



COMISIÓN REVISORA

SALA ESPECIALIZADA DE MOLÉCULAS NUEVAS, NUEVAS INDICACIONES Y MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS

ACTA No. 14 DE 2018

SESIÓN ORDINARIA

8, 9, 10 y 11 DE OCTUBRE DE 2018

3. TEMAS A TRATAR

3.1 MEDICAMENTOS DE SÍNTESIS

3.1.1 Moléculas nuevas

3.1.2 Modificación de Indicaciones

3.2 MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS

3.2.1 Moléculas nuevas

3.2.2 Moléculas competidoras (Registro Sanitario Nuevo)

3.2.3 Renovaciones

3.2.4 Modificación de indicaciones

3.2.8 Modificación de dosificación

3.3 CONSULTAS, DERECHOS DE PETICIÓN, AUDIENCIAS Y VARIOS

3.4 ACLARACIONES

DESARROLLO DEL ORDEN DEL DÍA

1. VERIFICACIÓN DE QUÓRUM

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

Jorge Eliecer Olarte Caro

Acta No. 14 de 2018 SEMNNIMB

Página 1 de 355

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018





Jesualdo Fuentes González
 Manuel José Martínez fuentes
 Mario Francisco Guerrero Pabón
 Fabio Ancizar Aristizábal Gutiérrez
 José Gilberto Orozco Díaz
 Kervis Asid Rodríguez Villanueva
 Kenny Cristian Díaz Bayona
 Claudia Yaneth Niño Cordero
 Angélica Ginneth Fula Arguello
 Johanna Andrea García Cortes
 Laura Angélica Pineda Velandia
 Rosana Ramírez Pedreros
 Mayra Alejandra Gómez Leal
 Francisco Javier Sierra Esteban

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

Gicel Karina López González

2. REVISIÓN DEL ACTA DE LA SESIÓN ANTERIOR

Acta No. 11 de 2018 SEMNNIMB
 Acta No. 12 de 2018 SEMNNIMB
 Acta No. 13 de 2018 SEMNNIMB

3.1.1 MOLÉCULAS NUEVAS

3.1.1.1. REXULTI® (Brexpiprazol)

Expediente : 20149125
 Radicado : 20181158960
 Fecha : 09/08/2018
 Interesado : Lundbeck Colombia S.A.S.

Composición:

Cada tableta contiene 0.25mg de Brexpiprazol
 Cada tableta contiene 0.5mg de Brexpiprazol
 Cada tableta contiene 1mg de Brexpiprazol
 Cada tableta contiene 2mg de Brexpiprazol





Cada tableta contiene 3mg de Brexpiprazol
Cada tableta contiene 5mg de Brexpiprazol

Forma farmacéutica: Tabletas recubiertas

Indicaciones:

Brexpiprazol está indicado en pacientes adultos para:

- Administrar como tratamiento adyuvante a los antidepresivos para el tratamiento del trastorno depresivo mayor (TDM)
- Tratamiento de la esquizofrenia

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes

Precauciones y advertencias:

Aumento de la Mortalidad en Pacientes de Edad Avanzada con Psicosis Relacionada a la Demencia.

Los pacientes de edad avanzada con psicosis relacionada con demencia tratados con medicamentos antipsicóticos tienen un mayor riesgo de muerte en comparación con aquellos tratados con placebo. Los análisis de 17 estudios controlados con placebo (duración modal de 10 semanas), principalmente en pacientes que toman medicamentos antipsicóticos atípicos, revelaron un riesgo de muerte en los pacientes tratados con el medicamento de entre 1.6 y 1.7 veces el riesgo de muerte en los pacientes tratados con placebo. En el transcurso de un estudio controlado típico de 10 semanas, la tasa de mortalidad en los pacientes tratados con el medicamento era aproximadamente 4.5%, en comparación con una tasa de alrededor del 2.6% en el grupo placebo. Brexpiprazol no está aprobado para el tratamiento de la psicosis relacionada con demencia.

Reacciones Adversas Cerebrovasculares

En los estudios controlados con placebo con algunos medicamentos antipsicóticos en pacientes de edad avanzada con demencia, hubo una mayor incidencia de reacciones adversas cerebrovasculares (accidentes cerebrovasculares y ataques isquémicos transitorios), que incluyeron muertes, en comparación con los sujetos tratados con placebo.

Riesgo de Suicidio

La posibilidad de un intento de suicidio es inherente en las enfermedades psicóticas, y el trastorno depresivo mayor (TDM). La terapia con medicamentos debe ir





acompañada de una estrecha supervisión y el tratamiento clínico adecuado de los pacientes de alto riesgo.

Síndrome Neuroléptico Maligno (SNM)

Un complejo de síntomas potencialmente mortales a veces referido como síndrome neuroléptico maligno (SNM) ha sido reportado en asociación con la administración de los medicamentos antipsicóticos incluido el brexpiprazol. Las manifestaciones clínicas del SNM son hiperpirexia, rigidez muscular, estado mental alterado y evidencia de inestabilidad autonómica (pulso o presión arterial irregular, taquicardia, diaforesis y trastornos del ritmo cardiaco). Otros signos pueden ser la elevación de los niveles de creatina fosfocinasa, mioglobinuria (rabdomiolisis), e insuficiencia renal aguda. Si un paciente desarrolla signos y síntomas indicativos de SNM, o presenta fiebre alta inexplicable sin manifestaciones clínicas adicionales de SNM, deben interrumpirse todos los medicamentos antipsicóticos incluido el brexpiprazol. Si un paciente requiere tratamiento con medicamentos antipsicóticos después de la recuperación del SNM, la reintroducción potencial de la terapia de medicamentos debe ser considerada cuidadosamente.

Discinesia Tardía

En pacientes tratados con medicamentos antipsicóticos puede desarrollarse un síndrome de movimientos involuntarios, potencialmente irreversibles y discinéticos. Aunque la prevalencia del síndrome parece ser mayor entre los sujetos de edad avanzada, especialmente las mujeres, es imposible confiar en las estimaciones de prevalencia para predecir, al inicio del tratamiento antipsicótico, que los pacientes son propensos a desarrollar el síndrome. Si aparecen signos y síntomas de discinesia tardía en un paciente en tratamiento con brexpiprazol, se debe considerar reducir la dosis o interrumpir el tratamiento. Estos síntomas pueden empeorar temporalmente o incluso pueden manifestarse después de la interrupción del tratamiento.

Parámetros Metabólicos

Hiperglucemia y Diabetes Mellitus

La hiperglucemia, en algunos casos extrema y asociada con cetoacidosis o coma hiperosmolar o muerte, ha sido reportada en pacientes tratados con antipsicóticos atípicos. Los pacientes tratados con agentes antipsicóticos deben ser observados para detectar signos y síntomas de hiperglucemia (tales como polidipsia, poliuria, polifagia y debilidad) y los pacientes con diabetes mellitus o con factores de riesgo para la diabetes mellitus (por ejemplo, obesidad, antecedentes familiares de diabetes) deben ser monitoreados regularmente para detectar el empeoramiento del control de la glucosa.





Aumento de Peso y Dislipidemia

Los medicamentos antipsicóticos se han asociado con cambios en el metabolismo, incluido el aumento de peso y la dislipidemia. Se recomienda el control clínico de peso.

Aumento de peso

TDM

El porcentaje de pacientes en los estudios de dosis fija a corto plazo que tuvieron un aumento potencialmente clínicamente relevante en el peso corporal (>7%) fue de 4.8 % y 2.2 % en los grupos de Rexulti® 2 mg y 3 mg/día, respectivamente, en comparación con 2.0 % en el grupo placebo.

El incremento medio de peso corporal en los estudios a corto plazo en la última visita fue de 1.6 kg en los grupos de Rexulti® 2 mg y 3 mg/día en comparación con 0.3 kg en el grupo placebo.

En los estudios de depresión de diseño abiertos a largo plazo, el cambio medio en el peso corporal desde el valor basal hasta la última visita fue de 2.7 kg.

Esquizofrenia

El porcentaje de pacientes en los estudios de dosis fija a corto plazo que tuvieron un aumento potencial clínicamente relevante en el peso corporal (>7%) fue de 10.5% y 10.2% en los grupos de Rexulti® 2 mg y 4 mg/día, respectivamente, en comparación con 4.1% en el grupo placebo.

El incremento medio de peso corporal en los estudios a corto plazo en la última visita fue 1.2 kg para los grupos de Rexulti® 2 y 4 mg/día en comparación con 0.2 kg en el grupo de placebo.

En los estudios de esquizofrenia en diseño abiertos a largo plazo, el cambio medio en el peso corporal desde el valor basal hasta la última visita fue de 1.1 kg.

Lípidos

TDM

En los estudios clínicos de 6 semanas, controlados con placebo, de dosis fijas en pacientes con TDM, los cambios en el colesterol total, colesterol LDL y colesterol HDL en ayunas fueron similares en los pacientes tratados con Rexulti® y placebo.

Esquizofrenia

En los estudios clínicos de 6 semanas, controlados con placebo, de dosis fijas en pacientes con esquizofrenia, los cambios en el colesterol total, LDL colesterol y HDL





colesterol en ayunas, fueron similares en los pacientes tratados con Rexulti® y placebo.

Hipotensión Ortostática y Síncope

Las reacciones adversas relacionadas con la hipotensión ortostática pueden incluir mareos, vértigo y taquicardia. Generalmente, estos riesgos son mayores en el inicio del tratamiento y durante el aumento de la dosis. Los pacientes con mayor riesgo de estas reacciones adversas o con riesgo elevado de desarrollar complicaciones a causa de hipotensión incluyen a aquellos con deshidratación, hipovolemia, tratamiento con medicación antihipertensiva, antecedentes de enfermedad cardiovascular (por ejemplo, insuficiencia cardíaca, infarto de miocardio, isquemia o alteraciones de la conducción), antecedentes de enfermedad cerebrovascular, así como los pacientes que no han sido tratados con antipsicóticos. En tales pacientes, considerar el uso de una dosis inicial más baja y la titulación más lenta y monitorear los signos vitales ortostáticos.

Convulsiones

Al igual que con otros medicamentos antipsicóticos, brexpiprazol debe utilizarse con precaución en pacientes con antecedentes de convulsiones o con condiciones que potencialmente puedan reducir el umbral de convulsión. Las condiciones que disminuyen el umbral de convulsión pueden ser más frecuentes en pacientes de 65 años o más.

Regulación de la Temperatura Corporal

La interrupción de la capacidad del cuerpo para reducir la temperatura corporal central ha sido atribuida a los antipsicóticos. Se recomienda precaución cuando se prescribe brexpiprazol a pacientes que presentarán las condiciones que pueden contribuir a una elevación de la temperatura corporal central, por ejemplo, ejercicio intenso, exposición a calor extremo, que reciben medicación concomitante con actividad anticolinérgica, o pacientes sujetos a una deshidratación.

Disfagia

La alteración de la motilidad esofágica y la aspiración se han asociado con la administración de medicamentos antipsicóticos. La neumonía por aspiración es una causa frecuente de morbilidad y mortalidad en pacientes de edad avanzada, en particular aquellos con demencia de Alzheimer avanzada. Brexpiprazol y otros medicamentos antipsicóticos deben utilizarse con precaución en pacientes con riesgo de neumonía por aspiración.

Trastornos del Control de Impulsos/Comportamientos Compulsivos





Muy raramente se han notificado reportes posteriores a la comercialización de los trastornos del control de los impulsos, incluido el juego de apuestas en pacientes tratados con brexpiprazol y otros antipsicóticos con actividad agonista parcial en los receptores de dopamina. Los pacientes con antecedentes de trastornos de control de los impulsos pueden estar en mayor riesgo y deben controlarse cuidadosamente. Debido a que los pacientes pueden no reconocer estas conductas como anormales, es importante que los prescriptores pregunten a los pacientes o sus cuidadores específicamente sobre el desarrollo de nuevos o aumento de trastornos del control de los impulsos u otras conductas compulsivas mientras reciben tratamiento con brexpiprazol. Cabe señalar que los síntomas del control de los impulsos pueden estar asociados con el trastorno subyacente. Los comportamientos compulsivos pueden provocar daños al paciente y a otros si no se los reconoce.

Efectos Sobre la Capacidad para Conducir y Utilizar Máquinas

Al igual que con otros antipsicóticos que tienen el potencial de alterar el juicio, el pensamiento o las habilidades motoras, los pacientes deben tener cuidado al utilizar máquinas peligrosas, incluidos los vehículos de motor hasta estar seguros de que la terapia con brexpiprazol no los afecta negativamente.

Poblaciones Especiales Insuficiencia Hepática

Los pacientes con insuficiencia hepática moderada a severa (puntuación de Child-Pugh ≥ 7) generalmente tuvieron una mayor exposición a brexpiprazol que los pacientes con función hepática normal; por lo tanto, se reduce la dosis máxima. En sujetos con diversos grados de insuficiencia hepática (Child-Pugh clases A, B y C), el AUC de brexpiprazol oral (dosis única de 2 mg), en comparación con los sujetos sanos, aumentó en 24% en pacientes con insuficiencia hepática leve, aumentó en 60% en la insuficiencia hepática moderada y no cambió en insuficiencia hepática severa.

Insuficiencia Renal

Los pacientes con insuficiencia renal (CLcr < 60 mL/minuto) tuvieron una mayor exposición a brexpiprazol que los pacientes con función renal normal; por lo tanto, la dosis máxima es de 2 mg una vez al día para pacientes con TDM y de 3 mg una vez al día para pacientes con esquizofrenia. En sujetos con insuficiencia renal severa (CLcr < 30 mL/min), el AUC de brexpiprazol oral (dosis única de 2 mg) en comparación con sujetos sanos emparejados se incrementó en un 68%, mientras que su Cmax no se modificó.





Fertilidad, Embarazo y Lactancia

No se ha establecido el uso seguro de brexpiprazol durante el embarazo o la lactancia; por lo tanto, la administración de brexpiprazol en el embarazo, en madres que amamantan, o en mujeres en edad fértil, requiere que se evalúen los beneficios del tratamiento frente a los posibles riesgos para la madre y el niño.

Los recién nacidos expuestos a los medicamentos antipsicóticos durante el tercer trimestre del embarazo, están en riesgo de presentar síntomas extrapiramidales y/o de abstinencia después del parto. Se han reportado casos de agitación, hipertonía, hipotonía, temblor, somnolencia, dificultad respiratoria y trastornos de la alimentación en estos recién nacidos. Estas complicaciones han variado en severidad; mientras que en algunos casos los síntomas se han autolimitado, en otros casos los recién nacidos han requerido ingresar a la unidad de cuidados intensivos y una hospitalización prolongada.

Se desconoce el efecto de brexpiprazol sobre el trabajo de parto y el parto mismo en los seres humanos. El parto en las ratas no se vio afectado por brexpiprazol.

Brexpiprazol se excretó en la leche de ratas durante la lactancia. Se desconoce si brexpiprazol o sus metabolitos se excretan en la leche humana. Debido al potencial de reacciones adversas graves en lactantes, se debe decidir la interrupción de la lactancia o suspender el medicamento, teniendo en cuenta el riesgo que conlleva la interrupción del medicamento para la madre.

Uso Pediátrico

La seguridad y eficacia en pacientes menores de 18 años aún no ha sido evaluada sistemáticamente.

Uso Geriátrico

Los estudios clínicos de brexpiprazol no incluyeron un número suficiente de sujetos mayores de 65 años para determinar si responden de manera diferente a los sujetos más jóvenes. En general, la dosis para un paciente de edad avanzada debe administrarse con precaución, usualmente iniciando en el extremo inferior del rango de dosificación, reflejando la mayor frecuencia de disminución de la función hepática, renal o cardíaca y de enfermedades concomitantes u otra terapia con medicamentos.

Con base en los resultados de un estudio de seguridad, tolerabilidad y farmacocinética (PK), el perfil de PK de la administración oral una vez al día de brexpiprazol (hasta 3 mg/día durante 14 días), como terapia complementaria en el tratamiento de sujetos de edad avanzada (70 a 85 años de edad, N = 11) con TDM, fue comparable al de los sujetos adultos con TDM.





Los pacientes de edad avanzada con psicosis relacionada con demencia, tratados con medicamentos antipsicóticos, tienen un mayor riesgo de muerte en comparación con aquellos tratados con placebo.

Otras Poblaciones Especiales

No se requiere ajuste de la dosis de brexpiprazol en función del sexo, raza o estado de tabaquismo del paciente

Reacciones adversas:

Datos de ensayos clínicos

La Tabla 2 muestra reacciones adversas con una incidencia ≥2% basada en el número total de sujetos que recibieron brexpiprazol en estudios completos controlados con placebo de fase 2/3 (ya sea en monoterapia o como terapia complementaria coadministrada con un antidepresivo comercial o terapia estimulante) y se observó con más frecuencia que el placebo.

Ver Tabla 2 Reacciones adversas informadas en ≥2% de los pacientes tratados con brexpiprazol y que se produjeron con mayor incidencia que los pacientes tratados con placebo en los ensayos clínicos controlados con placebo.

Trastornos gastrointestinales: Estreñimiento, resequedad de boca, dispepsia

Trastornos generales y condiciones del sitio de administración: Fatiga

Infecciones e Infestaciones: Nasofaringitis

Investigaciones: Aumento de peso

Trastornos del metabolismo y la nutrición: Aumento del apetito

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo: Dolor de espalda

Trastornos del sistema nervioso: Acatisia, mareos, somnolencia, temblor

Trastornos psiquiátricos: Agitación, ansiedad, insomnio, inquietud

Las reacciones adversas que se produjeron <2% pero consideradas médicamente relevantes, incluyen hipersensibilidad y trastorno extrapiramidal.

Reacciones Adversas Seleccionadas

Síntomas extrapiramidales

• TDM

En los estudios de 6 semanas, controlados con placebo, de dosis fija en TDM, en pacientes tratados con brexpiprazol, la incidencia de los eventos relacionados con SEP, excluidos los eventos de acatisia, fue del 6% frente al 3% de los pacientes tratados con placebo. La incidencia de eventos de acatisia en los pacientes tratados con brexpiprazol fue del 9% frente al 2% en los pacientes tratados con placebo.





- **Esquizofrenia**

En los estudios de 6 semanas, controlados con placebo, de dosis fija en la esquizofrenia en pacientes tratados con brexpiprazol, la incidencia de los eventos reportados relacionados con SEP, excluidos los eventos de acatisia, fue del 5% frente al 4% de los pacientes tratados con placebo. La incidencia de eventos de acatisia en los pacientes tratados con brexpiprazol fue del 6% frente al 5% en los pacientes tratados con placebo.

Distonía

Los síntomas de distonía pueden ocurrir en individuos susceptibles durante los primeros días de tratamiento. Los síntomas de distonía incluyen: espasmo de los músculos del cuello, a veces progresando a opresión en la garganta, dificultad para tragar, dificultad para respirar y/o protrusión de la lengua. Si bien estos síntomas pueden ocurrir a dosis bajas, estos ocurren con mayor frecuencia y con mayor severidad con medicamentos antipsicóticos de primera generación de alta potencia y a dosis más altas. Un elevado riesgo de distonía aguda se observa generalmente en los hombres y los grupos de edad más jóvenes.

Otras Reacciones Adversas Observadas Durante los Estudios Clínicos de REXULTI®

Otras reacciones adversas (frecuencia $\geq 1\%$ y mayor que el placebo) en los estudios a corto plazo, controlados con placebo en pacientes con TDM y esquizofrenia se muestran a continuación. La siguiente lista no incluye reacciones adversas:

- 1) Ya listadas en las tablas anteriores o en otro lugar en el etiquetado,
- 2) Para los que era remota una causa del medicamento,
- 3) Que eran tan generales como para ser poco informativas,
- 4) Que fueron no consideradas que tengan implicaciones clínicas significativas, o
- 5) Que ocurrieron a una velocidad igual o menor que el placebo.

- Trastornos Oculares: Visión borrosa
- Trastornos Gastrointestinales: Náuseas, boca seca, hipersecreción salival, dolor abdominal, flatulencia
- Infecciones e Infestaciones: Infección de vías urinarias
- Investigaciones: Aumento de prolactina en sangre
- Trastornos Musculoesqueléticos y del Tejido Conjuntivo: Mialgia
- Trastornos Psiquiátricos: Sueños anormales, insomnio
- Trastornos de la Piel y del Tejido Subcutáneo: Hiperhidrosis.





Interacciones:

Brexpiprazol es predominantemente metabolizado por la CYP3A4 y CYP2D6. Con base en los resultados de los estudios de interacción medicamentosa, la dosificación debe ajustarse a la mitad de la dosis recomendada en los pacientes tratados con inhibidores potentes del CYP2D6 o CYP3A4. En función de las estimaciones de los análisis de PK de la población, se espera que los metabolizadores rápidos (EM) del CYP2D6 que reciben inhibidores del CYP3A4 y CYP2D6 o los metabolizadores lentos (PM) del CYP2D6 que reciben inhibidores potentes del CYP3A4, tengan concentraciones de brexpiprazol de 4 a 5 veces más altas aproximadamente; posteriormente, la dosis de brexpiprazol debe ser acompañada con una reducción de su dosis a ¼ de la dosis recomendada en estas situaciones.

Si se utiliza brexpiprazol concomitantemente con un potente inductor del CYP3A4 (por ejemplo, rifampicina), es necesario aumentar la dosis en dos veces y ajustar aún más que en función de la respuesta clínica.

Medicamentos

Quinidina y Otros Inhibidores Potentes del CYP2D6

La co-administración de una dosis única de 2 mg por vía oral de brexpiprazol con quinidina (324 mg/día durante 7 días), un potente inhibidor del CYP2D6, aumentó el AUC de brexpiprazol en un 94%.

Ketoconazol y Otros Inhibidores Potentes del CYP3A4

La coadministración de ketoconazol (200 mg dos veces al día durante 7 días), un potente inhibidor del CYP3A4, con una dosis oral única de 2 mg de brexpiprazol aumentó el AUC de brexpiprazol en un 97%.

Ticlopidina y Otros Inhibidores del CYP2B6

La coadministración de una dosis oral única de 2 mg brexpiprazol con ticlopidina (250 mg dos veces al día durante 7 días), un potente inhibidor del CYP2B6, no tuvo efecto sobre brexpiprazol.

Rifampicina y otros Inductores del CYP3A4

La coadministración de rifampicina (600 mg dos veces al día durante 12 días), un potente inductor del CYP3A4, con una dosis oral única de 4 mg de brexpiprazol dio como resultado en un 31% y un 73% de disminución aproximada en la Cmax y AUC de brexpiprazol.

Modificadores del pH del Ácido Gástrico





La coadministración de omeprazol (40 mg una vez al día, 5 días), un inhibidor de la bomba de protones ampliamente utilizado (IBP), con una dosis oral única de brexpiprazol (4 mg) no produjo ningún efecto sobre la absorción de brexpiprazol. Tampoco se espera que otros modificadores del pH del ácido gástrico (IBP, antagonistas del receptor H₂, etc.) afecten la absorción de brexpiprazol.

Potencial de Brexpiprazol para Afectar a Otros Medicamentos Con base en los resultados de los estudios in vitro, es poco probable que brexpiprazol cause interacciones farmacocinéticas clínicamente importantes con medicamentos metabolizados por las enzimas del citocromo P450. Los estudios clínicos muestran que brexpiprazol oral (2 mg/día, 11 días) no tuvo ningún efecto sobre el metabolismo del dextrometorfano (un sustrato del CYP2D6), lovastatina (un sustrato del CYP3A4) o bupropion (un sustrato del CYP2B6). Brexpiprazol no afecta la absorción de los medicamentos que son sustratos del transportador de BCRP (rosuvastatina) y el transportador de PgP (fexofenadina).

Alimentos

La ingesta de alimentos no tiene efecto sobre la farmacocinética de brexpiprazol.

Vía de administración: Oral

Dosificación y Grupo etario: Trastorno Depresivo Mayor

La dosis inicial recomendada de brexpiprazol como tratamiento adyuvante es de 0.5 mg o 1 mg una vez al día. El ajuste de la dosis de 1 mg/día y hasta la dosis objetivo de 2 mg/día debe ocurrir a intervalos de hasta 1 semana, en base a la respuesta clínica y la tolerabilidad del paciente. La dosis máxima recomendada es de 3 mg/día. Periódicamente reevaluar para determinar la necesidad de continuar y la dosis apropiada del tratamiento.

Esquizofrenia

La dosis inicial recomendada de brexpiprazol en el tratamiento de pacientes con esquizofrenia, es de 1 mg una vez al día los días 1 a 4. El rango de dosis recomendada es de 2 mg a 4 mg una vez al día. Titular a 2 mg una vez al día en el Día 5 hasta el Día 7, a continuación, a 4 mg en el Día 8 en función de la respuesta y la tolerabilidad clínica del paciente. La dosis diaria máxima recomendada es de 4 mg.

Tratamiento de mantenimiento: El rango de dosis de mantenimiento recomendado es de 2 mg/día a 4 mg/día. Periódicamente reevaluar para determinar la necesidad de continuar con el tratamiento de mantenimiento.





Precauciones de la dosificación

Ajuste de la dosificación en la insuficiencia hepática

En los pacientes con insuficiencia hepática moderada a severa (puntuación de Child-Pugh ≥ 7), la dosis máxima recomendada es de 2 mg una vez al día para pacientes con TDM y 3 mg una vez al día para pacientes con esquizofrenia.

Ajuste de la dosificación en la insuficiencia renal

En los pacientes con insuficiencia renal moderada, severa o terminal (depuración de creatinina CLcr < 60 mL/minuto), la dosis máxima recomendada es de 2 mg una vez al día para pacientes con TDM y 3 mg una vez al día para pacientes con esquizofrenia.

Ver Tabla 1 en Smpc, 3.2 Modificaciones en la Dosis en Pacientes Metabolizadores Lentos del CYP2D6 y para su Administración Concomitante con Inhibidores/Inductores del CYP

Condición de venta: Venta con fórmula médica

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

- Evaluación farmacológica
- Declaración de nueva entidad química, con protección de datos bajo el decreto 2085 de 2002.
- Inserto allegado mediante radicado No. 20181158960
- Información ára prescribir allegada mediante radicado No. 20181158960

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

1. **Para la indicación del tratamiento de la esquizofrenia, no hay suficiente evidencia para concluir sobre el balance riesgo beneficio toda vez que:**
 - **Los estudios 331-10-230 y 331-10-231 tuvieron un seguimiento de 6 semanas lo cual se considera insuficiente dada la cronicidad de la enfermedad. Igualmente, los estudios no utilizaron comprador activo**





existiendo alternativas disponibles y en su diseño se retiraron los sujetos “que no pudieron tolerar su tratamiento asignado”, lo que puede sobreestimar el tamaño del efecto y subestimar los efectos nocivos.

- En el estudio 14644A comparado con quetiapina, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas con placebo.
- En el estudio 331-10-232 en las fases de tamizaje y conversión se reduce notoriamente el número de pacientes seleccionando aquellos que respondieron a brexpiprazol, lo que puede sobreestimar el tamaño del efecto y subestimar los efectos nocivos por el retiro de los no respondedores lo que puede estar asociado a eventos adversos o falta de eficacia.

Por lo anterior, la Sala considera que el interesado debe allegar para ésta indicación estudios clínicos fase III adicionales con mayor tiempo de seguimiento y comparador activo dadas las alternativas disponibles en el mercado o justificar las limitaciones metodológicas y falta de consistencia de los resultados descritas anteriormente.

2. Para la indicación del tratamiento en depresión, no hay suficiente evidencia para concluir sobre el balance riesgo beneficio toda vez que:

- En los estudio 331-10-227 y 331-10-228, en la fase de tratamiento prospectivo (fase A) los pacientes que respondieron a placebo no fueron aleatorizados posteriormente en los brazos de tratamiento lo que sobrestima el tamaño del efecto, dado que se excluye el potencial beneficio del placebo en los análisis de eficacia realizados. Adicionalmente, no se utilizó un comprador activo existiendo alternativas disponibles.

Por lo anterior, la Sala considera que el interesado debe allegar para ésta indicación un estudio clínico adicional con mayor tiempo de seguimiento y comparador activo dadas las alternativas disponibles en el mercado o justificar las limitaciones metodológicas.

Adicionalmente, para las dos indicaciones la Sala solicita explicar la inconsistencia en los resultados entre los estudios dado que teniendo diseños similares el tamaño del efecto con dosis mayores es menor que con dosis más bajas.





Igualmente, la Sala considera que el interesado debe sustentar la relevancia clínica del tamaño del efecto de los resultados de los estudios presentados en las dos indicaciones solicitadas.

Así mismo, la Sala no recomienda la protección de la información no divulgada para el producto de la referencia a la luz del Decreto 2085 de 2002, teniendo en cuenta que el principio activo brexpiprazol corresponde a estructuras químicas bien conocidas y acorde a lo establecido en el literal b del Artículo 4 del Decreto 2085 de 2002 que trata de la protección a la que se refiere este Decreto, no aplica en los siguientes casos “Cuando la nueva entidad química cuyo registro sanitario se solicita es similar a otra que haya sido autorizada y comercializada en Colombia y haya expirado el período de protección del artículo tercero.”

En cuanto al plan de gestión de riesgos (PGR), la Sala considera que se debe:

- Incluir en precauciones y advertencias: Leucopenia, neutropenia y agranulocitosis. Tener precaución cuando se prescribe brexpiprazol a pacientes con enfermedad cardiovascular conocida, antecedentes familiares de prolongación del intervalo QT, desequilibrio electrolítico o uso concomitante con otros medicamentos que se cree prolongan el intervalo QT. El brexpiprazol puede elevar las concentraciones de prolactina
- Incluir en la información para prescribir las siguientes precauciones y advertencias:

Leucopenia, neutropenia y agranulocitosis

Durante el tratamiento con antipsicóticos se han notificado leucopenia, neutropenia y agranulocitosis (lo que incluye casos mortales). Los posibles factores de riesgo para la leucopenia/neutropenia incluyen cifras bajas preexistentes de glóbulos blancos (leucocitos) y antecedentes de leucopenia/neutropenia yatrógena. A los pacientes con cifras bajas preexistentes de leucocitos o antecedentes de leucopenia/neutropenia inducida por fármacos se les debe realizar un hemograma completo con frecuencia durante los primeros meses de tratamiento e interrumpir el tratamiento con brexpiprazol al primer signo de disminución de leucocitos, en ausencia de otros factores causales. A los pacientes con neutropenia se les debe supervisar cuidadosamente para detectar fiebre u otros síntomas o signos de infección y se les debe tratar con prontitud si se presentan dichos síntomas o signos. Los pacientes con neutropenia grave (recuento absoluto de neutrófilos < 1.000/mm³)





deben interrumpir el tratamiento con brexpiprazol y se les debe hacer seguimiento de la cifra de leucocitos hasta su recuperación

Prolongación del intervalo QT

En pacientes tratados con antipsicóticos se puede desarrollar una prolongación del intervalo QT. En ensayos clínicos, únicamente se han notificado algunas prolongaciones del intervalo QT no graves con brexpiprazol. Se debe tener precaución cuando se prescribe brexpiprazol a pacientes con enfermedad cardiovascular conocida, antecedentes familiares de prolongación del intervalo QT, desequilibrio electrolítico o uso concomitante con otros medicamentos que se cree prolongan el intervalo QT.

Prolactina

El brexpiprazol puede elevar las concentraciones de prolactina. Las elevaciones asociadas al tratamiento con brexpiprazol son generalmente leves y pueden disminuir durante la administración; sin embargo, en algunos casos poco frecuentes, el efecto puede persistir durante la administración.

Al comienzo del tratamiento, se debe evaluar el perfil lipídico. Se recomienda realizar seguimiento del perfil lipídico durante el tratamiento.

- En información para pacientes, en el punto 6. ¿Qué problemas me puede causar REXULTI®, cambiar la terminología efectos secundarios por efectos adversos. También debe modificarse la sección denominada "Reporte de efectos secundarios" de acuerdo con la normatividad colombiana e incluir "Si ha presentado algún evento adverso, asociado al consumo de REXULTI, repórtelo a través de la página web del Invima en servicios de información al ciudadano: denuncias, quejas y reclamos", así mismo debe incluir el medio de reporte de eventos adversos que el titular de registro sanitario haya destinado para ello.

3.1.1.2. LENVIMA

Expediente : 20149117
Radicado : 20181158898
Fecha : 09/08/2018
Interesado : Biotoscana Farma S.A.





Composición:

Cada cápsula dura contiene lenvatinib mesilato 4,9 mg equivalente a lenvatinib 4mg

Cada cápsula dura contiene lenvatinib mesilato 12,25 mg equivalente a lenvatinib 10mg

Forma farmacéutica:

Cápsulas duras

Indicaciones: Lenvatinib está indicado para el tratamiento de pacientes con cáncer diferenciado de tiroides (CDT) progresivo y resistente al tratamiento con yodo radiactivo.

Lenvatinib está indicado en combinación con everolimus para el tratamiento de pacientes con carcinoma de células renales (CCR) avanzado después de un tratamiento antiangiogénico previo.

Lenvatinib está indicado para el tratamiento de pacientes con carcinoma hepatocelular (CH).

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

Lactancia

Precauciones y advertencias:

Hipertensión

Se han informado casos de hipertensión en pacientes tratados con lenvatinib. La mediana de tiempo hasta la aparición de la reacción fue de 16 días en el estudio de CDT, de 34 días en el estudio de CCR y de 26 días en el estudio de CH.

La tensión arterial debe estar bien controlada antes de iniciar el tratamiento con lenvatinib. La detección temprana y el control eficaz de la hipertensión son importantes para minimizar la necesidad de interrumpir o reducir la dosis de lenvatinib. Se han informado complicaciones serias de casos de hipertensión mal controlada, incluida la disección aórtica. La tensión arterial debe controlarse después de 1 semana de tratamiento con lenvatinib, luego cada 2 semanas durante los primeros 2 meses y, posteriormente, una vez al mes durante el tratamiento. Si un paciente presenta TA sistólica ≥ 140 mmHg o TA diastólica ≥ 90 mmHg, se indica un tratamiento activo.





Proteinuria

Se han informado casos de proteinuria en pacientes tratados con lenvatinib. La proteinuria debe controlarse periódicamente. Si se detecta proteinuria $\geq 2+$ en tira reactiva de orina, puede ser necesario interrumpir, ajustar o suspender la dosis. Se debe suspender el tratamiento en caso de síndrome nefrótico.

Disfunción e insuficiencia renal / Toxicidad gastrointestinal

Se han informado casos de insuficiencia renal (incluida la disfunción renal) en pacientes tratados con lenvatinib. El factor de riesgo principal identificado fue la deshidratación y/o la hipovolemia debida a la toxicidad gastrointestinal. La toxicidad gastrointestinal debe tratarse activamente para reducir el riesgo de presentar disfunción o insuficiencia renal. Puede ser necesario interrumpir, ajustar o suspender la dosis.

Insuficiencia cardíaca

Se han informado casos de insuficiencia cardíaca y de disminución de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo en pacientes tratados con lenvatinib. Se debe controlar a los pacientes para detectar síntomas o signos clínicos de descompensación cardíaca, puesto que en ese caso puede ser necesario interrumpir, ajustar o suspender la dosis.

Síndrome de leucoencefalopatía posterior reversible (SLPR)

Se han informado eventos de síndrome de leucoencefalopatía posterior reversible, también conocido como síndrome de encefalopatía posterior reversible (SEPR) en pacientes tratados con lenvatinib (<1 %). El SLPR es un trastorno neurológico que puede presentarse con cefaleas, convulsiones, letargo, confusión, actividad mental alterada, ceguera y otros trastornos neurológicos o visuales. Puede acompañarse de hipertensión de leve a grave. Es necesario realizar una resonancia magnética para confirmar el diagnóstico de SLPR. Deben tomarse las medidas adecuadas para controlar la tensión arterial. En los pacientes con signos o síntomas de SLPR, puede ser necesario interrumpir, ajustar o suspender la dosis.

Hepatotoxicidad

En el CTD y en el CCR, las reacciones adversas hepáticas informadas con más frecuencia en los pacientes tratados con lenvatinib fueron: aumento de la alanina aminotransferasa (ALT), aumento de la aspartato aminotransferasa (AST) y aumento de la bilirrubina sérica. Se han informado casos de fallo hepático y de hepatitis aguda (<1 %) en pacientes con CTD y CCR tratados con lenvatinib. Los eventos de fallo hepático fueron generalmente informados en pacientes con metástasis hepática progresiva.





Las reacciones adversas hepáticas, entre ellas la encefalopatía hepática y fallo hepático (incluidas las reacciones con un desenlace mortal), se informaron con más frecuencia en los pacientes tratados con lenvatinib que padecen CH que en los que padecen CTD y CCR. Los pacientes con insuficiencia hepática más grave y/o mayor carga tumoral en el hígado al inicio del tratamiento tenían mayor riesgo de presentar encefalopatía hepática y fallo hepático. Los casos de encefalopatía hepática se presentaron con más frecuencia en los pacientes de 75 años y mayores. Aproximadamente la mitad de los eventos de fallo hepático se informaron en pacientes con progresión de la enfermedad.

