ácido acetil salicílico En una dosis con ácido acetil salicílico
Trasplante alogénico de médula ósea : - Tratamiento de infecciones y profilaxis de injertos contra enfermedad huésped - Persistencia en la falta de producción de anticuerpos	0.5 g/kg 0.5 g/kg	Cada semana desde el día 7 antes del trasplante hasta 3 meses después del trasplante. Cada mes hasta que el nivel de anticuerpos retorne a su nivel normal

Método de administración

Clairyg se administra por infusión intravenosa a un flujo inicial que no exceda 1 ml/kg/h durante 30 minutos. Si el paciente lo tolera bien, el flujo de administración se puede incrementar gradualmente hasta un máximo de 4 ml/kg/h.

Vía de administración: Intravenosa

Condición de Venta: Venta con fórmula médica

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

- Evaluación Farmacológica para la renovación del registro sanitario del producto de la referencia.
- Inserto Versión AR09E253 03 Septiembre de 2016 (Folios 1397 - 1408, Anexo 18)
- Información Para Prescribir Versión AR09E252/03 Septiembre de 2016 (Folios 1384 - 1396, Anexo 17)

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

Composición: Cada 100mL contienen 5g de Inmunoglobulina Humana

Forma farmacéutica: Solución Inyectable

Indicaciones:

Terapia de reemplazo en:

- Síndromes de Inmunodeficiencia Primaria tales como:
- Agamaglobulinemia e hipogamaglobulinemia,
- Inmunodeficiencia variable común,
- Inmunodeficiencia combinada severa
- Síndrome de Wiskott Aldrich.
- Mieloma o leucemia linfocítica crónica con hipogamaglobulinemia
- **secundaria severa e infecciones recurrentes.**
- **Infecciones recurrentes en niños infectados con el virus VIH.**

- **Immunomodulación:**
- **Púrpura idiopática trombocitopenica (ITP) en niños o adultos con alto riesgo de sangrado o antes de una Cirugía para corregir el recuento plaquetario.**
- **Síndrome de Guillain Barré**
- **Enfermedad de Kawasaki.**
- **Transplante alogénico de médula ósea**

Contraindicaciones:

- **Pacientes con antecedentes de respuestas anafilácticas o de hipersensibilidad severa a la inmunoglobulina (humana).**
- **Pacientes con deficiencia de IgA (< 0.05g/l). Intolerancia a inmunoglobulinas humanas especialmente en pacientes con anticuerpos anti IgA.**
- **Hipersensibilidad al principio activo o a cualquier componente de la preparación.**

Precauciones y Advertencias:

En raras ocasiones, la inmunoglobulina normal humana puede inducir una reacción anafiláctica acompañada de una disminución de la presión sanguínea, incluso en pacientes que anteriormente hayan tolerado el tratamiento con inmunoglobulina normal humana. Los pacientes con anticuerpos a IgA o con deficiencias de IgA que formen parte de una enfermedad de inmunodeficiencia primaria subyacente para la cual se indique el tratamiento con IGIV pueden estar en mayor riesgo de desarrollar una reacción anafiláctica.

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

Las medidas normales para la prevención de infecciones ocasionadas por el uso de medicamentos elaborados a partir de sangre o plasma humano incluyen la selección de donantes, la selección de donaciones y mezclas de plasma individuales con base en marcadores específicos de infección y la incorporación de pasos efectivos durante la elaboración para la inactivación o eliminación de virus.

A pesar de estas medidas, cuando se administran medicamentos elaborados a partir de sangre o plasma humano, no se puede descartar totalmente la posibilidad de transmisión de agentes infecciosos. Lo mismo sucede en el caso de virus desconocidos o emergentes y otros patógenos.

Se considera que las medidas que se han tomado son efectivas contra virus encapsulados como el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), el virus de la hepatitis B (VHB) y el virus de la hepatitis C (VHC) así como contra los virus no encapsulados de la hepatitis A (VHA) y el parvovirus B19.

Se cuenta con experiencia clínica reconfortante con respecto a la ausencia de transmisión de hepatitis A o del parvovirus B19 a través de las inmunoglobulinas.

Además, se asume que el contenido de anticuerpos realiza un aporte significativo a la seguridad viral.

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

Precauciones Especiales:

Se han reportado eventos trombóticos y tromboembólicos relacionados con el tratamiento con IGIV, incluidos los siguientes:

- Infarto al miocardio
- Accidente cardiovascular
- Trombosis venosa profunda
- Embolia pulmonar
- Entre los pacientes con mayor riesgo de desarrollar eventos tromboembólicos se encuentran los pacientes

Que presenten:

- Antecedentes de aterosclerosis,
- Múltiples factores de riesgo cardiovascular,
- Edad avanzada,
- Disminución en el gasto cardiaco,
- Hiperviscosidad presunta o confirmada, por ej. deshidratación o paraproteínas.
- Trastornos de hipercoagulación, Períodos prolongados de inmovilización, Obesidad

- Diabetes mellitus,
- Trastorno trombofílico adquirido o congénito
- Antecedentes de enfermedad vascular,
- Antecedentes de eventos trombóticos o tromboembólicos.
- Estrógenos
- Se han reportado casos de reacciones renales adversas severas en pacientes en tratamiento con IGIV,
- especialmente con productos que contienen sacarosa.
- Estas reacciones incluyen las siguientes:
- Necrosis tubular aguda
- Nefropatía tubular proximal
- Nefrosis osmótica

Entre los factores que incrementan el riesgo de complicaciones renales se cuentan los siguientes:

- Insuficiencia renal pre-existente
- Diabetes mellitus,
- Hipovolemia,
- Medicamentos nefrotóxicos concomitantes
- Pacientes mayores de 65 años,
- Sepsia
- Paraproteinemia.

Se han presentado informes de casos de edema pulmonar no cardiogénico (lesión pulmonar aguda relacionada con transfusión) en pacientes a los que se ha administrado IGIV.

Se ha presentado un informe de un caso de síndrome de meningitis aséptica (SMA), el cual se presentó con relación al tratamiento con IGIV. La suspensión del tratamiento con IGIV dio como resultado la remisión del SMA durante el transcurso de varios días sin que se presentaran secuelas. El síndrome normalmente inicia dentro de varias horas hasta 2 días después del tratamiento con IGIV.

A menudo los estudios de líquido cefalorraquídeo arrojan resultados positivos indicando pleocitosis hasta en varios miles de células por mm³, predominantemente a partir de la serie granulocítica, así como elevados niveles de proteína de hasta varios cientos de mg/dL.

El síndrome de meningitis aséptica se puede presentar con mayor frecuencia cuando está asociado al tratamiento con IGIV a altas dosis (2 g/kg).

Se puede desarrollar anemia hemolítica después del tratamiento con IGIV. Los productos de IGIV pueden contener anticuerpos a grupos sanguíneos que pueden actuar como hemolisinas e inducir el recubrimiento in vivo de glóbulos rojos con inmunoglobulina, ocasionando una reacción antiglobulínica directa positiva y, en raras ocasiones, hemólisis.

La mayoría de las reacciones adversas están relacionadas con la velocidad de infusión. El paciente requiere monitoreo continuo, y vigilancia de los signos y síntomas durante y después de la perfusión.

Se debe realizar una prueba de sensibilidad (con 0.5 ml/kg de peso corporal/h) y observar al paciente durante y después de la administración de la prueba. El paciente debe encontrarse adecuadamente hidratado previo al tratamiento. Antes y durante debe monitorizarse el gasto urinario, creatinina sérica, signos y síntomas de trombosis.

En caso de evidenciarse reacciones adversas debe disminuirse velocidad de infusión o suspender tratamiento. Se debe evitar el uso concomitante con diuréticos de Asa.

En los pacientes con diabetes mellitus se requerirá una dilución mayor o incluso el uso de dextrosa al 5 %.

Reacciones Adversas:

La tolerancia al CLAIRYG fue estudiada particularmente en 2 estudios clínicos con 41 pacientes (19 pacientes con púrpura idiopática trombocitopénica y 22 pacientes con inmunodeficiencia primaria).

Los efectos no deseables más comúnmente reportados son fiebre y dolor de cabeza. La fiebre se presentó a menudo durante la administración del CLAIRYG, mientras que el dolor de cabeza se presentó 24 horas después de la infusión.

A continuación se enumeran las reacciones no deseables que se consideran que posiblemente están asociadas con el tratamiento, por la clase de sistema-órgano y frecuencia absoluta. Las frecuencias se definen: muy común ($>1/10$), común ($>1/100$ $<1/10$), poco común ($>1/1,000$ $<1/100$), raro ($>1/10,000$ $<1/1,000$), muy raro ($<1/10,000$), desconocido (no se puede evaluar con los datos disponibles). Para cada frecuencia, las reacciones no deseables se muestran en orden decreciente de severidad.

- Desórdenes Gastro-intestinales

Muy común Nausea

- **Desórdenes del sistema nervioso**
Muy común Dolor de cabeza
- **Desordenes Vasculares**
Muy común Hipertensión
- **Desordenes Generales y condiciones en el sitio de administración**
Muy común Fiebre
Común Escalofrios
- **Investigaciones**
Común
Levemente reversible, incremento transitorio de la creatinina en el suero sin consecuencias clínicas

Aunque durante los estudios clínicos realizados con CLAIRYG, no se observaron otros efectos no deseables que los descritos anteriormente para la clase de inmunoglobulinas por vía intravenosa.

Ocasionalmente pueden ocurrir las siguientes reacciones adversas: vomito, reacciones alérgicas, artralgia, disminución de la presión arterial y leve dolor de espalda.

Raramente la inmunoglobulina humana normal puede causar una caída súbita de la presión arterial y en casos aislados, shock anafiláctico, incluso cuando los pacientes no han mostrado reacciones de hipersensibilidad.

Con la inmunoglobulina humana normal se han observado casos de meningitis aséptica reversible, casos aislados de anemia hemolítica/hemólisis y raros casos de reacciones cutáneas transitorias.

Se han observado casos de falla renal aguda.

Muy raramente: reacciones trombo embolicas tales como infarto del miocardio, accidente cerebro vascular, embolismo pulmonar, trombosis venosa profunda.

Menos frecuente se han encontrado otros eventos adversos tales como:

Leucopenia, neutropenia, trombo citopenia; hipo-o hipernatraemia: tremor, ataques epilépticos, perdida de la conciencia, somnolencia, meningitis, paraestesia; visión borrosa, amaurosis; mareos; taquicardia, bradicardia, cianosis, ataque de angina, angina inestable; gripe, hipotensión, palidez, **shock; tos, disnea, bronco espasmo, hipoxia, dificultad respiratoria, edema pulmonar; dolor abdominal , diarrea; incremento de las transaminasas.**

incremento de la gamma-glutamyl transferasa, fosfatasa alcalina y bilirrubina, ictericia, hepatitis, algunas veces colestática o citolítica; eczema, reacciones eczematosas o psoriasíticas, dishidrosis, hiperhidrosis, pruritos, salpullido, eritema, erupciones de la piel algunas veces maculopapular, urticaria, manchas en la piel, edema de Quincke; dolor en el pecho, mialgia; incremento de la uremia, empeoramiento de la insuficiencia renal crónica, oliguria, anuria; reacciones locales en el sitio de inyección como dolor, irritación, inflamación, edema, enrojecimiento, malestar, astenia, fatiga, sensación de calor o frío, hipotermia, hipertermia, veinitis; hiperproteínaemia, hiper-viscosidad de la sangre, test anticuerpos positivo anti-HBs y/o anti-HBc.

Interacciones:

Vacunas de virus vivos atenuados:

La presencia de anticuerpos en las preparaciones de inmunoglobulina puede interferir con las respuestas de los pacientes a vacunas vivas como las vacunas contra sarampión, paperas, rubéola y varicela.

Después de administrar este producto se debe dejar un intervalo de 6 meses antes de vacunarse con vacunas de virus vivos atenuados. En el caso de rubéola, este impedimento puede persistir por más de un año. Por lo tanto los pacientes que reciben la vacuna del sarampión deben tener un status de chequeo de los anticuerpos.

Interferencia con exámenes de laboratorio:

Después de la infusión de inmunoglobulina, el aumento transitorio de los diferentes anticuerpos transferidos pasivamente a la sangre del paciente puede ocasionar resultados positivos engañosos en exámenes serológicos, por ej. Hepatitis A, hepatitis B, sarampión y varicela. La transmisión pasiva de anticuerpos a antígenos eritrocíticos, por ej. A, B, D, puede interferir con algunos exámenes serológicos para la determinación de anticuerpos de glóbulos rojos, como por ej. El test de antiglobulina (test de Coombs).

Se pueden presentar hiperproteíнемia e incremento en la viscosidad del suero en pacientes que estén recibiendo tratamiento con IGIV. Además, se puede presentar hiponatremia relacionada con productos de IGIV. Clínicamente es supremamente importante distinguir la hiponatremia verdadera de una pseudohiponatremia que esté asociada con la disminución concomitante de osmolalidad sérica calculada o brecha osmolar elevada, debido a que el tratamiento enfocado en la reducción de suero sin agua en pacientes con pseudohiponatremia puede dar como resultado el agotamiento del volumen, un mayor aumento en la viscosidad sérica y una posible predisposición a eventos tromboembólicos.

Dosificación y grupo etario:

Posología

La dosis y posología dependen de la indicación.

En terapia de reemplazo, la posología debe ser individualizada por paciente dependiendo de la respuesta farmacocinética y clínica. A continuación se describen las posologías como una guía.

Terapia de reemplazo en síndromes de inmunodeficiencia primaria:

El régimen de dosis debe alcanzar una concentración mínima de IgG (medido antes de la siguiente infusión) de al menos 4-6 g/l. En presencia de infecciones persistentes la concentración mínima de IgG puede ser llevado de 8 o incluso 10 g/L.

Para llegar al equilibrio, se necesitan de tres a seis meses después de iniciar la terapia. La dosis de inicio recomendada es 0.4-0.8 g/kg seguida de 0.2 g/kg cada tres semanas.

La dosis requerida para alcanzar una concentración mínima de 6 g/l es del orden de 0.2-0.8 g/kg/mes. El intervalo de dosis cuando se ha alcanzado el estado de equilibrio varía de 2-4 meses. La ocurrencia de infecciones puede requerir temporalmente infusiones más frecuentes.

Se deben medir los niveles mínimos con el fin de ajustar la dosis y su intervalo.

Terapia de reemplazo en mieloma o leucemia linfocítica crónica con hipo gamaglobulinemia secundaria severa e infecciones recurrentes; terapia de reemplazo en niños con AIDS e infecciones recurrentes: La dosis recomendada es 0.2-0.4 g/kg cada tres a cuatro semanas para asegurar la concentración mínima de IgG (antes de la siguiente infusión de IVIg) de al menos 4 a 6 g/l.

Púrpura Idiopática trombocitopenica (ITP)

Para el tratamiento de un episodio agudo, 0.8-1 g/kg en un día, que se puede repetir a los tres días, o 0.4g/kg diarios durante 2 a 5 días. Si ocurre una recaída el tratamiento se puede repetir.

Síndrome de Guillain Barré

0.4 g/kg/día durante 3 a 7 días.

La experiencia clínica en niños es limitada.

Enfermedad de Kawasaki

Se puede administrar en dos dosis 1.6-2.0 g/kg durante 2 a 5 días o 2 g/kg en una sola dosis. Los pacientes deberían recibir concomitantemente ASA

Transplante de medula osea alogénico

Se puede utilizar el tratamiento con inmunoglobulina humana normal como parte del régimen de condicionamiento y después del trasplante.

Para el tratamiento de infecciones y profilaxis de injerto contra enfermedad huésped, la dosis se debe individualizar. La dosis de inicio es normalmente 0.5 g/kg/semana, iniciando 7 días antes del trasplante y durante 3 meses después del trasplante.

En caso de persistir la falta de producción de anticuerpos, se recomienda una dosis de 0.5 g/kg/mes hasta que su nivel se restaura al normal.

En la siguiente tabla se resumen las posologías recomendadas:

Indicación	Dosis	Frecuencia de las inyecciones
Terapia de reemplazo en inmunodeficiencia primaria	- dosis de inicio: 0.4 - 0.8 g/kg	cada 2 - 4 semanas para obtener concentración mínima IgG de por lo menos 4 - 6 g/l
	- luego: 0.2 - 0.8 g/kg	
Terapia de reemplazo en inmunodeficiencia secundaria	0.2 - 0.4 g/kg	
Niños con AIDS	0.2 - 0.4 g/kg	cada 3 - 4 semanas para obtener concentración mínima de IgG de al menos 4 - 6 g/l cada 3 - 4 semanas
Immunomodulación: Púrpura Idiopática Trombocitopenica Síndrome de Guillain Barré	0.8 - 1 g/kg o 0.4 g/kg/d 0.4 g/kg/d	En el día uno, repetir a los 3 días Durante 2 - 5 días Durante 3-7 días En varias dosis durante 2 - 5 días con ácido acetil salicílico

Enfermedad de Kawasaki	1.6 - 2 g/kg o 2 g/kg	En una dosis con acido acetil salicílico
Trasplante alogénico de médula ósea : - Tratamiento de infecciones y profilaxis de injertos contra enfermedad huésped - Persistencia en la falta de producción de anticuerpos	0.5 g/kg 0.5 g/kg	Cada semana desde el día 7 antes del trasplante hasta 3 meses después del trasplante. Cada mes hasta que el nivel de anticuerpos retorne a su nivel normal

Método de administración

Clairyg se administra por infusión intravenosa a un flujo inicial que no exceda 1 ml/kg/h durante 30 minutos. Si el paciente lo tolera bien, el flujo de administración se puede incrementar gradualmente hasta un máximo de 4 ml/kg/h.

Vía de administración: Intravenosa

Condición de Venta: Venta con fórmula médica

Norma farmacológica: 18.2.0.0.N10

Adicionalmente, la Sala considera que el interesado debe retirar del inserto y de la información para prescribir la presentación no comercializada.

3.2.3.2. GONAGAM-HMG® HP 75 UI

Expediente : 20035133
 Radicado : 2017070164
 Fecha : 19/05/2017
 Interesado : Zonepharma S.A.S.
 Fabricante : BBT BIOTECH GmbH

Composición:

Cada ampolla contiene 75UI de Gonadotropina Menopausica Humana

Forma Farmacéutica: Polvo liofilizado para reconstituir a solución inyectable

Indicaciones:

Alteraciones de la fertilidad, producto de la estimulación endógena insuficiente de las gónadas:

1. En las mujeres: Infertilidad causada por anovulación (incluido el síndrome de ovario poliquístico (SOP), en los casos donde los demás tratamientos no han producido resultado.
2. En hombres: casos seleccionados de alteración de la espermatogénesis.

Hiperestimulación ovárica controlada para producir el crecimiento de múltiples folículos en tecnologías asistidas, como por ejemplo fertilización in vitro (IVF), fertilización in vitro complementada con transferencia de embrión (IVF/ET) y transferencia de gametos intra-trompas de folio (GIFT).

Contraindicaciones:

En hombres y mujeres:

- Tumores pituitarios o hipotalámicos.
- Hipersensibilidad a la sustancia activa o a cualquiera de los excipientes.

En los hombres:

- Cáncer de próstata.
- Tumor testicular.

En las mujeres:

- Embarazo y lactancia.
- Pérdida ginecológica de sangre de causa desconocida.
- Tumores del útero, los ovarios o los senos.
- Quistes ováricos u ovarios agrandados no debido a SOP.

En las siguientes situaciones, es improbable algún resultado terapéutico positivo y la hMG - HP no se deberá administrar en los casos de:

- Falla ovárica primaria.
- Malformación de los órganos sexuales incompatible con embarazo.
- Tumores fibroides del útero incompatibles con embarazo.
- Menopausia prematura.

Precauciones y Advertencias:

La hMG es una gonadotropina potente capaz de ocasionar efectos indeseables entre leves y severos. Sólo puede ser administrada por médicos familiarizados con problemas de infertilidad y con su tratamiento.

La primera inyección de hMG - HP se deberá aplicar bajo supervisión médica directa.

Antes de iniciar el tratamiento se deberá determinar la infertilidad de la pareja y se deberán descartar las contraindicaciones apropiadas y posibles del embarazo.

Síndrome de hiperestimulación ovárica (SHO):

Dolor abdominal, distensión abdominal, agrandamiento ovárico severo, ganancia de peso, disnea, oliguria y síntomas gastrointestinales como náuseas, vómito y diarrea.

Embarazo múltiple Progresión del embarazo:

La incidencia de aborto espontáneo o de aborto es mayor que en las pacientes normales sometidas a estimulación del crecimiento folicular dentro del marco de la tecnología reproductiva artificial.

Embarazo ectópico Neoplasmas del sistema reproductivo.

El uso de productos medicinales en el tratamiento de la infertilidad no ha sido por lo general asociado con ningún aumento del riesgo de cáncer de seno. Anormalidades congénitas Eventos tromboembólicos.

Reacciones Adversas:

Las reacciones adversas observadas más frecuentes, de acuerdo con los ensayos clínicos, son dolor abdominal, dolor de cabeza, reacciones y dolor en el lugar de inyección con un índice de incidencia de hasta el 10 %.

A continuación, se incluyen en la tabla las principales reacciones adversas en mujeres tratadas con Menotropinas, en los ensayos clínicos, de acuerdo con la clasificación de órganos y a su frecuencia.

Clase de órgano o sistema	Frecuencia	Efecto indeseable
Desordenes del sistema nervioso	Común ($>1/100$, y $< 1/10$)	Cefalea

Desordenes gastrointestinales	Común ($>1/100$, y $< 1/10$)	Dolor abdominal, malestar estomacal, náuseas y vómito
Desordenes del sistema reproductivo y del seno	Común ($>1/100$, y $< 1/10$)	Síndrome de hiperestimulación ovárica (SHO), dolor pélvico
Desordenes generales y condiciones del sitio de inyección	Común ($>1/100$, y $< 1/10$)	Dolor y reacciones en el sitio de inyección
Desordenes vasculares	Poco común ($>1/1000$, y $< 1/100$)	Trombosis venosa profunda

Se han notificado síntomas gastrointestinales asociados con SHO tales como distensión y molestia abdominal, náuseas, vómitos y diarrea con Menotropinas en los ensayos clínicos.

Pueden ocurrir como complicaciones raras de SHO, eventos tromboembólicos venosos y torsión ovárica.

Se han notificado casos muy raros de reacciones alérgicas, localizadas o generales, incluyendo reacción anafiláctica tras la inyección de Menotropinas

Interacciones:

No se han realizado estudios de interacción fármaco/fármaco con Gonagam hMG® - HP en humanos.

La hMG - HP se puede administrar conjuntamente con la hCG, en hombres infértiles.

Cuando se usa un agonista de GnRH para desensibilizar la hipófisis, puede ser necesaria una mayor dosis para alcanzar una respuesta folicular adecuada.

Dosificación y Grupo Etario:

Los regímenes de dosificación que a continuación se describen aplican tanto para la administración SC como para la administración IM.

Dosificación en mujeres:

– Anovulación: La dosificación de hMG para la estimulación del crecimiento de folículos en mujeres hipo o normogonadotrópicas varía entre cada persona y difiere también intra-individualmente en muchas ocasiones.

Por lo tanto, resulta imposible recomendar un régimen de dosificación uniforme. La dosis es dependiente de la respuesta ovárica y se deberá determinar con base en ultrasonido, la medición de los niveles de estradiol y/o la evaluación clínica de la actividad de los estrógenos.

Si la dosis de hMG es muy alta para la paciente tratada, podría presentarse un crecimiento folicular unilateral o bilateral múltiple.

El objetivo del tratamiento con hMG - HP es inducir la maduración del folículo, a partir del cual se puede liberar luego un ovocito administrando gonadotropina coriónica humana (hCG). El tratamiento con hMG - HP se debe iniciar durante los primeros 7 días del ciclo menstrual.

La terapia se inicia principalmente con una dosis diaria de 75-150 UI de FSH + 75-150 UI de LH. La dosis es aumentada gradualmente hasta que los niveles de estrógenos aumenten. Esta misma dosis efectiva es luego mantenida hasta que se obtengan niveles de estrógenos adecuados para la pre-ovulación.

Si los niveles de estrógenos aumentan muy rápidamente, se deberá reducir la dosis. El tratamiento se deberá descontinuar si no se observa respuesta después de 3 semanas y se deberá iniciar un nuevo ciclo de tratamiento con una dosis inicial más alta.

Cuando se obtenga una respuesta óptima, la administración de hMG - HP se deberá descontinuar e inducir la ovulación uno o dos días después de la última inyección de hMG - HP administrando 5.000 o 10.000 UI de hCG.

Las siguientes se consideran como las condiciones pre-ovulatorias adecuadas:

Niveles de estradiol en plasma entre 400 y 800 pg/mL (1.500 – 3.000 pmol/L), excreción total urinaria de estrógenos de 75-150 pg (270-540 nmol)/24 horas y/o evidencia ultrasónica de un folículo dominante con un diámetro de por lo menos 17 mm.

Si los niveles de estrógenos son muy altos, no se deberá administrar hCG debido al riesgo de ovulación múltiple y de síndrome de hiperestimulación ovárica – SHO

La dosificación alternativa son tres dosis idénticas de hMG de 225 – 375 UI de FSH + 225 – 375 UI de LH, administradas día de por medio, complementadas con hCG una semana después de la primera dosis.

–Hiperestimulación Ovárica Controlada – HOC - en Técnicas de Reproducción Asistida (TRA), se aplican varios esquemas de administración.

La estimulación del crecimiento de folículos se logra con la administración diaria de 75 – 300 UI de HMG. La hMG es utilizada sola o en combinación con Citrato de Clomifeno o un agonista de la GnRH. El tratamiento se deberá continuar hasta obtener una respuesta adecuada. Uno o dos días después de la inyección final de hMG se deben administrar máximo 10.000 UI de HCG.

La madurez folicular se confirma con la determinación de los niveles de estrógenos, ultrasonido y/o mediante la evaluación clínica de la actividad de los estrógenos. Se recomienda la presencia de por lo menos 3 folículos de más de 17 mm de diámetro, con un nivel de 17-betaestradiol de por lo menos 3.500 pmol/L (920 pg/mL). La maduración final de los folículos se obtiene mediante la administración única de hCG en una dosis de 5.000 a 10.000 UI. 30-40 horas después de la última inyección de hMG - HP no se deberá administrar si no se cumplen los criterios anteriormente mencionados. La ovulación se presenta 32-36 horas después de la inyección de HCG.

Dosificación en hombres:

La espermatogénesis es estimulada inicialmente con la administración de 1.000 – 33.000 UI de hCG tres veces a la semana, hasta que se alcancen niveles normales de testosterona en suero.

Luego se continúa el tratamiento administrando hMG tres veces a la semana en dosis de 75 – 150 UI de FSH + 75 - 150 UI de LH. Este tratamiento se deberá continuar como mínimo durante 3-4 meses

Vía de Administración: La solución de hMG - HP se debe administrar por vía intramuscular

Condición de Venta: Venta con fórmula médica

El interesado solicita ante la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora la aprobación de la Evaluación Farmacológica para continuar con el proceso de renovación del registro sanitario.

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

Adicionalmente, la Sala considera que el interesado debe certificar que el producto no ha tenido modificaciones en su composición y sus procesos de fabricación que pudieran afectar la seguridad y eficacia del producto.

3.2.3.3. VENBIG 500 UI/10 mL

Expediente : 19992758
Radicado : 2017072126
Fecha : 23/05/2017
Interesado : Kedrion Spa
Fabricante : kedrion s.p.a.

Composición:

Cada 1 ml de solución contiene: proteínas de plasma humana 50 mg que contienen al menos 95% de inmunoglobulina humana con anticuerpos antihepatitis B no menos de 50 U.I.

Forma Farmacéutica: Polvo y disolvente para solución para infusión

Indicaciones:

Este medicamento pertenece a un grupo farmacoterapéutico denominado sueros inmunes e inmunoglobulinas.

Venbig es una solución de inmunoglobulinas (proteínas que tienen la función de anticuerpos) humanas anti-hepatitis B para uso endovenoso y se usa en las siguientes terapias:

- Para prevenir las recaídas de la hepatitis B después del trasplante de hígado debido a insuficiencia hepática causada por el virus de la hepatitis B en combinación con la terapia antiviral.
- Para dar rápida disponibilidad de anticuerpos contra el virus de la hepatitis B:
 - en caso de exposición accidental en sujetos no inmunizados (incluidas las personas que no están completamente vacunadas o cuyo ciclo de vacunación no se conoce);

- en pacientes en hemodiálisis, siempre que la vacunación no haya sido eficaz;
- en el recién nacido con madre portadora del virus de la hepatitis B

En sujetos que no han manifestado una respuesta inmunitaria después de la vacunación (anticuerpos anti-hepatitis B no estimables) y para los cuales se requiere una prevención permanente por el riesgo persistente de contraer la hepatitis B.

Contraindicaciones:

No use Venbig:

Si es alérgico a la inmunoglobulina humana o a cualquier otro de los componentes de este medicamento.

Precauciones y Advertencias:

Consulte a su médico, antes de empezar a usar Venbig.

La oclusión de un vaso sanguíneo (trombosis) se ha asociado con la administración de inmunoglobulinas normales para uso endovenoso. Por lo tanto, el médico debe actuar con especial atención en la administración de este medicamento si usted presenta factores de riesgo trombótico.

Los niveles de anticuerpos anti-HBs presentes en su sangre deben ser controlados regularmente.

El médico debe respetar estrictamente la velocidad de infusión recomendada en el punto 3 “Cómo usar Venbig”; esta condición es fundamental ya que algunas reacciones adversas graves al medicamento pueden ser asociadas a la velocidad de infusión. Además, usted debe estar bajo control y observación adecuados durante todo el periodo de infusión, a fin de detectar la manifestación de cualquier síntoma.

En caso de reacciones adversas, su médico puede decidir si reducir la velocidad de infusión o detener la misma. Además, su médico decidirá el tipo de tratamiento requerido de acuerdo con la naturaleza y la gravedad del efecto adverso.

Venbig contiene pequeñas cantidades de IgA. Si usted tiene una deficiencia de IgA, podría estar a riesgo de desarrollar potencialmente anticuerpos anti-IgA y podría desarrollar reacciones anafilácticas después de la administración de componentes de la sangre con IgA. Su médico debe evaluar el beneficio del tratamiento con VENBIG contra el riesgo potencial de reacciones de hipersensibilidad.

Raramente, las inmunoglobulinas humanas anti-hepatitis B pueden causar una reducción de la presión arterial con reacción anafiláctica, incluso en el caso de que usted haya tolerado tratamientos previos con inmunoglobulinas humanas.

Si sufre de insuficiencia renal, su médico debe considerar la interrupción del tratamiento con Ig EV. También cuando los casos de disfunción renal y de insuficiencia renal han sido asociados al uso de muchos productos autorizados a base de Ig EV que contienen diversos excipientes como la sacarosa, la glucosa y la maltosa; los excipientes que contienen sacarosa como estabilizante, representan un altísimo porcentaje del número total. En los pacientes con riesgo por insuficiencia renal aguda o por reacciones adversas tromboembólicas, los productos a base de Ig EV deben ser administrados a la velocidad más baja de infusión y dosis practicables.

La sospecha de reacciones de tipo alérgico o anafiláctico determina la inmediata interrupción de la inyección. En caso de shock, se debe aplicar el tratamiento médico estándar para el shock.

Informe a su médico si al menos una de esas condiciones arriba mencionadas se aplica a usted. Su médico prestará particular atención al prescribirle y administrarle VENBIG.

Después de la terapia con inmunoglobulinas humanas para uso endovenoso, se puede desarrollar anemia hemolítica debido al aumento de captación de glóbulos

rojos. Durante el tratamiento con Ig EV, usted será monitorizado para detectar signos clínicos y síntomas de hemólisis.

Análisis de sangre

Venbig puede interferir con algunos análisis de sangre debido al aumento temporal de diversos anticuerpos que, después de la infusión de inmunoglobulinas se transmiten pasivamente a la sangre; este aumento de anticuerpos puede hacer que algunos análisis de sangre tengan un resultado que podría no ser correcto. La transmisión pasiva de anticuerpos contra los antígenos eritrocitarios, por ej. A, B, D (que determinan el grupo sanguíneo), puede interferir con algunas pruebas serológicas para la detección de los anticuerpos de los glóbulos rojos, por ejemplo la prueba directa de la antiglobulina (prueba de Coombs).

Seguridad viral

Cuando los medicamentos son preparados a partir de la sangre o el plasma humano, se adoptan algunas medidas para prevenir la transmisión de infecciones a los pacientes. Estas medidas incluyen:

- una atenta selección de los donantes de sangre y de plasma para asegurar que los donantes potencialmente infectados sean excluidos;
- el control de cada donación y pool de plasma para asegurarse de que no existan agentes infecciosos y/o virus;
- la introducción, durante los procesos de elaboración, de fases capaces de inactivar o eliminar los virus.

A pesar de estas medidas, cuando se administran especialidades medicinales preparadas de sangre o plasma humano, no se puede excluir completamente la posibilidad de transmisión de agentes infecciosos. Esto es válido también para los virus u otros tipos de agentes infecciosos, emergentes o desconocidos.

Las medidas adoptadas son consideradas eficaces para los virus con envoltura lipídica como el virus de inmunodeficiencia humana (VIH), el virus de la hepatitis B (VHB), el virus de la hepatitis C (VHC) y para el virus sin envoltura lipídica de la hepatitis A (VHA).

Las medidas adoptadas tienen un efecto limitado frente a los virus sin envoltura lipídica como el parvovirus B19.

Las inmunoglobulinas no han sido asociadas a infecciones de hepatitis A o de parvovirus B19 probablemente porque los anticuerpos contra estas infecciones, que están contenidos en el producto, tienen capacidad de protección.

Se recomienda encarecidamente que cada vez que usted reciba una dosis de VENBIG, se registren el nombre y el número de lote del producto, a fin de mantener la trazabilidad del lote utilizado.

Niños

No se requieren medidas o monitorizaciones específicas.

Embarazo, lactancia y fertilidad

- Si está embarazada o cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedar embarazada, o en periodo de lactancia, consulte con su médico o farmacéutico antes de utilizar este medicamento.
- En las mujeres embarazadas y en las madres que están amamantando, se debe usar Venbig con cuidado.
- La seguridad de uso de este producto medicinal durante el embarazo no ha sido establecida mediante estudios clínicos controlados. La experiencia clínica con inmunoglobulinas sugiere que no se deberían manifestar efectos perjudiciales, durante el embarazo, en el feto o en el recién nacido.
- Las inmunoglobulinas se excretan en la leche y pueden contribuir a la transmisión de anticuerpos protectores al recién nacido.
- La experiencia clínica con inmunoglobulinas sugiere que no se deberían manifestar efectos adversos en la fertilidad.

Conducción de vehículos y uso de maquinaria

Venbig no altera o altera ligeramente la capacidad de conducir o utilizar máquinas.

Venbig contiene sodio y sacarosa

- Este medicamento contiene 3,6 mg de sodio por ml (3.565 mg/ml). Esto debe ser considerado, si usted sigue una dieta de sodio controlado, en base a la cantidad total de producto que se le debe administrar.
- El medicamento contiene hasta 92 mg de sacarosa por ml (91,9 mg/ml). Tener en cuenta en pacientes con riesgo de insuficiencia renal aguda

Reacciones Adversas:

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

Si observa uno de los siguientes efectos adversos, consulte inmediatamente con el médico o contacte con el hospital más cercano:

- Reacción alérgica (hipersensibilidad). Este efecto adverso en algunos casos puede desarrollar una reacción alérgica aguda (shock anafiláctico).
- Insuficiencia renal aguda

Otros efectos adversos:

- Dolor de cabeza
- Latido cardíaco acelerado (taquicardia)
- Disminución de la presión sanguínea (hipotensión)
- Náusea
- Vómito
- Reacciones cutáneas, rubefacción (eritema), picazón, prurito
- Dolor en las articulaciones (artralgia)
- Fiebre
- Malestar
- Escalofríos

Otros efectos adversos en niños:

No hay datos específicos disponibles en la población pediátrica.

Comunicación de efectos adversos:

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte con su médico, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto.

Si usa más Venbig del que debe:

No se conocen los efectos de la sobredosis

Interacciones:

Informe al médico si está tomando, ha tomado recientemente o podría tomar cualquier otro medicamento.

Las inmunoglobulinas humanas anti-hepatitis B para uso endovenoso no deben ser mezcladas con otros productos medicinales.

Vacunas compuestas por virus vivos atenuados

Venbig puede interferir con el desarrollo de una respuesta inmunitaria a las vacunas a base de virus vivos atenuados, como los del sarampión, la rubeola, la parotiditis y la varicela. La administración de inmunoglobulinas puede alterar la eficacia de estas vacunas por un periodo que puede durar hasta 3 meses. Después de la administración de Venbig debe pasar un intervalo de al menos 3 meses antes de efectuar la vacunación con vacunas de virus vivos atenuados.

Las inmunoglobulinas humanas anti-hepatitis B deben ser administradas 3 o 4 semanas después de la vacunación con vacunas de virus vivos atenuados; en caso de que la administración de inmunoglobulinas humanas anti-hepatitis B sea necesaria antes, se debe efectuar una nueva vacunación tres meses después de la administración de las inmunoglobulinas humanas anti-hepatitis B.

Dosificación y Grupo Etario:

- Venbig puede ser administrado solo en hospitales, clínicas y sanatorios por parte de médicos u operadores sanitarios.
- La dosificación y el esquema de tratamiento dependen de la indicación; el médico establecerá la dosis y el tratamiento adaptado para usted.
- Al comenzar la infusión, usted recibirá Venbig a la velocidad mínima de infusión. Si tolera bien la velocidad aplicada, su médico podrá aumentar gradualmente la velocidad de infusión.

Vía de Administración: Infusión Intravenosa

Condición de Venta: Venta con fórmula médica

El interesado solicita ante la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora la aprobación de la Evaluación Farmacológica para continuar con el proceso de renovación del registro sanitario.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe certificar que el producto no ha tenido modificaciones en su composición y sus procesos de fabricación que pudieran afectar la seguridad y eficacia del producto.

3.2.3.4. MENOPUR

Expediente : 19979282
Radicado : 2017073020
Fecha : 25/05/2017
Interesado : Laboratorios Biopas S.A.
Fabricante : Ferring GmbH / Haupt Pharma Wulfig GmbH.

Composición:

Cada vial contiene 75UI de menotropina (gonadotropina menopáusica humana hmg) equivalente a 75 U.I. de FSH (hormona foliculo estimulante) y 75 U.I. de LH (hormona luteinizante)

Forma Farmacéutica: Polvo estéril para reconstituir a solución inyectable

Indicaciones:

Menopur está indicado para el tratamiento de esterilidad en las siguientes situaciones clínicas:

- Esterilidad en mujeres con insuficiencia ovárica hipo o normogonadotrópica: estimulación del crecimiento folicular. Inducción de la ovulación, seguida o no de inseminación artificial (IA) (anovulación, incluyendo síndrome de ovario poliquístico (SOPQ)) en mujeres que no han respondido al tratamiento con citrato de clomifeno.
- Técnicas de reproducción asistida (TRA) realizadas mediante hiperestimulación ovárica controlada para inducir el desarrollo de folículos múltiples (p.ej. fecundación in vitro/ transferencia embrionaria (FIV/TE), transferencia intratubárica de gametos (GIFT) e inyección intracitoplasmática de espermatozoides (ICSI), etc.
- Esterilidad en hombres con hipogonadismo hipo o normogonadotrópico: en combinación con hCG para estimular la espermatogénesis.

Contraindicaciones:

Menopur está contraindicado en las siguientes situaciones:

- Hipersensibilidad a la menotropina o a alguno de los excipientes.

En mujeres con:

- tumores en el área hipotálamo-hipofisaria.
- tumor en el útero, ovarios o mamas.
- embarazo y lactancia.
- hemorragia ginecológica de causa desconocida.
- aumento de los ovarios o quistes ováricos no provocados por el síndrome del ovario poliquístico.

En estas situaciones en las que el resultado del tratamiento raramente es favorable:

- fallo ovárico primario.
- malformaciones de los órganos sexuales incompatibles con el embarazo.
- miomas uterinos incompatibles con el embarazo.

En hombres:

- carcinoma de próstata.
- tumores en los testículos.

Precauciones y Advertencias:

Menopur es una gonadotropina potente capaz de causar reacciones adversas de moderadas a graves, y sólo debe utilizarse bajo la supervisión de un médico especialista en problemas de fertilidad y su manejo.

El tratamiento con gonadotropinas requiere un cierto tiempo de dedicación a los médicos y profesionales de la salud, y citas para la monitorización de la respuesta ovárica por ecografía, sólo o preferiblemente en combinación con la medición de los niveles de estradiol sérico, regularmente. Puede existir un grado de variabilidad entre pacientes en la respuesta a la administración de menotropina, con una respuesta pobre a la menotropina en algunos pacientes. Se utilizará la dosis eficaz mínima en relación al objetivo del tratamiento.