Las pruebas funcionales hepáticas deben controlarse antes de iniciar el tratamiento, luego cada 2 semanas durante los primeros 2 meses y, posteriormente, una vez al mes durante el tratamiento. Se debe controlar a los pacientes con CH para detectar cualquier empeoramiento de la función hepática, incluida la encefalopatía hepática. En caso de hepatotoxicidad, puede ser necesario interrumpir, ajustar o suspender la dosis.

Eventos hemorrágicos

Se han informado eventos hemorrágicos serios en pacientes tratados con lenvatinib. El evento hemorrágico informado con más frecuencia fue la epistaxis leve. Sin embargo, se han informado sangrados serios asociados al tumor, incluidos eventos hemorrágicos mortales en pacientes tratados con lenvatinib. Se debe tener en cuenta el grado de invasión/infiltración tumoral en los vasos sanguíneos principales (p. ej., la arteria carótida) debido al posible riesgo de hemorragia grave asociado a la reducción del tamaño del tumor o a la necrosis tumoral tras el tratamiento con lenvatinib.

En caso de hemorragia, puede ser necesario interrumpir, ajustar o suspender la dosis.

Eventos tromboembólicos arteriales (ETA)

Se han informado eventos tromboembólicos arteriales en pacientes tratados con lenvatinib. Lenvatinib no se ha estudiado en pacientes que han sufrido un evento tromboembólico arterial en los 6 meses previos y, por consiguiente, debe utilizarse con precaución en dichos pacientes.

Formación de fístulas y perforación gastrointestinal

Se han informado casos de formación de fístulas o de perforación gastrointestinal y sus secuelas en pacientes tratados con lenvatinib. En los estudios clínicos y en la experiencia poscomercialización con lenvatinib, se informaron casos de fístulas (p. ej., fístulas gastrointestinales, broncopleurales, traqueoesofágicas, esofágicas, cutáneas, faríngeas y en el aparato genital femenino). Además, se han informado casos de





neumotórax con y sin evidencia clara de una fístula broncopleural. Algunos informes de perforación gastrointestinal, fístula y neumotórax estuvieron asociados a la regresión tumoral o necrosis. En la mayoría de los casos de formación de fístula o de perforación gastrointestinal, los pacientes tenían factores de riesgo como radioterapia o cirugía previas. En caso de formación de fístula o de perforación gastrointestinal, puede ser necesario interrumpir, ajustar o suspender la dosis.

Prolongación del intervalo QT

En un estudio exhaustivo del intervalo QT realizado en voluntarios sanos, se evaluó el efecto de una dosis única de 32 mg de lenvatinib en el intervalo QT/QTc. En este estudio, el lenvatinib no prolongó el intervalo QT/QTc. Se ha informado prolongación del intervalo QT/QTc con más frecuencia en los pacientes tratados con lenvatinib. Se deben controlar los electrocardiogramas de los pacientes con síndrome del QT largo congénito, insuficiencia cardíaca congestiva, bradiarritmias, así como en aquellos pacientes que estén tomando medicamentos que se sabe que prolongan el intervalo QT, incluidos los antiarrítmicos de clase Ia y III. Las anomalías electrolíticas deben controlarse y corregirse en todos los pacientes.

Hipocalcemia

Se han informado casos de hipocalcemia en pacientes tratados con lenvatinib. Se deben controlar los niveles de calcio sérico periódicamente y reponer el calcio según sea necesario durante el tratamiento con lenvatinib. Se debe interrumpir o ajustar la dosis de lenvatinib según sea necesario en función de la gravedad, la presencia de cambios en el ECG y la persistencia de la hipocalcemia.

Disfunción tiroidea y alteración del tratamiento supresor de la hormona estimulante de la tiroides (TSH)

Se han informado casos de hipotiroidismo en pacientes tratados con lenvatinib. Se debe controlar la función tiroidea, T3, T4 y TSH, antes de iniciar el tratamiento con lenvatinib y periódicamente durante el tratamiento. El hipotiroidismo debe tratarse según la práctica clínica habitual para mantener el estado eutiroideo.

Dificultades para la cicatrización de heridas

No se han realizado estudios formales sobre el efecto de lenvatinib en la cicatrización de heridas. Se han informado casos de cicatrización lenta en pacientes que toman lenvatinib. Debe considerarse la interrupción temporal del tratamiento con lenvatinib en los pacientes que se sometan a una cirugía mayor. Existe experiencia clínica limitada en relación con el tiempo que debe transcurrir antes de reiniciar el tratamiento con lenvatinib después de una cirugía mayor. Por lo tanto, la decisión de reanudar el





tratamiento con lenvatinib después de una cirugía mayor debe basarse en que la herida haya cicatrizado adecuadamente según el criterio clínico.

Reacciones adversas:
Efectos no deseados

En la Tabla 5, Tabla 6, y Tabla 7 se presentan las tasas de incidencia de los eventos adversos surgidos del tratamiento según lo observado en los estudios de CTD, CCR y CH, respectivamente.

Los eventos se incluyen como reacciones adversas al medicamento (RAM) en función de las tasas de incidencia de los eventos adversos surgidos del tratamiento (EAST) en el estudio de CTD controlado con placebo, junto con eventos surgidos de otras indicaciones que fueron evaluados en el contexto de las tasas de incidencia de EAST a través de los grupos de tratamiento del estudio, la farmacología conocida de lenvatinib y la indicación subyacente.

Se considera que las siguientes son RAM de lenvatinib:

Trastornos de la sangre y del sistema linfático
Linfopenia, trombocitopenia, leucopenia, neutropenia

Trastornos cardíacos
Insuficiencia cardíaca, prolongación del intervalo QT

Trastornos endócrinos
Hipotiroidismo

Trastornos gastrointestinales
Dolor abdominal, aumento de la amilasa*, estreñimiento, diarrea, sequedad de boca, dispepsia, flatulencia, perforación gastrointestinal y fístula, aumento de la lipasa*, náuseas, dolor bucal, pancreatitis*, estomatitis, vómitos.

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración





Astenia, edema periférico, fatiga, malestar, cicatrización lenta*, fístula no gastrointestinal

Trastornos hepatobiliares

Colecistitis*, hepatotoxicidad, fallo hepático‡, encefalopatía hepática‡.

Infecciones e infestaciones

Infección de las vías urinarias

Exploraciones complementarias

Pérdida de peso

Trastornos del metabolismo y de la nutrición

Pérdida de peso, deshidratación, hipercolesterolemia, hipocalcemia, hipopotasemia, hipomagnesemia

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo

Artralgia, lumbalgia, dolor musculoesquelético, mialgia, dolor en las extremidades

Trastornos del sistema nervioso

Mareos, disgeusia, cefalea, síndrome de leucoencefalopatía posterior reversible

Trastornos psiquiátricos

Insomnio

Trastornos renales y urinarios

Síndrome nefrótico*, proteinuria, Disfunción renal‡, insuficiencia renal

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

Tos, disfonía, neumotórax*‡, embolia pulmonar‡

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Alopecia, hiperqueratosis, síndrome de eritrodisestesia palmoplantar, exantema

Trastornos vasculares



Eventos tromboembólicos arteriales‡, hemorragia‡, hipertensión, hipotensión, disección aórtica*.

‡ Incluye casos con un desenlace mortal

* Identificado a partir del uso poscomercialización de lenvatinib

Cáncer de tiroides diferenciado CDT

La seguridad de lenvatinib se evaluó en 392 pacientes con cáncer de tiroides diferenciado resistente al tratamiento con yodo radiactivo (CDT resistente al RAI) aleatorizados a recibir lenvatinib 24 mg una vez al día (n=261) o placebo (n=131).

En la Tabla 5 se presentan las tasas de incidencia de los eventos adversos surgidos del tratamiento según lo observado en la fase doble ciego del estudio de CDT. En la tabla se incluyen todos los eventos adversos que se presentan con una diferencia en el tratamiento de al menos un 5 % sobre el placebo. Sobre la base de una evaluación de la farmacología conocida de lenvatinib y los efectos de clase, también se incluyen los eventos clínicamente significativos observados con más frecuencia que con el placebo.

Tabla 5 Informes de eventos adversos surgidos del tratamiento (EAST) con lenvatinib en la fase doble ciego del estudio de CDT*

Clasificación por sistema y órgano Término preferente	Lenvatinib 24 mg N=261		Placebo N=131	
	Todos los grados (%)	Grados 3-4 (%)	Todos los grados (%)	Grados 3-4 (%)
Trastornos de la sangre y del sistema linfático				
Trombocitopenia ¹	13,8	1,9	2,3	0
Linfopenia ²	10,7	2,3	4,6	0,8
Infarto esplénico	0,8	0	0	0
Trastornos cardíacos				
Disminución de la fracción de eyección	5,4	1,1	0,8	0
Infarto de miocardio ^{3,‡}	1,1	1,1	0,8	0,8
Insuficiencia cardíaca	0,8	0	0	0
Trastornos endócrinos				
Hipotiroidismo	5,4	0	0	0
Trastornos gastrointestinales				
Diarrea	67,4	9,2	16,8	0
Náuseas	46,7	2,3	25,2	0,8
Estomatitis ⁴	41,0	4,6	8,4	0
Vómitos	35,6	1,9	14,5	0





Tabla 5 Informes de eventos adversos surgidos del tratamiento (EAST) con lenvatinib en la fase doble ciego del estudio de CDT*

Clasificación por sistema y órgano Término preferente	Lenvatinib 24 mg N=261		Placebo N=131	
	Todos los grados (%)	Grados 3-4 (%)	Todos los grados (%)	Grados 3-4 (%)
Dolor abdominal ⁵	31,4	2,3	10,7	0,8
Estreñimiento	28,7	0,4	15,3	0,8
Dolor bucal ⁶	24,9	1,1	2,3	0
Sequedad de boca	16,9	0,4	8,4	0
Dispepsia	13,0	0,4	3,8	0
Flatulencia	6,1	0	0,8	0
Fístula anal	1,1	0,4	0	0
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración				
Fatiga	42,5	4,6	24,4	1,5
Astenia	25,3	6,1	13,0	2,3
Edema periférico	20,7	0,4	7,6	0
Malestar	5,4	0	0	0
Trastornos hepatobiliares				
Lesión hepatocelular/hepatitis ⁷	1,1	0,8	0	0
Infecciones e infestaciones				
Infección de las vías urinarias	11,5	1,1	5,3	0
Absceso perineal	0,8	0,8	0	0
Exploraciones complementarias				
Pérdida de peso	51,3	13,4	14,5	0,8
Prolongación del intervalo QT en el electrocardiograma	8,8	1,5	1,5	0
Aumento de la alanina aminotransferasa	7,7	1,5	0	0
Aumento de creatinina sérica	7,3	0	1,5	0
Aumento de la aspartato aminotransferasa	6,9	1,9	1,5	0
Aumento de la hormona estimulante de la tiroides en sangre	6,5	0	0	0
Aumento de la fosfatasa alcalina sérica	6,1	0,8	2,3	0,8
Aumento de urea sérica	3,1	0	0	0
Función hepática anormal	2,3	0,4	0	0
Aumento de la bilirrubina sérica	1,9	0	0	0
Aumento de la γ -glutamil-transferasa	1,5	0,8	0,8	0
Trastornos del metabolismo y de la nutrición				
Disminución del apetito	54,4	6,9	18,3	0,8
Hipopotasemia	13,8	3,4	3,8	0
Hipocalcemia	12,6	5,0	0	0
Hipoalbuminemia	9,6	0,4	1,5	0
Deshidratación	8,8	2,3	2,3	0,8
Hipomagnesemia ⁸	6,5	0,4	1,5	0
Hipercolesterolemia ⁹	5,0	0,4	0	0
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo				
Artralgia	26,1	0,4	6,9	0,8
Mialgia	19,2	1,5	4,6	0



Tabla 5 Informes de eventos adversos surgidos del tratamiento (EAST) con lenvatinib en la fase doble ciego del estudio de CDT*

Clasificación por sistema y órgano Término preferente	Lenvatinib 24 mg N=261		Placebo N=131	
	Todos los grados (%)	Grados 3-4 (%)	Todos los grados (%)	Grados 3-4 (%)
Lumbalgia	17,6	1,9	9,2	0
Dolor musculoesquelético	16,1	0,4	8,4	0,8
Dolor en las extremidades	15,3	1,1	6,9	1,5
Trastornos del sistema nervioso				
Cefalea	38,3	3,1	11,5	0,8
Disgeusia	18,0	0	3,1	0
Mareos	15,3	0,4	9,2	0
Monoparesia	1,1	0,8	0	0
Accidente cerebrovascular	0,8	0,4	0	0
Accidente isquémico transitorio	0,8	0	0	0
Síndrome de leucoencefalopatía posterior reversible	0,4	0	0	0
Trastornos psiquiátricos				
Insomnio	11,9	0	3,1	0
Trastornos renales y urinarios				
Proteinuria	33,7	10,7	3,1	0
Disfunción renal ^{†,10}	5,0	2,7	0,8	0,8
Insuficiencia renal	1,9	0,4	0	0
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos				
Disfonía	31,4	1,1	5,3	0
Tos	23,8	0	17,6	0
Embolia pulmonar [‡]	3,1	3,1	1,5	1,5
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo				
Síndrome de eritrodismesia palmoplantar	32,2	3,4	0,8	0
Exantema	18,8	0,4	1,5	0
Alopecia	12,3	0	5,3	0
Hiperqueratosis	6,9	0	1,5	0
Eritema palmar	1,1	0	0	0
Trastornos vasculares				
Hemorragia ^{†, 11}	34,9	1,5	18,3	3,1
Hipertensión ¹²	72,8	44,4	16,0	3,8
Hipotensión	8,8	1,5	2,3	0

1. Incluye los siguientes términos: trombocitopenia, disminución del número de trombocitos
2. Incluye los siguientes términos: linfopenia, disminución del número de linfocitos
3. Incluye los siguientes términos: infarto agudo de miocardio, infarto de miocardio
4. Incluye los siguientes términos: estomatitis aftosa, estomatitis, glositis, úlcera bucal, mucositis
5. Incluye los siguientes términos: molestias abdominales, dolor abdominal, dolor en la parte inferior del abdomen, dolor en la parte superior del abdomen, dolor con la palpación del abdomen, molestia epigástrica, dolor gastrointestinal
6. Incluye los siguientes términos: dolor bucal, glosodinia, dolor bucofaringeo
7. Incluye los siguientes términos: lesión hepática medicamentosa, lesión hepática colestásica, esteatosis hepática
8. Incluye los siguientes términos: hipomagnesemia, disminución de los niveles de magnesio en sangre



- 9. Incluye los siguientes términos: hipercolesterolemia y aumento de los niveles de colesterol en sangre
- 10. Incluye los siguientes términos: insuficiencia prerrenal aguda, disfunción renal, insuficiencia renal aguda, necrosis tubular renal.
- 11. Incluye los siguientes términos: epistaxis, hematuria, contusión, sangrado gingival, hematoquecia, hemorragia pulmonar, hemorragia vaginal, hemorragia rectal, hematoma, hemorragia hemorroidal, hemorragia laringea, petequias, hemorragia intracraneal de origen tumoral, accidente cerebrovascular hemorrágico, hemorragia pleural, hemorragia esplénica, sangre en la orina, hemorragia conjuntival, hemorragia ocular, gastroduodenitis hemorrágica, hematemesis, propensión a los moretones, proctitis hemorrágica, púrpura, hematoma renal, hemorragia en la piel, hemorragia lineal subungueal
- 12. Incluye los siguientes términos: hipertensión, crisis hipertensiva, aumento de la tensión arterial diastólica, aumento de la tensión arterial

‡ Incluye casos con un desenlace mortal y estos se contabilizan en la columna "Todos los grados"

*EAST informados a los 4 meses posteriores a la fecha de corte del análisis final de supervivencia sin progresión

*Fuente

Carcinoma de células renales (CCR)

Se llevó a cabo un estudio abierto, multicéntrico, aleatorizado para determinar la seguridad y la eficacia de lenvatinib administrado solo o en combinación con everolimus en pacientes con CCR metastásico o avanzado irreseccable. El estudio constaba de una Fase 1b de determinación de la dosis y de una parte de Fase 2. La parte de Fase 2 reclutó un total de 153 pacientes con carcinoma renal metastásico o avanzado después de 1 tratamiento previo dirigido al VEGF, quienes fueron aleatorizados a recibir la combinación de 18 mg de lenvatinib más 5 mg de everolimus ((n=51), lenvatinib 24 mg (n=52) o everolimus 10 mg (n=50) una vez al día).

En la Tabla 6 se presentan las tasas de incidencia de los eventos adversos surgidos del tratamiento según lo observado en el estudio de CCR. Todos los eventos adversos se presentan con una frecuencia de al menos 10 % en todos los grados o de 3 % en grado 3 o 4.

Tabla 6 Análisis de seguridad de los eventos adversos surgidos del tratamiento con frecuencia >10 % en todos los grados o >3 % en grado 3 y 4, según clasificación por sistema y órgano y término preferente

Clasificación por sistema y órgano Término preferente	Lenvatinib 18 mg + Everolimus 5 mg (N= 51)		Lenvatinib 24 mg (N= 52)		Everolimus 10 mg (N= 50)	
	Todos los grados (%)	Grados ≥3 (%)	Todos los grados (%)	Grados ≥3 (%)	Todos los grados (%)	Grados ≥3 (%)





Tabla 6 Análisis de seguridad de los eventos adversos surgidos del tratamiento con frecuencia >10 % en todos los grados o >3 % en grado 3 y 4, según clasificación por sistema y órgano y término preferente

Clasificación por sistema y órgano Término preferente	Lenvatinib 18 mg + Everolimus 5 mg (N= 51)		Lenvatinib 24 mg (N= 52)		Everolimus 10 mg (N= 50)	
	Todos los grados (%)	Grados ≥3 (%)	Todos los grados (%)	Grados ≥3 (%)	Todos los grados (%)	Grados ≥3 (%)
Trastornos de la sangre y del sistema linfático						
Anemia	17,6	7,8	7,7	1,9	26,0	12,0
Trombocitopenia ¹	9,8	5,9	1,9	0	8,0	0
Trastornos endócrinos						
Hipotiroidismo	23,5	0	36,5	1,9	2,0	0
Trastornos gastrointestinales						
Dolor abdominal ²	39,2	3,9	32,7	3,8	8,0	0
Estreñimiento	11,8	0	36,5	0	18,0	0
Diarrea	84,3	19,6	71,2	11,5	34,0	2,0
Dispepsia	11,8	0	11,5	1,9	12,0	0
Náuseas	43,1	5,9	61,5	7,7	16,0	0
Inflamación bucal ³	39,2	0	26,9	1,9	50,0	4,0
Dolor bucal ⁴	17,6	0	13,5	0	4,0	0
Vómitos	47,1	7,8	38,5	3,8	12,0	0
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración						
Astenia	25,5	3,9	15,4	1,9	6,0	2,0
Fatiga	51,0	11,8	40,4	7,7	32,0	0
Deterioro del estado de salud física general	3,9	3,9	0	0	0	0
Edema periférico	29,4	0	17,3	0	18,0	0
Pirexia	21,6	2,0	9,6	0	10,0	2,0
Infecciones e infestaciones						
Nasofaringitis	11,8	0	7,7	0	12,0	0
Exploraciones complementarias						
Aumento de la hormona estimulante de la tiroides en sangre	13,7	0	3,8	0	2,0	0
Aumento de la lipasa	7,8	3,9	11,5	7,7	6,0	4,0
Pérdida de peso	31,4	2,0	50,0	5,8	8,0	0
Trastornos del metabolismo y de la nutrición						
Disminución del apetito	52,9	5,9	57,7	3,8	18,0	0
Deshidratación	9,8	5,9	1,9	0	2,0	0
Hipercolesterolemia ⁵	35,3	2,0	11,5	1,9	16,0	0

Tabla 6 Análisis de seguridad de los eventos adversos surgidos del tratamiento con frecuencia >10 % en todos los grados o >3 % en grado 3 y 4, según clasificación por sistema y órgano y término preferente

Clasificación por sistema y órgano Término preferente	Lenvatinib 18 mg + Everolimus 5 mg (N= 51)		Lenvatinib 24 mg (N= 52)		Everolimus 10 mg (N= 50)	
	Todos los grados (%)	Grados ≥3 (%)	Todos los grados (%)	Grados ≥3 (%)	Todos los grados (%)	Grados ≥3 (%)
Hiperglucemia	15,7	0	5,8	0	24,0	10,0
Hipertrigliceridemia	35,3	9,8	13,5	3,8	24,0	8,0
Hipocalcemia	7,8	3,9	5,8	0	4,0	0
Hipopotasemia	13,7	3,9	1,9	1,9	2,0	0
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo						
Artralgia	29,4	0	25,0	0	14,0	0
Lumbalgia	21,6	3,9	21,2	0	14,0	0
Dolor torácico musculoesquelético	17,6	2,0	15,4	3,8	4,0	0
Dolor en las extremidades	11,8	0	11,5	1,9	6,0	0
Trastornos del sistema nervioso						
Cefalea	17,6	2,0	26,9	5,8	10,0	2,0
Trastornos psiquiátricos						
Estado de confusión	3,9	3,9	3,8	1,9	0	0
Insomnio	17,6	2,0	15,4	0	2,0	0
Trastornos renales y urinarios						
Proteinuria	23,5	3,9	30,8	19,2	14,0	2,0
Disfunción renal ⁶	5,9	5,9	9,6	5,8	2,0	2,0
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos						
Tos	39,2	0	17,2	1,9	30,0	0
Disfonía	19,6	0	36,5	0	4,0	0
Disnea	23,5	2,0	23,1	1,9	22,0	8,0
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo						
Prurito	13,7	0	5,8	0	14,0	0
Exantema	17,6	0	15,4	0	22,0	0
Trastornos vasculares						
Eventos hemorrágicos ⁷	33,3	5,9	28,8	1,9	28,0	2,0
Hipertensión ⁸	41,2	13,7	48,1	17,3	10,0	2,0

Incluye los siguientes términos: trombocitopenia, disminución del número de trombocitos

Incluye los siguientes términos: molestias abdominales, dolor abdominal, dolor en la parte inferior del abdomen, dolor en la parte superior del abdomen, dolor con la palpación del abdomen, molestia epigástrica, dolor gastrointestinal

Incluye los siguientes términos: estomatitis aftosa, estomatitis, glositis, úlcera bucal, mucositis.

Incluye los siguientes términos: dolor bucal, glosodinia, dolor bucofaringeo



Incluye los siguientes términos: hipercolesterolemia, aumento de los niveles de colesterol en sangre

Incluye los siguientes términos: insuficiencia prerrenal aguda, disfunción renal, insuficiencia renal aguda, necrosis tubular renal.

Incluye los siguientes términos: contusión ósea, hemorragia cerebral, contusión, diarrea hemorrágica, equimosis, epistaxis, contusión ocular, hematoma en el párpado, hemorragia gástrica, hemorragia gastrointestinal, sangrado gingival, hemartrosis, hematoma, hematuria, hemoptisis, hemorragia intracraneal, trastorno hemorrágico, hemorragia en los labios, hematoma periorbitario, petequias, hematoma renal, hematoma escrotal

Incluye los siguientes términos: hipertensión, crisis hipertensiva, aumento de la tensión arterial diastólica, aumento de la tensión arterial, aumento de la tensión arterial sistólica

Carcinoma hepatocelular (CH).

Se llevó a cabo un estudio abierto, multicéntrico, aleatorizado para determinar la seguridad y la eficacia de lenvatinib en comparación con sorafenib en pacientes con carcinoma hepatocelular irreseccable. Los pacientes fueron aleatorizados 1:1 a lenvatinib (12 mg \geq 60 kg BW] o lenvatinib 8 mg [$<$ 60 kg BW]) una vez al día por vía oral, o a sorafenib 400 mg dos veces al día por vía oral.

En la Tabla 7 se presentan las tasas de incidencia de los eventos adversos surgidos del tratamiento según lo observado en el estudio de CH e incluye todos los eventos adversos que se presentan con una frecuencia de al menos 10 % y de al menos 3 % \geq grado 3 según CTCAE (Criterios comunes de terminología para eventos adversos).

Tabla 7 Eventos adversos surgidos del tratamiento con frecuencia \geq 10 % en todos los grados o frecuencia \geq 3 % en \geq grado 3, según clasificación por sistema y órgano y término preferente

Clasificación por sistema y órgano Término preferente	Grupo de seguridad aleatorizado de CH Lenvatinib (N= 476) n (%)		Grupo de seguridad aleatorizado de CH Sorafenib (N= 475) n (%)	
	Cualquier grado	Grado \geq 3	Cualquier grado	Grado \geq 3
Trastornos de la sangre y del sistema linfático				
Trombocitopenia ¹	119 (25,0)	35 (7,4)	86 (18,1)	22 (4,6)
Leucopenia ²	58 (12,2)	13 (2,7)	35 (7,4)	9 (1,9)
Neutropenia ³	56 (11,8)	21 (4,4)	18 (3,8)	8 (1,7)
Anemia ⁴	36 (7,6)	16 (3,4)	45 (9,5)	17 (3,6)
Trastornos endócrinos				
Hipotiroidismo	78 (16,4)	0	8 (1,7)	0
Trastornos gastrointestinales				
Diarrea	184 (38,7)	20 (4,2)	220 (46,3)	20 (4,2)
Dolor abdominal ⁵	143 (30,0)	14 (2,9)	131 (27,6)	18 (3,8)



Tabla 7 Eventos adversos surgidos del tratamiento con frecuencia ≥ 10 % en todos los grados o frecuencia ≥ 3 % en \geq grado 3, según clasificación por sistema y órgano y término preferente

Clasificación por sistema y órgano Término preferente	Grupo de seguridad aleatorizado de CH Lenvatinib (N= 476) n (%)		Grupo de seguridad aleatorizado de CH Sorafenib (N= 475) n (%)	
	Cualquier grado	Grado ≥ 3	Cualquier grado	Grado ≥ 3
Náuseas	93 (19,5)	4 (0,8)	68 (14,3)	4 (0,8)
Vómitos	77 (16,2)	6 (1,3)	36 (7,6)	5 (1,1)
Estreñimiento	76 (16,0)	3 (0,6)	52 (10,9)	0
Ascitis	68 (14,3)	18 (3,8)	44 (9,3)	14 (2,9)
Estomatitis ⁶	53 (11,1)	2 (0,4)	65 (13,7)	3 (0,6)
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración				
Fatiga	141 (29,6)	18 (3,8)	119 (25,1)	17 (3,6)
Pirexia	69 (14,5)	0	63 (13,3)	1 (0,2)
Edema periférico	66 (13,9)	4 (0,8)	33 (6,9)	1 (0,2)
Astenia	54 (11,3)	14 (2,9)	48 (10,1)	11 (2,3)
Trastornos hepatobiliares				
Hiperbilirrubinemia ⁷	82 (17,2)	37 (7,8)	75 (15,8)	28 (5,9)
Hipoalbuminemia ⁸	57 (12,0)	5 (1,1)	47 (9,9)	2 (0,4)
Encefalopatía hepática ⁹	40 (8,4)	26 (5,5)	13 (2,7)	9 (1,9)
Fallo hepático ¹⁰	17 (3,6)	17 (3,6)	12 (2,5)	12 (2,5)
Exploraciones complementarias				
Pérdida de peso	147 (30,9)	36 (7,6)	106 (22,3)	14 (2,9)
Aumento de la aspartato aminotransferasa	65 (13,7)	24 (5,0)	80 (16,8)	38 (8,0)
Aumento de la alanina aminotransferasa	53 (11,1)	16 (3,4)	52 (10,9)	16 (3,4)
Aumento de la γ -glutamilttransferasa	37 (7,8)	26 (5,5)	26 (5,5)	19 (4,0)
Trastornos del metabolismo y de la nutrición				
Disminución del apetito	162 (34,0)	22 (4,6)	127 (26,7)	6 (1,3)
Hiponatremia ¹¹	27 (5,7)	23 (4,8)	10 (2,1)	10 (2,1)
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo				
Lumbalgia	50 (10,5)	1 (0,2)	31 (6,5)	5 (1,1)
Trastornos renales y urinarios				
Proteinuria	117 (24,6)	27 (5,7)	54 (11,4)	8 (1,7)
Trastornos respiratorios y mediastínicos				
Disfonía	113 (23,7)	1 (0,2)	57 (12,0)	0

Tabla 7 Eventos adversos surgidos del tratamiento con frecuencia ≥ 10 % en todos los grados o frecuencia ≥ 3 % en \geq grado 3, según clasificación por sistema y órgano y término preferente

Clasificación por sistema y órgano Término preferente	Grupo de seguridad aleatorizado de CH Lenvatinib (N= 476) n (%)		Grupo de seguridad aleatorizado de CH Sorafenib (N= 475) n (%)	
	Cualquier grado	Grado ≥ 3	Cualquier grado	Grado ≥ 3
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo				
Síndrome de eritrodisestesia palmoplantar	128 (26,9)	14 (2,9)	249 (52,4)	54 (11,4)
Trastornos vasculares				
Hipertensión ¹²	212 (44,5)	112 (23,5)	147 (30,9)	69 (14,5)
Eventos hemorrágicos ¹³	117 (24,6)	24 (5,0)	76 (16,0)	22 (4,6)

1 Incluye los términos: disminución del número de trombocitos, trombocitopenia.

2 Incluye los términos: leucopenia, disminución del número de leucocitos.

3 Incluye los términos: neutropenia, disminución del número de neutrófilos.

4 Incluye los términos: anemia, disminución de la hemoglobina.

5 Incluye los términos: molestias abdominales, dolor abdominal, dolor en la parte inferior del abdomen, dolor en la parte superior del abdomen, dolor con la palpación del abdomen, molestia epigástrica, dolor gastrointestinal.

6 Incluye los términos: úlcera aftosa, erosión gingival, úlceras en las encías, glositis, úlcera bucal, formación de ampollas en la mucosa oral, estomatitis.

7 Incluye los términos: aumento de la bilirrubina conjugada, aumento de la bilirrubina en sangre, hiperbilirrubinemia, ictericia.

8 Incluye los términos: disminución de la albúmina en sangre, hipoalbuminemia.

9 Incluye los términos: coma hepático, encefalopatía, encefalopatía hepática, encefalopatía metabólica.

10 Incluye los términos: fallo hepático agudo, insuficiencia hepática crónica, fallo hepático.

11 Incluye los términos: disminución del sodio en sangre, hiponatremia.

12 Incluye los términos: aumento de la tensión arterial diastólica, aumento de la tensión arterial, hipertensión, hipertensión ortostática.

13 Incluye todos los términos incluidos en las Consultas Normalizadas MedDRA, versión 19.1, sobre términos asociados con hemorragia (excluidos los términos sobre laboratorio) (Alcance limitado).

Interacciones:

Las interacciones medicamentosas y de otro tipo que se detallan a continuación son relevantes para el uso de lenvatinib como monoterapia. Cuando lenvatinib se usa en combinación con everolimus, también debe hacerse referencia a la información sobre prescripción de everolimus del fabricante.

Efecto sobre el citocromo P450 o las enzimas UGT

Lenvatinib no es considerado un inductor o inhibidor potente del citocromo P450 o de las enzimas uridina difosfato glucuroniltransferasa (UGT).



Sobre la base de simulaciones a partir de un modelo farmacocinético con sustento fisiológico desarrollado para lenvatinib, no se prevé un riesgo de interacción medicamentosa significativo entre lenvatinib y midazolam (sustrato de CYP3A4) o repaglinida (sustrato de CYP2C8) a una dosis de 24 mg de lenvatinib. Esto también se ha confirmado en un estudio clínico que determina el efecto de lenvatinib sobre midazolam, en pacientes con tumores sólidos avanzados.

Otros antineoplásicos

La administración simultánea de lenvatinib, carboplatino y paclitaxel no tiene un efecto significativo en la farmacocinética (PK) de ninguno de estos tres fármacos.

Efecto de los inhibidores de CYP3A, P-gp y BCRP

Lenvatinib puede coadministrarse, sin ajustar la dosis, con inhibidores de CYP3A, glucoproteína P (P-gp) y proteína de resistencia del cáncer de mama (BCRP).

Efecto de los inhibidores de P-gp

Sobre la base de un estudio realizado en voluntarios sanos, lenvatinib puede coadministrarse, sin ajustar la dosis, con inhibidores de P-gp.

Efecto de inductores de CYP3A y P-gp

Lenvatinib puede coadministrarse, sin ajustar la dosis, con inductores de CYP3A y P-gp sobre la base de un estudio en el que se administró a voluntarios sanos dosis repetidas de rifampicina (600 mg durante 21 días) y una dosis única de lenvatinib (24 mg, Día 15). El efecto de la inducción de CYP3A se estimó por separado comparando los parámetros PK de lenvatinib después de la administración de dosis únicas y múltiples de rifampicina. Se previó una disminución de la AUC y de la C_{max} de lenvatinib en un 30 % y un 15 %, respectivamente, después de inducción potente al no haber inhibición aguda de P-gp. Esto se encuentra respaldado por un análisis PK poblacional del cual resultó que los inductores de CYP3A4 aumentaron la depuración total aparente (Cl/F) en un 30 %.

Reguladores del pH gástrico

En un análisis PK poblacional de pacientes a los que se administraba hasta 24 mg de lenvatinib una vez al día, los agentes que aumentan el pH gástrico (bloqueadores del receptor H2, inhibidores de la bomba de protones, antiácidos) no tuvieron un efecto significativo en la exposición a lenvatinib.





Estudios in vitro

Inhibición del transportador y de la enzima metabolizadora de fármacos

In vitro, lenvatinib exhibió un efecto inhibitorio sobre CYP2C8 (IC₅₀ – Concentración inhibitoria máxima al 50 %: 10,1 µmol/L), efectos inhibitorios débiles sobre CYP1A2, CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 y CYP3A, y prácticamente ningún efecto inhibitorio sobre CYP2A6 y CYP2E1 en los microsomas hepáticos humanos. Se observó que lenvatinib inhibe de forma dependiente del tiempo la formación de 1-hidroximidazolam (CYP3A) a partir de midazolam.

En los microsomas hepáticos humanos, lenvatinib inhibió directamente UGT 1A1 y UGT1A4 pero evidenció poca inhibición, o ninguna, sobre UGT1A6, UGT1A9 y UGT2B7. En el tratamiento de los hepatocitos humanos cultivados con hasta 3 µmol/L de lenvatinib, no se observó inducción de las actividades de las enzimas UGT1A1, UGT1A4, UGT1A6, UGT1A9 y UGT2B7, o de sus expresiones del ARNm (ácido ribonucleico mensajero).

Lenvatinib mostró actividades inhibitorias mínimas o nulas hacia las actividades transportadoras mediadas por la BCRP y la P-gp.

Lenvatinib mostró efectos inhibitorios sobre el transportador de aniones orgánicos (OAT) 1, OAT3, el transportador de cationes orgánicos (OCT) 1, OCT2, la proteína transportadora de aniones orgánicos (OATP) 1B1, y la bomba exportadora de sales biliares (BSEP), pero un efecto inhibitorio mínimo o nulo sobre el OATP1B3 y el transportador de proteínas de extrusión de multidrogas y toxinas 2 (MATE2)-K. Lenvatinib inhibe débilmente el MATE1.

En el citosol hepático humano, lenvatinib no inhibió la actividad de la aldehído oxidasa (AO) (IC 50 > 100 µmol/L).

Inducción del transportador y de la enzima metabolizadora de fármacos

El tratamiento de los hepatocitos humanos cultivados con hasta 3 µmol/L de lenvatinib aumentó ligeramente la actividad de la enzima CYP3A (≤1,54 veces) y la expresión del ARNm de CYP3A4 (≤1,65 veces). No se observaron efectos sobre las actividades de las enzimas CYP1A1, CYP1A2, CYP2B6 y CYP2C9 o la expresión del ARNm.

In vitro, lenvatinib no indujo las actividades de las enzimas UGT1A1, UGT1A4, UGT1A6, UGT1A9, o UGT2B7, o las expresiones del ARNm.

El tratamiento de los hepatocitos humanos cultivados con hasta 3 µmol/L de lenvatinib no demostró potencia de inducción alguna sobre la expresión del ARNm de la P-gp.



Vía de administración: Oral

Dosificación y Grupo etario:

Si el paciente omite una dosis y no puede tomarla en las 12 horas siguientes, debe omitir dicha dosis y tomar la siguiente dosis a la hora habitual.

El tratamiento se debe continuar mientras se observen beneficios clínicos.

Antes de interrumpir el tratamiento con lenvatinib o de reducir la dosis, debe iniciarse un tratamiento médico óptimo para las náuseas, los vómitos y la diarrea; sin embargo, la toxicidad gastrointestinal debe tratarse activamente para reducir el riesgo de presentar disfunción o insuficiencia renal.

Posología – Cáncer de tiroides

Pauta posológica inicial

La dosis diaria recomendada de lenvatinib es de 24 mg (dos cápsulas de 10 mg y una cápsula de 4 mg) una vez al día. La dosis diaria debe modificarse según corresponda de acuerdo con el plan de control de la toxicidad/dosis.

Control y ajuste de la dosis

El tratamiento de algunas reacciones adversas puede requerir la interrupción, el ajuste o la suspensión del tratamiento con lenvatinib. Las reacciones adversas de leves a moderadas.

(p. ej., grado 1 o 2) no justifican normalmente la interrupción de lenvatinib o de la combinación, salvo que sean intolerables para el paciente pese a la administración de un tratamiento óptimo. Las reacciones adversas graves (p.ej., grado 3) o intolerables requieren la interrupción de lenvatinib o de la combinación hasta que mejoren a grado 0 1 o valor inicial.

Tabla 1 Modificaciones de la dosis a partir de la dosis diaria recomendada (Cáncer de tiroides)^{a,b}

Nivel de dosis	Dosis diaria	Cantidad de cápsulas
Dosis diaria recomendada	24 mg una vez al día por vía oral	Dos cápsulas de 10 mg más una cápsula de 4 mg
Primera reducción de la dosis	20 mg una vez al día por vía oral	Dos cápsulas de 10 mg
Segunda reducción de la dosis	14 mg una vez al día por vía oral	Una cápsula de 10 mg más una cápsula de 4 mg
Tercera reducción de la dosis	10 mg una vez al día por vía oral ^b	Una cápsula de 10 mg





-
- ^a Las reducciones de la dosis se realizan sucesivamente en función del nivel de dosis previo (24, 20, o 14 mg/día)
- ^b Se dispone de datos limitados sobre las dosis inferiores a 10 mg

Con respecto a las toxicidades asociadas a lenvatinib, tras remediar/mejorar una reacción adversa, se debe reanudar el tratamiento a una dosis reducida tal como se indica en la Tabla 1.

Suspensión

Se debe suspender el tratamiento en caso de reacciones potencialmente mortales (p. ej., grado 4) a excepción de las anomalías de laboratorio que no se consideren potencialmente mortales, en cuyo caso deben tratarse como reacciones graves (p. ej., grado 3).





Posología – Carcinoma renal

Pauta posológica inicial

La dosis recomendada de lenvatinib es de 18 mg (una cápsula de 10 mg y dos cápsulas de 4 mg) una vez al día en combinación con 5 mg de everolimus una vez al día. La dosis diaria de lenvatinib debe modificarse según corresponda de acuerdo con el plan de control de la toxicidad/dosis. La dosis diaria de everolimus debe ajustarse según corresponda de acuerdo con la información sobre prescripción del fabricante.

Lenvatinib y everolimus deben tomarse a la misma hora todos los días, con o sin alimentos.

Control y ajuste de la dosis

El tratamiento de algunas reacciones adversas puede requerir la interrupción, el ajuste o la suspensión del tratamiento con lenvatinib. Tras remediar/mejorar una reacción adversa, se debe reanudar el tratamiento a una dosis reducida tal como se indica en la Tabla 2. Las reacciones adversas de leves a moderadas (p. ej., grado 1 o 2) no justifican normalmente la interrupción de lenvatinib o de la combinación, salvo que sean intolerables para el paciente pese a la administración de un tratamiento óptimo. Las reacciones adversas graves (p.ej., grado 3) o intolerables requieren la interrupción de lenvatinib o de la combinación hasta que mejoren a grado 0-1 o valor inicial.

Con respecto a las toxicidades asociadas a lenvatinib, tras remediar/mejorar una reacción adversa a grado 0-1 o valor inicial, se debe reanudar el tratamiento a una dosis reducida de lenvatinib tal como se indica en la Tabla 2.

En el caso de las toxicidades que se consideran relacionadas con el everolimus, el tratamiento debe interrumpirse, reducirse para alternar la dosis diaria, o suspenderse; ver la información sobre prescripción de everolimus para conocer las pautas del ajuste de la dosis en caso de toxicidad, así como las contraindicaciones y otra información relevante sobre seguridad.

En el caso de las toxicidades que se consideran relacionadas tanto con lenvatinib como con everolimus, debe reducirse el lenvatinib (ver la Tabla 2) antes de reducir el everolimus.





Tabla 2 Modificaciones de la dosis a partir de la dosis diaria recomendada (CCR)^{a,b}

Nivel de dosis	Dosis diaria	Cantidad de cápsulas
Dosis diaria recomendada	18 mg una vez al día por vía oral	Una cápsula de 10 mg más dos cápsulas de 4 mg
Primera reducción de la dosis	14 mg una vez al día por vía oral	Una cápsula de 10 mg más una cápsula de 4 mg
Segunda reducción de la dosis	10 mg una vez al día por vía oral	Una cápsula de 10 mg
Tercera reducción de la dosis	8 mg una vez al día por vía oral ^b	Dos cápsulas de 4 mg

^a Las reducciones de la dosis se realizan sucesivamente en función del nivel de dosis previo (18, 14, o 10 mg/día)

^b Se dispone de datos limitados sobre las dosis inferiores a 8 mg

Suspensión

Se debe suspender el tratamiento en caso de reacciones potencialmente mortales (p. ej., grado 4) a excepción de las anomalías de laboratorio que no se consideren potencialmente mortales, en cuyo caso deben tratarse como reacciones graves (p. ej., grado 3).

Posología – Carcinoma hepatocelular

Pauta posológica inicial

La dosis diaria recomendada de lenvatinib es de 8 mg (dos cápsulas de 4 mg) una vez al día para pacientes con un peso corporal < 60 kg y de 12 mg (tres cápsulas de 4 mg) una vez al día para pacientes con un peso corporal ≥ 60 kg. La dosis diaria debe modificarse, según corresponda, de acuerdo con el plan de control de la toxicidad/dosis

Control, ajuste de la dosis y suspensión

El tratamiento de algunas reacciones adversas puede requerir la interrupción, el ajuste o la suspensión del tratamiento con lenvatinib. Las reacciones adversas de leves a moderadas (p. ej., grado 1 o 2) no justifican normalmente la interrupción de lenvatinib, salvo que sean intolerables para el paciente pese a la administración de un tratamiento óptimo. En la Tabla 3 se presentan los detalles del control, el ajuste de la dosis y la suspensión.





Tabla 3 Modificaciones de la dosis a partir de la dosis diaria recomendada (CH)

Dosis inicial		≥60 kg BW 12 mg (tres cápsulas de 4 mg una vez al día por vía oral)	<60 kg BW 8 mg (dos cápsulas de 4 mg una vez al día por vía oral)
Toxicidades persistentes e intolerables grado 2 o grado 3^a			
Reacción adversa	Modificación	Dosis ajustada ^b (≥60 kg BW)	Dosis ajustada ^b (<60 kg BW)
Primera aparición ^c	Interrumpir hasta que mejore a grado 0-1 o valor inicial ^d	8 mg (dos cápsulas de 4 mg) una vez al día por vía oral	4 mg (una cápsula de 4 mg) una vez al día por vía oral
Segunda aparición (la misma reacción o nueva reacción)	Interrumpir hasta que mejore a grado 0-1 o valor inicial ^d	4 mg (una cápsula de 4 mg) una vez al día por vía oral	4 mg (una cápsula de 4 mg) cada dos días por vía oral
Tercera aparición (la misma reacción o nueva reacción)	Interrumpir hasta que mejore a grado 0-1 o valor inicial ^d	4 mg (una cápsula de 4 mg) cada dos días por vía oral	Suspender
Toxicidades potencialmente mortales (Grado 4): Suspender^e			
<p>a Iniciar un tratamiento médico para las náuseas, los vómitos o la diarrea antes de interrumpir el tratamiento o reducir la dosis.</p> <p>b Reducir la dosis sucesivamente en función del nivel de dosis previo (12 mg, 8 mg, 4 mg o 4 mg cada 2 días)</p> <p>c Toxicidad hematológica o proteinuria-no se requiere ajustar la dosis en la primera aparición</p> <p>d El tratamiento puede reiniciarse cuando la toxicidad hematológica o la proteinuria</p>			



mejoren a grado 2
e Se excluyen las anomalías de laboratorio que no se consideran potencialmente mortales, las cuales deben tratarse como grado 3.





Poblaciones especiales

Cáncer de tiroides

Los pacientes ≥ 75 años, de raza asiática, con comorbilidades (tales como hipertensión e insuficiencia hepática o renal) o un peso corporal inferior a 60 kg parecen presentar una menor tolerabilidad a lenvatinib.

Todos los pacientes, salvo aquellos que presenten insuficiencia hepática o renal grave, deben iniciar el tratamiento con la dosis recomendada de 24 mg, después de lo cual la dosis deberá ajustarse en función de la tolerabilidad individual del paciente.

Carcinoma de células renales

No hay datos disponibles con la combinación en la mayoría de las poblaciones especiales. La siguiente información surge de la experiencia clínica con el agente único lenvatinib en pacientes con cáncer diferenciado de tiroides.

Todos los pacientes, salvo aquellos que presenten insuficiencia hepática o renal grave, deben iniciar el tratamiento con la dosis recomendada de 18 mg de lenvatinib con 5 mg de everolimus administrados una vez al día, después de lo cual la dosis deberá ajustarse en función de la tolerabilidad individual del paciente.

Carcinoma hepatocelular

Los pacientes ≥ 75 años, de raza blanca o de sexo femenino, o aquellos con insuficiencia hepática inicial más grave (puntaje 6 de Child Pugh A en comparación con puntaje 5) parecen presentar una menor tolerabilidad a lenvatinib.

Los pacientes con CH, salvo aquellos que presenten insuficiencia hepática moderada y grave o insuficiencia renal grave, deben iniciar el tratamiento con la dosis inicial recomendada de 8 mg (dos cápsulas de 4 mg) para un peso corporal < 60 kg y de 12 mg (tres cápsulas de 4 mg) para un peso corporal ≥ 60 kg, después de lo cual la dosis deberá ajustarse en función de la tolerabilidad individual del paciente.

Cáncer de tiroides, carcinoma de células renales y carcinoma hepatocelular

Pacientes con hipertensión

La tensión arterial debe estar bien controlada antes de iniciar el tratamiento con lenvatinib, y debe controlarse periódicamente durante el tratamiento. Cuando sea





necesario, el control de la hipertensión debe realizarse según las recomendaciones de la Tabla 4.

Tabla 4 Control recomendado de la hipertensión

Nivel de tensión arterial (TA)	Acción recomendada
TA sistólica ≥ 140 mmHg hasta 160 mmHg o TA diastólica ≥ 90 mmHg hasta 100 mmHg	Continuar el tratamiento con lenvatinib e iniciar un tratamiento antihipertensivo, en caso de que todavía no se administre O Continuar el tratamiento con lenvatinib y aumentar la dosis del tratamiento antihipertensivo actual o iniciar un tratamiento antihipertensivo adicional
TA sistólica ≥ 160 mmHg o TA diastólica ≥ 100 mmHg pese a la administración de un tratamiento antihipertensivo óptimo	1. Suspender la administración de lenvatinib 2. Cuando la TA sistólica sea ≤ 150 mmHg, la TA diastólica ≤ 95 mmHg y el paciente haya recibido una dosis estable de antihipertensivos durante al menos 48 horas, reanudar la administración de lenvatinib a una dosis reducida
Consecuencias potencialmente mortales (hipertensión maligna, daño neurológico o crisis hipertensiva)	Se requiere actuar inmediatamente. Suspender el tratamiento con lenvatinib e iniciar un tratamiento médico adecuado

Pacientes con insuficiencia hepática

Cáncer de tiroides y Carcinoma de células renales

No es necesario ajustar la dosis en función de la actividad hepática en los pacientes con insuficiencia hepática leve (clase A de Child-Pugh) o moderada (clase B de Child-Pugh). En los pacientes con insuficiencia hepática grave (clase C de Child-Pugh), la dosis recomendada para el cáncer de tiroides es de 14 mg (una cápsula de 10 mg más una cápsula de 4 mg), y para el carcinoma de células renales, 10 mg de lenvatinib en combinación con la dosis de everolimus recomendada en la información sobre prescripción de dicho medicamento, administradas una vez al día. Puede ser necesario reducir aún más la dosis en función de la tolerabilidad individual del paciente.

Carcinoma hepatocelular (CH)

No es necesario ajustar la dosis en función de la actividad hepática en los pacientes con

CH e insuficiencia hepática leve (clase A de Child-Pugh), que fue la población incluida en el estudio aleatorizado de CH. Existen datos limitados en pacientes con CH e insuficiencia hepática moderada (clase B de Child-Pugh). Sobre la base de dicha información, la dosis inicial recomendada en pacientes con insuficiencia hepática





moderada (clase B de Child-Pugh) es de 8 mg, independientemente del peso corporal. En los pacientes con insuficiencia hepática moderada puede ser necesario un control adicional de las reacciones adversas que requieran ajustes de la dosis. Con los datos disponibles no es posible determinar la dosis recomendada para los pacientes con CH e insuficiencia hepática grave (clase C de Child-Pugh).

Pacientes con insuficiencia renal

Cáncer de tiroides y Carcinoma de células renales (CCR)

No es necesario ajustar la dosis en función de la actividad renal en los pacientes con insuficiencia renal leve o moderada. En los pacientes con insuficiencia renal grave, la dosis inicial recomendada es de 14 mg (una cápsula de 10 mg más una cápsula de 4 mg) para el cáncer de tiroides, y de 10 mg de lenvatinib más 5 mg de everolimus para el CCR, administradas una vez al día. Puede ser necesario reducir aún más la dosis en función de la tolerabilidad individual del paciente. No se ha estudiado a los pacientes con insuficiencia renal terminal; por lo tanto, no se recomienda el uso de lenvatinib en estos pacientes.

Carcinoma hepatocelular (CH)

No es necesario ajustar la dosis en función de la actividad renal en los pacientes con CH e insuficiencia renal leve o moderada. Con los datos disponibles no es posible determinar la dosis recomendada para los pacientes con CH e insuficiencia renal grave.

Población de edad avanzada

No es necesario ajustar la dosis inicial por motivos de edad. Se dispone de datos limitados sobre el uso de este medicamento en pacientes ≥ 75 años.

Población pediátrica

Lenvatinib no se debe utilizar en niños menores de 2 años debido a los problemas de seguridad identificados en estudios con animales. No se ha establecido todavía la seguridad y la eficacia de lenvatinib en niños de 2 a <18 años. No se dispone de datos.

Modo de administración

Lenvatinib debe tomarse a la misma hora todos los días, con o sin alimentos. Las cápsulas de lenvatinib deben tragarse enteras con agua.

Como alternativa, pueden colocarse las cápsulas de lenvatinib en una cucharada de agua o en un vaso pequeño con jugo de manzana para hacer una suspensión. Dejar las cápsulas en el líquido durante al menos 10 minutos. Revolver durante al menos 3



minutos. Beber la mezcla. Después de beberla, agregar la misma cantidad de agua o jugo de manzana (una cucharada) al vaso. Hacer girar el contenido del vaso varias veces y tragar el líquido adicional

Condición de venta: Venta con fórmula médica

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

- Evaluación farmacológica
- Inserto versión 1_Basado en CCDS-V09Apr-2018

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar únicamente la siguiente indicación:

Lenvatinib está indicado para el tratamiento de pacientes con carcinoma hepatocelular (CH) irreseccable clasificados en la etapa b o c en base al sistema de estadificación del cáncer de hígado de la clínica de barcelona (BCLC) ECOG 0-1 Child-Pugh A.

Para las indicaciones cáncer tiroides (CDT) y carcinoma de células renales (CCR), la Sala solicita se allegue información o justificación del beneficio del tratamiento en la calidad de vida de los participantes, dado que las dosis utilizadas en estas indicaciones fueron cercanas al doble de la utilizada en el cáncer hepatocelular en donde si se presentan datos de calidad de vida.

Adicionalmente, en cuanto al plan de gestión del riesgo (PGR), la Sala considera que el interesado debe:

- Incluir en contraindicaciones: Lactancia, acorde a lo referido en la Sección 4.6 del inserto.
- Incluir en las advertencias: Riesgo de toxicidad embrio-fetal (teratogenicidad). Las mujeres en edad fértil deben evitar quedar en embarazo un mes antes y hasta un mes después de finalizado el tratamiento con Lenvima.





3.1.1.3. CALQUENCE®100mg

Expediente : 20149126
Radicado : 20181158966
Fecha : 09/08/2018
Interesado : AstraZeneca Colombia S.A.S

Composición: Cada capsula dura contiene 100mg de Acalabrutinib

Forma farmacéutica: Capsula dura

Indicaciones: Calquence® (acalabrutinib) está indicado para el tratamiento de pacientes con linfoma de células del manto (LCM) que hayan recibido como mínimo un tratamiento previo.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al acalabrutinib o a cualquiera de los componentes del producto.

Precauciones y advertencias:

Se han reportado eventos hemorrágicos serios, incluyendo eventos mortales. Se han reportado eventos de sangrado Grado 3 o mayor, incluyendo gastrointestinal, intracraneal, y epistaxis. No se conoce por completo el mecanismo de los eventos de sangrado. Los pacientes que están recibiendo terapia antiplaquetaria o anticoagulante pueden estar en riesgo incrementado de hemorragia y se deben monitorear para detectar signos de sangrado. Considere el beneficio-riesgo de suspender Calquence® durante al menos 3 días antes y después de cirugía.

Se han reportado infecciones graves (bacterianas, virales o micóticas), incluyendo eventos fatales e infecciones oportunistas. Monitoree a los pacientes para detectar signos y síntomas de infección y tratarla según sea medicamento apropiado.

Ocurrieron citopenias Grado 3 o 4 emergentes del tratamiento, incluyendo neutropenia, anemia y trombocitopenia. Se deben monitorear los cuadros hemáticos completos cuando sea médicamente apropiado.

Se han reportado segundas neoplasias malignas primarias, incluyendo carcinomas no de piel. La segunda neoplasia maligna primaria fue el cáncer de piel.

Se ha reportado fibrilación /flutter auricular Grado 1 o 2 en el 1.3% de los pacientes, y Grado 3 en el 1% de los pacientes





Reacciones adversas:

El perfil de seguridad general de acalabrutinib se basa en datos de 610 pacientes con enfermedades hematológicas malignas que estaban recibiendo monoterapia con acalabrutinib a una dosis que varió desde 100 mg dos veces al día hasta 200 mg dos veces al día. Se ha estudiado la LCM en 124 pacientes a una dosis de 100 mg dos veces al día.

Las reacciones medicamentosas adversas (ADRs) más frecuentes (≥ 20%) de cualquier grado reportadas en pacientes que están recibiendo acalabrutinib fueron cefalea, equimosis, diarrea, náuseas, y erupción cutánea. La mayoría de reacciones adversas reportadas fueron de severidad Grado 1 o 2.

Las reacciones adversas Grado ≥ 3 reportadas con mayor frecuencia (≥ 5%) fueron neutropenia (9.3%), anemia (7%), y neumonía (5.7%).

Se reportaron reducciones e interrupciones de la dosis debido a eventos adversos en el 2.5% y 33.4% de los pacientes, respectivamente. Se reportó discontinuación debido a eventos adversos en 6.1% de los pacientes. La intensidad media de la dosis fue de 98.5%.

Lista tabulada de reacciones adversas

Se han identificado las siguientes reacciones medicamentosas adversas (ADRs, por su sigla en inglés) en estudios clínicos con pacientes que estaban recibiendo monoterapia con Calquence® como tratamiento para enfermedades hematológicas malignas. La duración media del tratamiento con acalabrutinib a través del conjunto de datos combinados fue de 14.2 meses.

Las reacciones adversas se catalogan de acuerdo a la clase de sistema orgánico (SOC) en el MedDRA. Dentro de cada clase de sistema orgánico, las reacciones medicamentosas adversas están clasificadas según la frecuencia, ocupando el primer lugar las más reacciones más frecuentes. Dentro de cada agrupación de frecuencia, las reacciones medicamentosas adversas se presentan en orden decreciente de gravedad. Además, la categoría de frecuencia correspondiente para cada ADR se basa en la convención de CIOMS III y se define de la siguiente manera: muy frecuente (≥1/10); frecuente (>1/100 a <1/10); infrecuente (≥1/1,000 a <1/100); rara (≥1/10,000 a <1/1000); muy rara (<1/10,000); desconocida (no se puede calcular a partir de los datos disponibles).

Reacciones adversas observadas en el tratamiento con acalabrutinib





MedDRA SOC	Término MedDRA	Descriptor CIOMSr/Frecuencia general (todos los grados CTCAE)	Frecuencia de Grado CTCAE ≥ 3†
Trastornos gastrointestinales	Diarrea	Muy frecuente (38.4%)	2.1%
	Náuseas	Muy frecuente (23.1%)	1.5%
	Estreñimiento	Muy frecuente (14.9%)	-
	Vómito	Muy frecuente (13.9%)	1.1%
	Dolor abdominal*	Muy frecuente (12.0%)	1.5%
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea	Muy frecuente (42.3%)	1.3%
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastinales	Epistaxis	Frecuente (8.0%)	0.5%
Trastornos de la piel y tejido subcutáneo	Moretones*	Muy frecuente (39.3%)	-
	Erupción cutánea*	Muy frecuente (21.1%)	0.5%
Trastornos vasculares	Hemorragia/Hematoma*	Muy frecuente (11%)	1.3%

Según los Criterios Comunes de Terminología para Eventos Adversos del Instituto Nacional de Cáncer (National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events [NCI CTCAE]) versión 4.03.

*ADRs basados en agrupación de PTs individuales.

Dolor abdominal: Cualquier PT que contenga 'dolor abdominal'

Moretones: Cualquier PT que contenga 'equimosis', 'contusión', 'petequias', o 'equimosis'

Erupción cutánea: Cualquier PT que contenga 'erupción cutánea'

Hemorragia/Hematoma: Cualquier PT que contenga 'hemorragia' o 'hematoma'

†Todos los eventos fueron Grado 3, excepto uno Grado 4, hemorragia intracraneal, y uno Grado 5, hematoma intracraneal.

Alteraciones hematológicas de laboratorio emergentes del tratamiento

MedDRA SOC	Término MedDRA	Descriptor CIOMSr/Frecuencia general (todos los grados CTCAE)	Frecuencia de Grado CTCAE 3-4
Investigaciones (hallazgos basados en los resultados de pruebas presentadas como cambios en el grado CTCAE)	Recuento absoluto de neutrófilos disminuido	Muy frecuente (46.1%)	22.1%
	Hemoglobina disminuida	Muy frecuente (40.7%)	10.7%
	Plaquetas disminuidas	Muy frecuente (31%)	7.5%

Según los Criterios Comunes de Terminología para Eventos Adversos del Instituto Nacional de Cáncer (National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events [NCI CTCAE]) versión 4.03

Poblaciones especiales



Ancianos

Ochenta (64.5%) de los 124 pacientes con LCM en estudios clínicos de CALQUENCE® tenían 65 años de edad o eran mayores, y 32 pacientes (25.8%) tenían 75 años de edad o eran mayores. No se observaron diferencias clínicamente relevantes en la seguridad o eficacia entre los pacientes con edad \geq 65 años y menores.

Interacciones:

Sustancias activas que pueden incrementar las concentraciones plasmáticas de acalabrutinib

Inhibidores de CYP3A

La coadministración de un inhibidor de CYP3A potente, itraconazol (200 mg una vez al día una vez al día por 5 días) a 17 sujetos sanos incrementó la $C_{m\acute{a}x}$ y el AUC de acalabrutinib 3.7 veces y 5.1 veces, respectivamente. Al tener en cuenta el acalabrutinib y su metabolito activo, simulaciones farmacocinéticas basadas fisiológicamente (PBPK) con inhibidores potentes, moderados y débiles de CYP3A, no se muestra un cambio significativo en el AUC total de los componentes activos.

Considere la posibilidad de tratamientos alternativos que no inhiban en forma potente la actividad del CYP3A. Los pacientes que están tomando inhibidores potentes de CYP3A (por ej., ketoconazol, conivaptan, claritromicina, indinavir, itraconazol, ritonavir, telaprevir, posaconazol, voriconazol) con Calquence se deben monitorear más de cerca para detectar reacciones adversas.

Sustancias activas que pueden reducir las concentraciones plasmáticas de acalabrutinib

Inductores de CYP3A

La coadministración de un inductor potente de CYP3A, rifampicina (600 mg por 9 días) a 24 sujetos sanos, redujo la $C_{m\acute{a}x}$ y AUC de acalabrutinib un 68% y 77%, respectivamente. Al tener en cuenta el acalabrutinib y su metabolito activo, las simulaciones PBPK con inductores potentes de CYP3A (carbamazepina y rifampicina) mostraron una reducción de 21-51% en AUC total de los componentes activos. Las simulaciones con un inductor moderado de CYP3A (efavirenz) mostraron una disminución de 25% en el AUC total de los componentes activos.

Considere la posibilidad de tratamientos alternativos a los inductores potentes de la actividad del CYP3A (por ej., fenitoína, rifampicina, carbamazepina). Evite el St.





John's wort que puede reducir impredeciblemente las concentraciones plasmáticas de acalabrutinib.

Medicamentos reductores del ácido gástrico

Acalabrutinib tiene una solubilidad dependiente del pH, con solubilidad disminuida a mayor pH. En sujetos sanos, la coadministración de acalabrutinib con un antiácido (1 g de carbonato de calcio) redujo un 53% el AUC de acalabrutinib. La coadministración de un inhibidor de la bomba de protones (40 mg de omeprazol por 5 días), disminuyó un 43% el AUC de acalabrutinib.

Si se requiere tratamiento con agente reductor de ácido, considere la posibilidad de usar un antagonista de receptor H₂ (por ej., ranitidina o famotidina) o un antiácido (por ej., carbonato de calcio). Para uso con antiácidos, separe la dosificación 2 horas como mínimo. Para los antagonistas de receptor H₂, tome Calquence® 2 horas antes de tomar el antagonista de receptor H₂.

Debido al efecto duradero de los inhibidores de la bomba de protones, es posible que la separación de la dosis de estos agentes no elimine la interacción con Calquence®.

Sustancias activas cuyas concentraciones plasmáticas se pueden ser alteradas por Calquence®

Sustratos de CYP3A

Con base en datos in vitro y modelación de PBPK, no se espera una interacción clínicamente significativa con sustratos de CYP a la dosis recomendada

Efectos de acalabrutinib sobre los sistemas de transporte de medicamentos

Acalabrutinib puede incrementar la exposición a sustratos de BCRP coadministrados (por ej., metotrexato) a través de inhibición de la BCRP intestinal.

Efecto del alimento en acalabrutinib

En sujetos sanos, la administración de una sola dosis de 75 mg de acalabrutinib con una comida con alto contenido de grasa y calorías no afectó el AUC promedio en comparación con la dosificación bajo condiciones de ayuno. La C_{máx} resultante disminuyó un 73% y el T_{máx} se retrasó 1-2 horas

Vía de administración: Oral

Dosificación y Grupo etario:





El tratamiento con CALQUENCE® debe ser iniciado y supervisado por un médico experimentado en el uso de tratamientos anticáncer.

Posología

La dosis recomendada de CALQUENCE® es de 100 mg dos veces al día (equivalente a una dosis total diaria de 200 mg).

Las dosis deben estar separadas aproximadamente 12 horas.

El tratamiento con CALQUENCE® se debe continuar hasta que ocurra progreso de la enfermedad o una toxicidad inaceptable.

Dosis omitida

Si un paciente omite una dosis de CALQUENCE® por más de 3 horas, debe recibir instrucción de tomar la siguiente dosis a su hora programada con regularidad. No se deben tomar cápsulas adicionales de CALQUENCE® para reponer una dosis omitida.

Ajustes de la dosis

Reacciones adversas

En la Tabla 1 se presentan las modificaciones recomendadas de la dosis de CALQUENCE® para reacciones adversas Grado ≥ 3.

Interrumpa temporalmente el tratamiento con CALQUENCE® para manejar una reacción adversa Grado ≥ 3 no hematológica relacionada con el tratamiento, trombocitopenia Grado 3 con sangrado significativo, trombocitopenia Grado 4, o neutropenia Grado 4 que dure más de 7 días. Al resolverse la reacción adversa a Grado 1 o nivel inicial (recuperación), reinicie CALQUENCE® según lo recomendado en la Tabla 1.

Tabla 1. Ajustes de la dosis recomendados para reacciones adversas

Ocurrencia de reacción adversa	Modificación de la dosis (Dosis inicial = 100 mg dos veces al día)
1ª y 2ª	Reiniciar a 100 mg dos veces al día
3ª	Reiniciar a 100 mg diariamente
4ª	Descontinuar CALQUENCE





*Reacciones adversas clasificadas por los Criterios de Terminología Común para Eventos Adversos del Instituto Nacional de Cáncer (National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events [NCI CTCAE]) versión 4.03.

Método de administración

Calquence® se debe deglutir entero con agua aproximadamente a la misma hora todos los días. Calquence® se puede tomar con o sin alimento. La cápsula no se debe masticar, disolver ni abrir.

Poblaciones especiales de pacientes

Ancianos (≥ 65 años)

No se requiere ajuste de la dosis según la edad

Daño renal

No se recomienda ajustar la dosis en pacientes con daño renal leve a moderado (eGFR mayor o igual a 30 mL/min/1.73m² según lo calculado por la MDRD (ecuación de modificación de la dieta en enfermedad renal)). No se ha estudiado la farmacocinética y seguridad de Calquence® en pacientes con daño renal severo (eGFR menor de 29 mL/min/1.73m²) o con enfermedad renal terminal.

Daño hepático

No se recomienda ajustar la dosis en pacientes con daño hepático leve a moderado (Child-Pugh A, Child-Pugh B, o bilirrubina total entre 1.5-3 veces el límite superior normal [ULN] y cualquier valor de la AST). No se ha estudiado la farmacocinética y seguridad de CALQUENCE® en pacientes con daño hepático severo (Child-Pugh C o bilirrubina total 3-10 veces el ULN y cualquier valor de AST).

Poblaciones pediátricas y adolescentes

No se ha establecido la seguridad y eficacia de Calquence® en niños y adolescentes menores de 18 años.

Condición de venta: Venta con fórmula médica / Uso Institucional

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

- Evaluación farmacológica





- Declaración de nueva entidad química, con protección de datos bajo el decreto 2085 de 2002.
- Inserto para paciente Fuente Doc ID-003850715 V1.0 Basado en US PIL Revised 11/2017
- Información Para Prescribir Clave 1-2018 fecha de preparación de la versión: Abril de 2018
- Inserto profesional Fuente Doc ID-003850705 V1.0 Basado en CDS 01 Nov 2017

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora considera que con el estudio allegado no se puede concluir sobre el balance riesgo beneficio favorable puesto que corresponde a un estudio clínico fase II en curso, abierto con desenlaces clínicos que pueden estar sujetos a sesgos y sin comparador aún existiendo alternativas disponibles. Por tanto, la Sala considera que el interesado debe allegar información clínica adicional que soporte la indicación solicitada.

Adicionalmente, en cuanto al plan de gestión del riesgo la Sala considera que el interesado debe:

-Incluir en posología: Ajuste de dosis para el caso de las interacciones. "..con inhibidores moderados de CYP3A se recomienda disminuir la dosis a 100 mg por día, con inductores fuertes de CYP3A aumentar la dosis a 200 mg dos veces al día (400 en total) en caso de que no se pueda evitar la interacción". Adicionar tabla de las modificaciones de dosis recomendada en caso de interacciones.

-Incluir actividades de farmacovigilancia activa para el producto debido a que es un producto nuevo (solo lleva comercializado 1 año en estados unidos).

3.1.1.4. SUGANON® 5 mg

Expediente : 20139371
 Radicado : 2017192365 / 20181150838
 Fecha : 27/07/2018
 Interesado : Eurofarma Colombia S.A.S.

Composición:





Cada Tableta Recubierta contiene 6.869mg de Evogliptina Tartrato (Como Evogliptina)

Forma farmacéutica: Tableta Recubierta

Indicaciones:

Evogliptina está indicado como adyuvante de la dieta y el ejercicio para mejorar el control de la glucemia en pacientes con diabetes mellitus tipo 2.

Evogliptina puede ser administrada como monoterapia o en combinación con metformina en pacientes que no logran un control glucémico adecuado en tratamiento con metformina como único agente

Contraindicaciones:

Pacientes que muestran hipersensibilidad, como por ejemplo anafilaxis o angioedema, a Evogliptina u otros inhibidores de la dipetidilpeptidasa 4 (DPP4).

- Pacientes con Diabetes tipo 1 o cetoacidosis diabética

Precauciones y advertencias:

Administrar con precaución en pacientes con:

-Insuficiencia cardíaca: Se debe tener precaución en pacientes con insuficiencia cardíaca funcional clase 1 basada en el criterio de la Asociación Cardíaca de Nueva York (NYHA) dado que la experiencia de administración en estos pacientes es limitada. No se recomienda el uso de Evogliptina en pacientes con IC funcional clase 11 -IV según el criterio de NYHA debido a que no hay experiencia clí ni ca en tales pacientes.

-Disfunción renal: Está confirmado que aproximadamente el 46, 1 % de la radioactividad administrada a adultos sanos se excretó por orina y aproximadamente el 42,8% en heces. Esto incluye tanto a la forma inalterada como sus metabolitos. Dado que existe la preocupación de que el aumento de la concentración sanguínea de la forma inalterada pueda persistir en pacientes con insuficiencia renal moderada a severa comparado con pacientes con función renal normal, Evogliptina debe y administrarse cuidadosamente y monitoreando la condición del paciente.

La administración de Evogliptina no se recomienda en pacientes con insuficiencia renal avanzada que requiere diálisis debido a que no hay experiencia clínica en esos casos.

-Insuficiencia hepática: No se llevó a cabo ningún estudio en pacientes con insuficiencia hepática. No hay información disponible respecto del ajuste de dosis de Evogliptina. Por lo tanto, se debe tener precaución en estos pacientes.





-Pancreatitis severa: No hay reporte de pancreatitis severa en pacientes administrados con Evogliptina. Sin embargo, se ha reportado pancreatitis severa en pacientes tratados con inhibidores de la DPP-4. Así, se deben informar a los pacientes los síntomas característicos de la pancreatitis severa tales como dolor abdominal consistente y severo. Si se sospecha de pancreatitis luego de la administración de Evogliptina, se debe discontinuar la administración de la misma y no debe ser re-administrado. Se debe tener especial precaución en pacientes con antecedentes de pancreatitis

Reacciones adversas:

Monoterapia

En la semana 12 de un estudio controlado con placebo usando 2,5 mg, 5mg o 1 Omg de Evogliptina o placebo una vez al día, los eventos adversos reportados con una frecuencia de 3% o mayor están listados en la tabla 1.

Tabla 1: Eventos adversos reportados en un 3% de los pacientes o más

Evento adverso	Evogliptina 2.5 mg N=39	Evogliptina 5 mg N=44	Evogliptina 10 mg N=38	Placebo N=36
Gastritis	2 (5,1%)	1 (2.3%)	0 (0%)	0 (0%)
Periodontitis	0 (0%)	0 (0%)	2 (5.3%)	0 (0%)
Nasofaringitis	1 (2,6%)	4 (9.1%)	1 (2.6%)	1 (2.8%)
Disfunción eréctil	0 (0%)	0 (0%)	2 (5,3%)	0 (0%)

En la semana 24 de un estudio controlado con placebo usando 5 mg de Evogliptina o placebo una vez al día, los eventos adversos reportados una frecuencia del 3% o mayor están listados en la tabla 2.

Tabla 2: Eventos adversos reportados para el 3% de los pacientes o más

Evento adverso	Evogliptina 5 mg N=78	Placebo N=80
Dispepsia	0 (0%)	3 (3.8%)
Nasofaringitis	5 (6.4)	5 (6.3%)
Artralgia	3 (3.8%)	0 (0%)

En pacientes en tratamiento con Evogliptina 5 mg como monoterapia una vez al día durante 52 semanas, las reacciones adversas que ocurrieron durante el periodo de





extensión (las últimas 28 semanas), independientemente de la causalidad con una frecuencia aumentada del

1 % o mayor comparada con aquellas del estudio de 24 semanas fueron dolor de dientes (3, 1 % vs 1,3%) y dermatitis de contacto {3, 1 % vs 1,3%}.

Comparado con el estudio de 24 semanas, no hubo reportes de nuevos eventos adversos que ocurrieran en 2 o más personas. (3, 1 %)

Terapia combinada

En el estudio de terapia combinada controlado por activo con dosis estables de metformina y tanto Evogliptina 5 mg como sitagliptina 100 mg una vez al día, los eventos adversos reportados con una frecuencia del 3% o mayor están listado en la tabla 3.