La primera inyección de Menopur debe realizarse bajo supervisión médica directa. Antes de comenzar el tratamiento, debe valorarse la infertilidad de las parejas, así como las posibles contraindicaciones para el embarazo. En particular, las pacientes deben evaluarse de hipotiroidismo, deficiencia adrenocortical, hiperprolactinemia y tumores de la hipófisis o del hipotálamo, y recibir el tratamiento específico apropiado.

Las pacientes en tratamiento de estimulación del crecimiento folicular, bien por infertilidad debida a ciclos anovuladores o bien dentro de técnicas de reproducción asistida, pueden presentar un agrandamiento de los ovarios o desarrollar una hiperestimulación. El cumplimiento de las recomendaciones de Menopur en cuanto a posología y pauta de administración, así como una monitorización adecuada durante el tratamiento, disminuirán la incidencia de dichos acontecimientos.

Una interpretación correcta de los índices del desarrollo del folículo y maduración requiere un médico con experiencia en la interpretación de las pruebas relevantes.

Síndrome de Hiperestimulación Ovárica (SHO)

El SHO es una alteración clínica diferente del agrandamiento ovárico no complicado. El SHO es un síndrome que puede manifestarse según distintos

grados de importancia o gravedad. Se produce un marcado compromiso local debido al agrandamiento del ovario, altos niveles séricos de esteroides sexuales y un incremento en la permeabilidad vascular, el cual puede conllevar una acumulación de líquidos en la cavidad peritoneal, pleural y más raramente en la pericárdica.

Se puede observar la sintomatología siguiente en casos graves de SHO: dolor abdominal, distensión abdominal, agrandamiento severo del ovario, ganancia de peso, disnea, oliguria y síntomas gastrointestinales que incluyen náuseas, vómitos y diarrea. La exploración clínica puede revelarnos hipovolemia, hemoconcentración, trastornos hidroelectrolíticos, ascitis, hemoperitoneo, derrame pleural, hidrotórax, distress respiratorio agudo y episodios tromboembólicos.

La respuesta excesiva del ovario al tratamiento con gonadotropinas puede dar lugar a veces a un SHO cuando se administre hCG para provocar la ovulación. Por lo tanto, en casos de hiperestimulación ovárica excesiva es prudente interrumpir la administración de hCG y advertir a la paciente que debe utilizar algún método barrera o abstinencia durante al menos cuatro días. El SHO puede progresar rápidamente (desde las 24 primeras horas a varios días) para llegar a instaurarse como un cuadro médico grave. Las pacientes deben permanecer en observación al menos durante dos semanas después de la administración de la hCG.

El cumplimiento de las recomendaciones de Menopur en cuanto a dosis, pauta de administración y monitorización del tratamiento disminuirá la incidencia de síndrome de hiperestimulación ovárica y embarazo múltiple. En TRA, la aspiración de todos los folículos antes de la ovulación puede reducir la incidencia de hiperestimulación ovárica.

El SHO puede ser más grave y más intenso si la paciente consigue el embarazo. Con mayor frecuencia, el SHO sucede después de interrumpir el tratamiento hormonal y alcanza su máximo alrededor de 7 a 10 días después de dicho cese.

Usualmente, el SHO se resuelve espontáneamente con el inicio de una menstruación.

Si el SHO es grave, el tratamiento con gonadotropinas deberá interrumpirse, hospitalizar a la paciente y administrarle el tratamiento específico para esta patología.

Este síndrome tiene una mayor incidencia en pacientes con síndrome de ovario poliquístico.

Embarazo múltiple

El embarazo múltiple, especialmente el de alto grado, conlleva un incremento en el riesgo de acontecimientos adversos maternos y perinatales.

En pacientes bajo tratamiento de inducción de la ovulación con gonadotropinas, la incidencia de embarazos múltiples se incrementa con respecto a la concepción natural. La mayoría de los embarazos múltiples son gemelares. Para disminuir el riesgo de embarazo múltiple, es necesaria una monitorización cuidadosa de la respuesta ovárica.

En pacientes sometidas a TRA el riesgo de embarazo múltiple está relacionado principalmente con el número de embriones transferidos, su calidad y la edad de la paciente.

La paciente deberá ser advertida del riesgo potencial de nacimientos múltiples antes de comenzar el tratamiento.

Pérdida de embarazo

La incidencia de pérdida de embarazo por aborto es más alta en pacientes sometidas a estimulación del crecimiento folicular para inducción de la ovulación o TRA que en la población normal.

Embarazo ectópico

Las mujeres con historia de enfermedad tubárica tienen riesgo de embarazo ectópico, tanto si el embarazo se consigue espontáneamente o con tratamientos de fertilidad. La prevalencia de embarazo ectópico después de FIV se sitúa alrededor del 2 al 5%, comparada con el 1 al 1,5 % de la población general.

Neoplasias del aparato reproductor

Se han notificado neoplasias de los ovarios o de otras zonas del aparato reproductor, tanto benignas como malignas, en mujeres que han sido sometidas a tratamientos de infertilidad con diferentes regímenes terapéuticos. Todavía no está establecido si el tratamiento con gonadotropinas incrementa el riesgo basal de estos tumores en mujeres infértiles.

Malformaciones congénitas

La prevalencia de malformaciones congénitas después de TRA puede ser ligeramente más alta que después de la concepción espontánea. Se piensa que esto puede ser debido a diferentes características parentales (edad materna, características del semen, etc.) y también a los embarazos múltiples.

Procesos tromboembólicos

Mujeres con factores de riesgo conocidos de enfermedad tromboembólica tales como historia personal o familiar, obesidad severa (Índice de Masa Corporal > 30,

kg/m²) o trombofilia, pueden incrementar el riesgo de efectos tromboembólicos venosos o arteriales, durante o después del tratamiento con gonadotropinas. En estas mujeres, los beneficios de la administración de gonadotropinas necesitan ser evaluados frente a los riesgos. Debería tenerse en cuenta, que el embarazo por sí mismo también conlleva un incremento de riesgo de los procesos tromboembólicos.

Advertencias sobre excipientes

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por dosis, por lo que se considera esencialmente “exento de sodio”.

Embarazo y lactancia

Menopur no está indicado en ningún caso para tratar mujeres embarazadas o en periodo de lactancia.

Hasta el momento, no se ha descrito ningún riesgo de teratogenicidad cuando se usaron clínicamente gonadotropinas para la hiperestimulación ovárica controlada. Los datos de exposición en mujeres embarazadas son insuficientes.

Experimentos en animales no revelaron efectos teratogénicos.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No se han realizado estudios de los efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.

Sin embargo, es muy raro que Menopur afecte a la capacidad de conducir y utilizar máquinas.

Reacciones Adversas:

Frecuentemente en el tratamiento de Menopur en los ensayos clínicos son dolor abdominal, dolor de cabeza, reacciones y dolor en el lugar de inyección con un índice de incidencia de hasta el 10 %.

A continuación se incluyen en la tabla las principales reacciones adversas en mujeres tratadas con Menopur en los ensayos clínicos, de acuerdo a la clasificación de órganos y a su frecuencia.

Clasificación de órganos	Frecuentes (>1/100, y < 1/10)
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea
Trastornos gastrointestinales	Dolor abdominal, náuseas, plenitud abdominal
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	SHO, dolor pélvico
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Reacción en el lugar de inyección. Dolor en el lugar de inyección

Se han notificado síntomas gastrointestinales asociados con SHO tales como distensión y molestia abdominal, náuseas, vómitos y diarrea con Menopur en los ensayos clínicos.

Pueden ocurrir como complicaciones raras de SHO, eventos tromboembólicos venosos y torsión ovárica.

Se han notificado casos muy raros de reacciones alérgicas, localizadas o generales, incluyendo reacción anafiláctica tras la inyección de Menopur.

Interacciones:

- No se han realizado estudios de interacción fármaco/ fármaco con Menopur en humanos.
- La hMG alta pureza se puede administrar conjuntamente con la hCG cuando se tratan hombres infértiles.
- Aunque no hay experiencia clínica, se espera que el uso concomitante de Menopur y citrato de clomifeno pueda mejorar la respuesta folicular. Cuando se usa un agonista de GnRH para desensibilizar la hipófisis, puede ser necesaria una mayor dosis de Menopur para alcanzar una respuesta folicular adecuada

Dosificación y Grupo Etario:

Dosis:

Hay gran cantidad de variaciones interindividuales en la respuesta de los ovarios a gonadotropinas exógenas. Esto hace que sea imposible establecer una pauta uniforme de administración. Por lo tanto, la dosis deberá ajustarse individualmente dependiendo de la respuesta ovárica. Menopur puede administrarse sólo o en combinación con agonista o antagonista de la hormona liberadora de gonadotropinas (GnRH). Las recomendaciones sobre dosificación y duración del tratamiento pueden cambiarse dependiendo del protocolo de tratamiento que se utilice.

Esterilidad en mujeres:

- Mujeres con anovulación (incluyendo SOPQ):

El objetivo del tratamiento con Menopur es desarrollar un único folículo de Graaf maduro desde el que el ovocito maduro se liberará después de la administración de gonadotropina coriónica (hCG).

El tratamiento con Menopur comenzará dentro de los 7 días iniciales del ciclo menstrual. La dosis inicial recomendada de Menopur es 75-150 UI diarias, que podrá mantenerse durante al menos 7 días. Basándose en la monitorización clínica (incluyendo sólo ecografía ovárica, o en combinación con determinaciones de niveles de estradiol) la dosis posterior se ajustará de acuerdo a la respuesta individual de la paciente. Los ajustes en las dosis no deberán realizarse más.

frecuentemente que una vez cada 7 días. El incremento de dosis recomendada es 37,5 UI por ajuste, y no deberá exceder 75 UI. La dosis máxima diaria no deberá ser mayor de 225 UI. Si una paciente no responde adecuadamente después de 4 semanas de tratamiento, se deberá abandonar el ciclo y la paciente volverá a comenzar el tratamiento con una dosis inicial mayor que la del ciclo interrumpido.

Cuando se obtenga una respuesta óptima, se administrará una inyección única de 5.000 a 10.000 UI de hCG, un día después de la última inyección de Menopur. Se recomienda a la paciente tener coitos el mismo día y el día siguiente a la administración de hCG. Se puede realizar inseminación intrauterina alternativamente.

Si se obtuviera una respuesta excesiva al tratamiento con Menopur se deberá retirar y aplazar la administración de hCG y la paciente usará un método anticonceptivo o se abstendrá de tener coitos hasta que comience el siguiente ciclo menstrual.

Si se administra una dosis de hMG de alta pureza demasiado elevada a una determinada persona, la posterior administración de hCG puede provocar una hiperestimulación ovárica no deseada.

- Mujeres sometidas a hiperestimulación ovárica controlada para el desarrollo folicular múltiple en técnicas de reproducción asistida (TRA):

De acuerdo con los ensayos clínicos de Menopur que conllevan supresión con agonistas de GnRH, el tratamiento con Menopur deberá comenzar aproximadamente 2 semanas después de iniciar el tratamiento agonista. La dosis inicial recomendada de Menopur es 150-225 UI diariamente durante al menos los 5 primeros días de tratamiento. Basados en la monitorización clínica (incluyendo sólo ecografía ovárica o preferiblemente en combinación con determinaciones de niveles de estradiol) las dosis posteriores se deberán ajustar de acuerdo a la respuesta individual de la paciente, y no deberán exceder 150 UI por ajuste. La dosis máxima diaria administrada no deberá ser mayor de 450 UI y en la mayoría de los casos, no se recomienda la dosis durante más de 20 días.

En protocolos que no conllevan supresión con agonistas de GnRH, el tratamiento con Menopur deberá comenzar el día 2 ó 3 del ciclo menstrual. Se recomienda usar los intervalos y regímenes de dosis de administración sugeridos anteriormente para los protocolos bajo supresión con agonistas de GnRH.

Cuando un número adecuado de folículos hayan alcanzado un tamaño adecuado, se administrará una inyección única de hasta 10.000 UI de hCG para inducir la maduración folicular final previamente a la recuperación de los ovocitos. Se debe

seguir un estrecho control de las pacientes durante al menos 2 semanas después de la administración de hCG. Si se obtiene una respuesta excesiva a Menopur el tratamiento deberá detenerse y no administrar hCG, y las pacientes usarán métodos anticonceptivos de barrera o abstinencia hasta el comienzo del próximo ciclo menstrual.

Esterilidad en hombres:

- Inicialmente, se administran 1.000-3.000 UI de hCG 3 veces a la semana hasta alcanzar un nivel sérico de testosterona normal. Después se administra una dosis adicional, por vía IM, de 75-150 UI de hMG de alta pureza 3 veces a la semana durante varios meses.

Población pediátrica

Menopur no debe utilizarse en la población pediátrica.

Vía de administración

Menopur se administra vía subcutánea o intramuscular tras la reconstitución con el solvente proporcionado. La posología es idéntica para la administración subcutánea e intramuscular.

Precauciones que deben tomarse antes de manipular o administrar el medicamento

El tratamiento se iniciará bajo la supervisión de un médico con experiencia en el tratamiento de problemas de fertilidad. Se deberá reconstituir el polvo inmediatamente antes de su uso. Para evitar inyecciones de grandes volúmenes se pueden disolver hasta 3 viales del polvo en 1 ml de solvente proporcionado.

Se debe evitar agitar vigorosamente. No se debe utilizar la solución si contiene partículas o si no está transparente.

Vía de Administración: Menopur se administra vía subcutánea o intramuscular tras la reconstitución con el solvente proporcionado. La posología es idéntica para la administración subcutánea e intramuscular

Condición de Venta: Venta con fórmula médica

El interesado solicita ante la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la comisión revisora la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- Evaluación Farmacológica para continuar con el proceso de renovación de registro sanitario
- Inserto Versión PE_CO_EC_ VE_PY_BO_MPUINJ_LEAFLET_20170524 (Folio 2076)
- Información Para Prescribir Versión CO_MPUINJ _SPC_ES_20170524 (Folio 2086).

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe certificar que el producto no ha tenido modificaciones en su composición y sus procesos de fabricación que pudieran afectar la seguridad y eficacia del producto.

3.2.3.5. WILFACTIN® 1000 UI/ 10 ml

Expediente : 20020364
Radicado : 2017073050
Fecha : 25/05/2017
Interesado : Laboratorios Biopas S.A.
Fabricante : LFB Biomedicaments - LILLE / LFB Biomedicaments – Les Ulis / Delpharm Lille S.A.S.

Composición:

Cada vial contiene 1000UI de Factor Humano Von Willebrand Roc.

Indicaciones:

- Wilfactin está indicado para el tratamiento y prevención de hemorragias y en situaciones quirúrgicas de la enfermedad de Willebrand cuando el tratamiento solo con desmopresina (DDAVP) no es efectivo o está contraindicado.
- Wilfactin no debe ser utilizado para el tratamiento de la Hemofilia A

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al principio activo o cualquiera de sus excipientes

Precauciones y Advertencias:

En los pacientes con hemorragia, se recomienda coadministrar el FVIII con una baja dosis de Factor VIII von Willebrand en la fase inicial del tratamiento.

Como cualquier medicamento que contiene proteína y administrado por vía intravenosa, este puede causar reacciones alérgicas o anafilaxis. Los pacientes

deben ser monitoreados de forma muy estrecha durante el tiempo de la infusión para detectar la aparición de los síntomas. Los pacientes deben ser informados de las primeras reacciones de hipersensibilidad, tales como prurito, urticaria generalizada, opresión en el pecho, disnea, hipotensión y anafilaxis. Si ocurren estos síntomas, el tratamiento debe ser suspendido inmediatamente. En caso de shock, se debe dar tratamiento sintomático.

Las medidas estándar para prevenir el riesgo de transmisión de agentes infecciosos a través de los medicamentos preparados a partir de sangre o plasma humano incluyen la selección de los donadores, los marcadores específicos de la infección en las donaciones individuales y conjunto de plasma y la implementación en el proceso de manufactura de pasos efectivos de inactivación/remoción de virus. Sin embargo cuando los medicamentos preparados a partir de sangre o plasma humano son administrados, no se puede excluir totalmente el riesgo de agentes de transmisión infecciosos. Esto también aplica para virus desconocidos o emergentes u otro tipo de agentes infecciosos.

Las medidas tomadas se consideran efectivas con respecto a los virus envueltos como HIV, HBV y HCV.

Las medidas tomadas pueden ser de efectividad limitada respecto a virus no-envueltos tales como el HAV y parvovirus B19. La infección con parvovirus B19 puede ser severa en mujeres en embarazo (infección fetal) y entre personas con inmunodeficiencia o un incremento de eritropoyesis (por ej. anemia hemolítica). Se recomienda la vacunación de Hepatitis A y B en los pacientes que reciben los factores de coagulación.

Existe el riesgo de complicaciones tromboembólicas en pacientes con factores de riesgo conocido. En estos casos, los pacientes con riesgo deben ser monitoreados para la búsqueda de primeros signos de trombosis. Se debe establecer la prevención de complicaciones trombo embolicas venosas, de acuerdo a las recomendaciones vigentes.

Los pacientes con la enfermedad de von Willebrand, especialmente tipo 3, pueden desarrollar anticuerpos neutralizantes (inhibidores) del factor de von Willebrand. Si el valor esperado de VWF:RCo en el plasma no se alcanza o si la hemorragia no se controla en una dosis adecuada, se deben realizar análisis de laboratorio adecuados para investigar la presencia de un inhibidor del factor von Willebrand. En los pacientes con altos niveles de inhibidor, el tratamiento con el factor de von Willebrand puede no ser efectivo y se deben considerar otras opciones terapéuticas.

Estos pacientes deben ser controlados por el medico especialista en los desordenes hemostáticos,

El medicamento contiene sodio.

Un vial de 5 ml (500 UI) de WILFACTIN contiene 0,15 mmol (3,4 mg) de sodio

Un vial de 10 ml (1000 UI) de WILFACTIN contiene 0,3 mmol (6,9 mg) de sodio.

Un vial de 20 ml (2000 UI) de WILFACTIN contiene 0,6 mmol (13,8 mg) de sodio.

Se debe tener en cuenta, inyecciones por encima de 3300 UI (sodio por encima de 1 mmol) en pacientes que siguen una dieta baja en sal estricta.

Reacciones Adversas:

Las reacciones de hipersensibilidad o alergias (angioedema, ardor o escozor en el lugar de la inyección, escalofríos, enrojecimiento, urticaria generalizada dolor de cabeza, prurito hipotensión, modorra, nauseas, agitación, taquicardia, opresión en el pecho, hormigueo o vómitos) no se observan de forma frecuente en preparaciones de VWF y pueden, en algunos casos progresar a una anafilaxis severa (o shock)

Se han observado raros casos de hipertermia.

La aparición de un inhibidor del factor von Willebrand, especialmente en pacientes con enfermedad tipo 3 es muy raro. Si se desarrollan estos inhibidores, su presencia se manifiesta por una respuesta clínica insuficiente. La presencia de factor anti von Willebrand puede estar estrechamente correlacionada con reacciones anafilácticas. Por lo tanto, la búsqueda de inhibidores se debe realizar en cualquier paciente con reacción anafiláctica. En estos casos, es aconsejable contactar un centro especializado en hemofilia.

En estudios clínicos con Wilfactin, realizado en 62 pacientes incluyendo 23 pacientes con enfermedad tipo 3, no se detectó inhibición después de su administración.

Hay riesgo de complicaciones trombo-embólicas, especialmente en pacientes con factores de riesgo clínicos o biológicos conocidos, para la seguridad con respecto a los agentes de transmisión

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de efectos reacciones adversas al medicamento tras su autorización.

Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del sistema nacional de Farmacovigilancia.

Interacciones:

Hasta la fecha no se conocen interacciones del Wilfactin con otros medicamentos.

Dosificación y Grupo Etario:

La terapia de reemplazo de la enfermedad de von Willebrand debe ser soportada o supervisada por un especialista en hemostasis.

Dosis

- Generalmente la administración de una UI/kg VWF incrementa el nivel de VWF:RCo en el plasma en aproximadamente 0,02 UI/ml (2%)
- Se deben cumplir los valores de VWF:RCo > 0,6 UI/ml (60%) y FVIII: C > 0,4 UI/ml (40%)
- La hemostasis generalmente se alcanza cuando el factor de coagulación VIII (FVIII:C) alcanza una tasa de 0.4 UI /mL (40%). La inyección del factor von Willebrand induce solo un incremento gradual del FVIII: C que alcanza su máximo entre 6 y 12 horas. No se puede corregir inmediatamente el FVII: C.
- Por lo tanto, si el valor inicial del FVIII: C del paciente, está por debajo del umbral, en todas las situaciones, donde es necesario una rápida corrección de la coagulopatía, tales como el tratamiento de hemorragias, trauma severo o cirugía de urgencia, es necesario co-administrar Factor VIII asociado con el factor de von Willebrand, para alcanzar un adecuado FVII: C para hemostasis.

Sin embargo, si no se necesita un incremento inmediato de FVIII: C, especialmente si la cirugía es planeada, o si la tasa base de FVIII:C es adecuada para hemostasis, el médico debe decidir la no utilización de la coadministración del FVIII durante la primera inyección del factor von Willebrand

Primera inyección

Inyectar una dosis de 40-80 UI /kg Wilfactin para el tratamiento de hemorragias o trauma asociado con la cantidad requerida de Factor VIII, calculado en la base de FVII: C en el plasma con el fin de alcanzar una adecuada tasa de FVIII: C inmediatamente antes de la cirugía o lo más pronto posible después de la ocurrencia de los episodios hemorrágicos o trauma severo.

En caso de cirugía, la primera inyección debe ser administrada 1 h antes de la cirugía,

Una dosis inicial de 80 UI /kg de Wilfactin puede ser indicada, especialmente en pacientes con enfermedad de von Willebrand tipo 3, para los cuales son necesarias dosis altas para mantener los niveles adecuados.

En caso de una cirugía programada, se recomienda un retraso de 12-24 horas entre la primera de inyección de Wilfactin y la cirugía puede estar precedida por una segunda inyección una hora antes de la operación con Wilfactin. En este caso,

no es necesario coadministrar el factor VIII, hasta que el FVIII: C haya alcanzado una tasa de 0,4 UI/ml (40%) antes de la cirugía. Sin embargo esta tasa debe ser chequeada en cada paciente.

Inyecciones posteriores

El tratamiento se debe continuar, si es necesario con solo Wilfactin a una dosis de 40.80 UI /kg por día, una o dos inyecciones durante uno a varios días. La dosis y frecuencia de las inyecciones debe ser siempre estar adaptado con el tipo de cirugía los factores biológicos y clínicos del paciente (VWF:RCo y FVIII:C) y del tipo y severidad del accidente cerebro vascular hemorrágico.

El tratamiento en casa se puede iniciar por decisión del médico especialmente en el caso de hemorragias moderadas a medias.

Profilaxis

La profilaxis con Wilfactin se puede administrar a largo plazo en una dosis adecuada para cada individuo, Dosis de Wilfactin que oscilan entre 40-60 UI /kg administrada 2 o 3 veces a la semana, puede reducir el número de episodios hemorrágicos.

El uso de Wilfactin en niños menores de 6 años y en pacientes no tratados anteriormente para el factor von Willebrand no está documentado en estudios clínicos.

Forma y vía de administración

- Wilfactin es un polvo liofilizado para reconstituir con agua para inyecciones como se describe en el parágrafo 6.6 “Instrucciones de uso, manejo y disposición”.
- Wilfactin debe ser inyectado solo de forma intravenosa, inmediatamente después de su reconstitución sin exceder 4 mL/minuto.

Vía de Administración: Intravenosa

Condición de Venta: Venta con fórmula médica

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

- Evaluación Farmacológica para continuar con la renovación del registro sanitario
- Inserto Versión AR/14E188/01 (Folio 4962 - 4973, Anexo 18)

Información Para Prescribir Versión AR/14E187/01 (Folio 4953 - 4961 Anexo 17)

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe certificar que el producto no ha tenido modificaciones en su composición y sus procesos de fabricación que pudieran afectar la seguridad y eficacia del producto.

Adicionalmente, la Sala considera que el interesado debe allegar el inserto y la información para prescribir en un lenguaje comprensible.

**3.2.3.6. REPLENINE VF 500 UI
REPLENINE VF 1000 UI**

Expediente : 19919164/ 20037463
Radicado : 2017073576 / 2017079459
Fecha : 25/05/2017
Interesado : BCN Medical S.A
Fabricante : Bio Products Laboratory (BPL)

Composición:

- Cada frasco vial contiene 1000UI de Factor IX
- Cada frasco vial contiene 500UI de Factor IX

Forma Farmacéutica:

Polvo Liofilizado para reconstituir a solución inyectable

Indicaciones:

Tratamiento y profilaxis de sangrado en pacientes con hemofilia Tipo B (Deficiencia congénita de factor IX)

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al principio activo o a cualquiera de los excipientes. El medicamento no es adecuado para pacientes con inhibidores del factor IX, corrección de los defectos en los factores de coagulación en pacientes con enfermedad hepática, reversión de la anticoagulación en pacientes con enfermedad hepática, reversión de la anticoagulación debido al riesgo potencial de coagulación sanguínea, se debe ser extremadamente cuidadoso en la administración a pacientes con antecedentes de enfermedad cardíaca o después de cualquier operación, qu haya tenido el paciente, o si está en riesgo de formar coágulos en la sangre o presenta magulladuras diseminadas.

Precauciones y Advertencias:

Como cualquier producto proteico para administración intravenosa, son posibles reacciones de hipersensibilidad de tipo alérgico. Contiene trazas de proteínas humanas. Los pacientes deben ser informados de los signos iniciales de las reacciones de hipersensibilidad, urticaria generalizada, opresión en el pecho, sibilancias, hipotensión y anafilaxia. Si aparecen estos síntomas se les debe aconsejar que deje de utilizar el producto y contactar al médico tratante. En caso de shock, debe aplicarse el tratamiento estándar inmediatamente o las medidas estándar para prevenir infecciones resultantes del uso de medicamentos derivados de sangre o plasma humanos incluyen la selección de donantes, El examen de las donaciones individuales y las mezclas de plasma para marcadores específicos de infección y la inclusión de procedimientos eficaces para la inactivación / eliminación de virus. A pesar de esto. En los productos hemoderivados, La posibilidad de transmisión de agentes infecciosos no se puede excluir totalmente. Esto también aplica a virus desconocidos o emergentes y otros patógenos o a las medidas adoptadas se consideran eficaces para los virus encapsulados como el VIH, VHB Y VHC. Para los virus no encapsulados VAH y el parovirus B19 O se recomienda especialmente que cada vez que se administre Replenine-VF a un paciente, se lleve registro del nombre y número del lote del producto con el fin de mantener trazabilidad entre el paciente y el lote del producto. Se recomienda una apropiada vacunación (HEPATITIS A Y B) para los pacientes que reciben hemoderivados, concentrados de factor IX, de coagulación Los pacientes deben ser monitorizados para el desarrollo de anticuerpos neutralizantes (Inhibidores) que deben cuantificarse en unidades Bethesda (BU) mediante ensayos biológicos adecuados. Ha habido reportes en la literatura que muestran una correlación entre la presencia de un inhibidor del factor IX y las reacciones alérgicas. Por lo tanto, los pacientes que experimentan reacciones alérgicas deben ser evaluados para la presencia de un inhibidor, cabe señalar que los pacientes con inhibidores del factor IX pueden tener un riesgo aumentando e anafilaxias con el subsiguiente cambio de factor IX debido al riesgo de reacciones alérgicas con concentrados de Factor IX, la administración inicial del Factor IX, A juicio del médico tratante, debe realizarse bajo observación médica donde pueda proporcionarse un cuidado médico adecuado para las reacciones alérgicas. Dado que el uso de complejo concentrado de factor IX se ha asociado históricamente con el desarrollo de complicaciones tromboembólicas, el riesgo es mayor en las preparaciones de bajo pureza, el uso de productos que contiene factor IX puede ser potencialmente peligroso en pacientes con signos de fibrinólisis y en pacientes con coagulación intravascular diseminada (CID), debido al riesgo potencial de complicaciones trombóticas, la vigilancia clínica para detectar signos tempranos de coagulopatía trombótica y de consumo, Se debe **iniciar con ensayos biológicos adecuados al administrar este producto a pacientes con enfermedad hepática, En pacientes post-operados recién nacidos, o en**

pacientes con riesgo de fenómenos tromboembólicos o cid, En cada una de estas situaciones el beneficio potencial del tratamiento con Replenine-VF debe ser sopesado contra el riesgo de estas complicaciones. No tiene ninguna influencia sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.

Interacciones:

No hay Interacciones con Factor humano de coagulación IX con otros productos, Sin embargo este medicamento no debe mezclarse con otros Medicamentos, Solo deben utilizarse conjuntos de inyección / infusión aprobados con el producto reconstituido porque pueden producirse un fallo del tratamiento como consecuencia de la adsorción de Factor Humano IX en la superficie interna de algún equipo de infusión aprobado.

Dosificación y Grupo Etario:

En Adultos:

- Para hemorragia menor espontanea en articulaciones y músculos es de 17-34 UI /Kg de peso corporal
- Para Hemorragias graves en articulaciones y músculos, hematomas, cirugía menor, por ejemplo extracción del diente, reparación del cartílago es de 25-51 UI/Kg de peso corporal.
- Para hemorragia potencialmente mortal, cirugía mayor es de 51-85 UI/Kg de peso corporal.

En niños menores a 6 años: Su médico le recomendará la dosis apropiada para niños. Generalmente el cálculo de dosis debe seguir el cálculo hecho para los adultos.

Vía de Administración: Intravenoso

Condición de Venta: Venta con fórmula médica

El interesado solicita a la Sala Especializada de medicamentos y productos biológicos la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- Evaluación Farmacológica para renovación del registro sanitario
- Inserto (Folio 1211)

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

Adicionalmente, la Sala considera que el interesado debe certificar que el producto no ha tenido modificaciones en su composición y sus procesos de fabricación que pudieran afectar la seguridad y eficacia del producto.

3.2.3.7. PULMOZYME SOLUCIÓN PARA INHALACIÓN 1 mg/ mL

Expediente : 200666
Radicado : 2017079553
Fecha : 06/06/2017
Interesado : Productos Roche S.A.
Fabricante : Productos Roche S.A.

Composición:

Cada ampolla de 2.5 mL contiene 2.5 mg de dornasa desoxirribonucleasa I humana recombinante (1 mg/mL)

Forma Farmacéutica: Solución para Inhalación

Indicaciones:

Tratamiento de los pacientes con fibrosis quística cuya capacidad vital forzada (FVC) sea superior al 40% de la capacidad normal, para mejorar la función pulmonar

Contraindicaciones:

Pulmozyme no debe administrarse a pacientes con hipersensibilidad conocida al principio activo o a sus excipientes.

Precauciones y Advertencias:

- Advertencias y precauciones generales: Ninguna.
- Drogadicción y dependencia: Sin efectos conocidos.
- Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas: No se han descrito casos de afectación de la capacidad para conducir y utilizar máquinas.
- Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción: Pulmozyme puede usarse de manera eficaz y segura junto con los tratamientos habituales de la fibrosis quística, como antibióticos, broncodilatadores, enzimas pancreáticas, vitaminas, corticoesteroides por vía sistémica o inhalatoria y analgésicos.

Reacciones Adversas:

- En raras ocasiones se producen reacciones adversas atribuibles a Pulmozyme (<1/1.000).
- En la mayoría de los casos son leves y transitorias, y no requieren ningún ajuste de la dosis de Pulmozyme.
- Trastornos oculares: Conjuntivitis.
- Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos: Disfonía, disnea, faringitis, laringitis, rinitis (ninguna de ellas de carácter infeccioso).
- Exploraciones complementarias: Disminución de los valores en las pruebas funcionales pulmonares.
- Trastornos gastrointestinales: Dispepsia.
- Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: Erupción, urticaria.
- Trastornos generales: Dolor torácico (pleurítico, no cardíaco), pirexia.

En general, los pacientes que sufran reacciones adversas comunes a la fibrosis quística, pueden continuar sin riesgos el tratamiento con Pulmozyme, como demuestra el alto porcentaje de pacientes que han completado el tratamiento en ensayos clínicos.

Han sido pocos los pacientes participantes en ensayos clínicos que han sufrido reacciones adversas determinantes de la suspensión permanente de la dornasa alfa. La tasa de suspensión observada ha sido similar con placebo (2%) y con dornasa alfa (3%).

Como ocurre con cualquier aerosol, después de iniciar el tratamiento con dornasa alfa puede disminuir la función pulmonar y aumentar la expectoración.

Menos del 5% de los pacientes tratados con dornasa alfa han desarrollado anticuerpos contra la dornasa alfa, y en ningún caso han sido IgE. Las pruebas funcionales respiratorias continuaron mejorando también después del desarrollo de anticuerpos frente a la dornasa alfa.

Se comparó la seguridad de la inhalación diaria de Pulmozyme durante 2 semanas en 65 pacientes de 3 meses a <5 años y en 33 pacientes de 5 a 10 años.

El número de pacientes en los que se registró la tos como reacción adversa fue mayor en el grupo de menor edad que en el de mayor edad (29/65, 45% frente a 10/33, 30%), al igual que el número de casos de tos moderada o grave registrados (24/65, 37% frente a 6/33, 18%).

Otras reacciones adversas tendieron a ser de intensidad leve o moderada. El número de pacientes en los que se registró rinitis también fue mayor en el grupo

de menor edad (23/65, 35% frente a 9/33, 27%), al igual que el número de casos de erupciones registrados (4/65, 6% frente a 0/33).

La naturaleza de las reacciones adversas fue similar a la observada en ensayos de Pulmozyme más amplios.

Interacciones:

Pulmozyme puede usarse de manera eficaz y segura junto con los tratamientos habituales de la fibrosis quística, como antibióticos, broncodilatadores, enzimas pancreáticas, vitaminas, corticoesteroides por vía sistémica o inhalatoria y analgésicos.

Dosificación y Grupo Etario:

La dosis recomendada es de 2,5 mg de dornasa alfa, administrada por inhalación una vez al día. Se inhalará el contenido de una ampolla (2,5 ml de solución) sin diluir, utilizando para ello un sistema recomendado de nebulizador/compresor de aire.

Algunos pacientes mayores de 21 años podrían beneficiarse de una pauta de administración dos veces al día.

En la mayoría de los pacientes se han obtenido los mejores resultados con el uso diario y regular de Pulmozyme. En estudios en los que se administró Pulmozyme en régimen intermitente, la mejoría de la función pulmonar desapareció al suspender el tratamiento.

Por consiguiente, se recomendará a los pacientes que tomen la medicación todos los días, sin saltarse ninguna administración.

Los pacientes deben mantener el tratamiento médico que estén siguiendo regularmente, incluido el régimen habitual de fisioterapia respiratoria.

La administración puede mantenerse sin riesgos en pacientes que sufran una agudización de una infección respiratoria.

Vía de Administración: Inhalación

Condición de Venta: Venta con fórmula médica

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

- Evaluación Farmacológica para continuar con el trámite de aprobación del registro sanitario
- Inserto e Información Para Prescribir Versión Febrero de 2008

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

Composición:

Cada ampolla de 2.5 mL contiene 2.5 mg de dornasa desoxirribonucleasa I humana recombinante (1 mg/mL)

Forma Farmacéutica: Solución para Inhalación

Indicaciones:

Tratamiento de los pacientes con fibrosis quística cuya capacidad vital forzada (FVC) sea superior al 40% de la capacidad normal, para mejorar la función pulmonar

Contraindicaciones:

Pulmozyme no debe administrarse a pacientes con hipersensibilidad conocida al principio activo o a sus excipientes.

Precauciones y Advertencias:

- Advertencias y precauciones generales: Ninguna.
- Drogadicción y dependencia: Sin efectos conocidos.
- Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas: No se han descrito casos de afectación de la capacidad para conducir y utilizar máquinas.
- Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción: Pulmozyme puede usarse de manera eficaz y segura junto con los tratamientos habituales de la fibrosis quística, como antibióticos, broncodilatadores, enzimas pancreáticas, vitaminas, corticoesteroides por vía sistémica o inhalatoria y analgésicos.

Reacciones Adversas:

- En raras ocasiones se producen reacciones adversas atribuibles a Pulmozyme (<1/1.000).
- En la mayoría de los casos son leves y transitorias, y no requieren ningún ajuste de la dosis de Pulmozyme.
- Trastornos oculares: Conjuntivitis.
- Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos: Disfonía, disnea, faringitis, laringitis, rinitis (ninguna de ellas de carácter infeccioso).
- Exploraciones complementarias: Disminución de los valores en las pruebas funcionales pulmonares.
- Trastornos gastrointestinales: Dispepsia.
- Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: Erupción, urticaria.
- Trastornos generales: Dolor torácico (pleurítico, no cardíaco), pirexia.

En general, los pacientes que sufran reacciones adversas comunes a la fibrosis quística, pueden continuar sin riesgos el tratamiento con Pulmozyme, como demuestra el alto porcentaje de pacientes que han completado el tratamiento en ensayos clínicos.

Han sido pocos los pacientes participantes en ensayos clínicos que han sufrido reacciones adversas determinantes de la suspensión permanente de la dornasa alfa. La tasa de suspensión observada ha sido similar con placebo (2%) y con dornasa alfa (3%).

Como ocurre con cualquier aerosol, después de iniciar el tratamiento con dornasa alfa puede disminuir la función pulmonar y aumentar la expectoración.

Menos del 5% de los pacientes tratados con dornasa alfa han desarrollado anticuerpos contra la dornasa alfa, y en ningún caso han sido IgE. Las pruebas funcionales respiratorias continuaron mejorando también después del desarrollo de anticuerpos frente a la dornasa alfa.

Se comparó la seguridad de la inhalación diaria de Pulmozyme durante 2 semanas en 65 pacientes de 3 meses a <5 años y en 33 pacientes de 5 a 10 años.

El número de pacientes en los que se registró la tos como reacción adversa fue mayor en el grupo de menor edad que en el de mayor edad (29/65, 45% frente a 10/33, 30%), al igual que el número de casos de tos moderada o grave registrados (24/65, 37% frente a 6/33, 18%).

Otras reacciones adversas tendieron a ser de intensidad leve o moderada. El número de pacientes en los que se registró rinitis también fue mayor en el grupo de menor edad (23/65, 35% frente a 9/33, 27%), al igual que el número de casos de erupciones registrados (4/65, 6% frente a 0/33).

La naturaleza de las reacciones adversas fue similar a la observada en ensayos de Pulmozyme más amplios.

Interacciones:

Pulmozyme puede usarse de manera eficaz y segura junto con los tratamientos habituales de la fibrosis quística, como antibióticos, broncodilatadores, enzimas pancreáticas, vitaminas, corticoesteroides por vía sistémica o inhalatoria y analgésicos.

Dosificación y Grupo Etario:

La dosis recomendada es de 2,5 mg de dornasa alfa, administrada por inhalación una vez al día. Se inhalará el contenido de una ampolla (2,5 ml de solución) sin diluir, utilizando para ello un sistema recomendado de nebulizador/compresor de aire.

Algunos pacientes mayores de 21 años podrían beneficiarse de una pauta de administración dos veces al día.

En la mayoría de los pacientes se han obtenido los mejores resultados con el uso diario y regular de Pulmozyme. En estudios en los que se administró Pulmozyme en régimen intermitente, la mejoría de la función pulmonar desapareció al suspender el tratamiento.

Por consiguiente, se recomendará a los pacientes que tomen la medicación todos los días, sin saltarse ninguna administración.

Los pacientes deben mantener el tratamiento médico que estén siguiendo regularmente, incluido el régimen habitual de fisioterapia respiratoria.

La administración puede mantenerse sin riesgos en pacientes que sufran una agudización de una infección respiratoria.

Vía de Administración: Inhalación

Condición de Venta: Venta con fórmula médica

Norma Farmacológica: 16.7.0.0.N10

Adicionalmente, la Sala recomienda aprobar el inserto y la información para prescribir versión Febrero de 2008 para el producto de la referencia.

**3.2.3.8. NPLATE ®
NPLATE ® 500 mcg**

Expediente : 20027769
Radicado : 2016170455/ 2017080146
Fecha : 07/05/2017
Interesado : Amgen Biotecnológica S.A.S.

Composición:

- Cada vial de 5 mL contiene 375 mcg de romiplostim polvo para reconstituir a solución.
- Cada vial de 5 mL contiene 625 mcg de romiplostim polvo para reconstituir a solución.

Forma Farmacéutica: Polvo para reconstituir a solución inyectable

Indicaciones:

Nplate está indicado para el tratamiento de trombocitopenia en pacientes adultos con púrpura trombocitopénica inmune (idiopática) (PTI) crónica:

- Que no fueron sometidos a una esplenectomía o tuvieron una respuesta inadecuada o son intolerantes a los corticoides y las inmunoglobulinas;
- Que fueron sometidos a una esplenectomía y tuvieron una respuesta inadecuada a la esplenectomía

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al principio activo o a cualquiera de los excipientes o a las proteínas derivadas de *E.coli*.