Tabla 3: Eventos adversos reportados para el 3% de los pacientes o más

Evento adverso	Evogliptina 5 mg N=111	Sitagliptina 100 mg N=108
Dispepsia	5 (4,5%)	3 (2,8%)
Diarrea	4 (3,6%)	1 (0,9%)
Nasofaringitis	8 (7,2%)	9 (8,3%)
Prurito	4 {3,6%}	1 (0,9%)

En un estudio de 52 semanas utilizando Evog liptina 5 mg una vez al día en combinación con metformina, las reacciones adversas que ocurrieron durante el periodo de extensión (últimas 28 semanas) independientemente de la causalidad con una frecuencia aumentada del 1 % o mayor comparado con aquellos del estudio de 24 semanas fueron gastritis {2,2%vs. 0,9%) e infecciones del tracto respiratorio superior (4,3% vs 2,7%). Comparado con el estudio de 24 semanas, se reportó ciática como nuevo evento adverso que ocurrió en dos personas o más.

Hipoglucemia

En los estudios de monoterapia y terapia combinada de 24 semanas con Evogliptina 5 mg, se reportó hipoglucemia en un paciente. Todos los casos de hipoglucemia reportados fueron moderados en severidad y resueltos sin tomar ninguna acción.

Signos vitales





No se observaron cambios significativos en los signos vitales en pacientes tratados con Evogliptina.

Generales

-Administración concomitante con drogas que causan hipoglucemia comprobada: secretagogos de insulina tales como insulina o sulfonilureas puede causar hipoglucemia. Así, puede ser necesario disminuir la dosis de insulina o secretagogos de insulina para minimizar el riesgo de hipoglucemia en caso de administración concomitante con Evogliptina.

-Dolor articular severo e incapacitante: Se ha reportado dolor articular severo e incapacitante en pacientes tratados con otros inhibidores de la DPP-4 en estudios de postmarketing. El tiempo hasta la aparición de los síntomas luego del inicio de la terapia varió de 1 día a años. Los pacientes experimentaron alivio de los síntomas al discontinuar la medicación.

Algunos pacientes experimentaron una recurrencia del dolor articular cuando recomenzaron la terapia con el inhibidor de DPP-4 original u otro inhibidor de DPP-4. Considerar a los inhibidores de DPP-4 como una posible causa del dolor articular severo y discontinuar Evogliptina de ser apropiado.

Interacciones:

Evogliptina es principalmente metabolizada por CYP3A4. En estudios in vitro, Evogliptina no fue inhibidor de las enzimas CYP1A2, 286, 2C9, 2C19, 206 y 3A4 ni inductor de las enzimas CYP1A2, 286 y 3A4. Así, no es probable que Evogliptina cause interacciones con otras drogas actuando como sustrato de tales enzimas. Aunque se demostró que Evogliptina es un sustrato de la glicoproteína p (P-gp) y un sustrato débil de BCRP basado en estudios in vitro, no inhibió el transporte mediado por estos transportadores. Además, Evogliptina no fue sustrato de OAT1, OAT3, OCT2, OATP1B1 y OATP1B3 y no los inhibió. Por lo tanto, es improbable que Evogliptina, a la dosis clínica, interaccione con otras drogas que actúan como sustrato de tales transportadores.

Metformina: La administración múltiple de Evogliptina 5 mg y metformina (un sustrato de OCT1 y OCT2) 1000 mg dos veces al día hasta alcanzar el estado estacionario, no mostró cambios clínicos significativos en la farmacocinética de Evogliptina ni de metformina.

Claritromicina: administración múltiple de un inhibidor potente de CYP 3A4, 1000 mg de claritromicina por día hasta alcanzar el estado estacionario y la administración de 5





mg de Evogliptina, demostraron aumentar la Cmax de Evogliptina 2, 1 veces y su AUC al doble. Se debe tener precaución dado que la exposición farmacocinética de Evogliptina puede aumentar con la administración concomitante de inhibidores de CYP3A4.

Rifampicina: administración múltiple de un inductor potente de CYP3A4, rifampicina 600 mg por día, hasta alcanzar el estado estacionario y la administración simple de 5 mg de Evogliptina, no mostró un cambio significativo en la C_{máx} de Evogliptina, pero exhibió una disminución en el AUC del 63%.

Vía de administración:

Oral

Dosificación y Grupo etario:

Adultos. La dosis recomendada es de 5mg una vez al día como monoterapia o en terapia de combinación. La dosis diaria máxima de Evogliptina es de 5 mg. Evogliptina puede tomarse con o sin comida.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2018007090 emitido mediante Acta No. 03 de 2018, 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
- Inserto allegado mediante radicado No. 2017192365

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada y dado que el interesado presenta respuesta satisfactoria al requerimiento emitido en el Acta No. 03 de 2018 SEMNNIMB, numeral 3.1.1.3., la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar el producto de la referencia, únicamente con la siguiente indicación:

Composición:

Cada comprimido recubierto de suganon 5 mg contiene Evogliptina tartrato 6,869 mg equivalente a 5 mg de Evogliptina





Forma farmacéutica: Tableta Recubierta

Indicaciones:

Indicaciones:

Está indicado en pacientes con diabetes mellitus de tipo 2 a partir de los 18 años como un complemento a la dieta y al ejercicio para mejorar el control glucémico:

- 1. Adicionada a metformina, cuando no se logra el control glicémico con metformina.**
- 2. En monoterapia en quienes no se puede utilizar metformina, cuando no es tolerada o esta contraindicada.**

Contraindicaciones:

**Pacientes que muestran hipersensibilidad, como por ejemplo anafilaxis o angioedema, a Evogliptina u otros inhibidores de la dipetidilpeptidasa 4 (DPP4).
- Pacientes con Diabetes tipo 1 o cetoacidosis diabética**

Precauciones y advertencias:

Administrar con precaución en pacientes con:

-Insuficiencia cardíaca: Se debe tener precaución en pacientes con insuficiencia cardíaca funcional clase 1 basada en el criterio de la Asociación Cardíaca de Nueva York (NYHA) dado que la experiencia de administración en estos pacientes es limitada. No se recomienda el uso de Evogliptina en pacientes con IC funcional clase 1 -IV según el criterio de NYHA debido a que no hay experiencia clínica en tales pacientes.

-Disfunción renal: Está confirmado que aproximadamente el 46,1 % de la radioactividad administrada a adultos sanos se excretó por orina y aproximadamente el 42,8% en heces. Esto incluye tanto a la forma inalterada como sus metabolitos. Dado que existe la preocupación de que el aumento de la concentración sanguínea de la forma inalterada pueda persistir en pacientes con insuficiencia renal moderada a severa comparado con pacientes con función renal normal, Evogliptina debe administrarse cuidadosamente y monitoreando la condición del paciente.





La administración de Evogliptina no se recomienda en pacientes con insuficiencia renal avanzada que requiere diálisis debido a que no hay experiencia clínica en esos casos.

-Insuficiencia hepática: No se llevó a cabo ningún estudio en pacientes con insuficiencia hepática. No hay información disponible respecto del ajuste de dosis de Evogliptina. Por lo tanto, se debe tener precaución en estos pacientes.

-Pancreatitis severa: No hay reporte de pancreatitis severa en pacientes administrados con Evogliptina. Sin embargo, se ha reportado pancreatitis severa en pacientes tratados con inhibidores de la DPP-4. Así, se deben informar a los pacientes los síntomas característicos de la pancreatitis severa tales como dolor abdominal consistente y severo. Si se sospecha de pancreatitis luego de la administración de Evogliptina, se debe discontinuar la administración de la misma y no debe ser re-administrado. Se debe tener especial precaución en pacientes con antecedentes de pancreatitis

Reacciones adversas:

Monoterapia

En la semana 12 de un estudio controlado con placebo usando 2,5 mg, 5mg o 1 Omg de Evogliptina o placebo una vez al día, los eventos adversos reportados con una frecuencia de 3% o mayor están listados en la tabla 1.

Tabla 1: Eventos adversos reportados en un 3% de los pacientes o más

Evento adverso	Evogliptina 2.5 mg N=39	Evogliptina 5 mg N= 44	Evogliptina 10 mg N= 38	Placebo N=36
Gastritis	2 (5,1%)	1 (2.3%)	0 (0%)	0 (0%)
Periodontitis	0 (0%)	0 (0%)	2 (5.3%)	0 (0%)
Nasofaringitis	1 (2,6%)	4 (9.1%)	1 (2.6%)	1 (2.8%)
Disfunción eréctil	0 (0%)	0 (0%)	2 (5,3%)	0 (0%)

En la semana 24 de un estudio controlado con placebo usando 5 mg de Evogliptina o placebo una vez al día, los eventos adversos reportados una frecuencia del 3% o mayor están listados en la tabla 2.

Tabla 2: Eventos adversos reportados para el 3% de los pacientes o más

Evento adverso	Evogliptina 5 mg N=78	Placebo N=80
Dispepsia	0 (0%)	3 (3.8%)





Nasofaringitis	5 (6.4)	5 (6.3%)
Artralgia	3 (3.8%)	0 (0%)

En pacientes en tratamiento con Evogliptina 5 mg como monoterapia una vez al día durante 52 semanas, las reacciones adversas que ocurrieron durante el periodo de extensión (las últimas 28 semanas), independientemente de la causalidad con una frecuencia aumentada del

1 % o mayor comparada con aquellas del estudio de 24 semanas fueron dolor de dientes (3, 1 % vs 1,3%) y dermatitis de contacto {3, 1 % vs 1,3%}.

Comparado con el estudio de 24 semanas, no hubo reportes de nuevos eventos adversos que ocurrieran en 2 o más personas. (3, 1 %)

Terapia combinada

En el estudio de terapia combinada controlado por activo con dosis estables de metformina y tanto Evogliptina 5 mg como sitagliptina 100 mg una vez al día, los eventos adversos reportados con una frecuencia del 3% o mayor están listado en la tabla 3.

Tabla 3: Eventos adversos reportados para el 3% de los pacientes o más

Evento adverso	Evogliptina 5 mg N=111	Sitagliptina 100 mg N=108
Dispepsia	5 (4,5%)	3 (2,8%)
Diarrea	4 (3,6%)	1 (0,9%)
Nasofaringitis	8 (7,2%)	9 (8,3%)
Prurito	4 (3,6%)	1 (0,9%)

En un estudio de 52 semanas utilizando Evogliptina 5 mg una vez al día en combinación con metformina, las reacciones adversas que ocurrieron durante el periodo de extensión (últimas 28 semanas) independientemente de la causalidad con una frecuencia aumentada del 1 % o mayor comparado con aquellos del estudio de 24 semanas fueron gastritis {2,2%vs. 0,9%} e infecciones del tracto respiratorio superior (4,3% vs 2,7%). Comparado con el estudio de 24 semanas, se reportó ciática como nuevo evento adverso que ocurrió en dos personas o más.

Hipoglucemia





En los estudios de monoterapia y terapia combinada de 24 semanas con Evogliptina 5 mg, se reportó hipoglucemia en un paciente. Todos los casos de hipoglucemia reportados fueron moderados en severidad y resueltos sin tomar ninguna acción.

Signos vitales

No se observaron cambios significativos en los signos vitales en pacientes tratados con Evogliptina.

Generales

-Administración concomitante con drogas que causan hipoglucemia comprobada: secretagogos de insulina tales como insulina o sulfonilureas puede causar hipoglucemia. Así, puede ser necesario disminuir la dosis de insulina o secretagogos de insulina para minimizar el riesgo de hipoglucemia en caso de administración concomitante con Evogliptina.

-Dolor articular severo e incapacitante: Se ha reportado dolor articular severo e incapacitante en pacientes tratados con otros inhibidores de la DPP-4 en estudios de postmarketing. El tiempo hasta la aparición de los síntomas luego del inicio de la terapia varió de 1 día a años. Los pacientes experimentaron alivio de los síntomas al discontinuar la medicación.

Algunos pacientes experimentaron una recurrencia del dolor articular cuando recomenzaron la terapia con el inhibidor de DPP-4 original u otro inhibidor de DPP-4. Considerar a los inhibidores de DPP-4 como una posible causa del dolor articular severo y discontinuar Evogliptina de ser apropiado.

Interacciones:

Evogliptina es principalmente metabolizada por CYP3A4. En estudios in vitro, Evogliptina no fue inhibidor de las enzimas CYP1A2, 286, 2C9, 2C19, 206 y 3A4 ni inductor de las enzimas CYP1A2, 286 y 3A4. Así, no es probable que Evogliptina cause interacciones con otras drogas actuando como sustrato de tales enzimas. Aunque se demostró que Evogliptina es un sustrato de la glicoproteína p (P-gp) y un sustrato débil de BCRP basado en estudios in vitro, no inhibió el transporte mediado por estos transportadores. Además, Evogliptina no fue sustrato de OAT1, OAT3, OCT2, OATP1B1 y OATP1B3 y no los inhibió. Por lo tanto, es improbable que Evogliptina, a la dosis clínica,





interaccione con otras drogas que actúan como sustrato de tales transportadores.

Metformina: La administración múltiple de Evogliptina 5 mg y metformina (un sustrato de OCT1 y OCT2) 1000 mg dos veces al día hasta alcanzar el estado estacionario, no mostró cambios clínicos significativos en la farmacocinética de Evogliptina ni de metformina.

Claritromicina: administración múltiple de un inhibidor potente de CYP 3A4, 1000 mg de claritromicina por día hasta alcanzar el estado estacionario y la administración de 5 mg de Evogliptina, demostraron aumentar la Cmax de Evogliptina 2, 1 veces y su AUC al doble. Se debe tener precaución dado que la exposición farmacocinética de Evogliptina puede aumentar con la administración concomitante de inhibidores de CYP3A4.

Rifampicina: administración múltiple de un inductor potente de CYP3A4, rifampicina 600 mg por día, hasta alcanzar el estado estacionario y la administración simple de 5 mg de Evogliptina, no mostró un cambio significativo en la C_{máx} de Evogliptina, pero exhibió una disminución en el AUC del 63%.

Vía de administración:
Oral

Dosificación y Grupo etario:

Adultos. La dosis recomendada es de 5mg una vez al día como monoterapia o en terapia de combinación. La dosis diaria máxima de Evogliptina es de 5 mg. Evogliptina puede tomar se con o sin comida.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Norma farmacológica: 8.2.3.0.N10

Adicionalmente, la Sala recomienda negar el inserto y la información para prescribir puesto que no se ajustan a las indicaciones aprobadas en el presente concepto.

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

3.1.1.5. BELEODAQ®

Expediente : 20120393
Radicado : 2016178746/ 2017072120 / 20181156133
Fecha : 03/08/2018
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 reincidido

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

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.

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

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora recurso de reposición con el fin de revocar la Resolución No. 2018024341 y en consecuencia se conceda la aprobación de la Evaluación Farmacologica al producto BELOODAQ® (BELINOSTAT).

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora ratifica el concepto del Acta No. 02 de 2018 SEMNNIMB, numeral 3.1.1.5., ya que el interesado no allega información adicional ni desvirtua los argumentos de negación planteados por la Sala. Dentro del recurso de reposición no se clarifica sobre el no uso de un comparador existiendo alternativas disponibles para la indicación solicitada ni se responde sobre el beneficio que aporta el producto a la evolución natural de la enfermedad en términos de sobrevida global y supervivencia libre de progresión.

Adicionalmente, no se hicieron los ajustes al plan de gestión de riesgos del producto de acuerdo a lo solicitado.



3.1.2. MODIFICACIÓN DE INDICACIONES

3.1.2.1. VIMPAT® 10 MG/ML SOLUCION ORAL

Expediente : 20036706
Radicado : 20181146052
Fecha : 23/07/2018
Interesado : Laboratorios Biopas S.A.

Composición: Cada 100mL contiene 1000mg de Lacosamida

Forma farmacéutica: Solución oral

Indicaciones: Vimpat® está indicado como

- Monoterapia en el tratamiento de las crisis parciales en pacientes con epilepsia de 16 años de edad o mayores.
- Terapia adjunta en el tratamiento de las crisis parciales con o sin generalización secundaria en pacientes con epilepsia de 16 años de edad o mayores.

Contraindicaciones: Reacciones de hipersensibilidad a la lacosamida o a cualquiera de los excipientes. Pacientes con alteraciones auriculoventriculares (segundo o tercer grado de bloqueo av). Precauciones y advertencias: * mareo: el tratamiento con lacosamida ha sido asociado con el mareo, el cual podría aumentar con la presencia de lesiones o caídas accidentales. Por lo tanto, debe recomendarse a los pacientes que tengan precaución hasta que se familiaricen con los efectos potenciales de la medicina. * ritmo y conducción cardíaca: en los estudios clínicos se ha observado prolongación del intervalo pr con el uso de lacosamida. Lacosamida debe ser utilizada con precaución en pacientes con problemas de conducción o enfermedad cardíaca severa, tales como historial de infarto al miocardio o insuficiencia cardíaca. [nota para países: debe incluirse un ecg antes y después del inicio del tratamiento con lacosamida.] En la experiencia post-comercialización se ha reportado un bloqueo av de segundo grado o mayor. En los ensayos controlados con placebo de lacosamida en pacientes con epilepsia no se reportó fibrilación atrial o palpitaciones; sin embargo, ambas situaciones se han reportado en ensayos de etiqueta abierta de epilepsia y en la experiencia post-comercialización. los pacientes deben conocer los síntomas del bloqueo av de segundo grado o mayor (e.g. Pulso lento o irregular, sensación de desorientación y desmayo) y los síntomas de fibrilación atrial y palpitaciones (e.g. Palpitaciones, pulso rápido o irregular, falta de aliento). En caso de que aparezca alguno de estos síntomas, los pacientes deben acudir con su médico. * pensamientos





y comportamiento suicida: en los pacientes tratados con agentes antiepilépticos se han reportado pensamientos y comportamiento suicida con varias indicaciones. Un meta-análisis de los ensayos aleatorios, controlado con placebo de los medicamentos antiepilépticos también mostró un aumento pequeño en el riesgo de padecer pensamientos o comportamiento suicida. El mecanismo de este riesgo no es conocido y los datos disponibles no excluyen la posibilidad de que el riesgo de la lacosamida aumente. Por lo tanto, los pacientes deben ser monitoreados para detectar signos de pensamiento o comportamiento suicida y debe considerarse un tratamiento adecuado. Los pacientes (y las personas que cuidan a los pacientes) deben ser aconsejados para que acudan al médico en caso de presentar signos de pensamientos o comportamiento suicida. El jarabe y la solución oral de lacosamida contienen aspartame, una fuente de fenilalanina, que podría ser dañino para las personas con fenilcetonuria

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

- Modificación de formulación
- Modificación de dosificación
- Dosificación de grupo etario
- Modificación de indicaciones
- Modificación de contraindicaciones, precauciones y advertencias
- Modificación de reacciones adversas
- Modificación de interacciones
- Inserto Versión Vimpat Solución Oral Inserto e Información para prescribir Versión CCDS Lacosamida c2015-034 + c2016-010 +c2017-001+c2017-017+c2018-009, US PI Ind Ped g2018-195
- Información para prescribir Versión Vimpat Solución Oral Inserto e Información para prescribir Versión CCDS Lacosamida c2015-034 + c2016-010 +c2017-001+c2017-017+c2018-009, US PI Ind Ped g2018-195

Nueva formulación:

Solución oral: Cada ml de solución oral contiene 10 mg de lacosamida. 1 frasco de 200 ml contiene 2.000 mg de lacosamida.

Nueva dosificación:

Posología:
Adultos





Niños o adolescentes pesando más de 50 Kg

- Monoterapia

Monoterapia inicial

Pacientes que actualmente no están recibiendo tratamiento con medicamentos antiepilépticos pueden iniciar la monoterapia con lacosamida

La dosis inicial recomendada es de 100 mg dos veces al día (200 mg/día) la cual se debe aumentar a una dosis terapéutica de 150 mg dos veces al día (300 mg/día) después de una semana.

Dependiendo de la respuesta y tolerabilidad, la dosis se puede incrementar adicionalmente en intervalos semanales en 50 mg dos veces al día (100 mg/día), hasta una dosis diaria de mantenimiento recomendada máxima de 200 mg dos veces al día (400 mg/día).

- Conversión a la monoterapia

Para los pacientes que se convertirán a la monoterapia con lacosamida, la dosis inicial recomendada es de 100 mg dos veces al día (200 mg/día) la cual se debe aumentar a una dosis terapéutica de 150 mg dos veces al día (300 mg/día) después de una semana.

Dependiendo de la respuesta y tolerabilidad, la dosis se puede incrementar adicionalmente en intervalos semanales en 50 mg dos veces al día (100 mg/día), hasta una dosis diaria de mantenimiento recomendada máxima de 200 mg dos veces al día (400 mg/día).

La dosis diaria de mantenimiento recomendada se debe mantener al menos durante 3 días antes de iniciar la conversión a la monoterapia con lacosamida. Se recomienda un retiro gradual del medicamento antiepiléptico concomitante durante al menos 6 semanas. Si el paciente recibe más de un medicamento antiepiléptico, los medicamentos antiepilépticos se deben retirar de forma secuencial.

No se han establecido la seguridad y eficacia de la lacosamida para la conversión simultánea a la monoterapia a partir de dos o más medicamentos antiepilépticos concomitantes.

- Terapia de adición

La dosis de inicio recomendada es de 50 mg dos veces al día, la cual deberá incrementarse a una dosis terapéutica inicial de 100 mg dos veces al día después de una semana.





Dependiendo de la respuesta y tolerabilidad, la dosis de mantenimiento se puede aumentar adicionalmente en 50 mg dos veces al día cada semana, hasta un máximo recomendado de dosis de diaria de 400 mg (200 mg dos veces al día).

Inicio del tratamiento con lacosamida con una dosis de carga

El tratamiento con Lacosamida (monoterapia inicial, conversión a la monoterapia y terapia de adición) también se puede iniciar el tratamiento con lacosamida con una única dosis de carga de 200 mg, seguida aproximadamente 12 horas más tarde por un régimen de dosis de mantenimiento de 100 mg dos veces al día (200 mg/día). En los pacientes, se puede iniciar una dosis de carga en situaciones en las que el médico determine que está garantizada la consecución rápida de la concentración plasmática de lacosamida en el estado estacionario y el efecto terapéutico. La dosis de carga debe administrarse bajo supervisión médica teniendo en cuenta el potencial para aumentar la incidencia de reacciones adversas en el Sistema Nervioso Central. La administración de una dosis de carga no ha sido estudiada en condiciones agudas como status epilepticus.

Dependiendo de la respuesta y la tolerabilidad, la dosis de mantenimiento puede posteriormente incrementarse en 50 mg dos veces al día cada semana, hasta una dosis diaria máxima recomendada de 400 mg (200 mg dos veces al día).

Discontinuación

De acuerdo a la práctica clínica actual, en caso de que se deba discontinuar el uso de lacosamida, se recomienda que esto sea hecho gradualmente (por ejemplo, la dosis debe irse disminuyendo en 200 mg/semana).

Método de Administración

Vimpat® se debe administrar dos veces al día.

El tratamiento con Vimpat® se puede iniciar ya sea por vía oral o por vía endovenosa.

Vimpat® puede tomarse con o sin alimentos.

Lacosamida solución oral viene con una medida dosificadora con marcas graduadas, una jeringa para uso oral de 10 mL con un adaptador e instrucciones para su uso, así como un inserto.

Poblaciones Especiales

Uso en pacientes en edad avanzada: No es necesario realizar reducción de las dosis en pacientes de edad avanzada. La experiencia con lacosamida en pacientes de edad avanzada con epilepsia es limitada. La depuración renal disminuida que se asocia a la





edad con un aumento en los niveles del ABC debe considerarse en este tipo de pacientes.

Uso en pacientes con insuficiencia renal: En pacientes adultos y pediátricos con insuficiencia renal leve y moderada ($CL_{CR} >30$ ml/ min) no es necesario un ajuste de la dosis. En pacientes pediátricos que pesan 50 Kg o más y en adultos con una insuficiencia renal leve o moderada, se puede considerar una dosis de carga de 200 mg, pero un incremento de la dosis superior a (>200 mg al día) se debe realizar con precaución. En pacientes pediátricos que pesan 50 Kg o más y adultos con insuficiencia renal grave ($CL_{CR} \leq 30$ ml/min) o con enfermedad renal terminal se recomienda una dosis máxima de mantenimiento de 250 mg/día. En estos pacientes, la titulación de la dosis se debe realizar con precaución. Si está indicada una dosis de carga, en la primera semana se debe usar una dosis inicial de 100 mg seguida por un régimen de 50 mg dos veces al día. En pacientes pediátricos que pesan menos de 50 Kg con insuficiencia renal grave ($CL_{CR} \leq 30$ ml/min) y en aquellos con enfermedad terminal se recomienda una reducción del 25% de la dosis máxima.

En todos los pacientes que requieran hemodiálisis se recomienda un suplemento de hasta el 50% de la dosis diaria dividida inmediatamente después de finalizar la hemodiálisis. El tratamiento de los pacientes con enfermedad renal terminal debe hacerse con precaución debido a la escasa experiencia clínica y a la acumulación de un metabolito (sin actividad farmacológica conocida).

3.3.3 Uso en pacientes con insuficiencia hepática: Se recomienda una dosis máxima de 300 mg/día en pacientes pediátricos que pesan 50 Kg o más y adultos con insuficiencia hepática de leve a moderada. El ajuste de la dosis en estos pacientes debe llevarse a cabo con precaución teniendo en cuenta la coexistencia de insuficiencia renal. En adolescentes y adultos que pesan 50 Kg o más, se puede considerar una dosis de carga de 200 mg, pero se debe realizar con precaución un incremento de la dosis superior a (>200 mg diarios). Basándose en los datos obtenidos en adultos, en pacientes pediátricos que pesan menos de 50 Kg con insuficiencia hepática de leve a moderada se debe aplicar una reducción del 25% de la dosis máxima. No se ha evaluado la farmacocinética de lacosamida en pacientes con insuficiencia hepática grave. Lacosamida se debe administrar a pacientes adultos y pediátricos con insuficiencia hepática severa sólo cuando los beneficios terapéuticos compensen los posibles riesgos, la dosificación y administración necesita ser ajustada con cuidado observando los síntomas del paciente.

3.3.4 Pacientes pediátricos: Monoterapia y Terapia de Adición





La dosis recomendada para pacientes pediátricos de 4 años a menores de 17 años de edad se incluye en la Tabla 1. En pacientes pediátricos de 4 años a menores de 17 años de edad, el régimen posológico recomendado depende del peso corporal y solo se recomienda ser administrado por vía oral. La dosis debe aumentarse en función de la respuesta clínica y la tolerabilidad, a no más de una vez por semana. Los incrementos de titulación no deben exceder a los mostrados en la Tabla 1.

La dosis en adolescentes o niños de 50 Kg o más es la misma que en adultos (ver arriba).

Tabla 1: Dosis recomendada para Pacientes Pediátricos de 4 años en adelante*

Edad y peso corporal	Dosis Inicial	Régimen de Titulación	Dosis de Mantenimiento
Pacientes pediátricos que pesan 50 Kg o más	50 mg dos veces al día (100 mg por día)	Incrementos de 50 mg dos veces al día (100 mg por día) cada semana	Monoterapia: 150 mg a 200 mg dos veces al día (300 mg a 400 mg por día) Terapia de Adición: 100 mg a 200 mg dos veces al día (200 mg a 400 mg por día)
Pacientes pediátricos que pesan 30 Kg o menos de 50 Kg	1 mg/Kg dos veces al día (2 mg/Kg/día)	Incrementos de 1 mg/Kg dos veces al día (2 mg/Kg/día) cada semana	2 mg/Kg a 4 mg/Kg dos veces al día (4 mg/kg/día a 8 mg/Kg/día)
Pacientes pediátricos que pesan 11 Kg o menos de 30 Kg	1 mg/Kg dos veces al día (2 mg/Kg/día)	Incrementos de 1 mg/Kg dos veces al día (2 mg/Kg/día) cada semana	3 mg/Kg a 6 mg/Kg dos veces al día (6 mg/kg/día a 12 mg/Kg/día)

*cuando no se especifica, la dosificación es la misma para la monoterapia y la terapia de adición.





Dosis de carga

El uso de una dosis de carga en pacientes pediátricos no ha sido estudiado

Nuevo grupo etario:

Vimpat® está indicado en el tratamiento de las crisis de inicio parcial en pacientes con epilepsia de 4 años de edad y mayores.

Nuevas indicaciones:

Vimpat® está indicado en el tratamiento de las crisis de inicio parcial en pacientes con epilepsia de 4 años de edad y mayores

Nuevas contraindicaciones, precauciones y advertencias:

Contraindicaciones

Reacciones de hipersensibilidad a la lacosamida o a cualquiera de los excipientes.

Pacientes con alteraciones auriculoventriculares (segundo o tercer grado de bloqueo AV).

Embarazo, lactancia, niños menores de 4 años.

Precauciones Y Advertencias

Mareo: El tratamiento con lacosamida se ha asociado con mareo el cual puede incrementar la ocurrencia de lesiones de tipo accidental o caídas. Por lo tanto, los pacientes deben ser advertidos de realizar actividades físicas con precaución hasta que se hayan familiarizado con los efectos potenciales de este medicamento (ver sección Reacciones Adversas).

Ritmo y conducción cardíaca

Se ha observado prolongación del intervalo PR en estudios clínicos.

Lacosamida debe utilizarse con cuidado en pacientes con potencial arritmogénico subyacente como es el caso de pacientes con problemas conocidos de conducción cardíaca o enfermedades cardíacas severas (por ejemplo, isquemia / infarto al miocardio, insuficiencia cardíaca, enfermedad cardíaca estructural o enfermedad del sistema de conducción por canales iónicos de sodio) o en pacientes tratados con



medicamentos que afectan la conducción cardiaca, incluyendo antiarrítmicos y bloqueadores de canales de sodio.

En los estudios controlados con placebo de lacosamida en pacientes con epilepsia no se reportó fibrilación auricular o flutter; sin embargo, ambas situaciones se han reportado en estudios en epilepsia de etiqueta abierta y en la experiencia postcomercialización.

En la experiencia post-comercialización se ha reportado bloqueo AV (incluyendo bloqueo AV de segundo grado o mayor). En los pacientes con potencial arritmogénico, raramente se ha reportado taquicardia ventricular. En casos raros, estos eventos han resultado en asistolia, paro cardiaco y muerte en pacientes con potencial arritmogénico subyacente.

Se debe advertir a los pacientes sobre los síntomas de la arritmia cardiaca (por ejemplo, pulso lento, rápido o irregular, palpitaciones, falta de aliento, sensación de desorientación, desmayo). Se debe instruir a los pacientes que acudan con un médico de inmediato en caso de que aparezca alguno de estos síntomas.

En los pacientes en quienes se desarrolle una arritmia cardiaca seria, se debe discontinuar la lacosamida y se deberá realizar una evaluación clínica completa del riesgo / beneficio antes de considerar la posibilidad de reiniciar la terapia.

Ideas suicidas y trastornos del comportamiento: Se han reportado ideas suicidas y trastornos del comportamiento en pacientes tratados con medicamentos antiepilépticos en diversas indicaciones. Un meta-análisis de estudios clínicos aleatorizados controlados con placebo de medicamentos antiepilépticos demostró un pequeño incremento en el riesgo de ideación suicida y trastornos del comportamiento. 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 lacosamida. Por lo tanto, estos pacientes deben ser monitoreados para la detección de signos de ideación suicida y trastornos del comportamiento y se debe considerar un tratamiento apropiado. Los pacientes (y sus cuidadores) deberán ser advertidos de buscar ayuda médica en caso de que se presenten signos de ideación suicida o trastornos en el comportamiento

Lacosamida solución oral contiene:

- Sorbitol (un tipo de azúcar). Los pacientes con intolerancia hereditaria a la fructosa no deben tomar este medicamento.
- Sodio. Una marca de graduación de la solución oral contiene 0,31 mmol (o 7,09 mg) de sodio, lo que deberá tenerse en cuenta en el tratamiento de pacientes con dietas pobres en sodio.





- Un componente llamado metilparahidroxibenzoato de sodio (E219) que puede causar reacciones alérgicas (posiblemente retrasadas).
- Aspartame (E951), una fuente de fenilalanina. Esta sustancia puede ser perjudicial para las personas con fenilcetonuria (una enfermedad metabólica).

Nuevas reacciones adversas:

Estudios Clínicos

- Panorama General

Con base en el análisis del conjunto de datos de los estudios clínicos controlados en la terapia de adición con placebo en 1,308 pacientes con crisis parciales, un total de 61.9% de los pacientes aleatorizados a lacosamida y un 35.2% de los pacientes aleatorizados a placebo reportaron por lo menos 1 reacción adversa.

Las reacciones adversas más frecuentemente reportadas en los pacientes tratados con lacosamida fueron mareo, cefalea, náusea y diplopía. Estas por lo general se presentaron con una intensidad de leve a moderada. Algunas de ellas estaban relacionadas con la dosis administrada y mejoraron al reducir la dosis. La incidencia y severidad de las reacciones adversas relacionadas al SNC y al tracto gastrointestinal generalmente disminuyeron con el tiempo.

En todos estos estudios controlados, la tasa de discontinuación debido a reacciones adversas fue del 12.2% para los pacientes aleatorizados a lacosamida y del 1.6% para los pacientes aleatorizados a placebo. La reacción adversa más común que resultó en discontinuación del tratamiento con lacosamida fue el mareo.

El perfil de seguridad de la lacosamida reportado en el estudio clínico de la conversión a la monoterapia fue similar al perfil de seguridad reportado de los estudios clínicos combinados controlados con placebo en la terapia de adición. La tasa de discontinuación debido a reacciones adversas fue del 16.2% para los pacientes asignados aleatoriamente a la lacosamida a las dosis recomendadas de 300 y 400 mg/día. La reacción adversa más común que dio lugar a la suspensión de la terapia con lacosamida fue el mareo. El mareo, dolor de cabeza, náusea, somnolencia y fatiga fueron todos reportados con incidencias menores durante la fase de retiro del medicamento antiepiléptico y la fase de monoterapia en comparación con la fase de titulación.

Con base en el análisis de los datos de un estudio clínico de no-inferioridad de la monoterapia, el cual compara la lacosamida con carbamazepina de liberación controlada (LC), las reacciones adversas más comunes para la lacosamida fueron





dolor de cabeza, mareo. La tasa de discontinuación debida a las reacciones adversas fue del 10.8% para los pacientes aleatorizados a lacosamida, y del 15.6% para los pacientes aleatorizados a carbamazepina LC.

- Listado de Reacciones Adversas

La lista que se muestra a continuación muestra las frecuencias de reacciones adversas clasificadas por órganos y sistemas, las cuales han sido reportadas en los estudios clínicos. Las frecuencias se definen de la siguiente manera: muy común ($\geq 1/10$), común ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco común ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$). Dentro de cada uno de los grupos de frecuencia, los efectos no deseables se presentan en orden decreciente de seriedad.

- Trastornos psiquiátricos.

Común: depresión, estado de confusión, insomnio.

- Trastornos del sistema nervioso.

Muy común: mareo, cefalea.

Común: trastornos cognitivos, nistagmo, trastornos del balance, coordinación anormal, trastornos de la memoria, temblor, somnolencia, disartria, trastornos de la atención, hipoestesia, paraestesia.

No común: síncope.

- Trastornos oftalmológicos

Muy común: diplopía.

Común: visión borrosa.

- Trastornos del Oído y el laberinto

Común: vértigo, tinnitus.

- Trastornos del Tracto Gastrointestinal

Muy Común: náusea.

Común: vómito, constipación, flatulencia, dispepsia, boca seca, diarrea.

- Trastornos de la Piel y el Tejido Subcutáneo

Común: prurito.

- Trastornos de los tejidos músculo esquelético y conectivo

Común: espasmos musculares.

- Trastornos Generales y condiciones del sitio de administración

Común: alteraciones de la marcha, astenia, fatiga, irritabilidad, sensación de embriaguez.

- Lesiones, envenenamiento y complicaciones de los procedimientos

Común: caídas, laceraciones en la piel, contusión.

- Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

El uso de lacosamida está asociado con incrementos en el intervalo PR relacionados con las dosis. Pueden presentarse reacciones adversas asociadas a la prolongación





del intervalo PR (por ejemplo, bloqueo aurículo ventricular, síncope, bradicardia). En los pacientes con epilepsia la incidencia de la tasa de bloqueo AV de primer grado es poco común, 0.7%, 0%, 0.5% y 0% para VIMPAT® 200 mg, 400 mg, 600 mg o placebo respectivamente. No se observó bloqueo AV de segundo grado o mayor en pacientes con epilepsia tratados con lacosamida.

La tasa de incidencia de síncope en un conjunto de estudios clínicos combinados de terapia de adición es poco común y no difiere entre pacientes (n = 944) con epilepsia tratados con lacosamida (0.1%) y pacientes con epilepsia (n = 364) tratados con placebo (0.3%). En el estudio clínico de monoterapia que compara lacosamida con la carbamazepina LC, el síncope se reportó en 7/444 (1.6%) de los pacientes con lacosamida y en 1/442 (0.2%) de los pacientes con carbamazepina LC.

En los estudios clínicos a corto plazo de lacosamida en pacientes con epilepsia, no se presentaron casos de fibrilación arterial o flutter; sin embargo, ambos han sido reportados en los ensayos de epilepsia de etiqueta abierta.