Precauciones y advertencias:

Se han observado las siguientes advertencias y precauciones especiales o efectos de clase de estimuladores del receptor de trombopoyetina (TPO).

Reaparición de Trombocitopenia y Hemorragia Tras la Finalización del Tratamiento

Tras la discontinuación de Nplate, es probable que la trombocitopenia reaparezca; algunos pacientes podrían desarrollar trombocitopenia de mayor severidad que la que estaba presente antes de recibir Nplate. Existe un riesgo aumentado de sangrado si romiplostim se discontinúa en la presencia de agentes anticoagulantes o antiplaquetarios. Los pacientes deberían seguirse de cerca a fin de detectar una disminución en el recuento de plaquetas y ser controlados por el médico para evitar sangrado al suspender Nplate. Luego de la discontinuación de Nplate, obtener semanalmente hemogramas, incluyendo recuentos plaquetarios, al menos durante 2 semanas y considerar tratamientos alternativos para el empeoramiento de la trombocitopenia, de acuerdo con pautas actuales de tratamiento. Si se discontinúa el tratamiento con Nplate, se recomienda reiniciar la terapia para la púrpura trombocitopénica inmune (idiopática) (PTI), de acuerdo con las pautas de tratamiento actuales. El manejo médico adicional puede incluir el cese de la terapia con anticoagulantes y/o tratamiento antiplaquetario, la reversión de la anticoagulación o el soporte plaquetario.

Aumento de la Reticulina en la Médula Ósea

Se ha observado reticulina en la médula ósea de algunos pacientes con PTI antes del tratamiento con Nplate y pareció aumentar en algunos pacientes tratados con Nplate. Se cree que la reticulina incrementada en médula ósea se debe al aumento del número de megacariocitos en la médula ósea, que posteriormente podrían liberar citocinas. En estudios clínicos con Nplate, la reticulina no se asoció con efectos clínicos adversos, casos de mielofibrosis idiopática crónica (MIC) o mielofibrosis secundaria y puede mejorar tras la discontinuación de Nplate. El aumento en la reticulina puede detectarse mediante una biopsia de la médula ósea y puede indicarse por cambios morfológicos en las células sanguíneas periféricas.

Antes del y durante el tratamiento con Nplate, analice los frotis de sangre periférica y el conteo sanguíneo completo a fin de identificar nuevas anomalías morfológicas o anomalías morfológicas agravadas (por ejemplo, glóbulos rojos con forma de lágrima y nucleados, leucocitos inmaduros) o citopenia(s). Si un paciente desarrolla nuevas anomalías morfológicas o anomalías morfológicas agravadas o citopenia(s), interrumpir el tratamiento con Nplate y considerar efectuar una biopsia de médula ósea, con tinción adecuada para detectar fibrosis. También debería tenerse en cuenta el análisis citogenético de la muestra de médula ósea a

fin de identificar una anomalía clonal.

Complicaciones Trombóticas/Tromboembólicas

Los recuentos de plaquetas por encima del rango normal presentan un riesgo teórico de complicaciones trombóticas/tromboembólicas. Las incidencias de eventos trombóticos/tromboembólicos observadas en los grupos de control son comparables con Nplate en los estudios clínicos. No se notó una asociación entre estos eventos y los recuentos elevados de plaquetas. Se debe cumplir con las normativas respecto de los ajustes de dosis. En el contexto de poscomercialización, se han observado eventos trombóticos/tromboembólicos.

Progresión de Síndrome Mielodisplásico (SMD) Existente

Los estimuladores del receptor de la TPO son factores de crecimiento hematopoyético que llevan a la expansión de la célula madre trombopoyética, a la diferenciación y la producción de plaquetas. El receptor de la TPO se expresa predominantemente sobre la superficie de las células de la línea mieloide. No hay expresión confirmada del receptor de la TPO sobre tumores sólidos. En cuanto a los estimuladores del receptor de la TPO, hay una preocupación teórica de que éstos pueden estimular la progresión de SMD existente.

En estudios clínicos del tratamiento con Nplate en pacientes con SMD, hubo casos reportados de progresión a leucemia mieloide aguda (LMA), un potencial resultado clínico de SMD. Además, hubo casos de aumentos transitorios de blastocitos, que no progresaron a LMA.

No se estableció el perfil de riesgo-beneficio para Nplate en SMD u otras poblaciones de pacientes sin púrpura trombocitopénica idiopática (PTI).

Pérdida de Respuesta a Nplate

Una pérdida de respuesta o el hecho de no mantener una respuesta plaquetaria con Nplate debería impulsar la búsqueda de factores causales, incluso anticuerpos neutralizantes contra Nplate y un aumento de reticulina de la médula ósea.

Errores de Medicación

Se han reportado errores de medicación, incluida la sobredosis y la administración insuficiente de dosis, en pacientes que reciben Nplate. La sobredosis podría generar un aumento excesivo en los recuentos plaquetarios asociado con complicaciones trombóticas/tromboembólicas. Si los recuentos plaquetarios aumentan excesivamente, suspender el tratamiento con Nplate y monitorear los recuentos plaquetarios. Reiniciar el tratamiento con Nplate de acuerdo con las recomendaciones de dosis y administración. Una administración insuficiente de dosis podría causar recuentos de plaquetas más bajos de lo esperado y posible.

sangrado. Los recuentos plaquetarios deben ser monitoreados en pacientes que reciben Nplate.

Efectos de Romiplostim Sobre los Glóbulos Rojos y Blancos

Se han observado alteraciones en parámetros relacionados con los glóbulos rojos (disminución) y blancos (aumento) en estudios toxicológicos no-clínicos (ratas y monos) y en pacientes con PTI. Aunque se ha observado con mayor frecuencia en pacientes que han sido sometidos a esplenectomía, los pacientes pueden presentar anemia y leucocitosis (en un período de 4 semanas) independientemente de su estado (esplenectomizados o no). Debería considerarse el control de estos parámetros en los pacientes tratados con romiplostim.

Precauciones

Pacientes con Insuficiencia Hepática o Renal

La experiencia es limitada en pacientes con insuficiencia hepática o renal severa. En estas poblaciones, Nplate debería usarse con precaución.

Efectos Sobre la Fertilidad

Romiplostim no tuvo un efecto observado sobre la fertilidad de ratas macho y hembra en dosis subcutáneas de hasta 100 mcg/kg administradas 3 veces por semana (hasta 9 veces el ABC en humanos en la dosis clínica máxima recomendada). No obstante, el valor predictivo de este estudio efectuado en animales es limitado debido al desarrollo frecuente de anticuerpos neutralizantes contra el medicamento.

Uso en el Embarazo

La seguridad y eficacia de romiplostim no se ha establecido en mujeres embarazadas.

En estudios de toxicidad del desarrollo en ratas y conejos, no se observó evidencia de daño fetal a dosis de romiplostim hasta 11 veces (ratas) y hasta 82 veces (conejos) más altas que la dosis máxima indicada en humanos de 10 mcg/kg. En ratones expuestos a dosis 5 veces más altas que la dosis máxima indicada en humanos, se presentaron reducciones en el peso corporal de la madre y se evidenció aumento de pérdidas post implantación.

Estudios sobre el desarrollo prenatal y postnatal realizados en ratas a exposiciones 11 veces más altas que la dosis máxima indicada en humanos.

mostraron un ligero aumento en la incidencia de la tasa de mortalidad peri-natal de las crías.

Es conocido que romiplostim atraviesa la barrera placentaria en ratas cuando se administra en dosis clínicamente relevantes o más altas. Romiplostim debe ser utilizado durante el embarazo solo si el posible beneficio justifica el posible riesgo para el feto.

Uso Durante el Período de Lactancia

Se desconoce si romiplostim está presente en la leche humana. Muchos medicamentos están presentes en la leche materna y dados los potenciales efectos adversos de romiplostim en lactantes, se debe tomar la decisión de suspender la lactancia o suspender el medicamento, teniendo en cuenta el posible beneficio del medicamento para la madre o el posible beneficio de la lactancia para el infante.

Uso en Pacientes Pediátricos

No se determinaron la seguridad y la eficacia de Nplate en pacientes pediátricos (< 18 años). En un estudio de búsqueda de dosis de fase 1/2 de 22 (17 romiplostim, 5 placebo) pacientes pediátricos, se demostró que el perfil de seguridad y eficacia de Nplate es comparable con el de los estudios en adultos.

Uso en Pacientes de Edad Avanzada

De los 271 pacientes que recibieron Nplate en estudios clínicos sobre púrpura trombocitopénica inmune (idiopática) (PTI), 55 (20%) eran ≥ 65 años y 27 (10%) eran ≥ 75 . No se observaron diferencias globales de seguridad o eficacia entre los pacientes de edad avanzada y los pacientes más jóvenes en los estudios controlados con placebo.

Carcinogénesis

No se ha investigado el potencial carcinogénico de romiplostim. Hay una preocupación teórica de que romiplostim puede estimular la proliferación de células cancerosas existentes que expresan el receptor de la TPO.

Genotoxicidad

No se ha investigado el potencial genotóxico de romiplostim.

Interacciones Medicamentosas

No se efectuaron estudios de interacciones medicamentosas con Nplate.

Las terapias médicas para la PTI utilizadas en combinación con Nplate en estudios clínicos incluyeron corticoides, danazol y/o azatioprina, inmunoglobulina normal (IVIG) e inmunoglobulina anti-D Rho. Deberían controlarse los recuentos de plaquetas al combinar Nplate con otras terapias farmacológicas para la PTI a fin de evitar los recuentos de plaquetas fuera del rango recomendado.

Efectos Sobre los Ensayos de Laboratorio

No se identificaron interacciones con pruebas de diagnóstico y de laboratorio

Reacciones adversas: Experiencia en Ensayos Clínicos

La siguiente tabla presenta las reacciones adversas de los dos estudios de fase 3 controlados con placebo con una mayor incidencia en los pacientes con romiplostim $\geq 5\%$ en relación con placebo. La mayoría de estas reacciones adversas fueron de leves a moderadas en gravedad.

Término Preferido	Romiplostim	Placebo
	N = 84	N = 41
Artralgia	26%	20%
Mareos	17%	0%
Insomnio	16%	7%
Mialgia	14%	2%
Dolor en extremidades	13%	5%
Dolor abdominal	11%	0%
Dolor de hombros	8%	0%
Dispepsia	7%	0%
Parestesia	6%	0%

Otras reacciones adversas que no mostraron una diferencia $> 5\%$ entre romiplostim y placebo incluyen lo siguiente:

Dolor de cabeza: el dolor de cabeza fue la reacción adversa más comúnmente reportada en el 35% de los pacientes que recibieron romiplostim y en el 32% de los pacientes que recibieron placebo. El dolor de cabeza ocurrió con mayor incidencia en pacientes que fueron sometidos a una esplenectomía y reciben romiplostim (43%) en comparación con pacientes que reciben placebo (33%). En los pacientes que no fueron sometidos a una esplenectomía, los dolores de cabeza ocurrieron en el 26% de los pacientes que reciben romiplostim y 30% en

quienes reciben placebo. En general, los dolores de cabeza fueron leves o moderados y se controlaron con analgésicos no narcóticos.

Las reacciones adversas menos comunes observadas en todo el programa clínico de PTI fueron trombocitopenia recurrente tras el cese del tratamiento con algunos pacientes que desarrollaron trombocitopenia de mayor gravedad que la presente antes de recibir romiplostim, reticulina de médula ósea aumentada y trombocitemia.

Análisis de Eventos de Sangrado Informados

En todo el programa clínico sobre PTI, se observó una relación inversa entre los eventos de sangrado y los recuentos de plaquetas. Todos los eventos de sangrado clínicamente significativos ($\geq$ grado 3) se produjeron en los recuentos de plaquetas $< 30 \times 10^9/L$. Todos los eventos de sangrado $>$ grado 2 se produjeron en los recuentos de plaquetas $< 50 \times 10^9/L$.

En los estudios de fase 3, 9 pacientes informaron un evento de sangrado que fue considerado serio (5 [6,0%] con romiplostim, 4 [9,8%] con placebo). El 15% de los pacientes tratados con Nplate y el 34% de los pacientes tratados con placebo informaron eventos de sangrado grado 2 o más alto.

En el grupo de seguridad a largo plazo y de fase 3 en relación con la PTI, la tasa de eventos ajustada por duración del estudio de los eventos de sangrado grado 2 o mayor fue 71 cada 100 paciente-años para los pacientes tratados con Nplate y 132 cada 100 paciente-años para los pacientes tratados con placebo.

Estas tendencias en las tasas de eventos de sangrado se observaron en el contexto de una mayor reducción de medicación concomitante para la PTI entre pacientes que recibían Nplate en comparación con placebo. Además, hubo una mayor incidencia de uso de medicación de rescate entre pacientes que recibían placebo.

Inmunogenicidad

Los pacientes fueron evaluados con respecto a inmunogenicidad a Nplate por medio de un inmunoensayo biosensor basado en Biacore. Este ensayo tiene la capacidad de detectar anticuerpos de unión de alta y baja afinidad que se unen a romiplostim y presentan reacción cruzada con trombopoyetina (TPO). Las muestras de pacientes que dieron positivo con respecto a los anticuerpos de unión fueron luego evaluadas en relación con la capacidad neutralizante por medio de un bioensayo basado en células.

En los estudios clínicos, la incidencia de anticuerpos preexistentes a romiplostim fue del 8% y la incidencia de desarrollo de anticuerpos de unión durante el tratamiento con romiplostim fue del 6%. La incidencia de anticuerpos preexistentes a TPO endógena fue del 5% y la incidencia de desarrollo de anticuerpos de unión a TPO endógena durante el tratamiento con romiplostim fue del 4%. De los pacientes con anticuerpos positivos a romiplostim o a TPO, 2 (0,4%) pacientes tuvieron actividad neutralizante a romiplostim y ninguno tuvo actividad neutralizante a TPO.

Como con todas las proteínas terapéuticas, hay un potencial de inmunogenicidad. Si se sospecha la formación de anticuerpos neutralizantes, contactar a Amgen para información sobre pruebas de anticuerpos.

Experiencia Poscomercialización

Se informaron casos de eritromelalgia.

Se informaron casos de hipersensibilidad y angioedema

Interacciones:

No se efectuaron estudios de interacciones medicamentosas con Nplate.

Las terapias médicas para la PTI utilizadas en combinación con Nplate en estudios clínicos incluyeron corticoides, danazol, azatioprina, inmunoglobulina normal (IVIG) e inmunoglobulina anti-D Rho. Deberían controlarse los recuentos de plaquetas al combinar Nplate con otras terapias farmacológicas para la PTI a fin de evitar los recuentos de plaquetas fuera del rango recomendado.

Vía de administración: Subcutánea

Dosificación y Grupo Etario:

El tratamiento debería ser supervisado por un profesional de la salud experimentado.

Régimen de Dosis Recomendado

Nplate se administra en forma semanal como una inyección subcutánea con ajustes de dosis basados en la respuesta del recuento plaquetario.

Utilice la dosis más baja de Nplate necesaria para lograr y mantener un recuento de plaquetas $\geq 50 \times 10^9/L$.

La dosis de Nplate prescrita puede consistir en un volumen muy pequeño (por ejemplo, 0,15 mL). Nplate debería administrarse sólo con una jeringa con graduaciones de 0,01 mL.

Dosis Inicial

La dosis inicial de Nplate es 1 mcg/kg basada en el peso corporal real.

Ajustes de Dosis

Ajustar la dosis semanal de Nplate en incrementos de 1 mcg/kg hasta que el paciente logre un recuento plaquetario $\geq 50 \times 10^9/L$, pero $\leq 200 \times 10^9/L$. Evaluar el recuento plaquetario en forma semanal hasta que se logre un recuento plaquetario estable ($\geq 50 \times 10^9/L$ durante por lo menos 4 semanas sin ajuste de dosis). Después, obtener recuentos plaquetarios mensuales. No exceder la dosis máxima semanal de 10 mcg/kg. Ajustar la dosis como se muestra en la Tabla 1.

Tabla 1. Guía para el Ajuste de Dosis Sobre la Base del Recuento Plaquetario

Recuento de Plaquetas ($\times 10^9/L$)	Acción
La dosis inicial únicamente es de 1 mcg/kg en base al peso corporal real	
< 50	Aumentar la dosis en 1 mcg/kg.
> 200 durante 2 semanas consecutivas	Reducir la dosis en un 1 mcg/kg.
> 400	No dosificar. Continuar con la evaluación de recuento de plaquetas semanalmente. Reiniciar la terapia cuando el recuento de plaquetas sea $< 200 \times 10^9/L$ a una dosis reducida en 1 mcg/kg.

Si se interrumpe el tratamiento y los recuentos de plaquetas caen, reiniciar la terapia en la dosis previa de Nplate. Si el paciente pierde respuesta, ver la sección ADVERTENCIAS: Pérdida de Respuesta a Nplate.

Discontinuación del Tratamiento

Los pacientes deberían evaluarse clínica y periódicamente y el médico debería decidir la continuación del tratamiento teniendo en cuenta a cada paciente en particular.

Si el recuento de plaquetas no se incrementa a un nivel suficiente, después de 4 semanas de administración de la dosis más alta (10 mcg/kg) en forma semanal, suspender Nplate para evitar un sangrado importante clínicamente.

Es probable que la trombocitopenia reaparezca tras la discontinuación del tratamiento.

Uso de Nplate con Terapias Farmacológicas Concomitantes para la Púrpura Trombocitopénica Inmune (idiopática) (PTI)

Las terapias farmacológicas para la PTI utilizadas en combinación con Nplate en estudios clínicos incluyeron corticoides, danazol, azatioprina, inmunoglobulina normal (IVIG) e inmunoglobulina anti-D Rho. Si el recuento plaquetario del paciente es $> 50 \times 10^9/L$, otras terapias farmacológicas para la PTI pueden reducirse o suspenderse.

Reconstitución

Reconstituir sólo con agua estéril para inyecciones como se detalla en la Tabla 2. No utilizar agua salina o bacteriostática para inyección al reconstituir el producto.

Tabla 2. Contenido y Reconstitución de Frascos Ampolla de Nplate Monodosis

Nplate Frasco Ampolla Monodosis	Contenido Total por Frasco Ampolla de Romiplostim	Volumen de Agua Estéril para Inyectable	Volumen y Producto Entregable	Concentración Final
250 mcg	375 mcg	agregar 0,72 mL	= 250 mcg	500 mcg/mL

500 mcg	625 mcg	agregar 1,2 mL	en 0,5 mL	= 500 mcg en 1 mL	500 mcg/mL
---------	---------	----------------	-----------	-------------------	------------

Cada frasco ampolla contiene un sobrellenado adicional a fin de garantizar que 250 mcg o 500 mcg de romiplostim puedan ser entregados (Tabla 2).

Dado que el volumen de inyección puede ser muy pequeño, debería utilizarse una jeringa con graduaciones de 0,01 mL.

Remover el frasco ampolla ligeramente e invertirlo para reconstituir. **NO SACUDIR O AGITAR EL FRASCO AMPOLLA FUERTEMENTE.** Generalmente, la disolución de Nplate lleva menos de 2 minutos. La solución reconstituida debe ser transparente e incolora.

Antes de la administración, los productos parenterales deben inspeccionarse visualmente a fin de identificar material particulado y decoloración. Si se observan partículas o decoloración, no debe utilizarse el contenido del recipiente.

El producto reconstituido puede mantenerse en una jeringa por un periodo máximo de 4 horas, aunque se recomienda que el producto reconstituido sea utilizado inmediatamente después de la reconstitución. La esterilidad del producto post-reconstitución, dependerá de la técnica aséptica y del ambiente en el que se preparó la dosis. Durante el tiempo que se conserve el romiplostim reconstituido en una jeringa, la temperatura no debe exceder 25°C y debe estar protegido de la luz.

Nplate debe utilizarse dentro de las 24 horas de la reconstitución.

El producto es para utilizarse una sola vez en un solo paciente. Desechar cualquier residuo.

No deben agregarse otros medicamentos a las soluciones que contienen Nplate.

Cálculo de la Dosis

Para determinar el volumen de inyección que deberá administrarse, primero identificar la dosis total de los pacientes en microgramos, empleando la información sobre dosificación en Dosis y Administración: Dosis Inicial y Ajustes de Dosis. Para calcular la dosis de Nplate, siempre debe utilizarse el peso corporal

real al inicio del tratamiento. Por ejemplo, un paciente de 75 kg que inicia una terapia a 1 mcg/kg comenzará con una dosis de 75 mcg. El volumen de la solución de Nplate que deberá administrarse se calcula dividiendo la dosis en microgramos por la concentración de la solución de Nplate reconstituida (500 mcg/mL). En el ejemplo de este paciente, la dosis de 75 mcg se divide por 500 mcg/mL, lo cual da como resultado un volumen de inyección de 0,15 mL.