En ensayos controlados con lacosamida en pacientes adultos con crisis convulsivas de inicio parcial que estaban tomando de 1 a 3 medicamentos antiepilépticos concomitantes se han observado anomalías en las pruebas de función hepática. En el 0.7% (7/935) de los pacientes tratados con lacosamida y en el 0% (0/356) de los pacientes tratados con placebo se observaron elevaciones de ALT a $\geq 3x$ ULN.

Administración de la dosis de carga

La incidencia de reacciones adversas en el SNC, tales como mareo, puede ser mayor después de una dosis de carga.

9.2 Experiencia post-comercialización

Además de las reacciones adversas reportadas durante los estudios clínicos y mencionadas anteriormente, las siguientes reacciones adversas han sido reportadas en la experiencia post-comercialización. Los datos son insuficientes para respaldar un estimado de su incidencia en la población que va a ser tratada.

- Trastornos del sistema linfático y circulatorio
Agranulocitosis.

- Trastornos del sistema inmune

Reacciones de hipersensibilidad al medicamento.

En pacientes tratados con algunos agentes antiepilépticos se han reportado reacciones de hipersensibilidad en múltiples órganos (también conocidas como reacción al medicamento con Eosinofilia y Síntomas Sistémicos, DRESS, por sus siglas en inglés). Estas reacciones son de expresión variable pero normalmente se presentan con fiebre y rash y se pueden asociar con el compromiso de diferentes órganos y sistemas. Raramente se han reportado casos potenciales con lacosamida y si se sospecha de hipersensibilidad multiorgánica, debe discontinuarse el uso de lacosamida.

- Trastornos psiquiátricos





Intentos de suicidio, pensamientos suicidas, trastornos psicóticos, alucinación, agresión, agitación, estado eufórico.

- Trastornos del sistema nervioso

Crisis: Se han informado muy pocos casos de empeoramiento de las crisis (incluida la aparición del estado epiléptico).

- Trastornos cardíacos

Taquicardia ventricular, bloqueo auriculoventricular, flutter auricular, fibrilación auricular, bradicardia.

- Trastornos hepatobiliares

Pruebas de función hepática anormales, incremento en las enzimas hepáticas (> 2x LSN).

- Trastornos de piel y tejido subcutáneo.

Necrólisis epidérmica tóxica, síndrome de Stevens-Johnson, angioedema, urticaria, rash.

Pacientes pediátricos (de 4 años a menores de 17 años de edad)

La seguridad de Vimpat® se evaluó en estudios clínicos de pacientes pediátricos de 4 años a menores de 17 años de edad para el tratamiento de las crisis de inicio parcial. En todos los estudios realizados en pacientes pediátricos con crisis de inicio parcial, 328 pacientes de 4 años a menores de 17 años recibieron Vimpat® solución oral o tableta, de los cuales 148 recibieron Vimpat® durante al menos 1 año. Las reacciones adversas reportadas en estudios clínicos de pacientes pediátricos de 4 años a menores de 17 años de edad fueron similares a las observadas en pacientes adultos. Otras reacciones adversas notificadas en niños fueron disminución del apetito (6,6 %), letargo (4,3 %), conducta anormal (1,9 %), nasofaringitis (9.9%), pirexia (8.2%) y faringitis (4.7%).

Nuevas interacciones:

Interacción con otros medicamentos

Lacosamida debe emplearse con precaución en pacientes que están recibiendo tratamiento con otros medicamentos que se saben están asociados con prolongación del PR (incluyendo medicamentos antiepilépticos bloqueadores de canales de sodio) y en pacientes tratados con medicamentos antiarrítmicos. Sin embargo, un análisis de subgrupo en estudios clínicos no identificó un incremento en la magnitud de la prolongación de PR en pacientes con administración concomitante de carbamazepina o lamotrigina.

Datos in vitro: En general los datos sugieren que lacosamida tiene un bajo potencial de interacción. Los estudios de metabolismo in vitro indican que lacosamida no induce la actividad enzimática de medicamentos que son metabolizados por el citocromo





P450 y las isoformas CYP1A2, 2B6, 2C9, 2C19 y 3A4. Lacosamida no inhibió al CYP 1A1, 1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2D6, 2E1, 3A4/5 a las concentraciones plasmáticas observadas en los estudios clínicos.

Los datos in vitro sugieren que lacosamida tiene potencial de inhibir al CYP2C19 a concentraciones terapéuticas. Lacosamida no fue un sustrato o un inhibidor para la glicoproteína P.

Datos in vivo

Los datos clínicos indican que la lacosamida no inhibe ni induce el CYP2C19 y 3A4. Además, un estudio de interacción con omeprazol (inhibidor CYP2C19) no mostró ningún cambio clínicamente relevante en las concentraciones de lacosamida en plasma ni un efecto inhibitorio en la farmacocinética del omeprazol.

Medicamentos antiepilépticos: En los estudios clínicos de interacción, lacosamida (400 mg/día) no afectó en forma significativa las concentraciones plasmáticas de carbamazepina (400 mg/día) ni de ácido valproico (600 mg/día). Las concentraciones plasmáticas de lacosamida tampoco se vieron afectadas por carbamazepina ni por ácido valproico.

En los estudios clínicos controlados con placebo, en pacientes con crisis parciales mostraron que las concentraciones plasmáticas en estado estable de levetiracetam, carbamazepina, epóxido de carbamazepina, lamotrigina, topiramato, derivado monohidroxi (MHD) de oxcarbazepina, fenitoína, ácido valproico, fenobarbital, gabapentina, clonazepam y zonisamida no se vieron afectadas por la ingesta concomitante de lacosamida a ninguna dosis.

Un análisis de farmacocinética de la población en diferentes grupos de edad estimó que el tratamiento concomitante con otros fármacos antiepilépticos conocidos como inductores de enzimas (carbamazepina, fenitoína, fenobarbital, a diferentes dosis) disminuyó en general la exposición sistémica de lacosamida en cerca del 25%.

Anticonceptivos orales: En un estudio clínico de interacción no hubo una interacción clínicamente significativa entre lacosamida (400 mg/día) y los anticonceptivos orales con etinilestradiol (0.03 mg) y levonorgestrel (0.15 mg). Las concentraciones de progesterona no se vieron afectadas cuando se coadministró este medicamento.

Otros: Los estudios clínicos de interacción mostraron que lacosamida (400 mg/día) no tuvo efecto sobre la farmacocinética de digoxina (0.5 mg una vez al día). No existe





interacción clínicamente relevante entre lacosamida (400 mg/día) y metformina (500 mg tres veces al día).

Omeprazol (40 mg una vez al día) incrementó el ABC de lacosamida en un 19% (300 mg, una sola dosis) y dentro del intervalo de bioequivalencia aceptado. Por lo tanto, este efecto no se considera clínicamente significativo. Lacosamida (600 mg/día) no afectó la farmacocinética de una dosis única de omeprazol (40 mg).

La co-administración de warfarina con lacosamida no provoca un cambio clínicamente relevante en los efectos farmacocinéticos y farmacodinámicos de la warfarina.

Unión a proteínas

Lacosamida tiene una baja unión a proteínas de menos del 15%. Por lo tanto, las interacciones clínicamente relevantes con otros medicamentos a través de la competencia por sitios de unión a proteínas se consideran poco probables.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe justificar cómo a partir de estudios farmacocinéticos se permite realizar la extrapolación a una indicación terapéutica a un grupo etario diferente.

Los únicos datos de eficacia allegados del estudio SP847 no permiten establecer el beneficio para la indicación solicitada, ya que el porcentaje de participantes que tuvieron un incremento en la frecuencia de las crisis convulsivas fue mayor que el porcentaje de participantes en los que se presentó una reducción. Adicionalmente, para el desenlace *“Reporte de mejoría de su estado posterior al tratamiento con LCM”* no se encontraron las variables de las escalas que fueron utilizadas tanto por los clínicos como por los cuidadores, ni el peso relativo que aportó cada una de estas evaluaciones al total del resultado de éste desenlace. Por tanto, la Sala considera que el interesado debe allegar datos adicionales que permitan establecer el balance riesgo beneficio en la indicación en el grupo etario propuesto.

Finalmente, la Sala considera que el interesado debe aclarar el esquema posológico propuesto en relación a las dosis administradas por peso.





**3.1.2.2. MIRAPEX® ER 1.5 MG TABLETAS DE LIBERACIÓN PROLONGADA
MIRAPEX® ER 0.75 MG
MIRAPEX® ER 0.375 MG
MIRAPEX® ER 3.0 MG
MIRAPEX® ER 4.5 MG**

Expediente : 20015270 / 20015271 / 20015272 / 20015273 / 20015274
Radicado : 20181158805 / 20181158809 / 20181158811 / 20181158814 / 20181158818
Fecha : 0908/2018
Interesado : Boehringer Ingelheim S.A

Composición:

Cada tableta de liberación prolongada contiene Pramipexol de 1.5mg
Cada tableta de liberación prolongada contiene Pramipexol de 0.75mg
Cada tableta de liberación prolongada contiene Pramipexol de 0.375mg
Cada tableta de liberación prolongada contiene Pramipexol de 3.0mg
Cada tableta de liberación prolongada contiene Pramipexol de 4.5mg

Forma farmacéutica: Tabletas de liberación prolongada

Indicaciones: Antiparkinsoniano. Útil en el manejo del síndrome de piernas inquietas.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a pramipexol o a otros componentes del producto. No han establecido la seguridad y la eficacia de mirapex® en niños y adolescentes hasta los 18 años de edad.

Precauciones y advertencias especiales: se sugiere una dosis reducida cuando se prescribe mirapex® en un paciente con insuficiencia renal.

Alucinaciones y confusión: son efectos colaterales conocidos del tratamiento con agonistas de dopamina y con levodopa en pacientes con enfermedad de parkinson. Las alucinaciones fueron más frecuentes cuando se administró mirapex® en combinación con levodopa a pacientes con enfermedad de parkinson avanzada, que en los pacientes en etapa temprana de la enfermedad con monoterapia. Dentro del programa de desarrollo clínico del síndrome de piernas inquietas se ha reportado un caso de alucinaciones. Se debe informar a los pacientes que pueden ocurrir alucinaciones (mayormente visuales).

Los pacientes deben saber el hecho de que pueden producirse alucinaciones que podrían afectar negativamente su capacidad de conducir vehículos.





Trastornos de control de impulsos y comportamientos compulsivos: pacientes y cuidadores deben ser conscientes del hecho de que el comportamiento anormal (que refleja síntomas de trastornos del control de impulso y comportamientos compulsivos) tal como atracones alimentarios, compras compulsivas, hipersexualidad e inclinación patológica a los juegos de azar, ha sido reportado en pacientes con fármacos dopaminérgicos. Se deberá considerar la reducción de la dosis/ discontinuación progresiva.

Monitoreo oftalmológico: se observaron cambios patológicos (degeneración y pérdida de células fotorreceptoras) en la retina de ratas albinas, en el estudio de carcinogenicidad de 2 años de duración. Las evaluaciones de las retinas de ratones albinos, ratas pigmentadas, monos y cerdos "minipig", no revelaron cambios similares. No se ha establecido el significado potencial de este efecto en humanos, pero no se lo puede ignorar ya que puede estar involucrado el trastorno de un mecanismo universalmente presente en los vertebrados (esto es, derrame de disco).

Enfermedad cardiovascular severa: se debe tener cuidado en caso de enfermedad cardiovascular severa. Se recomienda monitorear la presión arterial, especialmente al inicio del tratamiento, debido al riesgo general de hipotensión postural asociada con la terapia dopaminérgica.

Aparición súbita de sueño y somnolencia: se debe alertar a los pacientes sobre los posibles efectos sedativos asociados con mirapex®, incluyendo somnolencia y la posibilidad de quedarse dormido mientras están comprometidos en actividades de la vida diaria. Debido a que la somnolencia es un evento adverso frecuente con consecuencias potencialmente serias, los pacientes no deben conducir vehículos ni operar maquinaria compleja, hasta que tengan suficiente experiencia con mirapex® para evaluar si afecta negativamente o no su desempeño mental y/o motor. Se debe advertir a los pacientes que si experimentan aumento de la somnolencia o episodios de quedarse dormidos durante actividades de la vida diaria (por ejemplo, durante conversaciones, al comer, etc.), en cualquier momento durante el tratamiento, no deben conducir un vehículo ni participar en actividades potencialmente peligrosas, y deben contactar a su médico.

Disquinesia: en enfermedad de parkinson avanzada, en tratamiento combinado con levodopa, puede ocurrir disquinesia durante la titulación inicial de mirapex. Si ocurre, se debe reducir la dosis de levodopa.

Enfermedad maligna: estudios epidemiológicos demostraron que los pacientes con enfermedad de parkinson tienen un mayor riesgo (aproximadamente 2 a 6 veces superior) de desarrollar melanoma que la población general. No está claro aún si el





aumento de riesgo observado se debió a la enfermedad de parkinson sola o a otros factores, tales como los medicamentos utilizados para tratarla. Por las razones anteriormente expuestas, se recomienda monitorear periódicamente a los pacientes sobre la aparición de melanoma, cuando se utiliza pramipexol u otros fármacos dopaminérgicos.

Enfermedad de parkinson: se han informado síntomas que sugieren un síndrome neuroléptico maligno con la suspensión brusca de la terapia dopaminérgica.

Aumento de síntomas en el síndrome de piernas inquietas: existen informes en la literatura que indican que el tratamiento del síndrome de piernas inquietas con medicaciones dopaminérgicas puede resultar en aumento de los síntomas.

Este acrecentamiento se refiere a la aparición temprana de síntomas por la noche (o incluso la tarde), al aumento de los síntomas, y/o expansión de los mismos a otra extremidades.

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

- Modificación de indicaciones
- Inserto versión 20170912
- Información para prescribir versión 0186-18 del 12 de septiembre 2018

Nuevas indicaciones:

Mirapex ER comprimidos de liberación prolongada está indicado para el tratamiento de los signos y síntomas de la enfermedad de Parkinson idiopática.

Puede administrarse como monoterapia o combinado con levodopa

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

Nuevas indicaciones:

Pramipexol comprimidos de liberación prolongada está indicado para el tratamiento de los signos y síntomas de la enfermedad de Parkinson idiopática.





Puede administrarse como monoterapia o combinado con levodopa.

Adicionalmente, en el inserto y la información para prescribir debe incluir en precauciones y advertencias, lo siguiente: “existe información postcomercialización sobre posibles complicaciones fibroticas incluida fibrosis peritoneal, fibrosis pulmonar y toraxica, por tanto este riesgo debe ser tenido en cuenta cuando se usa este medicamento”.

3.1.2.3. BISBACTER SUSPENSION BISBACTER TABLETAS

Expediente : 1991423 / 42932
Radicado : 20181160545 / 20181160552
Fecha : 10/08/2018
Interesado : Laboratorio Franco Colombiano Lafranco S.A.S.

Composición:
Cada 100 mL de suspensión contiene subsalicilato de bismuto 1,7 g.
Cada tableta masticable contiene, subsalicilato de bismuto 262mg

Forma farmacéutica:
Suspensión
Tabletas masticables

Indicaciones: Antidiarreico, Antiulceroso

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a los salicilatos o al ácido acetil salicílico. Adminístrese con precaución a pacientes que estén recibiendo medicación anticoagulante, tratamiento de gota o diabetes

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

Nuevas indicaciones:
Antiulceroso, Antidiarreico, Dispepsia, indigestión, flatulencia, síntomas por reflujo gastroesofágico y tratamiento para nausea





CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe justificar con estudios clínicos cada una de los usos solicitados, puesto que el interesado no anexa información que los sustenten.

**3.1.2.4. TRANSTEC 35 mcg/h
TRANSTEC 52.5 mcg/h
TRANSTEC 70 mcg/h**

Expediente : 19967651 / 19967652 / 19967654
Radicado : 20181161479 / 20181161485 / 20181161487
Fecha : 13/08/2018
Interesado : Grünenthal Colombiana S.A.

Composición:

Cada parche contiene 20mg de Buprenorfina
Cada parche contiene 30mg de Buprenorfina
Cada parche contiene 40mg de Buprenorfina

Forma farmacéutica:

Solución para uso transdérmico (parche)

Indicaciones: Dolor oncológico moderado a severo y dolor severo que no responda a los analgésicos no opioides. Transtec® no es adecuado para el tratamiento del dolor agudo.

Contraindicaciones: Transtec® está contraindicado en:- hipersensibilidad conocida a la buprenorfina o a cualquiera de los excipientes - en pacientes dependientes a los opioides y para el tratamiento de abstinencia por narcóticos. - condiciones en las cuales el centro y la función respiratoria se encuentren o pudieran deteriorarse gravemente. - pacientes que estén recibiendo inhibidores de la mao o que los hayan tomado dentro de las últimas dos semanas - pacientes que sufren de miastenia gravis. - pacientes que sufren de delirium tremens. - embarazo.
nuevas precauciones y advertencias: transtec® sólo debe de usarse con precaución particular en intoxicación aguda por alcohol, en trastornos convulsivos, en pacientes con traumatismo craneo encefálico, pacientes en estado de shock, un nivel reducido de conciencia de origen incierto y aumento en la presión intracraneal sin posibilidades de ventilación. La buprenorfina rara vez causa depresión respiratoria por lo que se debe tener cuidado cuando se trate a pacientes con función respiratoria deteriorada o pacientes que





reciben medicamentos que puedan provocar depresión respiratoria. La buprenorfina produce menor dependencia que los agonistas opioides puros. En estudios con voluntarios sanos y pacientes con transtec®, las reacciones de abstinencia no se han observado. Sin embargo, después del uso a largo plazo de transtec®, los síntomas de abstinencia similares a los ocurridos con otros opiáceos no pueden ser excluidos en su totalidad. Estos síntomas son: agitación, ansiedad, nerviosismo, insomnio, hipercinesia, temblor y trastornos gastrointestinales. En los pacientes que abusen de los opioides, la sustitución con buprenorfina puede evitar los síntomas de abstinencia, lo que puede resultar en algún abuso, por lo que se debe tener precaución cuando se prescriba a pacientes de los cuales se sospecha que tienen problemas de abuso de drogas. La buprenorfina se metaboliza en el hígado. La intensidad y la duración del efecto pueden alterarse en pacientes con trastornos de la función hepática. Por lo tanto tales pacientes deben ser supervisados cuidadosamente durante el tratamiento con transtec®. Como transtec® no se ha estudiado en pacientes menores de 18 años, el uso de este medicamento en pacientes por debajo de esta edad no está recomendado. Pacientes con fiebre / calor externo: la fiebre y la presencia de calor pueden aumentar la permeabilidad de la piel. Teóricamente en tales situaciones las concentraciones séricas de buprenorfina pueden elevarse durante el tratamiento con transtec®. Por lo tanto en el tratamiento con transtec®, se debe prestar atención al aumento de la posibilidad de reacciones a los opioides en pacientes con fiebre o en aquellos con una temperatura cutánea elevada debido a otras causas.

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

- Modificación de indicaciones
- Inserto Versión 2.0 de 30/03/2017
- Información para prescribir Versión 2.0 de 30/03/2017

Nuevas indicaciones:

Transtec está indicado para el dolor crónico de intensidad moderada a severa de origen oncológico o no oncológico.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora considera que la indicación debe ser como se encuentra a continuación. A pesar de que la redacción de la indicación puede ser considerada redundante, el concepto de la sala es que se enfatiza información





que contribuye al mejor uso del medicamento sin afectar la indicación solicitada y aprobada.

Indicaciones:

Buprenorfina transdérmica está indicada para el dolor crónico de intensidad moderada a severa de origen oncológico o no oncológico que no responde a analgésicos no opioides ni opioides débiles.

Buprenorfina transdérmica no es adecuada para el tratamiento del dolor agudo.

Así mismo, la Sala considera que de la información para prescribir se debe retirar: “Los pacientes que previamente no han recibido algún analgésico, deberán empezar con la concentración más baja del parche transdérmico (TRANSTEC®20 mg (35 µg/h)).”

Adicionalmente, se debe ajustar el inserto y la información para prescribir a la indicación aprobada en la presente acta.

Así mismo, debe presentar el inserto y la información para prescribir en una forma clara y con buena redacción, puesto que se encuentran errores tales como: “no esta recomiendo”, “cautilizar”, “se deberse” y errores en redacción que se prestan a confusión como lo relacionado con la potencia con respecto a morfina.

**3.1.2.5. VIMPAT® 50 MG TABLETAS
VIMPAT® 100 MG TABLETAS
VIMPAT® 150 MG TABLETAS
VIMPAT® 200 MG TABLETAS**

Expediente : 20010102 / 20010103 / 20010104 / 20010105
Radicado : 20181146055 / 20181165708 / 20181165712 / 20181165713
Fecha : 23/07/2018
Interesado : Laboratorios Biopas S.A.

Composición:

Cada tableta recubierta contiene 50 mg de Lacosamida
Cada tableta recubierta contiene 100mg de Lacosamida
Cada tableta recubierta contiene 150mg de Lacosamida
Cada tableta recubierta contiene 200mg de Lacosamida





Forma farmacéutica: Tabletas Recubiertas

Indicaciones:

Vimpat® está indicado como

- monoterapia en el tratamiento de las crisis parciales en pacientes con epilepsia de 16 años de edad o mayores.
- terapia adjunta en el tratamiento de las crisis parciales con o sin generalización secundaria en pacientes con epilepsia de 16 años de edad o mayores.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al principio activo, o a cualquiera de los excipientes. Pacientes con alteraciones aurículoventricular (AV) de segundo o tercer grado de bloqueo av. Embarazo, lactancia, niños menores de 16 años

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

- Modificación de formulación
- Modificación de dosificación
- Modificación de grupo etario
- Modificación de indicaciones
- Modificación de contraindicaciones, precauciones y advertencias.
- Modificación de reacciones adversas
- Modificación de interacciones
- Inserto Versión CCDS Lacosamida c2015-034 + c2016-010 +c2017-001+c2017-017+c2018-009, US PI Ind Ped g2018-194
- Información para prescribir Versión CCDS Lacosamida c2015-034 + c2016-010 +c2017-001+c2017-017+c2018-009, US PI Ind Ped g2018-194

Nueva formulación:

Tabletas: Cada tableta para uso oral de VIMPAT® contiene 50 mg de lacosamida (color rosado), 100 mg de lacosamida (color amarillo oscuro), 150 mg de lacosamida (color salmón), ó 200 mg de lacosamida (color azul).

Nueva dosificación:

Posología y administración

Posología:





Adultos

Niños o adolescentes pesando más de 50 Kg

- Monoterapia

Monoterapia inicial

Pacientes que actualmente no están recibiendo tratamiento con medicamentos antiepilépticos pueden iniciar la monoterapia con lacosamida

La dosis inicial recomendada es de 100 mg dos veces al día (200 mg/día) la cual se debe aumentar a una dosis terapéutica de 150 mg dos veces al día (300 mg/día) después de una semana.

Dependiendo de la respuesta y tolerabilidad, la dosis se puede incrementar adicionalmente en intervalos semanales en 50 mg dos veces al día (100 mg/día), hasta una dosis diaria de mantenimiento recomendada máxima de 200 mg dos veces al día (400 mg/día).

- Conversión a la monoterapia

Para los pacientes que se convertirán a la monoterapia con lacosamida, la dosis inicial recomendada es de 100 mg dos veces al día (200 mg/día) la cual se debe aumentar a una dosis terapéutica de 150 mg dos veces al día (300 mg/día) después de una semana.

Dependiendo de la respuesta y tolerabilidad, la dosis se puede incrementar adicionalmente en intervalos semanales en 50 mg dos veces al día (100 mg/día), hasta una dosis diaria de mantenimiento recomendada máxima de 200 mg dos veces al día (400 mg/día).

La dosis diaria de mantenimiento recomendada se debe mantener al menos durante 3 días antes de iniciar la conversión a la monoterapia con lacosamida. Se recomienda un retiro gradual del medicamento antiepiléptico concomitante durante al menos 6 semanas. Si el paciente recibe más de un medicamento antiepiléptico, los medicamentos antiepilépticos se deben retirar de forma secuencial.

No se han establecido la seguridad y eficacia de la lacosamida para la conversión simultánea a la monoterapia a partir de dos o más medicamentos antiepilépticos concomitantes.

- Terapia de adición

La dosis de inicio recomendada es de 50 mg dos veces al día, la cual deberá incrementarse a una dosis terapéutica inicial de 100 mg dos veces al día después de una semana.



Dependiendo de la respuesta y tolerabilidad, la dosis de mantenimiento se puede aumentar adicionalmente en 50 mg dos veces al día cada semana, hasta un máximo recomendado de dosis de diaria de 400 mg (200 mg dos veces al día).

Inicio del tratamiento con lacosamida con una dosis de carga

El tratamiento con Lacosamida (monoterapia inicial, conversión a la monoterapia y terapia de adición) también se puede iniciar el tratamiento con lacosamida con una única dosis de carga de 200 mg, seguida aproximadamente 12 horas más tarde por un régimen de dosis de mantenimiento de 100 mg dos veces al día (200 mg/día). En los pacientes, se puede iniciar una dosis de carga en situaciones en las que el médico determine que está garantizada la consecución rápida de la concentración plasmática de lacosamida en el estado estacionario y el efecto terapéutico. La dosis de carga debe administrarse bajo supervisión médica teniendo en cuenta el potencial para aumentar la incidencia de reacciones adversas en el Sistema Nervioso Central. La administración de una dosis de carga no ha sido estudiada en condiciones agudas como status epilepticus.

Dependiendo de la respuesta y la tolerabilidad, la dosis de mantenimiento puede posteriormente incrementarse en 50 mg dos veces al día cada semana, hasta una dosis diaria máxima recomendada de 400 mg (200 mg dos veces al día).

Discontinuación

De acuerdo a la práctica clínica actual, en caso de que se deba discontinuar el uso de lacosamida, se recomienda que esto sea hecho gradualmente (por ejemplo, la dosis debe irse disminuyendo en 200 mg/semana).

Método de Administración

VIMPAT® se debe administrar dos veces al día.

El tratamiento con VIMPAT® se puede iniciar ya sea por vía oral o por vía endovenosa.

Vimpat® puede tomarse con o sin alimentos.

Poblaciones Especiales

Uso en pacientes en edad avanzada: No es necesario realizar reducción de las dosis en pacientes de edad avanzada. La experiencia con lacosamida en pacientes de edad avanzada con epilepsia es limitada. La depuración renal disminuida que se asocia a la edad con un aumento en los niveles del ABC debe considerarse en este tipo de pacientes.





Uso en pacientes con insuficiencia renal: En pacientes adultos y pediátricos con insuficiencia renal leve y moderada ($CL_{CR} >30$ ml/ min) no es necesario un ajuste de la dosis. En pacientes pediátricos que pesan 50 Kg o más y en adultos con una insuficiencia renal leve o moderada, se puede considerar una dosis de carga de 200 mg, pero un incremento de la dosis superior a (>200 mg al día) se debe realizar con precaución. En pacientes pediátricos que pesan 50 Kg o más y adultos con insuficiencia renal grave ($CL_{CR} \leq 30$ ml/min) o con enfermedad renal terminal se recomienda una dosis máxima de mantenimiento de 250 mg/día. En estos pacientes, la titulación de la dosis se debe realizar con precaución. Si está indicada una dosis de carga, en la primera semana se debe usar una dosis inicial de 100 mg seguida por un régimen de 50 mg dos veces al día. En pacientes pediátricos que pesan menos de 50 Kg con insuficiencia renal grave ($CL_{CR} \leq 30$ ml/min) y en aquellos con enfermedad terminal se recomienda una reducción del 25% de la dosis máxima.

En todos los pacientes que requieran hemodiálisis se recomienda un suplemento de hasta el 50% de la dosis diaria dividida inmediatamente después de finalizar la hemodiálisis. El tratamiento de los pacientes con enfermedad renal terminal debe hacerse con precaución debido a la escasa experiencia clínica y a la acumulación de un metabolito (sin actividad farmacológica conocida).

3.3.3 Uso en pacientes con insuficiencia hepática: Se recomienda una dosis máxima de 300 mg/día en pacientes pediátricos que pesan 50 Kg o más y adultos con insuficiencia hepática de leve a moderada. El ajuste de la dosis en estos pacientes debe llevarse a cabo con precaución teniendo en cuenta la coexistencia de insuficiencia renal. En adolescentes y adultos que pesan 50 Kg o más, se puede considerar una dosis de carga de 200 mg, pero se debe realizar con precaución un incremento de la dosis superior a (>200 mg diarios). Basándose en los datos obtenidos en adultos, en pacientes pediátricos que pesan menos de 50 Kg con insuficiencia hepática de leve a moderada se debe aplicar una reducción del 25% de la dosis máxima. No se ha evaluado la farmacocinética de lacosamida en pacientes con insuficiencia hepática grave. Lacosamida se debe administrar a pacientes adultos y pediátricos con insuficiencia hepática grave sólo cuando los beneficios terapéuticos compensen los posibles riesgos, la dosificación y administración necesita ser ajustada con cuidado observando los síntomas del paciente.

Pacientes pediátricos:

Monoterapia y Terapia de Adición

La dosis recomendada para pacientes pediátricos de 4 años a menores de 17 años de edad se incluye en la Tabla 1. En pacientes pediátricos de 4 años a menores de 17 años de edad, el régimen posológico recomendado depende del peso corporal y solo





se recomienda ser administrado por vía oral. La dosis debe aumentarse en función de la respuesta clínica y la tolerabilidad, a no más de una vez por semana. Los incrementos de titulación no deben exceder a los mostrados en la Tabla 1.

La dosis en adolescentes o niños de 50 Kg o más es la misma que en adultos (ver arriba).

Tabla 1: Dosis recomendada para Pacientes Pediátricos de 4 años en adelante*

Edad y peso corporal	Dosis Inicial	Régimen de Titulación	Dosis de Mantenimiento
Pacientes pediátricos que pesan 50 Kg o más	50 mg dos veces al día (100 mg por día)	Incrementos de 50 mg dos veces al día (100 mg por día) cada semana	Monoterapia: 150 mg a 200 mg dos veces al día (300 mg a 400 mg por día) Terapia de Adición: 100 mg a 200 mg dos veces al día (200 mg a 400 mg por día)
Pacientes pediátricos que pesan 30 Kg o menos de 50 Kg	1 mg/Kg dos veces al día (2 mg/Kg/día)	Incrementos de 1 mg/Kg dos veces al día (2 mg/Kg/día) cada semana	2 mg/Kg a 4 mg/Kg dos veces al día (4 mg/kg/día a 8 mg/Kg/día)
Pacientes pediátricos que pesan 11 Kg o menos de 30 Kg	1 mg/Kg dos veces al día (2 mg/Kg/día)	Incrementos de 1 mg/Kg dos veces al día (2 mg/Kg/día) cada semana	3 mg/Kg a 6 mg/Kg dos veces al día (6 mg/kg/día a 12 mg/Kg/día)

*cuando no se especifica, la dosificación es la misma para la monoterapia y la terapia de adición.

Dosis de carga

El uso de una dosis de carga en pacientes pediátricos no ha sido estudiado.

Nuevo grupo etario:





Vimpat® está indicado en el tratamiento de las crisis de inicio parcial en pacientes con epilepsia de 4 años de edad y mayores.

Nueva indicación:

Vimpat® está indicado en el tratamiento de las crisis de inicio parcial en pacientes con epilepsia de 4 años de edad y mayores

Nuevas contraindicaciones, precauciones y advertencias:

Contraindicaciones

Reacciones de hipersensibilidad a la lacosamida o a cualquiera de los excipientes.

Pacientes con alteraciones auriculoventriculares (segundo o tercer grado de bloqueo AV).

Embarazo, lactancia, niños menores de 4 años.

Precauciones y advertencias

Mareo: El tratamiento con lacosamida se ha asociado con mareo el cual puede incrementar la ocurrencia de lesiones de tipo accidental o caídas. Por lo tanto, los pacientes deben ser advertidos de realizar actividades físicas con precaución hasta que se hayan familiarizado con los efectos potenciales de este medicamento.

Ritmo y conducción cardiaca

Se ha observado prolongación del intervalo PR en estudios clínicos.

Lacosamida debe utilizarse con cuidado en pacientes con potencial arritmogénico subyacente como es el caso de pacientes con problemas conocidos de conducción cardiaca o enfermedades cardiacas severas (por ejemplo, isquemia / infarto al miocardio, insuficiencia cardiaca, enfermedad cardiaca estructural o enfermedad del sistema de conducción por canales iónicos de sodio) o en pacientes tratados con medicamentos que afectan la conducción cardiaca, incluyendo antiarrítmicos y bloqueadores de canales de sodio.

En los estudios controlados con placebo de lacosamida en pacientes con epilepsia no se reportó fibrilación auricular o flutter; sin embargo, ambas situaciones se han reportado en estudios en epilepsia de etiqueta abierta y en la experiencia postcomercialización.

En la experiencia post-comercialización se ha reportado bloqueo AV (incluyendo bloqueo AV de segundo grado o mayor). En los pacientes con potencial arritmogénico, raramente se ha reportado taquicardia ventricular. En casos raros,





estos eventos han resultado en asistolia, paro cardiaco y muerte en pacientes con potencial arritmogénico subyacente.

Se debe advertir a los pacientes sobre los síntomas de la arritmia cardiaca (por ejemplo, pulso lento, rápido o irregular, palpitaciones, falta de aliento, sensación de desorientación, desmayo). Se debe instruir a los pacientes que acudan con un médico de inmediato en caso de que aparezca alguno de estos síntomas.

En los pacientes en quienes se desarrolle una arritmia cardiaca seria, se debe discontinuar la lacosamida y se deberá realizar una evaluación clínica completa del riesgo / beneficio antes de considerar la posibilidad de reiniciar la terapia.

Ideas suicida y trastornos del comportamiento: Se han reportado ideas suicidas y trastornos del comportamiento en pacientes tratados con medicamentos antiepilépticos en diversas indicaciones. Un meta-análisis de estudios clínicos aleatorizados controlados con placebo de medicamentos antiepilépticos demostró un pequeño incremento en el riesgo de ideación suicida y trastornos del comportamiento. 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 lacosamida. Por lo tanto, estos pacientes deben ser monitoreados para la detección de signos de ideación suicida y trastornos del comportamiento y se debe considerar un tratamiento apropiado. Los pacientes (y sus cuidadores) deberán ser advertidos de buscar ayuda médica en caso de que se presenten signos de ideación suicida o trastornos en el comportamiento.

Nuevas reacciones adversas:

Estudios Clínicos

- Panorama General

Con base en el análisis del conjunto de datos de los estudios clínicos controlados en la terapia de adición con placebo en 1,308 pacientes con crisis parciales, un total de 61.9% de los pacientes aleatorizados a lacosamida y un 35.2% de los pacientes aleatorizados a placebo reportaron por lo menos 1 reacción adversa.

Las reacciones adversas más frecuentemente reportadas en los pacientes tratados con lacosamida fueron mareo, cefalea, náusea y diplopía. Estas por lo general se presentaron con una intensidad de leve a moderada. Algunas de ellas estaban relacionadas con la dosis administrada y mejoraron al reducir la dosis. La incidencia y severidad de las reacciones adversas relacionadas al SNC y al tracto gastrointestinal generalmente disminuyeron con el tiempo.





En todos estos estudios controlados, la tasa de discontinuación debido a reacciones adversas fue del 12.2% para los pacientes aleatorizados a lacosamida y del 1.6% para los pacientes aleatorizados a placebo. La reacción adversa más común que resultó en discontinuación del tratamiento con lacosamida fue el mareo.

El perfil de seguridad de la lacosamida reportado en el estudio clínico de la conversión a la monoterapia fue similar al perfil de seguridad reportado de los estudios clínicos combinados controlados con placebo en la terapia de adición. La tasa de discontinuación debido a reacciones adversas fue del 16.2% para los pacientes asignados aleatoriamente a la lacosamida a las dosis recomendadas de 300 y 400 mg/día. La reacción adversa más común que dio lugar a la suspensión de la terapia con lacosamida fue el mareo. El mareo, dolor de cabeza, náusea, somnolencia y fatiga fueron todos reportados con incidencias menores durante la fase de retiro del medicamento antiepiléptico y la fase de monoterapia en comparación con la fase de titulación.

Con base en el análisis de los datos de un estudio clínico de no-inferioridad de la monoterapia, el cual compara la lacosamida con carbamazepina de liberación controlada (LC), las reacciones adversas más comunes para la lacosamida fueron dolor de cabeza, mareo. La tasa de discontinuación debida a las reacciones adversas fue del 10.8% para los pacientes aleatorizados a lacosamida, y del 15.6% para los pacientes aleatorizados a carbamazepina LC.

- Listado de Reacciones Adversas

La lista que se muestra a continuación muestra las frecuencias de reacciones adversas clasificadas por órganos y sistemas, las cuales han sido reportadas en los estudios clínicos. Las frecuencias se definen de la siguiente manera: muy común ($\geq 1/10$), común ($\geq 1/100$ a $<1/10$), poco común ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$). Dentro de cada uno de los grupos de frecuencia, los efectos no deseables se presentan en orden decreciente de seriedad.

- Trastornos psiquiátricos.

Común: depresión, estado de confusión, insomnio.

- Trastornos del sistema nervioso.

Muy común: mareo, cefalea.

Común: trastornos cognitivos, nistagmo, trastornos del balance, coordinación anormal, trastornos de la memoria, temblor, somnolencia, disartria, trastornos de la atención, hipoestesia, paraestesia.

No común: síncope.

- Trastornos oftalmológicos

Muy común: diplopía.





Común: visión borrosa.

- Trastornos del Oído y el laberinto

Común: vértigo, tinnitus.

- Trastornos del Tracto Gastrointestinal

Muy Común: náusea.

Común: vómito, constipación, flatulencia, dispepsia, boca seca, diarrea.

- Trastornos de la Piel y el Tejido Subcutáneo

Común: prurito.

- Trastornos de los tejidos músculo esquelético y conectivo

Común: espasmos musculares.

- Trastornos Generales y condiciones del sitio de administración

Común: alteraciones de la marcha, astenia, fatiga, irritabilidad, sensación de embriaguez.

- Lesiones, envenenamiento y complicaciones de los procedimientos

Común: caídas, laceraciones en la piel, contusión.

- Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

El uso de lacosamida está asociado con incrementos en el intervalo PR relacionados con las dosis. Pueden presentarse reacciones adversas asociadas a la prolongación del intervalo PR (por ejemplo, bloqueo aurículo ventricular, síncope, bradicardia). En los pacientes con epilepsia la incidencia de la tasa de bloqueo AV de primer grado es poco común, 0.7%, 0%, 0.5% y 0% para VIMPAT® 200 mg, 400 mg, 600 mg o placebo respectivamente. No se observó bloqueo AV de segundo grado o mayor en pacientes con epilepsia tratados con lacosamida.

La tasa de incidencia de síncope en un conjunto de estudios clínicos combinados de terapia de adición es poco común y no difiere entre pacientes (n = 944) con epilepsia tratados con lacosamida (0.1%) y pacientes con epilepsia (n = 364) tratados con placebo (0.3%). En el estudio clínico de monoterapia que compara lacosamida con la carbamazepina LC, el síncope se reportó en 7/444 (1.6%) de los pacientes con lacosamida y en 1/442 (0.2%) de los pacientes con carbamazepina LC.

En los estudios clínicos a corto plazo de lacosamida en pacientes con epilepsia, no se presentaron casos de fibrilación arterial o flutter; sin embargo, ambos han sido reportados en los ensayos de epilepsia de etiqueta abierta.

En ensayos controlados con lacosamida en pacientes adultos con crisis convulsivas de inicio parcial que estaban tomando de 1 a 3 medicamentos antiepilépticos concomitantes se han observado anomalías en las pruebas de función hepática.

En el 0.7% (7/935) de los pacientes tratados con lacosamida y en el 0% (0/356) de los pacientes tratados con placebo se observaron elevaciones de ALT a $\geq 3x$ ULN.

Administración de la dosis de carga

La incidencia de reacciones adversas en el SNC, tales como mareo, puede ser mayor después de una dosis de carga.



9.2 Experiencia post-comercialización

Además de las reacciones adversas reportadas durante los estudios clínicos y mencionadas anteriormente, las siguientes reacciones adversas han sido reportadas en la experiencia post-comercialización. Los datos son insuficientes para respaldar un estimado de su incidencia en la población que va a ser tratada.

- Trastornos del sistema linfático y circulatorio
Agranulocitosis.

- Trastornos del sistema inmune
Reacciones de hipersensibilidad al medicamento.

En pacientes tratados con algunos agentes antiepilépticos se han reportado reacciones de hipersensibilidad en múltiples órganos (también conocidas como reacción al medicamento con Eosinofilia y Síntomas Sistémicos, DRESS, por sus siglas en inglés). Estas reacciones son de expresión variable pero normalmente se presentan con fiebre y rash y se pueden asociar con el compromiso de diferentes órganos y sistemas. Raramente se han reportado casos potenciales con lacosamida y si se sospecha de hipersensibilidad multiorgánica, debe discontinuarse el uso de lacosamida.

- Trastornos psiquiátricos
Intentos de suicidio, pensamientos suicidas, trastornos psicóticos, alucinación, agresión, agitación, estado eufórico.

- Trastornos del sistema nervioso

Crisis: Se han informado muy pocos casos de empeoramiento de las crisis (incluida la aparición del estado epiléptico).

- Trastornos cardíacos

Taquicardia ventricular, bloqueo auriculoventricular, flutter auricular, fibrilación auricular, bradicardia.

- Trastornos hepato biliares

Pruebas de función hepática anormales, incremento en las enzimas hepáticas (> 2x LSN).

- Trastornos de piel y tejido subcutáneo.

Necrólisis epidérmica tóxica, síndrome de Stevens-Johnson, angioedema, urticaria, rash.

Pacientes pediátricos (de 4 años a menores de 17 años de edad)

La seguridad de Vimpat® se evaluó en estudios clínicos de pacientes pediátricos de 4 años a menores de 17 años de edad para el tratamiento de las crisis de inicio parcial. En todos los estudios realizados en pacientes pediátricos con crisis de inicio parcial, 328 pacientes de 4 años a menores de 17 años recibieron Vimpat® solución oral o tableta, de los cuales 148 recibieron Vimpat® durante al menos 1 año. Las reacciones adversas reportadas en estudios clínicos de pacientes pediátricos de 4 años a





menores de 17 años de edad fueron similares a las observadas en pacientes adultos. Otras reacciones adversas notificadas en niños fueron disminución del apetito (6,6 %), letargo (4,3 %), conducta anormal (1,9 %), nasofaringitis (9.9%), pirexia (8.2%) y faringitis (4.7%).

Nuevas interacciones:

Interacción Con Otros Medicamentos

Lacosamida debe emplearse con precaución en pacientes que están recibiendo tratamiento con otros medicamentos que se saben están asociados con prolongación del PR (incluyendo medicamentos antiepilépticos bloqueadores de canales de sodio) y en pacientes tratados con medicamentos antiarrítmicos. Sin embargo, un análisis de subgrupo en estudios clínicos no identificó un incremento en la magnitud de la prolongación de PR en pacientes con administración concomitante de carbamazepina o lamotrigina.

Datos in vitro: En general los datos sugieren que lacosamida tiene un bajo potencial de interacción. Los estudios de metabolismo in vitro indican que lacosamida no induce la actividad enzimática de medicamentos que son metabolizados por el citocromo P450 y las isoformas CYP1A2, 2B6, 2C9, 2C19 y 3A4. Lacosamida no inhibió al CYP 1A1, 1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2D6, 2E1, 3A4/5 a las concentraciones plasmáticas observadas en los estudios clínicos.

Los datos in vitro sugieren que lacosamida tiene potencial de inhibir al CYP2C19 a concentraciones terapéuticas. Lacosamida no fue un sustrato o un inhibidor para la glicoproteína P.

Datos in vivo

Los datos clínicos indican que la lacosamida no inhibe ni induce el CYP2C19 y 3A4. Además, un estudio de interacción con omeprazol (inhibidor CYP2C19) no mostró ningún cambio clínicamente relevante en las concentraciones de lacosamida en plasma ni un efecto inhibitorio en la farmacocinética del omeprazol.

Medicamentos antiepilépticos: En los estudios clínicos de interacción, lacosamida (400 mg/día) no afectó en forma significativa las concentraciones plasmáticas de carbamazepina (400 mg/día) ni de ácido valproico (600 mg/día). Las concentraciones plasmáticas de lacosamida tampoco se vieron afectadas por carbamazepina ni por ácido valproico.

En los estudios clínicos controlados con placebo, en pacientes con crisis parciales mostraron que las concentraciones plasmáticas en estado estable de levetiracetam,





carbamazepina, epóxido de carbamazepina, lamotrigina, topiramato, derivado monohidroxi (MHD) de oxcarbazepina, fenitoína, ácido valproico, fenobarbital, gabapentina, clonazepam y zonisamida no se vieron afectadas por la ingesta concomitante de lacosamida a ninguna dosis.

Un análisis de farmacocinética de la población en diferentes grupos de edad estimó que el tratamiento concomitante con otros fármacos antiepilépticos conocidos como inductores de enzimas (carbamazepina, fenitoína, fenobarbital, a diferentes dosis) disminuyó en general la exposición sistémica de lacosamida en cerca del 25%.

Anticonceptivos orales: En un estudio clínico de interacción no hubo una interacción clínicamente significativa entre lacosamida (400 mg/día) y los anticonceptivos orales con etinilestradiol (0.03 mg) y levonorgestrel (0.15 mg). Las concentraciones de progesterona no se vieron afectadas cuando se coadministró este medicamento.

Otros: Los estudios clínicos de interacción mostraron que lacosamida (400 mg/día) no tuvo efecto sobre la farmacocinética de digoxina (0.5 mg una vez al día). No existe interacción clínicamente relevante entre lacosamida (400 mg/día) y metformina (500 mg tres veces al día).

Omeprazol (40 mg una vez al día) incrementó el ABC de lacosamida en un 19% (300 mg, una sola dosis) y dentro del intervalo de bioequivalencia aceptado. Por lo tanto, este efecto no se considera clínicamente significativo. Lacosamida (600 mg/día) no afectó la farmacocinética de una dosis única de omeprazol (40 mg).

La co-administración de warfarina con lacosamida no provoca un cambio clínicamente relevante en los efectos farmacocinéticos y farmacodinámicos de la warfarina.

Unión a proteínas

Lacosamida tiene una baja unión a proteínas de menos del 15%. Por lo tanto, las interacciones clínicamente relevantes con otros medicamentos a través de la competencia por sitios de unión a proteínas se consideran poco probables.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe justificar cómo a partir de estudios farmacocinéticos se permite realizar la extrapolación a una indicación terapéutica a un grupo etario diferente.





Los únicos datos de eficacia allegados del estudio SP847 no permiten establecer el beneficio para la indicación solicitada, ya que el porcentaje de participantes que tuvieron un incremento en la frecuencia de las crisis convulsivas fue mayor que el porcentaje de participantes en los que se presentó una reducción. Adicionalmente, para el desenlace “Reporte de mejoría de su estado posterior al tratamiento con LCM” no se encontraron las variables de las escalas que fueron utilizadas tanto por los clínicos como por los cuidadores, ni el peso relativo que aportó cada una de estas evaluaciones al total del resultado de éste desenlace. Por tanto, la Sala considera que el interesado debe allegar datos adicionales que permitan establecer el balance riesgo beneficio en la indicación en el grupo etario propuesto.

Así mismo, la Sala considera que el interesado debe aclarar el esquema posológico propuesto en relación a las dosis administradas por peso.

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

3.1.2.6. TAFINLAR® 50 MG CÁPSULAS DURAS TAFINLAR® 75 MG CÁPSULAS DURAS

Expediente : 20102389 / 20066919

Radicado : 20181024351 / 20181160779 / 20181024356 / 20181160764

Fecha : 10/08/218

Interesado : Novartis de Colombia S.A.

Composición:

Cada cápsula dura contiene 50mg de Mesilato de dabrafenib micronizado equivalente a dabrafenib base libre

Cada cápsula dura contiene 75mg de Mesilato de dabrafenib micronizado equivalente a dabrafenib base libre

Forma farmacéutica: Cápsulas duras

Indicaciones:

Tafinlar en combinación con trametinib está indicado para el tratamiento de pacientes con melanoma irreseccable o metastásico con mutación BRAF V600.



Tafinlar en monoterapia está indicado para el tratamiento de pacientes con melanoma irresecable o metastásico con mutación BRAF V600E.

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

Precauciones y advertencias:

Fiebre:

En ensayos clínicos se han notificado casos de fiebre con tafinlar, tanto en monoterapia como en combinación con trametinib. En un ensayo clínico de fase iii en pacientes con melanoma, la incidencia y severidad de la fiebre fue mayor cuando tafinlar se utilizó en combinación con trametinib (57% [119/209], 7% de grado 3) que cuando se utilizó en monoterapia (33% [69/211], 2% de grado 3). En pacientes con melanoma que recibieron tratamiento combinado con una dosis de 150 mg de dabrafenib ("tafinlar 150 mg") dos veces al día y una dosis de 2 mg de trametinib una vez al día y presentaron fiebre, aproximadamente la mitad de los primeros episodios de fiebre se produjeron en el primer mes de tratamiento. Alrededor de una tercera parte de los pacientes que recibieron el tratamiento combinado y tuvieron fiebre presentaron 3 o más episodios. La fiebre puede cursar con escalofríos severos, deshidratación e hipotensión, que en algunos casos puede provocar insuficiencia renal aguda. Se deben vigilar los niveles de creatinina sérica y otros indicadores de la función renal durante los episodios severos de fiebre y tras ellos.

Se han observado eventos febriles graves de origen no infeccioso. En los ensayos clínicos, estos eventos respondieron bien a la interrupción del tratamiento, a la reducción de la dosis o a ambos, así como al tratamiento sintomático.

En relación con el tratamiento de la fiebre, consúltese toda la información relativa a la prescripción de trametinib

Carcinoma de células escamosas (CCE) cutáneo:

Se han descrito casos de CCE cutáneo (que incluyen los clasificados como queratoacantoma o subtipo mixto de queratoacantoma) en pacientes tratados con tafinlar en monoterapia o en combinación con trametinib. En un estudio de fase iii en pacientes con melanoma, el 10% (22/211) de los pacientes que recibieron tafinlar en monoterapia presentó CCE cutáneo, con una mediana de unas 8 semanas hasta su primera aparición. En los pacientes que recibieron tafinlar en combinación con trametinib, el 3% (6/209) presentó CCE cutáneo, y los eventos se produjeron más tarde, con una mediana de 20 a 32 semanas hasta su primera aparición. Más del 90%





de los pacientes que recibían tafinlar y presentaron CCE cutáneo continuó con el tratamiento sin modificación de la dosis.

Se debe realizar una exploración dermatológica antes de iniciar el tratamiento con tafinlar y cada 2 meses mientras continúe su administración. La vigilancia debe continuar cada 2 o 3 meses durante 6 meses tras la interrupción definitiva del tratamiento con tafinlar o hasta el inicio de otro tratamiento antineoplásico.

Los casos de CCE cutáneo se deben tratar mediante escisión dermatológica y el tratamiento con tafinlar se debe continuar sin ningún ajuste de la dosis. Se debe indicar a los pacientes que informen inmediatamente al médico si aparecen nuevas lesiones.

Nuevo melanoma primario:

Se han registrado nuevos melanomas primarios en pacientes tratados con tafinlar. En ensayos clínicos en pacientes con melanoma, dichos casos se identificaron en los 5 primeros meses de tratamiento y se trataron mediante escisión, sin necesidad de realizar modificaciones en el tratamiento. Se debe vigilar a los pacientes para detectar posibles lesiones cutáneas según lo descrito anteriormente para el cce cutáneo.

Neoplasia maligna no cutánea secundaria/recurrente:

En experimentos in vitro se ha demostrado la activación paradójica de la señalización mediada por map-cinasas en células con braf normal y mutaciones de ras cuando fueron expuestas a inhibidores de braf, lo que puede aumentar el riesgo de aparición de neoplasias malignas no cutáneas en los pacientes tratados con tafinlar. Se han observado casos de neoplasias malignas activadas por ras en pacientes tratados con inhibidores de braf. Se debe vigilar a los pacientes según proceda clínicamente. Antes de continuar el tratamiento con tafinlar en pacientes con una neoplasia maligna no cutánea que presente una mutación de ras se deben considerar los beneficios y los riesgos. No es necesario modificar la dosis de trametinib cuando este medicamento se administra en combinación con tafinlar.

Tras la suspensión definitiva del tratamiento con tafinlar, se debe continuar la vigilancia para detectar la aparición de neoplasias malignas no cutáneas secundarias/recurrentes durante un periodo de hasta 6 meses o hasta el inicio de otro tratamiento antineoplásico.

Pancreatitis:

En los ensayos clínicos en pacientes con melanoma se ha notificado pancreatitis en menos del 1% de los pacientes tratados con tafinlar. Uno de los episodios ocurrió el





primer día de la administración del medicamento a un paciente con melanoma, y volvió a aparecer tras administrar una dosis reducida. El dolor abdominal idiopático se debe investigar de inmediato e incluir la determinación de la amilasa y la lipasa séricas. Se debe vigilar estrechamente a los pacientes cuando se reinicie la administración de tafinlar tras un episodio de pancreatitis.

Uveítis:

El tratamiento con tafinlar se ha asociado a la aparición de uveítis (incluida la iritis). Se debe vigilar a los pacientes para detectar signos y síntomas oculares (como cambios en la visión, fotofobia y dolor ocular) durante el tratamiento

Hemorragia

En pacientes tratados con tafinlar en combinación con trametinib se han producido complicaciones hemorrágicas, algunas de ellas graves. Entre los 559 pacientes tratados con tafinlar en combinación con trametinib, hubo 6 casos mortales de hemorragia intracraneal (1%). En el estudio mek115306 (combi-d) hubo 3 casos y en el mek116513 (combi-v) hubo otros 3. Si aparecen síntomas de hemorragia en los pacientes es necesario que reciban asistencia médica inmediatamente.

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta a los Autos No. 2018007590 y 2018007591 emitidos mediante Acta No. 04 numeral 3.1.2.3, con el fin de continuar con el proceso de aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- Modificación de indicaciones.
- Modificación de precauciones y advertencias
- Modificación de reacciones adversas
- Inserto (NPI) Ref. No. N/A de fecha de distribución 10 de Noviembre de 2017
- Declaración sucinta (NSS) Ref. No. N/A de fecha de distribución 10 de noviembre de 2017

Nuevas indicaciones:

Melanoma irresecable o metastásico

Tafinlar en combinación con trametinib está indicado para el tratamiento de pacientes con melanoma irresecable o metastásico con mutación BRAF V600.

Tafinlar en monoterapia está indicado para el tratamiento de pacientes con melanoma irresecable o metastásico con mutación BRAF V600E.

Tratamiento adyuvante del melanoma



Tafinlar en combinación con Mekinist está indicado para el tratamiento adyuvante de pacientes con melanoma en estadio III con mutación BRAF V600, tras la resección completa.”

Nuevas precauciones y advertencias:

Cuando Tafinlar se utilice en combinación con Mekinist es necesario consultar toda la información relativa a la prescripción de Mekinist.

Fiebre:

En ensayos clínicos se han notificado casos de fiebre con Tafinlar, tanto en monoterapia como en combinación con trametinib. En un ensayo clínico de fase III en pacientes con melanoma irresecable o metastásico, la incidencia y severidad de la fiebre fue mayor cuando Tafinlar se utilizó en combinación con Mekinist (57% [119/209]; 7% de grado 3) que cuando se utilizó en monoterapia (33% [69/211]; 2% de grado 3). En un ensayo de fase III en pacientes con tratamiento adyuvante del melanoma, la incidencia y severidad de la fiebre fue mayor en el grupo de Tafinlar en combinación con Mekinist (67% [292/435]; 6% de grado 3 o 4) que en el del placebo (15% [66/432]; <1% de grado 3). En pacientes con melanoma irresecable o metastásico que recibieron tratamiento combinado con 150 mg de Tafinlar dos veces al día y una dosis de 2 mg de trametinib una vez al día y presentaron fiebre, aproximadamente la mitad de los primeros episodios de fiebre se produjeron en el primer mes de tratamiento. Alrededor de una tercera parte de los pacientes que recibieron el tratamiento combinado y tuvieron fiebre presentaron 3 o más episodios. La fiebre puede cursar con escalofríos severos, deshidratación e hipotensión arterial, que en algunos casos puede provocar insuficiencia renal aguda. Se deben vigilar los niveles de creatinina sérica y otros indicadores de la función renal durante los episodios severos de fiebre y tras ellos. Se han observado episodios febriles graves de origen no infeccioso. En los ensayos clínicos, estos episodios respondieron bien a la interrupción del tratamiento, a la reducción de la dosis o a ambos, así como al tratamiento sintomático.

En relación con el tratamiento de la fiebre, consúltese toda la información relativa a la prescripción de trametinib.

Carcinoma de células escamosas (CCE) cutáneo:

Se han descrito casos de CCE cutáneo (que incluyen los clasificados dentro del subtipo queratoacantoma o queratoacantoma mixto) en pacientes tratados con Tafinlar en monoterapia o en combinación con trametinib. En un estudio de fase III en pacientes con melanoma irresecable o metastásico, el 10% (22/211) de los pacientes





que recibieron Tafinlar en monoterapia presentó CCE cutáneo, con una mediana de unas 8 semanas hasta su primera aparición. En los pacientes que recibieron Tafinlar en combinación con trametinib, el 3% (6/209) presentó CCE cutáneo, y los eventos se produjeron más tarde, con una mediana de 20 a 32 semanas hasta su primera aparición. Más del 90% de los pacientes que recibían Tafinlar y presentaron CCE cutáneo continuó con el tratamiento sin modificación de la dosis. En un ensayo de fase III sobre el tratamiento adyuvante del melanoma, el 1% (6/435) de los pacientes que recibieron Tafinlar en combinación con Mekinist presentó CCE cutáneo, en comparación con el 1% (5/432) de pacientes que recibieron placebo. La mediana del tiempo transcurrido hasta la primera aparición de CCE cutáneo en el grupo del tratamiento combinado fue de aproximadamente 18 semanas.

Se debe realizar una exploración dermatológica antes de iniciar el tratamiento con Tafinlar y cada 2 meses mientras continúe su administración. La vigilancia debe continuar cada 2 o 3 meses hasta 6 meses después de haber retirado el tratamiento con Tafinlar o hasta el inicio de otro tratamiento antineoplásico.

Los casos de CCE cutáneo se deben tratar mediante resección dermatológica y el tratamiento con Tafinlar se debe continuar sin ningún ajuste de la dosis. Se debe indicar a los pacientes que informen inmediatamente al médico si aparecen nuevas lesiones.

Nuevo melanoma primario:

Se han registrado nuevos melanomas primarios en pacientes tratados con Tafinlar. En ensayos clínicos en pacientes con melanoma irresecable o metastásico, dichos casos se identificaron en los 5 primeros meses de tratamiento y se trataron mediante resección, sin necesidad de realizar modificaciones en el tratamiento. En un ensayo clínico de fase III sobre el tratamiento adyuvante del melanoma, <1% (1/435) de los pacientes que recibieron Tafinlar en combinación con Mekinist presentaron nuevos melanomas primarios, en comparación con el 1% (6/432) de los pacientes que recibieron placebo. Se debe vigilar a los pacientes para detectar posibles lesiones cutáneas según lo descrito anteriormente para el CCE cutáneo.

Neoplasia maligna no cutánea secundaria o recurrente:

En experimentos in vitro se ha demostrado la activación paradójica de la señalización mediada por MAP-quinasas en células con BRAF normal y mutaciones de RAS cuando fueron expuestas a inhibidores de BRAF, lo que puede aumentar el riesgo de aparición de neoplasias malignas no cutáneas en los pacientes tratados con Tafinlar. Se han observado casos de neoplasias malignas activadas por RAS en pacientes tratados con inhibidores de BRAF. En el ensayo de fase III en el tratamiento





adyuvante del melanoma que comparó la combinación de Tafinlar y Mekinist con el placebo, se observaron neoplasias malignas no cutáneas secundarias o recurrentes en el 1% (5/435) de los pacientes que recibieron tratamiento activo en comparación con el 1% (3/432) de los que recibieron placebo. Se debe vigilar a los pacientes según proceda clínicamente. Antes de continuar el tratamiento con Tafinlar en pacientes con una neoplasia maligna no cutánea que presente una mutación de RAS se deben considerar los beneficios y los riesgos. No es necesario modificar la dosis de trametinib cuando este medicamento se administra en combinación con Tafinlar.

Tras la suspensión definitiva del tratamiento con Tafinlar, se debe continuar la vigilancia para detectar la aparición de neoplasias malignas no cutáneas secundarias/recurrentes durante un período de hasta 6 meses o hasta el inicio de otro tratamiento antineoplásico.

Pancreatitis:

En los ensayos clínicos en pacientes con melanoma irreseccable o metastásico se ha notificado pancreatitis en menos del 1 % de los pacientes tratados con Tafinlar. Uno de los episodios ocurrió el primer día de la administración del medicamento a un paciente con melanoma metastásico, y volvió a aparecer tras reinstaurar el tratamiento en dosis reducida. En el ensayo sobre el tratamiento adyuvante del melanoma, se notificó pancreatitis en el 1% de los pacientes que recibieron Tafinlar en combinación con Mekinist y en <1% de los pacientes que recibieron placebo.

El dolor abdominal sin causa aparente debe investigarse de inmediato e incluir la determinación de la amilasa y la lipasa séricas. Se debe vigilar estrechamente a los pacientes cuando se reinicie la administración de Tafinlar tras un episodio de pancreatitis.

Uveítis:

El tratamiento con Tafinlar se ha asociado a la aparición de uveítis (incluida la iritis). Durante el tratamiento, se debe vigilar a los pacientes para detectar signos y síntomas oculares (como cambios en la visión, fotofobia y dolor ocular).

Hemorragia

En pacientes tratados con Tafinlar en combinación con trametinib se han producido complicaciones hemorrágicas, algunas de ellas graves (véase el apartado REACCIONES ADVERSAS). Entre los 559 pacientes con melanoma irreseccable o metastásico tratados con Tafinlar en combinación con trametinib hubo 6 casos mortales de hemorragia intracraneal (1%). En el estudio MEK115306 (COMBI-d) hubo 3 casos y en el MEK116513 (COMBI-v) hubo otros 3. No se produjeron eventos hemorrágicos con desenlace mortal en el estudio de fase III en el tratamiento





adyuvante del melanoma. Si aparecen síntomas de hemorragia en los pacientes, es necesario que reciban asistencia médica inmediatamente.

Nuevas reacciones adversas:

Resumen del perfil toxicológico

Melanoma irresecable o metastásico

Tafinlar en monoterapia:

El perfil toxicológico de Tafinlar en monoterapia se basa en datos de cinco estudios clínicos en monoterapia que incluyeron 578 pacientes afectados por melanoma irresecable o metastásico con mutación BRAF V600. Aproximadamente el 30% de los pacientes recibió tratamiento con Tafinlar durante más de 6 meses. En la población conjunta para el análisis de la seguridad de Tafinlar, los eventos adversos más frecuentes (frecuencia ≥15%) fueron hiperqueratosis, cefalea, fiebre, artralgia, fatiga, náuseas, papiloma cutáneo, alopecia, erupción y vómitos.

Tratamiento combinado con Tafinlar y Mekinist:

La seguridad del tratamiento con Tafinlar en combinación con trametinib se evaluó en dos estudios aleatorizados de fase III en pacientes con melanoma irresecable o metastásico con mutación BRAF V600, tratados con 150 mg de Tafinlar administrado por vía oral dos veces al día y 2 mg de trametinib administrado por vía oral una vez al día (véase el apartado ESTUDIOS CLÍNICOS). Las reacciones adversas más frecuentes (≥ 20%) observadas durante el tratamiento combinado con Tafinlar y trametinib fueron fiebre, fatiga, náuseas, cefalea, escalofríos, diarrea, erupción, artralgia, hipertensión arterial, vómitos, edema periférico y tos.

Resumen tabulado de las reacciones adversas observadas en los estudios clínicos en pacientes con melanoma irresecable o metastásico:

Los eventos adversos registrados en los estudios clínicos en pacientes con melanoma irresecable o metastásico se enumeran con arreglo a las clases principales de órganos, aparatos o sistemas del MedDRA, en la Tabla 3 para Tafinlar en monoterapia y en la Tabla 4 para Tafinlar en combinación con trametinib. En cada clase, los eventos adversos se enumeran por orden decreciente de frecuencia. Las categorías de frecuencias de los distintos efectos adversos se ajustan a la convención siguiente (CIOMS III): muy frecuentes (≥1/10); frecuentes (≥1/100, <1/10); infrecuentes (≥1/1000, < 1/100); raras (≥1/10 000, <1/1000); muy raras (<1/10 000).



Tabla 3 Melanoma irreseccable o metastásico: eventos adversos asociados a Tafinlar en monoterapia

<u>Eventos adversos</u>	<u>Categoría de frecuencia</u>
<u>Infecciones e infestaciones</u>	
<u>Nasofaringitis</u>	<u>Frecuente</u>
<u>Neoplasias benignas y malignas (incl. quistes y pólipos)</u>	
<u>Papiloma</u>	<u>Muy frecuente</u>
<u>Acrocordón (papiloma cutáneo), carcinoma de células escamosas (CCE) cutáneo incluido el CCE de la piel, el CCE <i>in situ</i> (enfermedad de Bowen) y el queratoacantoma, queratosis seborreica</u>	<u>Frecuente</u>
<u>Nuevo melanoma primario</u>	<u>Infrecuente</u>
<u>Trastornos del sistema inmunitario</u>	
<u>Hipersensibilidad</u>	<u>Infrecuente</u>
<u>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</u>	
<u>Apetito disminuido</u>	<u>Muy frecuente</u>
<u>Hipofosfatemia</u> <u>Hiper glucemia</u>	<u>Frecuente</u>
<u>Trastornos del sistema nervioso</u>	
<u>Cefalea</u>	<u>Muy frecuente</u>
<u>Trastornos oculares</u>	
<u>Uveítis</u>	<u>Infrecuente</u>
<u>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</u>	
<u>Tos</u>	<u>Muy frecuente</u>



<u>Eventos adversos</u>	<u>Categoría de frecuencia</u>
<u>Trastornos gastrointestinales</u>	
<u>Náuseas, vómitos, diarrea</u>	<u>Muy frecuente</u>
<u>Estreñimiento</u>	<u>Frecuente</u>
<u>Pancreatitis</u>	<u>Infrecuente</u>
<u>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</u>	
<u>Efectos cutáneos (erupción, hiperqueratosis), alopecia, síndrome de eritrodisestesia palmoplantar</u>	<u>Muy frecuente</u>
<u>Efectos cutáneos (queratosis actínica, lesión cutánea, piel seca, eritema, prurito)</u>	<u>Frecuente</u>
<u>Paniculitis</u>	<u>Infrecuente</u>
<u>Reacción de fotosensibilidad¹⁾</u>	<u>Frecuente</u>
<u>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</u>	
<u>Artralgia, mialgia, dolor en una extremidad</u>	<u>Muy frecuente</u>
<u>Trastornos renales</u>	
<u>Insuficiencia renal, insuficiencia renal aguda</u>	<u>Infrecuente</u>
<u>Nefritis tubulointersticial</u>	<u>Rara</u>
<u>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</u>	
<u>Astenia, escalofríos, fatiga (cansancio), fiebre (pirexia)</u>	<u>Muy frecuente</u>





<u>Eventos adversos</u>	<u>Categoría de frecuencia</u>
<u>Enfermedad de tipo gripal</u>	<u>Frecuente</u>
<p><u>1) Los casos de fotosensibilidad también se observaron tras la comercialización. Todos los casos notificados en los ensayos clínicos fueron de grado 1 y no se precisó una modificación de la dosis.</u></p>	

La Tabla 4 muestra los eventos adversos observados durante el uso de Tafinlar en combinación con trametinib; se indican los datos correspondientes al estudio aleatorizado de fase III con doble enmascaramiento MEK115306 (N=209) y los datos de seguridad combinados correspondientes al estudio MEK115306 (N=209) y al estudio aleatorizado de fase III sin enmascaramiento MEK116513 (N=350).