Precauciones Durante la Administración

Se deberá tener precaución durante la preparación de Nplate en el cálculo de la dosis y la reconstitución con el volumen correcto de agua estéril para inyectable. Se debe tener especial cuidado para asegurar que se retira el volumen adecuado de Nplate del frasco ampolla para la administración subcutánea

Condición de venta: Venta con fórmula médica

El interesado presenta ante la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2017005910 emitido con respecto al concepto del Acta No. 05 de 2017 numeral 3.1.3.10., con el fin de continuar con la aprobación de los siguientes puntos para continuar con la renovación del Registro Sanitario para el producto de la referencia:

- Evaluación farmacológica
- Inserto versión 5, noviembre de 2016
- Información para prescribir versión 5, noviembre de 2016

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

3.2.3.9. SYNFLORIX VACUNA

Expediente : 20004822
Radicado : 2016159772
Fecha : 10/11/2016
Interesado : Glaxosmithkline Colombia S.A.

Composición: Una dosis (0.5 ml) contiene 1 microgramo de polisacárido de los serotipos 1^{1,2}, 5^{1,2}, 6B^{1,2}, 7F^{1,2}, 9V^{1,2}, 14^{1,2} y 23F^{1,2}, y 3 microgramos de los serotipos 4^{1,2}, 18C^{1,3} y 19F^{1,4}

Forma farmacéutica: Suspensión Inyectable

Indicaciones: Inmunización activa de lactantes y niños a partir de 6 semanas hasta 5 años de edad contra la enfermedad causada por los serotipos 1, 4, 5, 6b, 7f, 9v, 14, 18c, 19f, 23f y el serotipo con reacción cruzada 19a de la vacuna contra el *streptococcus pneumoniae* (incluyendo sepsis, meningitis, neumonía, bacteremia y otitis media aguda)

Contraindicaciones: Synflorix® no deberá administrarse a sujetos con hipersensibilidad conocida a cualquiera de los componentes de la vacuna.

Precauciones y advertencias: es una buena práctica clínica que la vacunación sea precedida por una revisión del historial médico (especialmente en lo que se refiere a vacunaciones previas y la posible ocurrencia de eventos indeseables) y un examen médico.

Al igual que con todas las vacunas inyectables, siempre se debe tener prontamente disponible tratamiento médico apropiado y supervisión para el caso poco común de presentarse un episodio anafiláctico después de la administración de la vacuna.

Al igual que con otras vacunas, la administración de synflorix® deberá posponerse en sujetos que padezcan de una enfermedad febril severa aguda. Sin embargo, la presencia de una infección menor, como un resfriado, no deberá ser causa del aplazamiento de la vacunación.

Synflorix® no deberá administrarse por vía intravascular o intradérmica bajo ninguna circunstancia. No se dispone de datos sobre la administración subcutánea de synflorix®.

Puede presentarse síncope (desmayos) después, o incluso antes, de cualquier vacunación como una respuesta sicogénica a la inyección con aguja. Es importante que se tengan implementados los debidos procedimientos para evitar las lesiones por desmayos.

Como para otras vacunas de administración intramuscular, deberá tenerse precaución al administrarse synflorix® a individuos con trombocitopenia o cualquier trastorno de la coagulación, ya que podría ocurrir sangrado tras una administración intramuscular a estos sujetos. Synflorix® no protege contra otros serogrupos neumocócicos que no sean los incluidos en la vacuna. Aunque se produce una respuesta inmune frente al toxoide diftérico, al toxoide tetánico y a la proteína d (la proteína d está altamente conservada en todas las cepas de *haemophilus influenzae*, incluido el nhl), la inmunización con synflorix® no

sustituye a la inmunización de rutina con las vacunas antidiftérica, antitetánica o contra *haemophilus influenzae* tipo b. Asimismo, deberán seguirse las recomendaciones oficiales para las inmunizaciones contra la difteria, tétanos y *haemophilus influenzae* tipo b.

Al igual que con cualquier vacuna, es posible que no se obtenga una respuesta inmune protectora en todos los vacunados.

No se dispone de los datos de seguridad e inmunogenicidad en niños con un mayor riesgo de infecciones neumocócicas (anemia drepanocítica, disfunción esplénica congénita y adquirida, infectados por VIH, malignidad, síndrome nefrótico).

Los niños con una respuesta inmune deficiente, ya sea debido al uso de terapia inmunosupresora, un defecto genético, infección por VIH, u otras causas, podrían tener una respuesta reducida de anticuerpos frente a la inmunización activa.

Para niños en alto riesgo de enfermedad neumocócica (como niños con anemia drepanocítica, asplenia, infección por VIH, enfermedad crónica o que estén inmunocomprometidos):

Para menores de 2 años de edad, deberá administrarse la serie de vacunación de synflorix® apropiada para la edad.

Para ≥ 2 años de edad, deberá administrarse una vacuna de polisacárido neumocócico 23 valente.

La administración profiláctica de antipiréticos antes o inmediatamente después de la administración de la vacuna puede reducir la incidencia e intensidad de las reacciones febriles post-vacunación. Sin embargo, los datos sugieren que el uso de paracetamol profiláctico podría reducir la respuesta inmune a las vacunas antineumocócicas. La relevancia clínica de esta observación todavía se desconoce.

Deberá considerarse el riesgo potencial de apnea y la necesidad de que se efectúe una monitorización respiratoria durante 48-72 h cuando se administre la serie de inmunización primaria a lactantes muy prematuros (nacidos ≤ 28 semanas de gestación) y especialmente para los que tengan una historia previa de inmadurez respiratoria. Como el beneficio de la vacunación es alto en este grupo de lactantes, la vacunación no debe ser omitida o retrasada.

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

- Modificación de dosificación.
- Modificación de precauciones y advertencias.
- Inserto versión GDS 015/IPI 015 del 31 de mayo de 2016
- Información para prescribir versión GDS 015/IPI 015 del 31 de mayo de 2016

Nueva dosificación:

Posología y administración

Lactantes a partir de 6 semanas hasta 6 meses de edad:

Serie primaria de 3 dosis

Se recomienda una serie de inmunización de 4 dosis, cada una de 0,5 ml para garantizar una protección óptima: 3 dosis primarias con un intervalo de al menos 1 mes entre las dosis y una dosis de refuerzo al menos 6 meses después de la última dosis primaria. La primera dosis podrá administrarse desde las 6 semanas de edad y la dosis de refuerzo desde los 9 meses de edad en adelante

Serie primaria de 2 dosis

De manera alternativa, cuando Synflorix™ se administre como parte de un programa de inmunización infantil de rutina, podrá administrarse una serie de 3 dosis, cada una de 0,5 ml: 2 dosis primarias administradas con diferencia de 2 meses y una dosis de refuerzo al menos 6 meses después de la última dosis primaria. La primera dosis podrá administrarse desde las 6 semanas de edad y la dosis de refuerzo desde los 9 meses de edad en adelante

Lactantes prematuros nacidos después de al menos 27 semanas de gestación

Se recomienda una serie de inmunización de 4 dosis de 0,5 ml cada una: 3 dosis primarias; la primera de las dosis se administra generalmente a los 2 meses de edad, y las dosis sucesivas se administran a intervalos de al menos 1 mes con una dosis de refuerzo al menos 6 meses después de la última dosis primaria.

Lactantes y niños mayores no vacunados previamente:

- Edad entre 7 y 11 meses: 2 dosis de 0,5 ml con un intervalo de al menos 1 mes entre las dosis. Se recomienda una tercera dosis en el segundo año de vida con un intervalo de al menos 2 meses después de la última dosis del esquema primario.
- Edad entre 12 meses y 5 años: 2 dosis de 0,5 ml con un intervalo de al menos 2 meses entre las dosis.

Poblaciones especiales:

En individuos con condiciones subyacentes que los predisponen a padecer una enfermedad neumocócica invasiva (como anemia drepanocítica (sickle cell disease, SCD) o infección por VIH) se puede administrar Synflorix™:

- En lactantes como se describe anteriormente en “Serie primaria de 3 dosis”.
- En niños no vacunados entre los 7 meses y 2 años de edad como se describe anteriormente en “Lactantes y niños mayores no vacunados previamente”.

Deberán observarse las recomendaciones oficiales al inmunizar con Synflorix™. Se recomienda que los sujetos que reciban una primera dosis de Synflorix™ terminen el esquema de vacunación completo con Synflorix™.

La vacuna deberá administrarse por inyección intramuscular. Los sitios de administración preferidos son la cara anterolateral del muslo en los lactantes o el músculo deltoides de la parte superior del brazo en los niños.

Nuevas precauciones y advertencias:

Es una buena práctica clínica que la vacunación sea precedida por una revisión del historial médico (especialmente en lo que se refiere a vacunaciones previas y la posible ocurrencia de eventos indeseables) y un examen médico.

Al igual que con todas las vacunas inyectables, siempre se debe tener prontamente disponible tratamiento médico apropiado y supervisión para el caso poco común de presentarse un episodio anafiláctico después de la administración de la vacuna.

Al igual que con otras vacunas, la administración de Synflorix™ deberá posponerse en sujetos que padezcan de una enfermedad febril severa aguda. Sin embargo, la presencia de una infección menor, como un resfriado, no deberá ser causa del aplazamiento de la vacunación.

Synflorix™ no deberá administrarse por vía intravascular o intradérmica bajo ninguna circunstancia. No se dispone de datos sobre la administración subcutánea de Synflorix™.

Puede presentarse síncope (desmayos) después, o incluso antes, de cualquier vacunación como una respuesta psicogénica a la inyección con aguja. Es importante que se tengan disponibles los debidos procedimientos para evitar las lesiones por desmayos.

Como para otras vacunas de administración intramuscular, deberá tenerse precaución al administrarse Synflorix™ a individuos con trombocitopenia o cualquier trastorno de la coagulación, ya que podría ocurrir sangrado tras una administración intramuscular a estos sujetos.

Synflorix™ no protege contra otros serogrupos neumocócicos que no sean los incluidos en la vacuna. Aunque se produce una respuesta inmune frente al toxoide diftérico, al toxoide tetánico y a la Proteína D (la proteína D está altamente conservada en todas las cepas de Haemophilus influenzae, incluido el NT49) la

inmunización con Synflorix™ no sustituye a la inmunización de rutina con las vacunas antidiftérica, antitetánica o contra Haemophilus influenzae tipo B (Hib). Asimismo, deberán seguirse las recomendaciones oficiales para las inmunizaciones contra la difteria, tétanos e Hib.

Al igual que con cualquier vacuna, es posible que no se obtenga una respuesta inmune protectora en todos los vacunados.

Se dispone de los datos de seguridad e inmunogenicidad para lactantes y niños infectados por VIH con SCD. No se dispone de datos de seguridad e inmunogenicidad de Synflorix™ para individuos con otros grupos inmunocomprometidos específicos y se debe considerar la vacunación caso por caso.

Los niños con una respuesta inmune deficiente, ya sea debido al uso de terapia inmunosupresora, un defecto genético, infección por VIH, u otras causas, podrían tener una respuesta reducida de anticuerpos frente a la inmunización activa.

Para niños en alto riesgo de enfermedad neumocócica (como niños con SCD, asplenia, infección por VIH, enfermedad crónica o aquellos que estén bajo otras condiciones de inmunocompromiso):

- Para menores de 2 años de edad, deberá administrarse la serie de vacunación de Synflorix™ apropiada para la edad.
- Para ≥ 2 años de edad, deberá administrarse una vacuna de polisacárido neumocócico 23-valente, según las recomendaciones locales.

La administración profiláctica de antipiréticos antes o inmediatamente después de la administración de la vacuna puede reducir la incidencia e intensidad de las reacciones febriles post-vacunación. Sin embargo, los datos sugieren que el uso de paracetamol profiláctico podría reducir la respuesta inmune a las vacunas antineumocócicas. La relevancia clínica de esta observación todavía se desconoce.

Deberá considerarse el riesgo potencial de apnea y la necesidad de que se efectúe una monitorización respiratoria durante 48-72 h cuando se administre la serie de inmunización primaria a lactantes muy prematuros (nacidos ≤ 28 semanas de gestación) y especialmente para los que tengan una historia previa de inmadurez respiratoria. Como el beneficio de la vacunación es alto en este grupo de lactantes, la vacunación no debe ser omitida o retrasada.

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

3.2.3.10. SIMPONI® 50 mg SOLUCIÓN INYECTABLE

Expediente : 20018951
Radicado : 2016116739 / 2017052121

Fecha : 17/04/2017
Interesado : Janssen Cilag S.A.
Fabricante : Baxter Pharmaceutical Solutions LLC.

Composición: Cada jeringa precargada contiene 50 mg de Golimumab.

Forma farmacéutica: Solución inyectable.

Indicaciones: Artritis reumatoide (AR):

Simponi®, en combinación con metotrexato (MTX), está indicado para el tratamiento de artritis reumatoide activa, en pacientes adultos cuando la respuesta a los fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FAMES), incluido el MTX, ha sido inadecuada. Inhibición de la progresión del daño estructural.

Simponi® por administracion subcutanea (SC) y por administración intravenosa (IV)

Artritis Psoriásica (APs):

Simponi®, en combinación con MTX, está indicado para el tratamiento de artritis psoriásica activa, en pacientes adultos cuando la respuesta al tratamiento previo con fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FAMES), no ha sido adecuada. Inhibición de la progresión del daño estructural

Simponi® por administracion subcutanea (SC)

Spondilitis anquilosante (EA):

Simponi® está indicado para el tratamiento de la espondilitis anquilosante activa, en pacientes adultos que han respondido de forma inadecuada al tratamiento convencional.

Simponi® por administracion subcutanea (SC)

Espondiloartritis axial no radiográfica (nr Axial SpA)

Simponi® mediante administración subcutanea, está indicado para: La reducción de los signos y síntomas. Mejorar la movilidad de la columna. Mejorar la función física. Mejorar la calidad de vida relacionada con la salud en pacientes adultos con espondiloartritis axial activa no radiográfica y severa con signos objetivos de inflamación, como se indica por la evidencia de proteína C-reactiva (PCR) elevada y/o resonancia magnética (MRI), que han tenido una respuesta inadecuada a, o son intolerantes a, medicamentos antiinflamatorios no esteroides (NSAIDs).

Colitis Ulcerativa:

Simponi® está indicado para el tratamiento de colitis ulcerativa activa, de moderada a severa, en pacientes adultos que han respondido en forma inadecuada al tratamiento convencional.

Simponi® por administración subcutánea (SC)

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes. No se recomienda el uso en mujeres embarazadas y en lactancia. Niños menores de 18 años.

Precauciones y Advertencias:

- Infecciones
- Tuberculosis
- Reactivación de virus de la hepatitis B
- Neoplasias y trastornos linfoproliferativos
- Neoplasias pediátricas
- Linfoma y Leucemia
- Neoplasias distintas al linfoma
- Insuficiencia cardíaca congestiva (ICC)
- Trastornos neurológicos
- Reacciones hematológicas
- Administración concomitante de antagonistas del TNF y anakinra
- Administración concomitante del TNF y abatacept
- Cuando se cambia de un medicamento biológico a otro, los pacientes deben ser monitorizados para detectar signos de infección.
- Vacunas
- Reacciones alérgicas
- Sensibilidad al látex

Reacciones adversas: Infecciones e infestaciones:

Muy frecuentes: Infección de vías respiratorias (nasofaringitis, faringitis, laringitis y rinitis)

Frecuentes: Infecciones bacterianas (como celulitis), infección de vías respiratorias inferiores (neumonía), infecciones virales (como gripe o herpes), bronquitis, sinusitis, infecciones fúngicas superficiales, abscesos.

Poco frecuentes: Infecciones, incluidas, shock séptico, pielonefritis

Raras: Histoplasmosis, coccidioidomicosis, tuberculosis, infecciones oportunistas (infecciones fúngicas invasivas, bacterianas, por micobacterias atípicas y por protozoos), reactivación de la hepatitis B, neumocistosis, artritis bacteriana, bursitis infecciosa

Neoplasias benignas y malignas

Raras: Linfoma, leucemia

Desconocido: Cáncer pediátrico*
Exploraciones complementarias
Frecuentes: Alanina aminotransferasa aumentada, aspartato aminotransferasa aumentada
Poco frecuentes: Recuento de neutrófilos reducido
Trastornos de la sangre y del sistema linfático
Frecuentes: Anemia
Poco frecuentes: Leucopenia, trombocitopenia, pancitopenia
Trastornos del sistema inmunológico
Muy frecuentes: Autoanticuerpos positivos
Frecuentes: Reacciones alérgicas no graves
Trastornos del sistema nervioso
Frecuentes: Mareos, parestesia
Raras: Trastornos desmielinizantes (centrales y periféricos)
Trastornos cardiacos
Raras: Insuficiencia cardiaca congestiva (empeoramiento o de nueva aparición)
Trastornos vasculares
Frecuentes: Hipertensión
Raras: Vasculitis (sistémica)
Desórdenes respiratorios, torácicos y mediastinales
No común: Enfermedad Pulmonar Intersticial
Trastornos gastrointestinales
Poco frecuentes: Estreñimiento
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo
Frecuentes: Erupción, alopecia
Poco frecuentes: Psoriasis: de nueva aparición, palmar/plantar y pustular
Raras: Vasculitis (cutánea)
Trastornos musculo esqueléticos y del tejido conjuntivo
Raras: Síndrome similar al Lupus
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración
Frecuentes: Pirexia, reacción en el lugar de inyección (eritema en el lugar de inyección, urticaria, induración, dolor, hematoma, prurito, irritación, parestesia)

Interacciones: Uso simultáneo de Simponi® con otras terapéuticas biológicas
No se recomienda combinar Simponi® con otras terapéuticas biológicas utilizadas para tratar las mismas afecciones que Simponi®, incluidas anakinra y abatacept.

Vacunas vivas/Agentes Infecciosos Terapéuticos
No se deben administrar vacunas vivas simultáneamente con Simponi®.

Agentes infecciosos terapéuticos no deberán ser administrados concurrentemente con Simponi®.

Metotrexato

Aunque el uso simultáneo de metotrexato da lugar a una mayor concentración mínima en estado estacionario de Simponi® en pacientes con AR, APs o EA, los datos no indican que sea necesario ajustar la dosis de Simponi® ni de Metotrexato

Vía de administración:

Dosificación y Grupo etario: Simponi® por administración subcutánea (SC)

Condición de venta: Pacientes adultos con:

Artritis reumatoide

50 mg de SIMPONI® administrados mediante inyección subcutánea una vez al mes, el mismo día de cada mes.

Artritis psoriásica/espondilitis anquilosante

50 mg de SIMPONI® administrados mediante inyección subcutánea una vez al mes, el mismo día de cada mes.

Espondiloartritis axial no radiográfica

50 mg de SIMPONI administrado como una inyección subcutánea una vez al mes, en la misma fecha cada mes.

Colitis Ulcerativa

Pacientes con peso corporal menor de 80 Kg

Administrar inicialmente 200 mg de SIMPONI®, seguidos por 100 mg a la semana 2 y después de eso 50 mg cada 4 semanas (ver propiedades farmacodinámicas).

Pacientes con peso corporal mayor de 80 Kg.

Administrar inicialmente 200 mg de SIMPONI®, seguidos por 100 mg a la semana 2, luego 100 mg cada 4 semanas (ver propiedades farmacodinámicas).

Durante el tratamiento de mantenimiento, los corticosteroides pueden ser reducidas de acuerdo con las guías de la práctica clínica.

Los datos disponibles sugieren que la respuesta clínica se alcanza generalmente dentro de la semana 12 a la 14 de tratamiento (después de 4 dosis). La continuación del tratamiento debe ser reconsiderada en pacientes que no muestran evidencia de beneficio terapéutico dentro de este período de tiempo

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2017000684 emitido mediante Acta No. 27 de 2016, numeral 3.1.3.10 para continuar con la aprobación de los siguientes puntos con el fin de continuar con el proceso de renovación del Registro Sanitario para el producto de la referencia:

- Inserto versión febrero 16 de 2016.
- Información para prescribir versión febrero 16 de 2016.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada y dado que la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el análisis del plan de gestión de riesgos se hace necesario para concluir sobre la seguridad y eficacia del producto de la referencia, por lo tanto se remite este documento al Grupo de Farmacovigilancia de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos para su preevaluación.