Tabla 4 Melanoma irresecable o metastásico: eventos adversos asociados al uso combinado de Tafinlar y Mekinist

<u>Eventos adversos</u>	<u>Categoría de frecuencia</u>	
	<u>MEK115306 (COMBI-d) n = 209</u>	<u>MEK115306 (COMBI-d) más MEK116513 (COMBI-v) Datos de seguridad combinados n = 559</u>
<u>Infecciones e infestaciones</u>		
<u>Infección del tracto urinario</u>	<u>Muy frecuente</u>	<u>Frecuente</u>
<u>Nasofaringitis</u>	<u>Muy frecuente</u>	<u>Muy frecuente</u>
<u>Celulitis</u>	<u>Frecuente</u>	<u>Frecuente</u>
<u>Foliculitis</u>	<u>Frecuente</u>	<u>Frecuente</u>
<u>Paroniquia</u>	<u>Frecuente</u>	<u>Frecuente</u>
<u>Erupción pustulosa</u>	<u>Frecuente</u>	<u>Frecuente</u>
<u>Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incl. quistes y pólipos)</u>		
<u>Carcinoma de células escamosas (CCE) cutáneo, que abarca: CCE de la piel, CCE in situ (enfermedad de Bowen) y</u>	<u>Frecuente</u>	<u>Frecuente</u>



Eventos adversos	Categoría de frecuencia	
	<u>MEK115306</u> <u>(COMBI-d)</u> <u>n = 209</u>	<u>MEK115306</u> <u>(COMBI-d)</u> <u>más</u> <u>MEK116513</u> <u>(COMBI-v)</u> <u>Datos de seguridad</u> <u>combinados</u> <u>n = 559</u>
<u>queratoacantoma</u>		
<u>Papiloma, incluido el papiloma de piel</u>	<u>Frecuente</u>	<u>Frecuente</u>
<u>Queratosis seborreica</u>	<u>Frecuente</u>	<u>Frecuente</u>
<u>Acrocordón (papiloma cutáneo)</u>	<u>Frecuente</u>	<u>Infrecuente</u>
<u>Nuevo melanoma primario</u>	<u>Infrecuente</u>	<u>Infrecuente</u>
<u>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</u>		
<u>Neutropenia</u>	<u>Muy frecuente</u>	<u>Frecuente</u>
<u>Anemia</u>	<u>Frecuente</u>	<u>Frecuente</u>
<u>Trombocitopenia</u>	<u>Frecuente</u>	<u>Frecuente</u>
<u>Leucopenia</u>	<u>Frecuente</u>	<u>Frecuente</u>
<u>Trastornos del sistema inmunitario</u>		
<u>Hipersensibilidad</u>	<u>Infrecuente</u>	<u>Infrecuente</u>
<u>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</u>		
<u>Apetito disminuido</u>	<u>Muy frecuente</u>	<u>Muy frecuente</u>
<u>Deshidratación</u>	<u>Frecuente</u>	<u>Frecuente</u>
<u>Hiper glucemia</u>	<u>Frecuente</u>	<u>Frecuente</u>
<u>Hiponatremia</u>	<u>Frecuente</u>	<u>Frecuente</u>
<u>Hipofosfatemia</u>	<u>Frecuente</u>	<u>Frecuente</u>
<u>Trastornos del sistema nervioso</u>		
<u>Cefalea</u>	<u>Muy frecuente</u>	<u>Muy frecuente</u>
<u>Mareo</u>	<u>Muy frecuente</u>	<u>Muy frecuente</u>
<u>Trastornos oculares</u>		
<u>Visión borrosa</u>	<u>Frecuente</u>	<u>Frecuente</u>
<u>Alteración visual</u>	<u>Frecuente</u>	<u>Frecuente</u>
<u>Coriorretinopatía</u>	<u>Infrecuente</u>	<u>Infrecuente</u>
<u>Uveítis</u>	<u>Infrecuente</u>	<u>Infrecuente</u>





<u>Eventos adversos</u>	<u>Categoría de frecuencia</u>	
	<u>MEK115306 (COMBI-d) n = 209</u>	<u>MEK115306 (COMBI-d) más MEK116513 (COMBI-v) Datos de seguridad combinados n = 559</u>
<u>Desprendimiento de retina</u>	<u>Infrecuente</u>	<u>Infrecuente</u>
<u>Edema periorbitario</u>	<u>Infrecuente</u>	<u>Infrecuente</u>
<u>Trastornos cardíacos</u>		
<u>Disminución de la fracción de eyección</u>	<u>Frecuente</u>	<u>Frecuente</u>
<u>Disfunción del ventrículo izquierdo</u>	<u>No notificado</u>	<u>Infrecuente</u>
<u>Insuficiencia cardíaca</u>	<u>No notificado</u>	<u>Infrecuente</u>
<u>Bradicardia</u>	<u>Frecuente</u>	<u>Frecuente</u>
<u>Trastornos vasculares</u>		
<u>Hipertensión</u>	<u>Muy frecuente</u>	<u>Muy frecuente</u>
<u>Hemorragia¹⁾</u>	<u>Muy frecuente</u>	<u>Muy frecuente</u>
<u>Hipotensión</u>	<u>Frecuente</u>	<u>Frecuente</u>
<u>Linfoedema</u>	<u>Infrecuente</u>	<u>Frecuente</u>
<u>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</u>		
<u>Tos</u>	<u>Muy frecuente</u>	<u>Muy frecuente</u>
<u>Disnea</u>	<u>Frecuente</u>	<u>Frecuente</u>
<u>Neumonitis</u>	<u>Infrecuente</u>	<u>Infrecuente</u>
<u>Enfermedad pulmonar intersticial</u>	<u>No notificado</u>	<u>Infrecuente</u>
<u>Trastornos gastrointestinales</u>		
<u>Dolor abdominal</u>	<u>Muy frecuente</u>	<u>Muy frecuente</u>
<u>Estreñimiento</u>	<u>Muy frecuente</u>	<u>Muy frecuente</u>
<u>Diarrea</u>	<u>Muy frecuente</u>	<u>Muy frecuente</u>
<u>Náuseas</u>	<u>Muy frecuente</u>	<u>Muy frecuente</u>
<u>Vómitos</u>	<u>Muy frecuente</u>	<u>Muy frecuente</u>
<u>Boca seca</u>	<u>Frecuente</u>	<u>Frecuente</u>
<u>Estomatitis</u>	<u>Frecuente</u>	<u>Frecuente</u>
<u>Pancreatitis</u>	<u>Infrecuente</u>	<u>Infrecuente</u>
<u>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</u>		
<u>Piel seca</u>	<u>Muy frecuente</u>	<u>Muy frecuente</u>





Eventos adversos	Categoría de frecuencia	
	<u>MEK115306 (COMBI-d)</u> <u>n = 209</u>	<u>MEK115306 (COMBI-d) más</u> <u>MEK116513 (COMBI-v)</u> <u>Datos de seguridad combinados</u> <u>n = 559</u>
<u>Prurito</u>	<u>Muy frecuente</u>	<u>Muy frecuente</u>
<u>Erupción</u>	<u>Muy frecuente</u>	<u>Muy frecuente</u>
<u>Dermatitis acneiforme</u>	<u>Muy frecuente</u>	<u>Frecuente</u>
<u>Eritema</u>	<u>Frecuente</u>	<u>Frecuente</u>
<u>Queratosis actínica</u>	<u>Frecuente</u>	<u>Frecuente</u>
<u>Sudores nocturnos</u>	<u>Frecuente</u>	<u>Frecuente</u>
<u>Hiperqueratosis</u>	<u>Frecuente</u>	<u>Frecuente</u>
<u>Alopecia</u>	<u>Frecuente</u>	<u>Frecuente</u>
<u>Síndrome de eritrodisestesia palmoplantar</u>	<u>Frecuente</u>	<u>Frecuente</u>
<u>Lesión cutánea</u>	<u>Frecuente</u>	<u>Frecuente</u>
<u>Hiperhidrosis</u>	<u>Frecuente</u>	<u>Frecuente</u>
<u>Fisuras de la piel</u>	<u>Frecuente</u>	<u>Frecuente</u>
<u>Paniculitis</u>	<u>Frecuente</u>	<u>Frecuente</u>
<u>Reacción de fotosensibilidad²⁾</u>	<u>Frecuente</u>	<u>Frecuente</u>
<u>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</u>		
<u>Artralgia</u>	<u>Muy frecuente</u>	<u>Muy frecuente</u>
<u>Mialgia</u>	<u>Muy frecuente</u>	<u>Muy frecuente</u>
<u>Dolor en una extremidad</u>	<u>Muy frecuente</u>	<u>Muy frecuente</u>
<u>Espasmos musculares</u>	<u>Frecuente</u>	<u>Frecuente</u>
<u>Creatina-fosfocinasa elevada en sangre</u>	<u>Frecuente</u>	<u>Frecuente</u>
<u>Rabdomiólisis</u>	<u>No notificado</u>	<u>Infrecuente</u>
<u>Trastornos renales</u>		
<u>Fallo renal (insuficiencia renal)</u>	<u>Infrecuente</u>	<u>Frecuente</u>
<u>Nefritis</u>	<u>Infrecuente</u>	<u>Infrecuente</u>
<u>Insuficiencia renal aguda</u>	<u>No notificado</u>	<u>Infrecuente</u>
<u>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</u>		
<u>Fatiga (cansancio)</u>	<u>Muy frecuente</u>	<u>Muy frecuente</u>
<u>Edema periférico</u>	<u>Muy frecuente</u>	<u>Muy frecuente</u>





Eventos adversos	Categoría de frecuencia	
	<u>MEK115306 (COMBI-d)</u> <u>n = 209</u>	<u>MEK115306 (COMBI-d) más MEK116513 (COMBI-v)</u> <u>Datos de seguridad combinados</u> <u>n = 559</u>
<u>Fiebre (pirexia)</u>	<u>Muy frecuente</u>	<u>Muy frecuente</u>
<u>Escalofríos</u>	<u>Muy frecuente</u>	<u>Muy frecuente</u>
<u>Astenia</u>	<u>Muy frecuente</u>	<u>Muy frecuente</u>
<u>Inflamación de mucosas</u>	<u>Frecuente</u>	<u>Frecuente</u>
<u>Enfermedad de tipo gripal</u>	<u>Frecuente</u>	<u>Frecuente</u>
<u>Edema facial</u>	<u>Frecuente</u>	<u>Frecuente</u>
<u>Exploraciones complementarias</u>		
<u>Alanina-aminotransferasa elevada</u>	<u>Muy frecuente</u>	<u>Muy frecuente</u>
<u>Aspartato-aminotransferasa elevada</u>	<u>Muy frecuente</u>	<u>Muy frecuente</u>
<u>Fosfatasa alcalina elevada en sangre</u>	<u>Frecuente</u>	<u>Frecuente</u>
<u>γ-glutamilttransferasa elevada</u>	<u>Frecuente</u>	<u>Frecuente</u>
<p><i>1) La mayoría de los episodios hemorrágicos fueron leves. Se han notificado eventos graves, definidos como hemorragias sintomáticas en una zona u órgano críticos, así como hemorragias intracraneales mortales.</i></p> <p><i>2) Los casos de fotosensibilidad también se observaron tras la comercialización. Todos los casos notificados en los ensayos clínicos fueron de grado 1 y no se precisó una modificación de la dosis.</i></p>		

Tratamiento adyuvante del melanoma

Tafinlar en combinación con Mekinist

La seguridad de Tafinlar en combinación con Mekinist se evaluó en un estudio de fase III aleatorizado, con doble enmascaramiento, de Tafinlar en combinación con Mekinist frente a dos placebos en el tratamiento adyuvante del melanoma en estadio III con mutación BRAF V600 después de la resección quirúrgica (véase el apartado 12 Estudios clínicos).

En el grupo que recibió 150 mg de Tafinlar dos veces al día y 2 mg de Mekinist una vez al día, las reacciones adversas más frecuentes (≥20%) fueron fiebre, fatiga, náuseas, cefalea, erupción, escalofríos, diarrea, vómitos, artralgia y mialgia.

En la Tabla 5 se enumeran las reacciones adversas asociadas a la combinación de Tafinlar y Mekinist descritas con una incidencia ≥10%, en el caso de las reacciones de





todos los grados, o con una incidencia $\geq 2\%$, en el caso de las reacciones de grados 3 o 4, o eventos significativos desde el punto de vista médico en el estudio BRF115532 (COMBI-AD).

Las reacciones adversas se enumeran con arreglo a las clases principales de órganos, aparatos o sistemas del MedDRA. En cada clase, las reacciones adversas se enumeran por orden decreciente de frecuencia. Las categorías de frecuencias de las distintas reacciones adversas se ajustan a la convención siguiente (CIOMS III): muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$); infrecuentes ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); raras ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$); muy raras ($< 1/10\ 000$).

Tabla 5 Tratamiento adyuvante del melanoma: reacciones adversas asociadas a la **combinación de Tafinlar y Mekinist frente al placebo**

Reacciones adversas	Tafinlar en combinación con Mekinist N = 435 %		Placebo N = 432 %		Categoría de frecuencia (grupo de tratamiento combinado, todos los grados)
	Todos los grados	Grado 3 o 4	Todos los grados	Grado 3 o 4	
Infecciones e infestaciones					
Nasofaringitis ¹⁾	12	<1	12	NN	Muy frecuente
Trastornos de la sangre y del sistema linfático					
Neutropenia ²⁾	10	5	<1	NN	Muy frecuente
Trastornos del metabolismo y de la nutrición					
Apetito disminuido	11	<1	6	NN	Muy frecuente
Trastornos del sistema nervioso					
Cefalea ³⁾	39	1	24	NN	Muy frecuente
Mareo ⁴⁾	11	<1	10	NN	Muy frecuente
Trastornos oculares					
Uveítis	1	<1	<1	NN	Frecuente
Coriorretinopatía ⁵⁾	1	<1	<1	NN	Frecuente
Desprendimiento de retina ⁶⁾	1	<1	<1	NN	Frecuente
Trastornos vasculares					
Hemorragia ⁷⁾	15	<1	4	<1	Muy



Reacciones adversas	Tafinlar en combinación con Mekinist N = 435 %		Placebo N = 432 %		Categoría de frecuencia (grupo de tratamiento combinado, todos los grados)
	Todos los grados	Grado 3 o 4	Todos los grados	Grado 3 o 4	
					frecuente
Hipertensión ⁸⁾	11	6	8	2	Muy frecuente
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos					
Tos ⁹⁾	17	NN	8	NN	Muy frecuente
Trastornos gastrointestinales					
Náuseas	40	<1	20	NN	Muy frecuente
Diarrea	33	<1	15	<1	Muy frecuente
Vómitos	28	<1	10	NN	Muy frecuente
Dolor abdominal ¹⁰⁾	16	<1	11	<1	Muy frecuente
Estreñimiento	12	NN	6	NN	Muy frecuente
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo					
Erupción ¹¹⁾	37	<1	16	<1	Muy frecuente
Piel seca ¹²⁾	14	NN	9	NN	Muy frecuente
Dermatitis acneiforme	12	<1	2	NN	Muy frecuente
Eritema ¹³⁾	12	NN	3	NN	Muy frecuente
Prurito ¹⁴⁾	11	<1	10	NN	Muy frecuente
Síndrome de eritrodisestesia palmoplantar	6	<1	1	<1	Frecuente
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo					
Artralgia	28	<1	14	NN	Muy frecuente
Mialgia ¹⁵⁾	20	<1	14	NN	Muy frecuente



Reacciones adversas	Tafinlar en combinación con Mekinist N = 435 %		Placebo N = 432 %		Categoría de frecuencia (grupo de tratamiento combinado, todos los grados)
	Todos los grados	Grado 3 o 4	Todos los grados	Grado 3 o 4	
Dolor en una extremidad	14	<1	9	NN	Muy frecuente
Espasmos musculares ¹⁶⁾	11	NN	4	NN	Muy frecuente
Rabdomiólisis	<1	<1	NN	NN	Infrecuente
Trastornos renales y urinarios					
Fallo renal (insuficiencia renal)	<1	NN	NN	NN	Infrecuente
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración					
Pirexia (fiebre) ¹⁷⁾	63	5	11	<1	Muy frecuente
Fatiga (cansancio) ¹⁸⁾	59	5	37	<1	Muy frecuente
Escalofríos	37	1	4	NN	Muy frecuente
Edema periférico ¹⁹⁾	16	<1	6	NN	Muy frecuente
Enfermedad de tipo gripal	15	<1	7	NN	Muy frecuente
Exploraciones complementarias					
Alanina-aminotransferasa elevada ²⁰⁾	17	4	2	<1	Muy frecuente
Aspartato-aminotransferasa elevada ²¹⁾	16	4	2	<1	Muy frecuente
Fosfatasa alcalina elevada	7	<1	<1	<1	Frecuente
Disminución de la fracción de eyección	5	NN	2	<1	Frecuente





Reacciones adversas	Tafinlar en combinación con Mekinist N = 435 %		Placebo N = 432 %		Categoría de frecuencia (grupo de tratamiento combinado, todos los grados)
	Todos los grados	Grado 3 o 4	Todos los grados	Grado 3 o 4	
<p>1) «Nasofaringitis» también incluye «faringitis».</p> <p>2) «Neutropenia» también incluye «neutropenia febril» y casos de «recuento disminuido de neutrófilos» que reúne los criterios para «neutropenia».</p> <p>3) «Cefalea» también incluye «cefalea de tensión».</p> <p>4) «Mareo» también incluye «vértigo».</p> <p>5) «Coriorretinopatía» también incluye «trastorno coriorretiniano».</p> <p>6) «Desprendimiento de retina» también incluye «desprendimiento macular del epitelio pigmentario retiniano» y «desprendimiento del epitelio pigmentario de la retina».</p> <p>7) «Hemorragia» incluye una extensa lista con cientos de términos de evento que recogen eventos hemorrágicos.</p> <p>8) «Hipertensión» también incluye «crisis hipertensiva».</p> <p>9) «Tos» también incluye «tos productiva».</p> <p>10) «Dolor abdominal» también incluye «dolor en la zona superior del abdomen» y «dolor en la zona inferior del abdomen».</p> <p>11) «Erupción» también incluye «erupción maculopapular», «erupción macular», «erupción generalizada», «erupción eritematosa», «erupción papular», «erupción prurítica», «erupción nodular», «erupción vesicular» y «erupción pustulosa».</p> <p>12) «Piel seca» también incluye «xerosis» y «xerodermia».</p> <p>13) «Eritema» también incluye «eritema generalizado».</p> <p>14) «Prurito» también incluye «prurito generalizado» y «prurito genital».</p> <p>15) «Mialgia» también incluye «dolor musculoesquelético» y «dolor torácico musculoesquelético».</p> <p>16) «Espasmos musculares» también incluye «rigidez musculoesquelética».</p> <p>17) «Pirexia (fiebre)» también incluye «hiperpirexia».</p> <p>18) «Fatiga (cansancio)» también incluye «astenia» y «malestar general».</p> <p>19) «Edema periférico» también incluye «hinchazón periférica».</p> <p>20) «Alanina-aminotransferasa elevada» también incluye «enzimas hepáticas elevadas», «prueba de función hepática aumentada», «prueba de función hepática anormal» e «hipertransaminasemia».</p> <p>21) «Aspartato-aminotransferasa elevada» también incluye</p>					





Reacciones adversas	Tafinlar en combinación con Mekinist N = 435 %		Placebo N = 432 %		Categoría de frecuencia (grupo de tratamiento combinado, todos los grados)
	Todos los grados	Grado 3 o 4	Todos los grados	Grado 3 o 4	
«enzimas hepáticas elevadas», «prueba de función hepática aumentada», «prueba de función hepática anormal» e «hipertransaminasemia». NN: no notificado.					

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada y dado que el interesado presenta respuesta satisfactoria al requerimiento emitido en el Acta No. 04 de 2018 SEMNNIMB, numeral 3.1.2.3., la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar los siguientes puntos, únicamente así:

Nuevas indicaciones:

Melanoma irresecable o metastásico

Dabrafenib en combinación con trametinib está indicado para el tratamiento de pacientes con melanoma irresecable o metastásico con mutación BRAF V600.
Dabrafenib en monoterapia está indicado para el tratamiento de pacientes con melanoma irresecable o metastásico con mutación BRAF V600E.

Tratamiento adyuvante del melanoma

Dabrafenib en combinación con **trametinib** está indicado para el tratamiento adyuvante de pacientes con melanoma en estadio III con mutación BRAF V600 **ECOG 0-1, y libre de enfermedad 12 semanas después tras la resección completa**”





Nuevas precauciones y advertencias:

La indicación como Tratamiento adyuvante del melanoma es aprobada basada en Supervivencia libre de recaída (SLR). Los beneficios de sobrevida global no han sido confirmados.

Cuando Tafinlar se utilice en combinación con Mekinist es necesario consultar toda la información relativa a la prescripción de Mekinist.

Fiebre:

En ensayos clínicos se han notificado casos de fiebre con Tafinlar, tanto en monoterapia como en combinación con trametinib. En un ensayo clínico de fase III en pacientes con melanoma irreseccable o metastásico, la incidencia y severidad de la fiebre fue mayor cuando Tafinlar se utilizó en combinación con Mekinist (57% [119/209]; 7% de grado 3) que cuando se utilizó en monoterapia (33% [69/211]; 2% de grado 3). En un ensayo de fase III en pacientes con tratamiento adyuvante del melanoma, la incidencia y severidad de la fiebre fue mayor en el grupo de Tafinlar en combinación con Mekinist (67% [292/435]; 6% de grado 3 o 4) que en el del placebo (15% [66/432]; <1% de grado 3). En pacientes con melanoma irreseccable o metastásico que recibieron tratamiento combinado con 150 mg de Tafinlar dos veces al día y una dosis de 2 mg de trametinib una vez al día y presentaron fiebre, aproximadamente la mitad de los primeros episodios de fiebre se produjeron en el primer mes de tratamiento. Alrededor de una tercera parte de los pacientes que recibieron el tratamiento combinado y tuvieron fiebre presentaron 3 o más episodios. La fiebre puede cursar con escalofríos severos, deshidratación e hipotensión arterial, que en algunos casos puede provocar insuficiencia renal aguda. Se deben vigilar los niveles de creatinina sérica y otros indicadores de la función renal durante los episodios severos de fiebre y tras ellos. Se han observado episodios febriles graves de origen no infeccioso. En los ensayos clínicos, estos episodios respondieron bien a la interrupción del tratamiento, a la reducción de la dosis o a ambos, así como al tratamiento sintomático.

En relación con el tratamiento de la fiebre, consúltese toda la información relativa a la prescripción de trametinib.

Carcinoma de células escamosas (CCE) cutáneo:

Se han descrito casos de CCE cutáneo (que incluyen los clasificados dentro del subtipo queratoacantoma o queratoacantoma mixto) en pacientes tratados con





Tafinlar en monoterapia o en combinación con trametinib. En un estudio de fase III en pacientes con melanoma irresecable o metastásico, el 10% (22/211) de los pacientes que recibieron Tafinlar en monoterapia presentó CCE cutáneo, con una mediana de unas 8 semanas hasta su primera aparición. En los pacientes que recibieron Tafinlar en combinación con trametinib, el 3% (6/209) presentó CCE cutáneo, y los eventos se produjeron más tarde, con una mediana de 20 a 32 semanas hasta su primera aparición. Más del 90% de los pacientes que recibían Tafinlar y presentaron CCE cutáneo continuó con el tratamiento sin modificación de la dosis. En un ensayo de fase III sobre el tratamiento adyuvante del melanoma, el 1% (6/435) de los pacientes que recibieron Tafinlar en combinación con Mekinist presentó CCE cutáneo, en comparación con el 1% (5/432) de pacientes que recibieron placebo. La mediana del tiempo transcurrido hasta la primera aparición de CCE cutáneo en el grupo del tratamiento combinado fue de aproximadamente 18 semanas.

Se debe realizar una exploración dermatológica antes de iniciar el tratamiento con Tafinlar y cada 2 meses mientras continúe su administración. La vigilancia debe continuar cada 2 o 3 meses hasta 6 meses después de haber retirado el tratamiento con Tafinlar o hasta el inicio de otro tratamiento antineoplásico.

Los casos de CCE cutáneo se deben tratar mediante resección dermatológica y el tratamiento con Tafinlar se debe continuar sin ningún ajuste de la dosis. Se debe indicar a los pacientes que informen inmediatamente al médico si aparecen nuevas lesiones.

Nuevo melanoma primario:

Se han registrado nuevos melanomas primarios en pacientes tratados con Tafinlar. En ensayos clínicos en pacientes con melanoma irresecable o metastásico, dichos casos se identificaron en los 5 primeros meses de tratamiento y se trataron mediante resección, sin necesidad de realizar modificaciones en el tratamiento. En un ensayo clínico de fase III sobre el tratamiento adyuvante del melanoma, <1% (1/435) de los pacientes que recibieron Tafinlar en combinación con Mekinist presentaron nuevos melanomas primarios, en comparación con el 1% (6/432) de los pacientes que recibieron placebo. Se debe vigilar a los pacientes para detectar posibles lesiones cutáneas según lo descrito anteriormente para el CCE cutáneo.

Neoplasia maligna no cutánea secundaria o recurrente:

En experimentos in vitro se ha demostrado la activación paradójica de la señalización mediada por MAP-cinasas en células con BRAF normal y





mutaciones de RAS cuando fueron expuestas a inhibidores de BRAF, lo que puede aumentar el riesgo de aparición de neoplasias malignas no cutáneas en los pacientes tratados con Tafinlar. Se han observado casos de neoplasias malignas activadas por RAS en pacientes tratados con inhibidores de BRAF. En el ensayo de fase III en el tratamiento adyuvante del melanoma que comparó la combinación de Tafinlar y Mekinist con el placebo, se observaron neoplasias malignas no cutáneas secundarias o recurrentes en el 1% (5/435) de los pacientes que recibieron tratamiento activo en comparación con el 1% (3/432) de los que recibieron placebo. Se debe vigilar a los pacientes según proceda clínicamente. Antes de continuar el tratamiento con Tafinlar en pacientes con una neoplasia maligna no cutánea que presente una mutación de RAS se deben considerar los beneficios y los riesgos. No es necesario modificar la dosis de trametinib cuando este medicamento se administra en combinación con Tafinlar.

Tras la suspensión definitiva del tratamiento con Tafinlar, se debe continuar la vigilancia para detectar la aparición de neoplasias malignas no cutáneas secundarias/recurrentes durante un período de hasta 6 meses o hasta el inicio de otro tratamiento antineoplásico.

Pancreatitis:

En los ensayos clínicos en pacientes con melanoma irresecable o metastásico se ha notificado pancreatitis en menos del 1 % de los pacientes tratados con Tafinlar. Uno de los episodios ocurrió el primer día de la administración del medicamento a un paciente con melanoma metastásico, y volvió a aparecer tras reinstaurar el tratamiento en dosis reducida. En el ensayo sobre el tratamiento adyuvante del melanoma, se notificó pancreatitis en el 1% de los pacientes que recibieron Tafinlar en combinación con Mekinist y en <1% de los pacientes que recibieron placebo.

El dolor abdominal sin causa aparente debe investigarse de inmediato e incluir la determinación de la amilasa y la lipasa séricas. Se debe vigilar estrechamente a los pacientes cuando se reinicie la administración de Tafinlar tras un episodio de pancreatitis.

Uveítis:

El tratamiento con Tafinlar se ha asociado a la aparición de uveítis (incluida la iritis). Durante el tratamiento, se debe vigilar a los pacientes para detectar signos y síntomas oculares (como cambios en la visión, fotofobia y dolor ocular).





Hemorragia

En pacientes tratados con Tafinlar en combinación con trametinib se han producido complicaciones hemorrágicas, algunas de ellas graves. Entre los 559 pacientes con melanoma irresecable o metastásico tratados con Tafinlar en combinación con trametinib hubo 6 casos mortales de hemorragia intracraneal (1%). En el estudio MEK115306 (COMBI-d) hubo 3 casos y en el MEK116513 (COMBI-v) hubo otros 3. No se produjeron eventos hemorrágicos con desenlace mortal en el estudio de fase III en el tratamiento adyuvante del melanoma. Si aparecen síntomas de hemorragia en los pacientes, es necesario que reciban asistencia médica inmediatamente.

Nuevas reacciones adversas:

Resumen del perfil toxicológico

Melanoma irresecable o metastásico

Tafinlar en monoterapia:

El perfil toxicológico de Tafinlar en monoterapia se basa en datos de cinco estudios clínicos en monoterapia que incluyeron 578 pacientes afectados por melanoma irresecable o metastásico con mutación BRAF V600. Aproximadamente el 30% de los pacientes recibió tratamiento con Tafinlar durante más de 6 meses. En la población conjunta para el análisis de la seguridad de Tafinlar, los eventos adversos más frecuentes (frecuencia $\geq 15\%$) fueron hiperqueratosis, cefalea, fiebre, artralgia, fatiga, náuseas, papiloma cutáneo, alopecia, erupción y vómitos.

Tratamiento combinado con Tafinlar y Mekinist:

La seguridad del tratamiento con Tafinlar en combinación con trametinib se evaluó en dos estudios aleatorizados de fase III en pacientes con melanoma irresecable o metastásico con mutación BRAF V600, tratados con 150 mg de Tafinlar administrado por vía oral dos veces al día y 2 mg de trametinib administrado por vía oral una vez al día. Las reacciones adversas más frecuentes ($\geq 20\%$) observadas durante el tratamiento combinado con Tafinlar y trametinib fueron fiebre, fatiga, náuseas, cefalea, escalofríos, diarrea, erupción, artralgia, hipertensión arterial, vómitos, edema periférico y tos.

Resumen tabulado de las reacciones adversas observadas en los estudios clínicos en pacientes con melanoma irresecable o metastásico:



Los eventos adversos registrados en los estudios clínicos en pacientes con melanoma irresecable o metastásico se enumeran con arreglo a las clases principales de órganos, aparatos o sistemas del MedDRA, en la Tabla 3 para Tafinlar en monoterapia y en la Tabla 4 para Tafinlar en combinación con trametinib. En cada clase, los eventos adversos se enumeran por orden decreciente de frecuencia. Las categorías de frecuencias de los distintos efectos adversos se ajustan a la convención siguiente (CIOMS III): muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$); infrecuentes ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); raras ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$); muy raras ($< 1/10\ 000$).

Tabla 3 Melanoma irresecable o metastásico: eventos adversos asociados a Tafinlar en monoterapia

<u>Eventos adversos</u>	<u>Categoría de frecuencia</u>
<u>Infecciones e infestaciones</u>	
<u>Nasofaringitis</u>	<u>Frecuente</u>
<u>Neoplasias benignas y malignas (incl. quistes y pólipos)</u>	
<u>Papiloma</u>	<u>Muy frecuente</u>
<u>Acrocordón (papiloma cutáneo), carcinoma de células escamosas (CCE) cutáneo incluido el CCE de la piel, el CCE <i>in situ</i> (enfermedad de Bowen) y el queratoacantoma, queratosis seborreica</u>	<u>Frecuente</u>
<u>Nuevo melanoma primario</u>	<u>Infrecuente</u>
<u>Trastornos del sistema inmunitario</u>	
<u>Hipersensibilidad</u>	<u>Infrecuente</u>
<u>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</u>	
<u>Apetito disminuido</u>	<u>Muy frecuente</u>
<u>Hipofosfatemia</u> <u>Hiper glucemia</u>	<u>Frecuente</u>





<u>Eventos adversos</u>	<u>Categoría de frecuencia</u>
<u>Trastornos del sistema nervioso</u>	
<u>Cefalea</u>	<u>Muy frecuente</u>
<u>Trastornos oculares</u>	
<u>Uveítis</u>	<u>Infrecuente</u>
<u>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</u>	
<u>Tos</u>	<u>Muy frecuente</u>
<u>Trastornos gastrointestinales</u>	
<u>Náuseas, vómitos, diarrea</u>	<u>Muy frecuente</u>
<u>Estreñimiento</u>	<u>Frecuente</u>
<u>Pancreatitis</u>	<u>Infrecuente</u>
<u>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</u>	
<u>Efectos cutáneos (erupción, hiperqueratosis), alopecia, síndrome de eritrodisestesia palmoplantar</u>	<u>Muy frecuente</u>
<u>Efectos cutáneos (queratosis actínica, lesión cutánea, piel seca, eritema, prurito)</u>	<u>Frecuente</u>
<u>Paniculitis</u>	<u>Infrecuente</u>
<u>Reacción de fotosensibilidad¹⁾</u>	<u>Frecuente</u>
<u>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</u>	
<u>Artralgia, mialgia, dolor en una extremidad</u>	<u>Muy frecuente</u>
<u>Trastornos renales</u>	





<u>Eventos adversos</u>	<u>Categoría de frecuencia</u>
<u>Insuficiencia renal, insuficiencia renal aguda</u>	<u>Infrecuente</u>
<u>Nefritis tubulointersticial</u>	<u>Rara</u>
<u>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</u>	
<u>Astenia, escalofríos, fatiga (cansancio), fiebre (pirexia)</u>	<u>Muy frecuente</u>
<u>Enfermedad de tipo gripal</u>	<u>Frecuente</u>
<i><u>1) Los casos de fotosensibilidad también se observaron tras la comercialización. Todos los casos notificados en los ensayos clínicos fueron de grado 1 y no se precisó una modificación de la dosis.</u></i>	

La Tabla 4 muestra los eventos adversos observados durante el uso de Tafinlar en combinación con trametinib; se indican los datos correspondientes al estudio aleatorizado de fase III con doble enmascaramiento MEK115306 (N=209) y los datos de seguridad combinados correspondientes al estudio MEK115306 (N=209) y al estudio aleatorizado de fase III sin enmascaramiento MEK116513 (N=350).

Tabla 4 Melanoma irresecable o metastásico: eventos adversos asociados al uso combinado de Tafinlar y Mekinist

<u>Eventos adversos</u>	<u>Categoría de frecuencia</u>	
	<u>MEK115306 (COMBI-d) n = 209</u>	<u>MEK115306 (COMBI-d) más MEK116513 (COMBI-v) Datos de seguridad combinados n = 559</u>
<u>Infecciones e infestaciones</u>		
<u>Infección del tracto urinario</u>	<u>Muy frecuente</u>	<u>Frecuente</u>





<u>Eventos adversos</u>	<u>Categoría de frecuencia</u>	
	<u>MEK115306 (COMBI-d) n = 209</u>	<u>MEK115306 (COMBI-d) más MEK116513 (COMBI-v) Datos de seguridad combinados n = 559</u>
<u>Nasofaringitis</u>	<u>Muy frecuente</u>	<u>Muy frecuente</u>
<u>Celulitis</u>	<u>Frecuente</u>	<u>Frecuente</u>
<u>Foliculitis</u>	<u>Frecuente</u>	<u>Frecuente</u>
<u>Paroniquia</u>	<u>Frecuente</u>	<u>Frecuente</u>
<u>Erupción pustulosa</u>	<u>Frecuente</u>	<u>Frecuente</u>
<u>Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incl. quistes y pólipos)</u>		
<u>Carcinoma de células escamosas (CCE) cutáneo, que abarca: CCE de la piel, CCE in situ (enfermedad de Bowen) y queratoacantoma</u>	<u>Frecuente</u>	<u>Frecuente</u>
<u>Papiloma, incluido el papiloma de piel</u>	<u>Frecuente</u>	<u>Frecuente</u>
<u>Queratosis seborreica</u>	<u>Frecuente</u>	<u>Frecuente</u>
<u>Acrocordón (papiloma cutáneo)</u>	<u>Frecuente</u>	<u>Infrecuente</u>
<u>Nuevo melanoma primario</u>	<u>Infrecuente</u>	<u>Infrecuente</u>
<u>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</u>		
<u>Neutropenia</u>	<u>Muy frecuente</u>	<u>Frecuente</u>
<u>Anemia</u>	<u>Frecuente</u>	<u>Frecuente</u>
<u>Trombocitopenia</u>	<u>Frecuente</u>	<u>Frecuente</u>
<u>Leucopenia</u>	<u>Frecuente</u>	<u>Frecuente</u>
<u>Trastornos del sistema inmunitario</u>		
<u>Hipersensibilidad</u>	<u>Infrecuente</u>	<u>Infrecuente</u>
<u>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</u>		
<u>Apetito disminuido</u>	<u>Muy frecuente</u>	<u>Muy frecuente</u>
<u>Deshidratación</u>	<u>Frecuente</u>	<u>Frecuente</u>
<u>Hiper glucemia</u>	<u>Frecuente</u>	<u>Frecuente</u>
<u>Hiponatremia</u>	<u>Frecuente</u>	<u>Frecuente</u>
<u>Hipofosfatemia</u>	<u>Frecuente</u>	<u>Frecuente</u>
<u>Trastornos del sistema nervioso</u>		





<u>Eventos adversos</u>	<u>Categoría de frecuencia</u>	
	<u>MEK115306 (COMBI-d) n = 209</u>	<u>MEK115306 (COMBI-d) más MEK116513 (COMBI-v) Datos de seguridad combinados n = 559</u>
<u>Cefalea</u>	<u>Muy frecuente</u>	<u>Muy frecuente</u>
<u>Mareo</u>	<u>Muy frecuente</u>	<u>Muy frecuente</u>
<u>Trastornos oculares</u>		
<u>Visión borrosa</u>	<u>Frecuente</u>	<u>Frecuente</u>
<u>Alteración visual</u>	<u>Frecuente</u>	<u>Frecuente</u>
<u>Coriorretinopatía</u>	<u>Infrecuente</u>	<u>Infrecuente</u>
<u>Uveítis</u>	<u>Infrecuente</u>	<u>Infrecuente</u>
<u>Desprendimiento de retina</u>	<u>Infrecuente</u>	<u>Infrecuente</u>
<u>Edema periorbitario</u>	<u>Infrecuente</u>	<u>Infrecuente</u>
<u>Trastornos cardíacos</u>		
<u>Disminución de la fracción de eyección</u>	<u>Frecuente</u>	<u>Frecuente</u>
<u>Disfunción del ventrículo izquierdo</u>	<u>No notificado</u>	<u>Infrecuente</u>
<u>Insuficiencia cardíaca</u>	<u>No notificado</u>	<u>Infrecuente</u>
<u>Bradicardia</u>	<u>Frecuente</u>	<u>Frecuente</u>
<u>Trastornos vasculares</u>		
<u>Hipertensión</u>	<u>Muy frecuente</u>	<u>Muy frecuente</u>
<u>Hemorragia¹⁾</u>	<u>Muy frecuente</u>	<u>Muy frecuente</u>
<u>Hipotensión</u>	<u>Frecuente</u>	<u>Frecuente</u>
<u>Linfoedema</u>	<u>Infrecuente</u>	<u>Frecuente</u>
<u>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</u>		
<u>Tos</u>	<u>Muy frecuente</u>	<u>Muy frecuente</u>
<u>Disnea</u>	<u>Frecuente</u>	<u>Frecuente</u>
<u>Neumonitis</u>	<u>Infrecuente</u>	<u>Infrecuente</u>
<u>Enfermedad pulmonar intersticial</u>	<u>No notificado</u>	<u>Infrecuente</u>
<u>Trastornos gastrointestinales</u>		
<u>Dolor abdominal</u>	<u>Muy frecuente</u>	<u>Muy frecuente</u>
<u>Estreñimiento</u>	<u>Muy frecuente</u>	<u>Muy frecuente</u>
<u>Diarrea</u>	<u>Muy frecuente</u>	<u>Muy frecuente</u>





<u>Eventos adversos</u>	<u>Categoría de frecuencia</u>	
	<u>MEK115306 (COMBI-d)</u> <u>n = 209</u>	<u>MEK115306 (COMBI-d) más</u> <u>MEK116513 (COMBI-v)</u> <u>Datos de seguridad combinados</u> <u>n = 559</u>
<u>Náuseas</u>	<u>Muy frecuente</u>	<u>Muy frecuente</u>
<u>Vómitos</u>	<u>Muy frecuente</u>	<u>Muy frecuente</u>
<u>Boca seca</u>	<u>Frecuente</u>	<u>Frecuente</u>
<u>Estomatitis</u>	<u>Frecuente</u>	<u>Frecuente</u>
<u>Pancreatitis</u>	<u>Infrecuente</u>	<u>Infrecuente</u>
<u>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</u>		
<u>Piel seca</u>	<u>Muy frecuente</u>	<u>Muy frecuente</u>
<u>Prurito</u>	<u>Muy frecuente</u>	<u>Muy frecuente</u>
<u>Erupción</u>	<u>Muy frecuente</u>	<u>Muy frecuente</u>
<u>Dermatitis acneiforme</u>	<u>Muy frecuente</u>	<u>Frecuente</u>
<u>Eritema</u>	<u>Frecuente</u>	<u>Frecuente</u>
<u>Queratosis actínica</u>	<u>Frecuente</u>	<u>Frecuente</u>
<u>Sudores nocturnos</u>	<u>Frecuente</u>	<u>Frecuente</u>
<u>Hiperqueratosis</u>	<u>Frecuente</u>	<u>Frecuente</u>
<u>Alopecia</u>	<u>Frecuente</u>	<u>Frecuente</u>
<u>Síndrome de eritrodisestesia palmoplantar</u>	<u>Frecuente</u>	<u>Frecuente</u>
<u>Lesión cutánea</u>	<u>Frecuente</u>	<u>Frecuente</u>
<u>Hiperhidrosis</u>	<u>Frecuente</u>	<u>Frecuente</u>
<u>Fisuras de la piel</u>	<u>Frecuente</u>	<u>Frecuente</u>
<u>Paniculitis</u>	<u>Frecuente</u>	<u>Frecuente</u>
<u>Reacción de fotosensibilidad²⁾</u>	<u>Frecuente</u>	<u>Frecuente</u>
<u>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</u>		
<u>Artralgia</u>	<u>Muy frecuente</u>	<u>Muy frecuente</u>
<u>Mialgia</u>	<u>Muy frecuente</u>	<u>Muy frecuente</u>
<u>Dolor en una extremidad</u>	<u>Muy frecuente</u>	<u>Muy frecuente</u>
<u>Espasmos musculares</u>	<u>Frecuente</u>	<u>Frecuente</u>
<u>Creatina-fosfocinasa elevada en sangre</u>	<u>Frecuente</u>	<u>Frecuente</u>
<u>Rabdomiólisis</u>	<u>No notificado</u>	<u>Infrecuente</u>





<u>Eventos adversos</u>	<u>Categoría de frecuencia</u>	
	<u>MEK115306 (COMBI-d)</u> <u>n = 209</u>	<u>MEK115306 (COMBI-d) más MEK116513 (COMBI-v)</u> <u>Datos de seguridad combinados</u> <u>n = 559</u>
<u>Trastornos renales</u>		
<u>Fallo renal (insuficiencia renal)</u>	<u>Infrecuente</u>	<u>Frecuente</u>
<u>Nefritis</u>	<u>Infrecuente</u>	<u>Infrecuente</u>
<u>Insuficiencia renal aguda</u>	<u>No notificado</u>	<u>Infrecuente</u>
<u>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</u>		
<u>Fatiga (cansancio)</u>	<u>Muy frecuente</u>	<u>Muy frecuente</u>
<u>Edema periférico</u>	<u>Muy frecuente</u>	<u>Muy frecuente</u>
<u>Fiebre (pirexia)</u>	<u>Muy frecuente</u>	<u>Muy frecuente</u>
<u>Escalofríos</u>	<u>Muy frecuente</u>	<u>Muy frecuente</u>
<u>Astenia</u>	<u>Muy frecuente</u>	<u>Muy frecuente</u>
<u>Inflamación de mucosas</u>	<u>Frecuente</u>	<u>Frecuente</u>
<u>Enfermedad de tipo gripal</u>	<u>Frecuente</u>	<u>Frecuente</u>
<u>Edema facial</u>	<u>Frecuente</u>	<u>Frecuente</u>
<u>Exploraciones complementarias</u>		
<u>Alanina-aminotransferasa elevada</u>	<u>Muy frecuente</u>	<u>Muy frecuente</u>
<u>Aspartato-aminotransferasa elevada</u>	<u>Muy frecuente</u>	<u>Muy frecuente</u>
<u>Fosfatasa alcalina elevada en sangre</u>	<u>Frecuente</u>	<u>Frecuente</u>
<u>γ-glutamilttransferasa elevada</u>	<u>Frecuente</u>	<u>Frecuente</u>
<p><i>1) La mayoría de los episodios hemorrágicos fueron leves. Se han notificado eventos graves, definidos como hemorragias sintomáticas en una zona u órgano críticos, así como hemorragias intracraneales mortales.</i></p> <p><i>2) Los casos de fotosensibilidad también se observaron tras la comercialización. Todos los casos notificados en los ensayos clínicos fueron de grado 1 y no se precisó una modificación de la dosis.</i></p>		

Tratamiento adyuvante del melanoma

Tafinlar en combinación con Mekinist

La seguridad de Tafinlar en combinación con Mekinist se evaluó en un estudio de fase III aleatorizado, con doble enmascaramiento, de Tafinlar en combinación





con Mekinist frente a dos placebos en el tratamiento adyuvante del melanoma en estadio III con mutación BRAF V600 después de la resección quirúrgica (véase el apartado 12 Estudios clínicos).