3.2.4 MODIFICACIÓN DE INDICACIONES

3.2.4.1. XGEVA® 120 mg / 1.7ML.

Expediente : 20052945
Radicado : 2017070269
Fecha : 19/05/2017
Interesado : Amgen Biotecnológica S.A.S

Composición:

Cada frasco ampolla contiene 120mg de Denosumab

Forma Farmacéutica: Solución Inyectable

Indicaciones:

Xgeva indicado en la prevención de complicaciones óseas (fractura patológica, radioterapia ósea, compresión de la médula espinal o cirugía ósea) en adultos con metástasis ósea de tumores sólidos

Contraindicaciones:

- Hipersensibilidad a alguno de los componentes del medicamento.
- Hipocalcemia grave sin tratar.
- Embarazo y lactancia.

Advertencias y precauciones:

Hipocalcemia

En estudios clínicos realizados en pacientes con cáncer avanzado tratado con xgeva® o ácido zoledrónico, con mayor frecuencia se reportaron casos de

hipocalcemia en el grupo tratado con xgeva® (9.6%), en comparación con el grupo que recibió ácido zoledrónico (5.0%). además, con mayor frecuencia se observó disminución grado 3 y grado 4 de los niveles de calcio en suero en pacientes que recibieron xgeva® en comparación con el grupo que recibió ácido zoledrónico.

La hipocalcemia preexistente se debe corregir antes de iniciar el tratamiento con xgeva®. Se requiere una complementación de calcio y vitamina d en todos los pacientes, a menos que se presente hipercalcemia. Puede ocurrir hipocalcemia durante la terapia con xgeva®. Se recomienda el monitoreo de los niveles de calcio en todos los pacientes al inicio y durante toda la duración del tratamiento especialmente en las primeras semanas.

El riesgo de desarrollar hipocalcemia aumenta con mayores grados de insuficiencia renal. El monitoreo regular de los niveles de calcio es especialmente importante en pacientes con insuficiencia renal grave (depuración de creatinina <30 ml/min) o recibiendo diálisis

En el postmercadeo se ha reportado hipocalcemia grave sintomática. si se presenta hipocalcemia, es posible que se requiera una complementación adicional a corto plazo de calcio

Infecciones de piel

En estudios clínicos en pacientes de cáncer avanzado que implica huesos, se reportó infecciones cutáneas que requirieron hospitalización (predominantemente celulitis). Se debe recomendar a los pacientes que soliciten asistencia médica inmediata si presentan signos o síntomas de celulitis.

Osteonecrosis mandibular (ONJ)

Se confirmaron casos de osteonecrosis mandibular (ONJ por sus siglas en inglés) en el 1.8% de los pacientes tratados con xgeva® y un 1.3% en los pacientes tratados con ácido zoledrónico. En estudios clínicos, la incidencia de onj fue más alta con exposiciones más prolongadas.

Pobre higiene oral, procedimientos dentales invasivos (p.ej. extracción dental), tratamiento con medicación anti-angiogénica, enfermedad periodontal o infección oral fueron factores de riesgo para onj en pacientes recibiendo xgeva® en los estudios clínicos.

El prescriptor debe realizar una exploración oral antes de iniciar el tratamiento con xgeva®, se recomienda una exploración dental con cuidados dentales preventivos

adecuados antes de iniciar el tratamiento con xgeva®, especialmente en pacientes que tengan factores de riesgo de desarrollar onj. se deben mantener buenas prácticas de higiene bucal durante el tratamiento con xgeva®.

Mientras se encuentren bajo tratamiento, los pacientes deberán evitar procedimientos dentales invasivos. en aquellos pacientes que requieran procedimientos dentales invasivos que no puedan evitarse, el juicio clínico del médico tratante y/o el cirujano bucal deberán guiar el plan manejo de cada paciente basado en la evaluación individual beneficio/riesgo.

Los pacientes con sospecha o diagnóstico de onj mientras se encuentren bajo tratamiento con xgeva® deberán recibir cuidados de un dentista o cirujano bucal. En pacientes que desarrollen onj durante el tratamiento con xgeva®, debe considerarse una interrupción temporal del tratamiento basado en la evaluación individual beneficio/riesgo hasta que la condición se resuelva.

Fractura femoral atípica

Se ha reportado fractura femoral atípica con xgeva®, con traumatismo leve o sin él, puede ocurrir fractura femoral atípica en la región sub-trocanterea y diáfisis del fémur y puede ser bilateral. Los hallazgos radiográficos caracterizan estos eventos. También se ha reportado fractura femoral atípica en pacientes con ciertas condiciones co-mórbidas (p.ej. deficiencia de vitamina d, artritis reumatoide, hipofosfatasa) y con el uso de ciertos agentes farmacéuticos (p.ej. bifosfonatos, glucocorticoides, inhibidores de la bomba de protones). También han ocurrido estos eventos sin terapia anti-resorción. Durante el tratamiento con xgeva®, debe aconsejarse a los pacientes que reporte cualquier dolor inusual en muslos, cadera, o ingle. Los pacientes que presenten dichos síntomas deben ser evaluados para buscar alguna fractura femoral incompleta, y también debe examinarse el fémur contralateral.

Hipercalcemia después de la suspensión del tratamiento en pacientes con esqueletos en crecimiento.

Se ha reportado hipercalcemia clínicamente significativa semanas a meses después de la discontinuación del tratamiento con xgeva® en aquellos pacientes con esqueletos en crecimiento al momento de iniciar el tratamiento. Se deben vigilar signos y síntomas de hipercalcemia en los pacientes y tratar apropiadamente.

Farmacos con el mismo ingrediente activo

Xgeva® contiene el mismo ingrediente activo que se encuentra en prolia (denosumab). Los pacientes bajo tratamiento con xgeva® no deben recibir prolia.

Embarazo y lactancia:

Embarazo

No hay datos adecuados en mujeres embarazadas. No se recomienda el uso de xgeva® en mujeres embarazadas. Debe aconsejarse a las mujeres el evitar embarazarse durante y por lo menos 5 meses después del tratamiento con xgeva®.

El auc a niveles de exposición hasta 16 veces superiores al nivel de exposición en seres humanos (120 mg cada 4 semanas), el denosumab no mostró indicios de afectación de la fertilidad en monos cynomolgus hembras

En un estudio con monos cynomolgus a los que se administró denosumab durante el periodo equivalente al primer trimestre a exposiciones de auc hasta 10 veces más altas que la dosis humana (120 mg cada 4 semanas), no hubo evidencia de daño materno o fetal. En este estudio, no se examinaron los nódulos linfáticos fetales.

En otro estudio con monos cynomolgus a los que se administró denosumab durante todo el embarazo a exposiciones de auc hasta 12 veces más altas que la dosis humanas (120 mg cada 4 semanas), hubo aumento de muertes fetales y postnatales; el crecimiento óseo anormal resultante en una resistencia ósea reducida, disminución de la hematopoyesis, y malformación dental; ausencia de nódulos linfáticos periféricos; y disminución del crecimiento neonatal. no hubo evidencia de daño materno antes del parto; efectos adversos maternos ocurrieron infrecuentemente durante el parto. el desarrollo de las glándulas mamarias maternas fue normal.

Los estudios realizados en ratones con genes inactivados sugieren que la ausencia del rankl podría interferir en la maduración de las glándulas mamarias de las madres, conduciendo así a una insuficiencia en la lactancia posparto.

Lactancia:

Se desconoce si el denosumab se excreta en la leche humana. Como el denosumab tiene el potencial de ocasionar reacciones adversas en lactantes amamantados, se deberá elegir entre suspender la lactancia materna o suspender la administración del medicamento.

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

- Modificación de Indicaciones
- Inserto e Información para prescribir versión 2 de Abril de 2017

Nuevas Indicaciones:

- Eventos Óseos Relacionados
Xgeva está indicado en la prevención de complicaciones óseas (fractura patológica, radioterapia ósea, compresión de la médula espinal o cirugía ósea) en pacientes adultos con mieloma múltiple y en pacientes adultos con metástasis óseas de tumores sólidos.
- Tumor de Células Gigantes del Hueso
Xgeva está indicado para el tratamiento del tumor de células gigantes del hueso en adultos, o adolescentes esqueléticamente maduros.”
- Hipercalcemia de la Malignidad
Xgeva está indicado para el tratamiento de hipercalcemia de la malignidad refractaria a bisfosfonato intravenoso

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos considera que si bien el efecto sobre el hueso es similar al del comparador usado en los estudios (ácido zoledrónico) se presenta un incremento de la mortalidad en los pacientes con mieloma múltiple por lo tanto se requiere que se justifique cual fue el balance riesgo/beneficio del uso del producto presentado.

3.2.4.2. OPDIVO®

Expediente : 20091924 / 20108161
Radicado : 2017083365 / 2017083366

Fecha : 13/06/2017
Interesado : Bristol-Myers Squibb de Colombia S.A.

Composición:

Cada vial de solución inyectable para infusión intravenosa contiene 100mg de Nivolumab

Forma Farmacéutica: Solución para infusión

Indicaciones:

Cáncer de pulmón metastásico de células no pequeñas opdivotm (nivolumab) está indicado para el tratamiento de pacientes con cáncer de pulmón metastásico de células no pequeñas (cpnm o nsclc, por sus siglas en inglés) que muestra progresión durante o después de la quimioterapia basada en platino. Previo a recibir opdivotm, los pacientes con mutaciones tumorales genómicas de egfr o alk deben haber presentado progresión de la enfermedad con una terapia aprobada para estas mutaciones melanoma irresecable o metastásico 1. Opdivo™ (nivolumab) como monoterapia está indicado para el tratamiento de pacientes con melanoma irresecable o metastásico. 2. opdivo™ como monoterapia está indicado para el tratamiento de pacientes con melanoma irresecable o metastásico, positivo para la mutación braf v600, y progresión de la enfermedad luego del tratamiento con ipilimumab y un inhibidor de braf 3. Opdivo™, en combinación con ipilimumab, está indicado para el tratamiento de pacientes con melanoma irresecable o metastásico. Carcinoma de células renales opdivotm (nivolumab) está indicado para el tratamiento de pacientes con carcinoma avanzado de células renales (rcc, por sus siglas en inglés) que han recibido terapia anti-angiogénica previa.

Contraindicaciones:

Opdivo™ (nivolumab) está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad previamente demostrada a nivolumab o a cualquier componente del producto.

Precauciones y advertencias: Opdivo™ (nivolumab) puede provocar reacciones adversas mediadas por la respuesta inmunitaria. Descartar una etiología alternativa y administrar corticosteroides basado en la severidad de la reacción. Las reacciones adversas inmunomediadas pueden involucrar cualquier sistema orgánico; la mayoría de las reacciones adversas inmunomediadas clínicamente significativas reportadas a la fecha son neumonitis, colitis, hepatitis, nefritis y disfunción renal, e hipotiroidismo e hipertiroidismo. Las reacciones adversas mediadas por la respuesta inmunitaria pueden ocurrir en cualquier momento durante o luego de la discontinuación de la terapia con opdivotm. Opdivo™ puede causar daño fetal cuando se administra a una mujer embarazada. Advertir a las mujeres embarazadas sobre el potencial riesgo para el feto. Aconsejar a las mujeres en edad fértil que usen un método anticonceptivo efectivo durante el

tratamiento con opdivotm y durante al menos 5 meses después de la última dosis de opdivotm. reacciones adversas: la reacción adversa más común (reportada en al menos el 20% de los pacientes con melanoma) fue erupción. Las reacciones adversas más comunes (reportadas en al menos el 20% de los pacientes con cáncer de pulmón metastásico de células no pequeñas de tipo escamoso) fueron fatiga, disnea, dolor musculo- esquelético, disminución del apetito, tos, náuseas y constipación. Interacciones: no se han realizado estudios farmacocinéticos formales de interacciones medicamentosas con opdivo.

El interesado solicita ante la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la comisión revisora la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- Modificación de Indicaciones
- Inserto e Información Para Prescribir Febrero 2017

Nuevas Indicaciones:

Cáncer de pulmón metastásico de células no pequeñas

Opdivo® (Nivolumab) está indicado para el tratamiento de pacientes con cáncer de pulmón metastásico de células no pequeñas (NSCLC, por sus siglas en inglés) que muestra progresión durante o después de la quimioterapia basada en platino. Previo a recibir Opdivo® los pacientes con mutaciones tumorales genómicas de EGFR o ALK deben haber presentado progresión de la enfermedad con una terapia aprobada para estas mutaciones.

Melanoma irresecable o metastásico:

1. Opdivo® como monoterapia está indicado para el tratamiento de pacientes con melanoma irresecable o metastásico sin mutación BRAF V600 (wild type).
2. Opdivo® como monoterapia está indicado para el tratamiento de pacientes con melanoma irresecable o metastásico, positivo para la mutación BRAF V600.
3. Opdivo® en combinación con ipilimumab, está indicado para el tratamiento de pacientes con melanoma irresecable o metastásico.

Carcinoma de células renales:

Opdivo® está indicado para el tratamiento de pacientes con carcinoma avanzado de células renales (RCC, por sus siglas en inglés) que han recibido terapia anti-angiogénica previa.

Linfoma de Hodgkin clásico (CHL):

Opdivo® está indicado para el tratamiento de pacientes con linfoma de Hodgkin clásico (cHL, por sus siglas en inglés) que ha presentado recidiva o progresión luego del trasplante autólogo de células madre hematopoyéticas (HSCT, por sus siglas en inglés) y tratamiento con brentuximab vedotina post-trasplante.

Carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello (SCCHN):

Opdivo® está indicado para el tratamiento de pacientes con carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello (SCCHN, por sus siglas en inglés) recurrente o metastásico que han sufrido progresión de la enfermedad durante o luego de una terapia basada en platino.

Nueva sección:

Carcinoma urotelial:

Opdivo® está indicado para el tratamiento de pacientes con carcinoma urotelial localmente avanzado o metastásico que:

- Tienen progresión de la enfermedad durante o después de una quimioterapia que contiene platino,
- Tienen progresión de la enfermedad dentro de los 12 meses del tratamiento neoadyuvante o adyuvante con una quimioterapia que contiene platino.”

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe allegar estudios clínicos adicionales fase III, ya que lo allegado es un estudio fase II abierto con desenlaces primarios que no reflejan necesariamente la verdadera eficacia del producto de la referencia.

3.2.4.3. KEYTRUDA® 100 mg

Expediente : 20085509

Radicado : 2017083715

Fecha : 14/06/2017

Interesado : Merck Sharp & Dohme Colombia S.A.S.

Composición:

Cada vial por 4 mL contiene 100 mg 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 $\geq 50\%$ 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 $\geq 1\%$ 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.

Contraindicaciones:

Keytruda® está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad a pembrolizumab o a alguno de sus excipientes.

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.

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 administrar 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 siguiendo la disminución 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 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 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] prednisona o su equivalente, seguido de una reducción 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 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 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.

Otras reacciones adversas mediadas inmunológicamente

Las siguientes reacciones adversas adicionales mediadas inmunológicamente, clínicamente significativas, fueron reportadas en menos del 1% (a menos que se indique lo contrario) de los pacientes tratados con keytruda en keynote-001, keynote-002, keynote-006 y keynote-010: uveítis, miositis, síndrome guillain-barré, pancreatitis y reacciones cutáneas severas (1.4%).

Reacciones relacionadas con la infusión

Se han reportado reacciones severas a la infusión 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.

El interesado solicita ante la Sala Especializada de Medicamentos y productos biológicos de la comisión revisora la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- Modificación de Posología
- Modificación de Reacciones Adversas
- Inserto e Información Para Prescribir Versión 022017b

Nuevas 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 como monoterapia 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 $\geq 50\%$ de puntuación de proporción de células tumorales (PPT), determinado por una prueba validada, sin aberraciones tumorales genómicas de EGFR o ALK.

Keytruda como monoterapia está indicado para el tratamiento de pacientes con NSCLC, cuyos tumores expresan PD-L1 con un $\geq 1\%$ 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

Keytruda está indicado 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.

Keytruda está indicado para el tratamiento de pacientes con carcinoma urotelial localmente avanzado o metastásico, que han recibido quimioterapia que contiene platino.

Nueva Posología:

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.

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.

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:

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 1 presenta la incidencia de las reacciones adversas mediadas inmunológicamente de acuerdo al Grado que se produjeron en pacientes que recibieron Keytruda.

Tabla 1: Reacción Adversa Mediadas Inmunológicamente

Reacción Adversa	KEYTRUDA 2 mg/kg cada 3 semanas o 10 mg/kg cada 2 o 3 semanas n=2117				
	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 Carcinoma de Cabeza y Cuello Escamoso Celular HNSCC (n=192) la incidencia de hipotiroidismo fue 14.1% (todos los grados) con 0.5% Grado 3. En pacientes con Linfoma de Hodgkin clásico cHL (n=241) la incidencia de hipotiroidismo fue 12.9%; todos los casos fueron Grado 1 o 2.

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 2 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 2: 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 Conjuntivo				
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 3 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 3: 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 Conjuntivo				
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 4 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 4: 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)

	KEYTRUDA 2 o 10 mg/kg cada 3 semanas n=682		Docetaxel 75 mg/m ² cada 3 semanas n=309	
Evento Adverso	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				
Prurito	14	<1	7	0
Sarpullido	11	0	3	<1

* De estos eventos adversos ≥10%, ninguno fue reportado como Grado 4.

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, Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe ampliar su explicación de los hallazgos del estudio KEYNOTE-045 en los que no se observan diferencias contra el comparador (quimioterapia) pese a señalar diferencias en la mediana de sobrevida global. La Sala, solicita al interesado enviar informe del estudio de la referencia en fase más avanzada de la investigación para tener mayores elementos en la valoración de la eficacia y la seguridad

3.2.4.4. RHOPHYLAC® 300

Expediente : 19975089
 Radicado : 2017026914
 Fecha : 28/02/2017
 Interesado : CSL Behring A.G.

Composición:

Cada 2mL de jeringa prellenada contiene 300mcg de Proteína de Plasma Humano Menor o Igual a 60 mg. Inmunoglobulina Humana Anti D mayor o menos a 1500 I.U.

Forma Farmacéutica: Solución Inyectable

Indicaciones:

Prevención de inmunización rh (d) en mujeres rh (d) (-) negativas en los siguientes casos: Embarazo/nacimiento de un bebe rh (d) (+) positivo, aborto/amenaza de aborto embarazo ectópico o mola hidatiforme, hemorragia transplacentaria resultante de una hemorragia ante parto, amniocentesis, biopsia corionica

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad a alguno de sus componentes. La vía intramuscular está contraindicada en personas con trombocitopenia severa y otros desordenes de la hemostasia.

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y productos biológicos de la comisión revisora la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- Modificación de Indicaciones
- Modificación de Contraindicaciones, Precauciones y Advertencias
- Inserto Version 01_ Octubre 2015

Nuevas Indicaciones:

Profilaxis de la inmunización Rh (D) en mujeres Rh (D) negativas

Profilaxis preparto:

- Profilaxis preparto prevista
- Aborto o amenaza de aborto, embarazo ectópico o mola hidatídica
- Hemorragia transplacentaria (HTP) como consecuencia de una hemorragia preparto (HPP), amniocentesis, toma de muestras de las vellosidades coriónicas o intervenciones ginecológicas, como versión cefálica externa o trauma abdominal.
- Profilaxis postparto:
- Parto de bebés Rh(D) positivos (D, Ddébil, Dparcial)

Se asume un embarazo Rh (D) incompatible si el feto/bebé es Rh (D) positivo o Rh (D) desconocido, o si el padre es Rh (D) positivo o Rh (D) desconocido.

Tratamiento de personas Rh (D) negativas después de recibir transfusiones incompatibles de sangre Rh (D) positiva u otros productos que contengan eritrocitos

Nuevas Contraindicaciones, Precauciones y Advertencias:

- Hipersensibilidad al principio activo o a cualquiera de los excipientes de Rhophylac
- Hipersensibilidad a las inmunoglobulinas humanas

- La administración intramuscular está contraindicada en pacientes con trombocitopenia grave u otros trastornos de la hemostasia.

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

- **Modificación de Indicaciones**
- **Modificación de Contraindicaciones, Precauciones y Advertencias**
- **Inserto Version 01_ Octubre 2015**

Nuevas Indicaciones:

Profilaxis de la inmunización Rh (D) en mujeres Rh (D) negativas

Profilaxis parto:

- **Profilaxis parto prevista**
- **Aborto o amenaza de aborto, embarazo ectópico o mola hidatídica**
- **Hemorragia transplacentaria (HTP) como consecuencia de una hemorragia parto (HPP), amniocentesis, toma de muestras de las vellosidades coriónicas o intervenciones ginecológicas, como versión cefálica externa o trauma abdominal.**
- **Profilaxis postparto:**
- **Parto de bebés Rh(D) positivos (D, Ddébil, Dparcial)**

Se asume un embarazo Rh (D) incompatible si el feto/bebé es Rh (D) positivo o Rh (D) desconocido, o si el padre es Rh (D) positivo o Rh (D) desconocido.

Tratamiento de personas Rh (D) negativas después de recibir transfusiones incompatibles de sangre Rh (D) positiva u otros productos que contengan eritrocitos

Nuevas Contraindicaciones, Precauciones y Advertencias:

- **Hipersensibilidad al principio activo o a cualquiera de los excipientes de Rhophylac.**
- **Hipersensibilidad a las inmunoglobulinas humanas**
- **La administración intramuscular está contraindicada en pacientes con trombocitopenia grave u otros trastornos de la hemostasia.**

3.2.8.1. NIMENRIX®

Expediente : 20051113
Radicado : 2017030929
Fecha : 07/03/2017
Interesado : Pfizer S.A.S.

Composición:

Cada dosis de 0.5mL contiene 5mcg de Polisacárido de Neisseria Meningitidis Grupo A*, 5mcg de Polisacárido de Neisseria Meningitidis Grupo C*, 5mcg de Polisacárido de Neisseria Meningitidis Grupo W-135* y 5mcg de Polisacárido de Neisseria Meningitidis Grupo Y * (* Conjugados Con Proteína Transportadora de Toxoide Tetánico 44 mcg)

Forma Farmacéutica: Polvo liofilizado para reconstituir a solución inyectable

Indicaciones:

Inmunización activa de personas a partir de los 12 meses de edad contra enfermedades meningocócica invasivas causadas por los Serogrupos a*, c*, y* y w-135* de Neisseria meningitidis.

Contraindicaciones:

Nimenrix® no debe administrarse a sujetos con hipersensibilidad a los principios activos o a cualquiera de los excipientes incluidos en la vacuna.

Nuevas advertencias y precauciones:

nimenrix® no debe administrarse por vía intravascular, intradérmica ni subcutánea bajo ninguna circunstancia.

Conforme a las buenas prácticas clínicas, la vacunación debe ser precedida por una revisión de la historia clínica (especialmente en relación con vacunaciones previas y la posible aparición de efectos no deseados) y un examen clínico.

Como sucede con todas las vacunas inyectables, siempre debe haber disponibilidad inmediata de atención médica y supervisión adecuada en caso de que surja una reacción anafiláctica infrecuente después de administrar la vacuna.

Al igual que con otras vacunas, la administración de nimenrix® debe posponerse en los sujetos que padecen de una enfermedad febril severa aguda. La presencia de una infección menor, por ejemplo un resfriado, no debe ser motivo para aplazar la vacunación.

Puede producirse un síncope (desmayo) después, o incluso antes, de cualquier vacunación como respuesta psicogénica a la inyección con aguja. Es importante que se implementen los debidos procedimientos para evitar las lesiones por desmayos.

Al igual que con otras vacunas administradas por vía intramuscular, se debe tener precaución al administrar nimenrix® a personas con trombocitopenia o cualquier trastorno de la coagulación, puesto que en estos sujetos puede producirse una hemorragia después de la administración intramuscular.

Nimenrix® generará protección únicamente contra los Serogrupos A, C, y Y W-135 de Neisseria meningitidis. La vacuna no protegerá contra otros Serogrupos de esta bacteria.

Como sucede con cualquier vacuna, es posible que no se obtenga una respuesta inmunitaria protectora en todas las personas vacunadas.

En los pacientes que están recibiendo tratamiento inmunosupresor o los pacientes con inmunodeficiencia, es posible que no se obtenga una respuesta inmunitaria adecuada.

No se han evaluado la seguridad ni la inmunogenicidad en pacientes con sensibilidad aumentada a infecciones meningocócicas a causa de afecciones como las deficiencias terminales del complemento y la asplenia anatómica o funcional. Es posible que en estas personas no se obtenga una respuesta inmunitaria adecuada.

Si bien nimenrix® contiene el toxoide tetánico, esta vacuna no sustituye a la inmunización contra el tétanos.

En niños de 12-23 meses, se ha evaluado la persistencia de anticuerpos durante un período de hasta 5 años después de la vacunación. De forma similar que el comparador monovalente men c, se ha observado una disminución de los títulos de anticuerpos con el transcurso del tiempo. Si bien se desconoce la relevancia clínica del descenso de los títulos de anticuerpos, en individuos vacunados como es el caso de niños de 12-23 meses y el resto con alto riesgo de exposición a enfermedad meningocócica causada por los serogrupos A, C, W-135 e Y, se podría considerar una dosis de refuerzo.

Se ha observado un descenso más rápido de los títulos de anticuerpos bactericidas en suero contra mena que contra otros Serogrupos (C, W-135, Y) cuando se utiliza el complemento humano en el análisis.

Se debe considerar la posibilidad de administrar una dosis de refuerzo de nimenrix® a aquellos individuos con especial riesgo de exposición a meníngeo y que hayan recibido una primera dosis de nimenrix® hace más de un año.

Los datos disponibles indican que una dosis de refuerzo induciría una respuesta inmunitaria anamnésica a los cuatro serogrupos meningocócicos presentes en la vacuna.

En la actualidad, existe muy poca información disponible sobre la seguridad de una dosis de refuerzo de nimenrix®.

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

- Modificación de Posología
- Modificación de Indicaciones
- Modificación de Interacciones
- Modificación de Persistencia de la respuesta inmune
- Aprobación de la Información Para Prescribir e Inserto basados en CDS versión 9.0 de 18 de Julio de 2016 v.1.0

Nueva Posología:

- Lactantes desde 6 a 12 Semanas de Edad:

Serie Primaria de Dos Dosis

La serie de inmunización recomendada consta de 2 dosis (0,5 mL cada una) administradas con 2 meses de separación. Se deben administrar las dosis a los 2 y 4 meses de edad, seguidas por una dosis de refuerzo a los 12 meses de edad. La primera dosis se puede administrar a partir de las 6 semanas de edad

- Individuos desde los 12 Meses de Edad:

Se debe administrar una dosis única de 0,5 mL.

Nimenrix se puede administrar como una dosis de refuerzo a individuos que hayan recibido anteriormente una vacuna primaria con Nimenrix u otra vacuna antimeningocócica de polisacáridos conjugada o simple.

En algunos individuos se puede considerar apropiada una segunda dosis de Nimenrix

Nuevas Indicaciones:

Inmunización activa para individuos desde las 6 semanas de edad contra las enfermedades meningocócicas invasivas causadas por los Serogrupos A, C, W-135 e Y de *Neisseria meningitidis*.

Nuevas Interacciones:

En lactantes, Nimenrix se puede administrar de forma concomitante con vacunas combinadas contra la difteria, el tétanos, la tos ferina acelular, la hepatitis B, antipoliomielíticas inactivadas y *Haemophilus influenzae* de tipo b, así como la vacuna antineumocócica conjugada 10-valente.

Desde 1 año de edad en adelante, Nimenrix se puede administrar de forma concomitante con cualquiera de las siguientes vacunas: vacunas contra la hepatitis A (HAV) y hepatitis B (HBV); vacuna contra sarampión, paperas y rubéola (MMR); vacuna contra sarampión, paperas, rubéola y varicela (MMRV); vacuna antineumocócica conjugada 10-valente o vacuna antigripal estacional no adyuvada.

Además, Nimenrix se puede administrar de forma concomitante con vacunas combinadas contra la difteria, el tétanos y la tos ferina acelular, incluida la combinación de vacunas DTaP con hepatitis B, antipoliomielíticas inactivadas o *Haemophilus influenzae* de tipo b, tales como la vacuna DTaP-HBV-IPV/Hib y la vacuna antineumocócica conjugada 13-valente en el segundo año de vida.

Se evaluó la seguridad y la inmunogenicidad de Nimenrix cuando se administró de forma secuencial o se administró de forma simultánea con una vacuna DTaP-HBV-IPV/Hib en el segundo año de vida. La administración de Nimenrix un mes después de la vacuna DTaP-HBV-IPV/Hib tuvo como resultado Valores de la Media Geométrica (GMT) de MenA, MenC y MenW-135 más bajos, según se midió con el ensayo bactericida en suero con complemento de conejo (rSBA). Se desconoce la relevancia clínica de esta observación, ya que al menos un 99,4% de los sujetos (N=178) presentó valores de rSBA ≥ 8 por cada grupo (A, C, W-135 e Y). Cuando sea posible, se debe administrar de forma simultánea Nimenrix y una vacuna que contenga toxoide tetánico (TT), tal como la vacuna DTaP-HBV-IPV/Hib, o se debe administrar Nimenrix al menos un mes antes de la vacuna que contenga TT.

Un mes después de la administración de forma simultánea con una vacuna antineumocócica conjugada 10-valente en niños pequeños de 12 a 23 meses, se observaron Concentraciones de la Media Geométrica (GMC) de anticuerpos y GMT de anticuerpos del ensayo opsonofagocítico (OPA) en un serotipo neumocócico (18C conjugado con toxoide tetánico como proteína portadora). Se desconoce la relevancia clínica de esta observación. La administración de forma simultánea no tuvo efecto sobre los otros nueve serotipos neumocócicos.

Si Nimenrix se va a administrar al mismo tiempo que otra vacuna inyectable, las vacunas siempre se deben administrar en diferentes lugares de inyección. Al igual que con otras vacunas, es posible que no se produzca una respuesta adecuada en pacientes que reciben tratamiento inmunosupresor.

Nueva Persistencia de la Respuesta Inmune:

Se evaluó la persistencia de la respuesta inmune producida por Nimenrix hasta por 5 años después de la vacunación en sujetos de 12 meses hasta 55 años de edad.

CONCEPTO: La Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora aplaza la evaluación de éste producto dado lo voluminoso del expediente, lo que dificultó el estudio para ésta sesión.

3.2.8.2. MENOPUR® 600 UI

Expediente : 20030087
Radicado : 2017045075
Fecha : 03/04/2017
Interesado : Laboratorios Biopas S.A.

Composición:

Cada vial contiene 600UI de Menotropina Hp equivalente a LH actividad 600 UI y FSH actividad 600 UI

Forma Farmacéutica: Polvo Estéril para reconstituir a Solución Inyectable

Indicaciones: Para el tratamiento de la infertilidad femenina en las siguientes situaciones clínicas: o anovulación, incluyendo la enfermedad de ovario poliquístico (SOP), en las mujeres que han respondido al tratamiento con citrato de clomifeno. O hiperestimulación ovárica controlada para inducir el desarrollo de folículos múltiples para técnicas de reproducción asistida (TRA) (por ejemplo, la fertilización in vitro / transferencia embrionaria (FIV / TE), transferencia intratubárica de gametos (GIFT) e inyección intracitoplasmática de espermatozoides (ICSI)).

Contraindicaciones:

- Hombres y mujeres. Menopur está contraindicado en hombres y mujeres con: Tumores de la glándula pituitaria o hipotalámica.
- Hipersensibilidad a la sustancia activa o a cualquiera de los excipientes utilizados en la fórmula.

- En hombres con Tumores en los testículos.
- En mujeres con Carcinoma ovárico, uterino o mamario. Embarazo y lactancia.
- Hemorragia ginecológica de etiología desconocida.
- Quistes ováricos u ovarios agrandados no producto de enfermedad poliquística ovárica. en las siguientes situaciones es imposible que el resultado del tratamiento sea favorable, y por lo tanto no se deberá administrar menopur.
- Falla ovárica primaria. Malformación de los órganos sexuales incompatible con embarazo.
- Tumores fibroides del útero incompatibles con embarazo. o anomalías estructurales en las cuales no se puede esperar un resultado satisfactorio, por ejemplo, oclusión de las trompas (a menos que se vaya inducir superovulación para IVF), disgenesia ovárica, ausencia de útero o menopausia prematura.

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

- Modificación de Posología
- Modificación de Indicaciones
- Modificación de Contraindicaciones
- Aprobación de Inserto versión: 2009054254 y Resumen de las características del producto Versión Julio 2012

Nueva Posología:

El tratamiento con Menopur debe ser iniciado bajo supervisión de un médico con experiencia en el tratamiento de problemas de fertilidad.

Posología

Los regímenes de dosificación que se describen más adelante son idénticos para la administración S.C. e I.M.

Existen grandes variaciones inter-individuales en cuanto a la respuesta ovárica frente a las gonadotropinas exógenas. Esto hace imposible establecer un esquema de dosificación uniforme. Por lo tanto, la dosis debe ajustarse de manera individual, dependiendo de la respuesta ovárica. Menopur puede administrarse solo o en combinación con un agonista o un antagonista de la hormona liberadora de gonadotropina (GnRH).

Las recomendaciones sobre la dosificación y la duración del tratamiento pueden variar dependiendo del protocolo de tratamiento aplicable.

Mujeres con anovulación (incluyendo la enfermedad del ovario poliquístico, (PCOD):

El objetivo del tratamiento con Menopur consiste en lograr el desarrollo de un solo folículo de Graaf, a partir del cual se liberará el oocito después de la administración de la gonadotropina coriónica humana (hCG).

El tratamiento con Menopur debe iniciarse dentro de los primeros 7 días del ciclo menstrual. La dosis inicial recomendada de Menopur es de 75 a 150 UI al día, la cual debe mantenerse durante al menos 7 días. Tomando como base el monitoreo clínico (el cual debe incluir ecografía de ovarios únicamente o en combinación con una medición de los niveles de estradiol) se realizarán ajustes de la dosis según la respuesta individual de la paciente. Los ajustes de la dosis no deben realizarse a intervalos inferiores a los 7 días. El incremento de dosis que se recomienda para cada ajuste es de 37.5 UI y no debería exceder las 75 UI. La dosis diaria máxima no debe ser de más de 225 UI. Si la paciente no ha respondido de manera adecuada luego de 4 semanas de tratamiento, debe abandonarse el ciclo y la paciente deberá volver a comenzar el tratamiento a partir de una dosis inicial más alta que la utilizada en el ciclo abandonado.

Al momento de obtenerse una respuesta óptima, se administrará una inyección individual de 5 000 a 10 000 UI de hCG (gonadotropina coriónica humana) 1 día después de la última inyección de Menopur. Se le recomienda a la paciente que tenga relaciones sexuales el día de la administración de la hCG y el día siguiente. De manera alternativa, puede realizarse la inseminación intrauterina (IUI). Si se obtuviera una respuesta excesiva a Menopur, el tratamiento debe ser discontinuado y no debe administrarse la hCG; asimismo, la paciente deberá utilizar un método contraceptivo de barrera o deberá abstenerse de tener relaciones sexuales hasta que se haya iniciado el siguiente sangrado menstrual.

Mujeres bajo hiperestimulación ovárica controlada para el desarrollo de múltiples folículos paratécnicas de reproducción asistida (ART):

En un protocolo donde se utiliza la regulación descendente con agonistas de la GnRH, el tratamiento con Menopur debe iniciarse aproximadamente 2 semanas después del inicio del tratamiento con el agonista. En un protocolo utilizando regulación descendente con un antagonista de la GnRH, el tratamiento con Menopur debe iniciarse en el día 2 o 3 del ciclo menstrual. La dosis inicial recomendada para Menopur es de 150 - 225 UI al día, durante al menos los primeros 5 días de tratamiento. Basándose en el monitoreo clínico (incluyendo ecografía ovárica sola o combinada con la medición de los niveles de estradiol) deben ajustarse las dosis según la respuesta individual de cada paciente y cada ajuste no debe exceder las 150 UI. La dosis diaria máxima no debe ser mayor a

las 450 UI y, en la mayoría de los casos, no se recomienda la administración durante más de 20 días.

Cuando se ha logrado obtener un buen número de folículos de tamaño apropiado, se debe administrar una inyección de 10 000 UI de hCG para inducir la maduración folicular final como preparación para la recuperación de oocitos. Después de la administración de hCG la paciente debe ser estrechamente monitoreada durante al menos 2 semanas. Si se obtuviera una respuesta excesiva a Menopur, el tratamiento debe ser discontinuado y no debe administrarse la hCG; asimismo, la paciente deberá utilizar un método contraceptivo de barrera o deberá abstenerse de tener relaciones sexuales hasta que se haya iniciado el siguiente sangrado menstrual.

Población pediátrica

En la población pediátrica no existe un uso relevante de Menopur.

Método de administración

Menopur 600 UI está diseñado para inyectarse por vía subcutánea (S.C.) luego de su reconstitución con el solvente provisto debido a que la jeringa provista únicamente es para administración S.C. El polvo debe reconstituirse previo a usarse. La solución reconstituida es para inyecciones múltiples y puede usarse hasta por 28 días.

General

Evitar la agitación vigorosa. La solución no debe ser utilizada si tuviese partículas o si no fuera límpida.

Nuevas Indicaciones:

- Menopur está indicado en el tratamiento de la infertilidad en las siguientes situaciones clínicas:
- Anovulación, incluyendo la enfermedad del ovario poliquístico (PCOD), en mujeres que no han respondido al tratamiento con citrato de clomifeno.
- Hiperestimulación ovárica controlada para inducir el desarrollo de folículos múltiples para técnicas de reproducción asistida (ART) (por ejemplo, fertilización in vitro/transferencia de embriones (IVF/ET), transferencia intratubárica de gametos (GIFT) e inyección intracitoplasmática de espermatozoides (ICSI)).
- Estimulación del desarrollo folicular en mujeres con hipogonadismo hipogonadotrópico.

Nuevas Contraindicaciones:

- Menopur está contraindicado en mujeres que presentan:
 - Tumores hipofisarios o hipotalámicos
 - Carcinoma ovárico, uterino o mamario
 - Embarazo y lactancia
 - Hemorragia ginecológica de etiología desconocida
 - Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes listado en la sección 6.1.
 - Quistes ováricos o aumento del tamaño de los ovarios que no se deban a la enfermedad de ovario poliquístico.
- En las siguientes situaciones es improbable que el tratamiento tenga un resultado favorable y, por lo tanto, no debe administrarse Menopur:
 - Insuficiencia ovárica primaria
 - Malformación de los órganos sexuales incompatibles con el embarazo
 - Miomas uterinos incompatibles con el embarazo.

CONCEPTO: La Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora aplaza la evaluación de éste producto dado lo voluminoso del expediente, lo que dificultó el estudio para ésta sesión.

3.3 CONSULTAS, DERECHOS DE PETICIÓN, AUDIENCIAS Y VARIOS

3.3.1. NINLARO®

Radicado : 17013405
Fecha : 03/05/2017
Interesado : Takeda S.A.S.

La Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora recibió en la sesiones de Agosto de 2017 al interesado Takeda S.A.S. con el fin de escuchar los argumentos en razón a los conceptos emitidos en Acta No. 03 de 2016, numeral 3.1.1.12., Acta No. 20 de 2016 Primera Parte, numeral 3.1.1.12., y Acta No. 06 de 2017, numeral 3.8.1

3.3.2. ASOFOTASA ALFA, SEBELIPASA ALFA, METRELEPTIN

Radicado : 17055389
Fecha : 23/05/2017
Interesado : Acopel

La Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora recibió en la sesión de Agosto de 2017 al interesado Acopel con el fin de escuchar los argumentos en razón a los productos asofotasa alfa, sebelipasa alfa, metreleptin.

Siendo las 16:00 del día 17 de Agosto de 2017, se da por terminada la sesión ordinaria.

Se firma por los que en ella intervinieron:

JORGE OLARTE CARO
Miembro SEMNNIMB

JESUALDO FUENTES GONZÁLEZ
Miembro SEMNNIMB

MARIO FRANCISCO GUERRERO
Miembro SEMNNIMB

MANUEL JOSÉ MARTÍNEZ OROZCO
Miembro SEMNNIMB

FABIO ANCIZAR ARISTIZABAL
Miembro SEMNNIMB

JOSE GILBERTO OROZCO DÍAZ
Miembro SEMNNIMB

CLAUDIA YANETH NIÑO CORDERO
Miembro SEMNNIMB

JOHANNA ANDREA GARCIA CORTES
Miembro SEMNNIMB

ROSANA RAMIREZ PEDREROS

Miembro SEMNNIMB

LAURA PINEDA VELANDIA

Miembro SEMNNIMB

RUTH LIBIA OSPINA MORENO

Miembro SEMNNIMB

GICEL KARINA LÓPEZ GONZÁLEZ
Secretaria SEMNNIMB

FRANCISCO JAVIER SIERRA ESTEBAN
Director Técnico de Medicamentos y Productos Biológicos
Presidente SEMNNIMB