En el grupo que recibió 150 mg de Tafinlar dos veces al día y 2 mg de Mekinist una vez al día, las reacciones adversas más frecuentes ($\geq 20\%$) fueron fiebre, fatiga, náuseas, cefalea, erupción, escalofríos, diarrea, vómitos, artralgia y mialgia.

En la Tabla 5 se enumeran las reacciones adversas asociadas a la combinación de Tafinlar y Mekinist descritas con una incidencia $\geq 10\%$, en el caso de las reacciones de todos los grados, o con una incidencia $\geq 2\%$, en el caso de las reacciones de grados 3 o 4, o eventos significativos desde el punto de vista médico en el estudio BRF115532 (COMBI-AD).

Las reacciones adversas se enumeran con arreglo a las clases principales de órganos, aparatos o sistemas del MedDRA. En cada clase, las reacciones adversas se enumeran por orden decreciente de frecuencia. Las categorías de frecuencias de las distintas reacciones adversas se ajustan a la convención siguiente (CIOMS III): muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$); infrecuentes ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); raras ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$); muy raras ($< 1/10\ 000$).

Tabla 5 Tratamiento adyuvante del melanoma: reacciones adversas asociadas a la combinación de Tafinlar y Mekinist frente al placebo

Reacciones adversas	Tafinlar en combinación con Mekinist N = 435 %		Placebo N = 432 %		Categoría de frecuencia (grupo de tratamiento combinado, todos los grados)
	Todos los grados	Grado 3 o 4	Todos los grados	Grado 3 o 4	
Infecciones e infestaciones					
Nasofaringitis ¹⁾	12	<1	12	NN	Muy frecuente
Trastornos de la sangre y del sistema linfático					
Neutropenia ²⁾	10	5	<1	NN	Muy frecuente
Trastornos del metabolismo y de la nutrición					
Apetito disminuido	11	<1	6	NN	Muy frecuente
Trastornos del sistema nervioso					





Reacciones adversas	Tafinlar en combinación con Mekinist N = 435 %		Placebo N = 432 %		Categoría de frecuencia (grupo de tratamiento combinado, todos los grados)
	Todos los grados	Grado 3 o 4	Todos los grados	Grado 3 o 4	
Cefalea ³⁾	39	1	24	NN	Muy frecuente
Mareo ⁴⁾	11	<1	10	NN	Muy frecuente
Trastornos oculares					
Uveítis	1	<1	<1	NN	Frecuente
Coriorretinopatía ⁵⁾	1	<1	<1	NN	Frecuente
Desprendimiento de retina ⁶⁾	1	<1	<1	NN	Frecuente
Trastornos vasculares					
Hemorragia ⁷⁾	15	<1	4	<1	Muy frecuente
Hipertensión ⁸⁾	11	6	8	2	Muy frecuente
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos					
Tos ⁹⁾	17	NN	8	NN	Muy frecuente
Trastornos gastrointestinales					
Náuseas	40	<1	20	NN	Muy frecuente
Diarrea	33	<1	15	<1	Muy frecuente
Vómitos	28	<1	10	NN	Muy frecuente
Dolor abdominal ¹⁰⁾	16	<1	11	<1	Muy frecuente
Estreñimiento	12	NN	6	NN	Muy frecuente
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo					
Erupción ¹¹⁾	37	<1	16	<1	Muy frecuente
Piel seca ¹²⁾	14	NN	9	NN	Muy frecuente
Dermatitis acneiforme	12	<1	2	NN	Muy frecuente
Eritema ¹³⁾	12	NN	3	NN	Muy



Reacciones adversas	Tafinlar en combinación con Mekinist N = 435 %		Placebo N = 432 %		Categoría de frecuencia (grupo de tratamiento combinado, todos los grados)
	Todos los grados	Grado 3 o 4	Todos los grados	Grado 3 o 4	
					frecuente
Prurito ¹⁴⁾	11	<1	10	NN	Muy frecuente
Síndrome de eritrodisestesia palmoplantar	6	<1	1	<1	Frecuente
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo					
Artralgia	28	<1	14	NN	Muy frecuente
Mialgia ¹⁵⁾	20	<1	14	NN	Muy frecuente
Dolor en una extremidad	14	<1	9	NN	Muy frecuente
Espasmos musculares ¹⁶⁾	11	NN	4	NN	Muy frecuente
Rabdomiólisis	<1	<1	NN	NN	Infrecuente
Trastornos renales y urinarios					
Fallo renal (insuficiencia renal)	<1	NN	NN	NN	Infrecuente
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración					
Pirexia (fiebre) ¹⁷⁾	63	5	11	<1	Muy frecuente
Fatiga (cansancio) ¹⁸⁾	59	5	37	<1	Muy frecuente
Escalofríos	37	1	4	NN	Muy frecuente
Edema periférico ¹⁹⁾	16	<1	6	NN	Muy frecuente
Enfermedad de tipo gripal	15	<1	7	NN	Muy frecuente
Exploraciones complementarias					
Alanina-aminotransferasa elevada ²⁰⁾	17	4	2	<1	Muy frecuente
Aspartato-	16	4	2	<1	Muy



Reacciones adversas	Tafinlar en combinación con Mekinist N = 435 %		Placebo N = 432 %		Categoría de frecuencia (grupo de tratamiento combinado, todos los grados)
	Todos los grados	Grado 3 o 4	Todos los grados	Grado 3 o 4	
aminotransferasa elevada ²¹⁾					frecuente
Fosfatasa alcalina elevada	7	<1	<1	<1	Frecuente
Disminución de la fracción de eyección	5	NN	2	<1	Frecuente

¹⁾ «Nasofaringitis» también incluye «faringitis».
²⁾ «Neutropenia» también incluye «neutropenia febril» y casos de «recuento disminuido de neutrófilos» que reúne los criterios para «neutropenia».
³⁾ «Cefalea» también incluye «cefalea de tensión».
⁴⁾ «Mareo» también incluye «vértigo».
⁵⁾ «Coriorretinopatía» también incluye «trastorno coriorretiniano».
⁶⁾ «Desprendimiento de retina» también incluye «desprendimiento macular del epitelio pigmentario retiniano» y «desprendimiento del epitelio pigmentario de la retina».
⁷⁾ «Hemorragia» incluye una extensa lista con cientos de términos de evento que recogen eventos hemorrágicos.
⁸⁾ «Hipertensión» también incluye «crisis hipertensiva».
⁹⁾ «Tos» también incluye «tos productiva».
¹⁰⁾ «Dolor abdominal» también incluye «dolor en la zona superior del abdomen» y «dolor en la zona inferior del abdomen».
¹¹⁾ «Erupción» también incluye «erupción maculopapular», «erupción macular», «erupción generalizada», «erupción eritematosa», «erupción papular», «erupción prurítica», «erupción nodular», «erupción vesicular» y «erupción pustulosa».
¹²⁾ «Piel seca» también incluye «xerosis» y «xerodermia».
¹³⁾ «Eritema» también incluye «eritema generalizado».
¹⁴⁾ «Prurito» también incluye «prurito generalizado» y «prurito genital».
¹⁵⁾ «Mialgia» también incluye «dolor musculoesquelético» y «dolor torácico musculoesquelético».
¹⁶⁾ «Espasmos musculares» también incluye «rigidez musculoesquelética».
¹⁷⁾ «Pirexia (fiebre)» también incluye «hiperpirexia».





Reacciones adversas	Tafinlar en combinación con Mekinist N = 435 %		Placebo N = 432 %		Categoría de frecuencia (grupo de tratamiento combinado, todos los grados)
	Todos los grados	Grado 3 o 4	Todos los grados	Grado 3 o 4	
18)	<i>«Fatiga (cansancio)» también incluye «astenia» y «malestar general».</i>				
19)	<i>«Edema periférico» también incluye «hinchazón periférica».</i>				
20)	<i>«Alanina-aminotransferasa elevada» también incluye «enzimas hepáticas elevadas», «prueba de función hepática aumentada», «prueba de función hepática anormal» e «hipertransaminasemia».</i>				
21)	<i>«Aspartato-aminotransferasa elevada» también incluye «enzimas hepáticas elevadas», «prueba de función hepática aumentada», «prueba de función hepática anormal» e «hipertransaminasemia».</i>				
	NN: no notificado.				

La Sala recomienda negar el inserto y la información para prescribir puesto que no se ajustan al presente concepto.

**3.1.2.7. MEKINIST® 2 mg TABLETAS RECUBIERTAS
MEKINIST® 0,5 mg TABLETAS RECUBIERTAS**

Expediente : 20097086 / 20104456
 Radicado : 20181024339 / 20181160801 / 20181024343 / 20181160807
 Fecha : 09/02/2018
 Interesado : Novartis de Colombia S.A.

Composición:
 Cada tableta contiene 2mg de Trametinib Dimetilsulfóxido
 Cada tableta contiene 0.5mg de Trametinib Dimetilsulfóxido

Forma farmacéutica: Tabletas recubiertas

Indicaciones: El trametinib en combinación con dabrafenib está indicado para el tratamiento de pacientes con melanoma no resecable o metastásico con mutación braf.





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

Nuevas precauciones y advertencias:

Trametinib no ha demostrado actividad clínica en pacientes que han progresado a un tratamiento previo con un inhibidor braf, riesgo de hipertensión, lesión hepática, enfermedad pulmonar y rabdomiólisis. Riesgo de nuevos tumores cutáneos y no cutáneos cuando se asocia con dabrafenib

Cuando mekinist se utilice en combinación con tafinlar es necesario consultar toda la información relativa a la prescripción del dabrafenib.

Reducción de la fevi/disfunción del ventrículo izquierdo

Se ha referido que mekinist disminuye la fevi. En ensayos clínicos, la mediana del tiempo transcurrido hasta la aparición por primera vez de disfunción del ventrículo izquierdo, insuficiencia cardíaca y disminución de la fevi en pacientes tratados con mekinist en monoterapia o en combinación con dabrafenib fue de 2 a 5 meses. Mekinist se debe emplear con precaución en pacientes con enfermedades que puedan afectar a la función del ventrículo izquierdo. La fevi se debe evaluar en todos los pacientes antes de iniciar el tratamiento con mekinist, con una recomendación de seguimiento periódico en las 8 semanas posteriores al inicio del tratamiento, según el criterio clínico. Se debe seguir evaluando la fevi durante el tratamiento con trametinib según esté clínicamente indicado.

Hemorragia

En pacientes tratados con mekinist en monoterapia y en combinación con dabrafenib se han producido complicaciones hemorrágicas, algunas de ellas graves. Entre los 559 pacientes con melanoma metastásico tratados con mekinist en combinación con dabrafenib hubo 6 casos mortales de hemorragia intracraneal (1%). En el estudio mek115306 (combi-d) hubo 3 casos y en el mek116513 (combi-v) hubo otros 3.

Deficiencia visual

En pacientes tratados con mekinist, se han observado trastornos visuales como coriorretinopatías o desprendimiento del epitelio pigmentario retiniano (depr) y oclusión venosa retiniana (ovr). En los ensayos clínicos con mekinist se han notificado síntomas como visión borrosa, disminución de la agudeza visual y otros fenómenos visuales. Mekinist no está recomendado en pacientes con antecedentes de ovr. Se debe realizar una evaluación oftalmológica exhaustiva al inicio y durante el tratamiento con mekinist, si está clínicamente justificado. Si los pacientes refieren





trastornos visuales en cualquier momento durante el tratamiento con mekinist, se debe realizar una evaluación oftalmológica adicional. En caso de detectarse una anomalía retiniana, se debe interrumpir inmediatamente el tratamiento con mekinist y considerar la remisión a un retinólogo. Si se diagnostica depr, se debe seguir el esquema de modificación de la dosis indicado en la tabla 2 para la subcategoría "intolerable". En los pacientes que sufran ovr se debe suspender permanentemente el tratamiento con trametinib.

Exantema

En los estudios clínicos, se han observado erupciones cutáneas en aproximadamente el 60 % de los pacientes que recibían mekinist en monoterapia y en un 20-30% de los que lo recibían en combinación con dabrafenib. La mayoría de estos casos fueron de grado 1 o 2 y no requirieron interrupciones del tratamiento ni reducciones de dosis.

Trombosis venosa profunda (tvp) / embolia pulmonar (ep)

Se pueden dar casos de tvp y ep cuando se administra mekinist en monoterapia o en combinación con dabrafenib. Hay que indicarle al paciente que si presenta síntomas de embolia pulmonar o trombosis venosa profunda, solicite asistencia médica inmediatamente.

Fiebre

se han notificado casos de fiebre en los ensayos clínicos con mekinist. La incidencia y severidad de la fiebre aumentan cuando el trametinib se emplea en combinación con dabrafenib. En pacientes con melanoma que recibieron tratamiento combinado con una dosis de 2 mg de mekinist una vez al día y una dosis de 150 mg de tafenlar dos veces al día y presentaron fiebre, aproximadamente la mitad de los primeros episodios de fiebre se produjeron en el primer mes de tratamiento.

Alrededor de una tercera parte de los pacientes que recibieron el tratamiento combinado y tuvieron fiebre presentaron 3 o más episodios. La fiebre puede cursar con escalofríos severos, deshidratación e hipotensión, que en algunos casos puede provocar insuficiencia renal aguda.

Se deben vigilar los niveles de creatinina sérica y otros indicadores de la función renal durante los episodios severos de fiebre y tras ellos. Se han observado eventos febriles graves de origen no infeccioso. En los ensayos clínicos, estos eventos respondieron bien a la interrupción del tratamiento, a la reducción de la dosis o a ambos, así como al tratamiento sintomático.





En relación con el tratamiento de la fiebre, consúltese toda la información relativa a la prescripción de dabrafenib en el apartado posología y administración.

Colitis y perforación gastrointestinal

En pacientes tratados con mekinist en monoterapia y en combinación con dabrafenib se han notificado colitis y perforación gastrointestinal, en algunos casos con desenlace mortal. El tratamiento con mekinist en monoterapia o en combinación con dabrafenib debe utilizarse con precaución en pacientes con factores de riesgo de perforación gastrointestinal como antecedentes de diverticulitis, metástasis gastrointestinales y uso simultáneo de medicamentos que supongan un riesgo conocido de perforación gastrointestinal.

En caso de que el paciente presente síntomas de colitis o perforación gastrointestinal, deberá solicitar asistencia médica inmediatamente.

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta a los Autos No. 2018007888 y 2018007889 emitidos mediante Acta No. 04 de 2018, numeral 3.1.2.3 con el fin de continuar con el proceso de aprobación de los siguientes puntos para los productos de la referencia.

- Modificación de indicaciones.
- Modificación de precauciones y advertencias
- Modificación de reacciones adversas
- Inserto (NPI) Ref. No. N/A de fecha de distribución 10 de Noviembre de 2017
- Declaración sucinta (NSS) Ref. No. N/A de fecha de distribución 10 de noviembre de 2017

Nuevas indicaciones:

Melanoma irresecable o metastásico

Mekinist en combinación con dabrafenib está indicado para el tratamiento de pacientes con melanoma irresecable o metastásico con mutación BRAF V600.

Tratamiento adyuvante del melanoma

Mekinist en combinación con Tafinlar está indicado para el tratamiento adyuvante de pacientes con melanoma en estadio III con mutación BRAF V600, tras la resección completa.”

Nuevas precauciones y advertencias:





Cuando Tafinlar se utilice en combinación con Mekinist es necesario consultar toda la información relativa a la prescripción de Mekinist.

Fiebre:

En ensayos clínicos se han notificado casos de fiebre con Tafinlar, tanto en monoterapia como en combinación con trametinib. En un ensayo clínico de fase III en pacientes con melanoma irresecable o metastásico, la incidencia y severidad de la fiebre fue mayor cuando Tafinlar se utilizó en combinación con Mekinist (57% [119/209]; 7% de grado 3) que cuando se utilizó en monoterapia (33% [69/211]; 2% de grado 3). En un ensayo de fase III en pacientes con tratamiento adyuvante del melanoma, la incidencia y severidad de la fiebre fue mayor en el grupo de Tafinlar en combinación con Mekinist (67% [292/435]; 6% de grado 3 o 4) que en el del placebo (15% [66/432]; <1% de grado 3). En pacientes con melanoma irresecable o metastásico que recibieron tratamiento combinado con 150 mg de Tafinlar dos veces al día y una dosis de 2 mg de trametinib una vez al día y presentaron fiebre, aproximadamente la mitad de los primeros episodios de fiebre se produjeron en el primer mes de tratamiento. Alrededor de una tercera parte de los pacientes que recibieron el tratamiento combinado y tuvieron fiebre presentaron 3 o más episodios. La fiebre puede cursar con escalofríos severos, deshidratación e hipotensión arterial, que en algunos casos puede provocar insuficiencia renal aguda. Se deben vigilar los niveles de creatinina sérica y otros indicadores de la función renal durante los episodios severos de fiebre y tras ellos. Se han observado episodios febriles graves de origen no infeccioso. En los ensayos clínicos, estos episodios respondieron bien a la interrupción del tratamiento, a la reducción de la dosis o a ambos, así como al tratamiento sintomático.

En relación con el tratamiento de la fiebre, consúltese toda la información relativa a la prescripción de trametinib.

Carcinoma de células escamosas (CCE) cutáneo:

Se han descrito casos de CCE cutáneo (que incluyen los clasificados dentro del subtipo queratoacantoma o queratoacantoma mixto) en pacientes tratados con Tafinlar en monoterapia o en combinación con trametinib. En un estudio de fase III en pacientes con melanoma irresecable o metastásico, el 10% (22/211) de los pacientes que recibieron Tafinlar en monoterapia presentó CCE cutáneo, con una mediana de unas 8 semanas hasta su primera aparición. En los pacientes que recibieron Tafinlar en combinación con trametinib, el 3% (6/209) presentó CCE cutáneo, y los eventos se produjeron más tarde, con una mediana de 20 a 32 semanas hasta su primera aparición. Más del 90% de los pacientes que recibían Tafinlar y presentaron CCE cutáneo continuó con el tratamiento sin modificación de la dosis. En un ensayo de





fase III sobre el tratamiento adyuvante del melanoma, el 1% (6/435) de los pacientes que recibieron Tafinlar en combinación con Mekinist presentó CCE cutáneo, en comparación con el 1% (5/432) de pacientes que recibieron placebo. La mediana del tiempo transcurrido hasta la primera aparición de CCE cutáneo en el grupo del tratamiento combinado fue de aproximadamente 18 semanas.

Se debe realizar una exploración dermatológica antes de iniciar el tratamiento con Tafinlar y cada 2 meses mientras continúe su administración. La vigilancia debe continuar cada 2 o 3 meses hasta 6 meses después de haber retirado el tratamiento con Tafinlar o hasta el inicio de otro tratamiento antineoplásico.

Los casos de CCE cutáneo se deben tratar mediante resección dermatológica y el tratamiento con Tafinlar se debe continuar sin ningún ajuste de la dosis. Se debe indicar a los pacientes que informen inmediatamente al médico si aparecen nuevas lesiones.

Nuevo melanoma primario:

Se han registrado nuevos melanomas primarios en pacientes tratados con Tafinlar. En ensayos clínicos en pacientes con melanoma irresecable o metastásico, dichos casos se identificaron en los 5 primeros meses de tratamiento y se trataron mediante resección, sin necesidad de realizar modificaciones en el tratamiento. En un ensayo clínico de fase III sobre el tratamiento adyuvante del melanoma, <1% (1/435) de los pacientes que recibieron Tafinlar en combinación con Mekinist presentaron nuevos melanomas primarios, en comparación con el 1% (6/432) de los pacientes que recibieron placebo. Se debe vigilar a los pacientes para detectar posibles lesiones cutáneas según lo descrito anteriormente para el CCE cutáneo.

Neoplasia maligna no cutánea secundaria o recurrente:

En experimentos in vitro se ha demostrado la activación paradójica de la señalización mediada por MAP-quinasas en células con BRAF normal y mutaciones de RAS cuando fueron expuestas a inhibidores de BRAF, lo que puede aumentar el riesgo de aparición de neoplasias malignas no cutáneas en los pacientes tratados con Tafinlar. Se han observado casos de neoplasias malignas activadas por RAS en pacientes tratados con inhibidores de BRAF. En el ensayo de fase III en el tratamiento adyuvante del melanoma que comparó la combinación de Tafinlar y Mekinist con el placebo, se observaron neoplasias malignas no cutáneas secundarias o recurrentes en el 1% (5/435) de los pacientes que recibieron tratamiento activo en comparación con el 1% (3/432) de los que recibieron placebo. Se debe vigilar a los pacientes según proceda clínicamente. Antes de continuar el tratamiento con Tafinlar en pacientes con una neoplasia maligna no cutánea que presente una mutación de RAS se deben





considerar los beneficios y los riesgos. No es necesario modificar la dosis de trametinib cuando este medicamento se administra en combinación con Tafinlar.

Tras la suspensión definitiva del tratamiento con Tafinlar, se debe continuar la vigilancia para detectar la aparición de neoplasias malignas no cutáneas secundarias/recurrentes durante un período de hasta 6 meses o hasta el inicio de otro tratamiento antineoplásico.

Pancreatitis:

En los ensayos clínicos en pacientes con melanoma irresecable o metastásico se ha notificado pancreatitis en menos del 1 % de los pacientes tratados con Tafinlar. Uno de los episodios ocurrió el primer día de la administración del medicamento a un paciente con melanoma metastásico, y volvió a aparecer tras reinstaurar el tratamiento en dosis reducida. En el ensayo sobre el tratamiento adyuvante del melanoma, se notificó pancreatitis en el 1% de los pacientes que recibieron Tafinlar en combinación con Mekinist y en <1% de los pacientes que recibieron placebo.

El dolor abdominal sin causa aparente debe investigarse de inmediato e incluir la determinación de la amilasa y la lipasa séricas. Se debe vigilar estrechamente a los pacientes cuando se reinicie la administración de Tafinlar tras un episodio de pancreatitis.

Uveítis:

El tratamiento con Tafinlar se ha asociado a la aparición de uveítis (incluida la iritis). Durante el tratamiento, se debe vigilar a los pacientes para detectar signos y síntomas oculares (como cambios en la visión, fotofobia y dolor ocular)

Hemorragia

En pacientes tratados con Tafinlar en combinación con trametinib se han producido complicaciones hemorrágicas, algunas de ellas graves. Entre los 559 pacientes con melanoma irresecable o metastásico tratados con Tafinlar en combinación con trametinib hubo 6 casos mortales de hemorragia intracraneal (1%). En el estudio MEK115306 (COMBI-d) hubo 3 casos y en el MEK116513 (COMBI-v) hubo otros 3. No se produjeron eventos hemorrágicos con desenlace mortal en el estudio de fase III en el tratamiento adyuvante del melanoma. Si aparecen síntomas de hemorragia en los pacientes, es necesario que reciban asistencia médica inmediatamente.

Nuevas reacciones adversas:





Resumen del perfil toxicológico

Melanoma irresecable o metastásico

Tafinlar en monoterapia:

El perfil toxicológico de Tafinlar en monoterapia se basa en datos de cinco estudios clínicos en monoterapia que incluyeron 578 pacientes afectados por melanoma irresecable o metastásico con mutación BRAF V600. Aproximadamente el 30% de los pacientes recibió tratamiento con Tafinlar durante más de 6 meses. En la población conjunta para el análisis de la seguridad de Tafinlar, los eventos adversos más frecuentes (frecuencia $\geq 15\%$) fueron hiperqueratosis, cefalea, fiebre, artralgia, fatiga, náuseas, papiloma cutáneo, alopecia, erupción y vómitos.

Tratamiento combinado con Tafinlar y Mekinist:

La seguridad del tratamiento con Tafinlar en combinación con trametinib se evaluó en dos estudios aleatorizados de fase III en pacientes con melanoma irresecable o metastásico con mutación BRAF V600, tratados con 150 mg de Tafinlar administrado por vía oral dos veces al día y 2 mg de trametinib administrado por vía oral una vez al día (véase el apartado ESTUDIOS CLÍNICOS). Las reacciones adversas más frecuentes ($\geq 20\%$) observadas durante el tratamiento combinado con Tafinlar y trametinib fueron fiebre, fatiga, náuseas, cefalea, escalofríos, diarrea, erupción, artralgia, hipertensión arterial, vómitos, edema periférico y tos.

Resumen tabulado de las reacciones adversas observadas en los estudios clínicos en pacientes con melanoma irresecable o metastásico:

Los eventos adversos registrados en los estudios clínicos en pacientes con melanoma irresecable o metastásico se enumeran con arreglo a las clases principales de órganos, aparatos o sistemas del MedDRA, en la Tabla 3 para Tafinlar en monoterapia y en la Tabla 4 para Tafinlar en combinación con trametinib. En cada clase, los eventos adversos se enumeran por orden decreciente de frecuencia. Las categorías de frecuencias de los distintos efectos adversos se ajustan a la convención siguiente (CIOMS III): muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$); infrecuentes ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); raras ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$); muy raras ($< 1/10\ 000$).

Tabla 3 Melanoma irresecable o metastásico: eventos adversos asociados a Tafinlar en monoterapia

Eventos adversos	Categoría de frecuencia
------------------	-------------------------





Eventos adversos	Categoría de frecuencia
Infecciones e infestaciones	
Nasofaringitis	Frecuente
Neoplasias benignas y malignas (incl. quistes y pólipos)	
Papiloma	Muy frecuente
Acrocordón (papiloma cutáneo), carcinoma de células escamosas (CCE) cutáneo incluido el CCE de la piel, el CCE in situ (enfermedad de Bowen) y el queratoacantoma, queratosis seborreica	Frecuente
Nuevo melanoma primario	Infrecuente
Trastornos del sistema inmunitario	
Hipersensibilidad	Infrecuente
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	
Apetito disminuido	Muy frecuente
Hipofosfatemia Hiperglucemia	Frecuente
Trastornos del sistema nervioso	
Cefalea	Muy frecuente
Trastornos oculares	
Uveítis	Infrecuente
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	
Tos	Muy frecuente
Trastornos gastrointestinales	
Náuseas, vómitos, diarrea	Muy frecuente
Estreñimiento	Frecuente
Pancreatitis	Infrecuente
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	
Efectos cutáneos (erupción, hiperqueratosis), alopecia, síndrome de eritrodisestesia palmoplantar	Muy frecuente
Efectos cutáneos (queratosis actínica, lesión cutánea, piel seca, eritema, prurito)	Frecuente
Paniculitis	Infrecuente





Eventos adversos	Categoría de frecuencia
Reacción de fotosensibilidad ¹⁾	Frecuente
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	
Artralgia, mialgia, dolor en una extremidad	Muy frecuente
Trastornos renales	
Insuficiencia renal, insuficiencia renal aguda	Infrecuente
Nefritis tubulointersticial	Rara
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	
Astenia, escalofríos, fatiga (cansancio), fiebre (pirexia)	Muy frecuente
Enfermedad de tipo gripal	Frecuente
¹⁾ Los casos de fotosensibilidad también se observaron tras la comercialización. Todos los casos notificados en los ensayos clínicos fueron de grado 1 y no se precisó una modificación de la dosis.	

La Tabla 4 muestra los eventos adversos observados durante el uso de Tafinlar en combinación con trametinib; se indican los datos correspondientes al estudio aleatorizado de fase III con doble enmascaramiento MEK115306 (N=209) y los datos de seguridad combinados correspondientes al estudio MEK115306 (N=209) y al estudio aleatorizado de fase III sin enmascaramiento MEK116513 (N=350).

Tabla 4 Melanoma irresecable o metastásico: eventos adversos asociados al uso combinado de Tafinlar y Mekinist

Eventos adversos	Categoría de frecuencia	
	MEK115306 (COMBI-d) n = 209	MEK115306 (COMBI-d) más MEK116513 (COMBI-v) Datos de seguridad combinados n = 559
Infecciones e infestaciones		
Infección del tracto urinario	Muy frecuente	Frecuente
Nasofaringitis	Muy frecuente	Muy frecuente
Celulitis	Frecuente	Frecuente





Eventos adversos	Categoría de frecuencia	
	MEK115306 (COMBI-d) n = 209	MEK115306 (COMBI-d) más MEK116513 (COMBI-v) Datos de seguridad combinados n = 559
Foliculitis	Frecuente	Frecuente
Paroniquia	Frecuente	Frecuente
Erupción pustulosa	Frecuente	Frecuente
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incl. quistes y pólipos)		
Carcinoma de células escamosas (CCE) cutáneo, que abarca: CCE de la piel, CCE in situ (enfermedad de Bowen) y queratoacantoma	Frecuente	Frecuente
Papiloma, incluido el papiloma de piel	Frecuente	Frecuente
Queratosis seborreica	Frecuente	Frecuente
Acrocordón (papiloma cutáneo)	Frecuente	Infrecuente
Nuevo melanoma primario	Infrecuente	Infrecuente
Trastornos de la sangre y del sistema linfático		
Neutropenia	Muy frecuente	Frecuente
Anemia	Frecuente	Frecuente
Trombocitopenia	Frecuente	Frecuente
Leucopenia	Frecuente	Frecuente
Trastornos del sistema inmunitario		
Hipersensibilidad	Infrecuente	Infrecuente
Trastornos del metabolismo y de la nutrición		
Apetito disminuido	Muy frecuente	Muy frecuente
Deshidratación	Frecuente	Frecuente
Hiperglucemia	Frecuente	Frecuente
Hiponatremia	Frecuente	Frecuente
Hipofosfatemia	Frecuente	Frecuente
Trastornos del sistema nervioso		
Cefalea	Muy frecuente	Muy frecuente
Mareo	Muy frecuente	Muy frecuente





Eventos adversos	Categoría de frecuencia	
	MEK115306 (COMBI-d) n = 209	MEK115306 (COMBI-d) más MEK116513 (COMBI-v) Datos de seguridad combinados n = 559
Trastornos oculares		
Visión borrosa	Frecuente	Frecuente
Alteración visual	Frecuente	Frecuente
Coriorretinopatía	Infrecuente	Infrecuente
Uveítis	Infrecuente	Infrecuente
Desprendimiento de retina	Infrecuente	Infrecuente
Edema periorbitario	Infrecuente	Infrecuente
Trastornos cardíacos		
Disminución de la fracción de eyección	Frecuente	Frecuente
Disfunción del ventrículo izquierdo	No notificado	Infrecuente
Insuficiencia cardíaca	No notificado	Infrecuente
Bradicardia	Frecuente	Frecuente
Trastornos vasculares		
Hipertensión	Muy frecuente	Muy frecuente
Hemorragia ¹⁾	Muy frecuente	Muy frecuente
Hipotensión	Frecuente	Frecuente
Linfoedema	Infrecuente	Frecuente
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		
Tos	Muy frecuente	Muy frecuente
Disnea	Frecuente	Frecuente
Neumonitis	Infrecuente	Infrecuente
Enfermedad pulmonar intersticial	No notificado	Infrecuente
Trastornos gastrointestinales		
Dolor abdominal	Muy frecuente	Muy frecuente
Estreñimiento	Muy frecuente	Muy frecuente
Diarrea	Muy frecuente	Muy frecuente
Náuseas	Muy frecuente	Muy frecuente
Vómitos	Muy frecuente	Muy frecuente



Eventos adversos	Categoría de frecuencia	
	MEK115306 (COMBI-d) n = 209	MEK115306 (COMBI-d) más MEK116513 (COMBI-v) Datos de seguridad combinados n = 559
Boca seca	Frecuente	Frecuente
Estomatitis	Frecuente	Frecuente
Pancreatitis	Infrecuente	Infrecuente
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		
Piel seca	Muy frecuente	Muy frecuente
Prurito	Muy frecuente	Muy frecuente
Erupción	Muy frecuente	Muy frecuente
Dermatitis acneiforme	Muy frecuente	Frecuente
Eritema	Frecuente	Frecuente
Queratosis actínica	Frecuente	Frecuente
Sudores nocturnos	Frecuente	Frecuente
Hiperqueratosis	Frecuente	Frecuente
Alopecia	Frecuente	Frecuente
Síndrome de eritrodisestesia palmoplantar	Frecuente	Frecuente
Lesión cutánea	Frecuente	Frecuente
Hiperhidrosis	Frecuente	Frecuente
Fisuras de la piel	Frecuente	Frecuente
Paniculitis	Frecuente	Frecuente
Reacción de fotosensibilidad ²⁾	Frecuente	Frecuente
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo		
Artralgia	Muy frecuente	Muy frecuente
Mialgia	Muy frecuente	Muy frecuente
Dolor en una extremidad	Muy frecuente	Muy frecuente
Espasmos musculares	Frecuente	Frecuente
Creatina-fosfocinasa elevada en sangre	Frecuente	Frecuente
Rabdomiólisis	No notificado	Infrecuente
Trastornos renales		
Fallo renal (insuficiencia renal)	Infrecuente	Frecuente



Eventos adversos	Categoría de frecuencia	
	MEK115306 (COMBI-d) n = 209	MEK115306 (COMBI-d) más MEK116513 (COMBI-v) Datos de seguridad combinados n = 559
Nefritis	Infrecuente	Infrecuente
Insuficiencia renal aguda	No notificado	Infrecuente
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración		
Fatiga (cansancio)	Muy frecuente	Muy frecuente
Edema periférico	Muy frecuente	Muy frecuente
Fiebre (pirexia)	Muy frecuente	Muy frecuente
Escalofríos	Muy frecuente	Muy frecuente
Astenia	Muy frecuente	Muy frecuente
Inflamación de mucosas	Frecuente	Frecuente
Enfermedad de tipo gripal	Frecuente	Frecuente
Edema facial	Frecuente	Frecuente
Exploraciones complementarias		
Alanina-aminotransferasa elevada	Muy frecuente	Muy frecuente
Aspartato-aminotransferasa elevada	Muy frecuente	Muy frecuente
Fosfatasa alcalina elevada en sangre	Frecuente	Frecuente
γ-glutamilttransferasa elevada	Frecuente	Frecuente
<p>1) La mayoría de los episodios hemorrágicos fueron leves. Se han notificado eventos graves, definidos como hemorragias sintomáticas en una zona u órgano críticos, así como hemorragias intracraneales mortales.</p> <p>2) Los casos de fotosensibilidad también se observaron tras la comercialización. Todos los casos notificados en los ensayos clínicos fueron de grado 1 y no se precisó una modificación de la dosis.</p>		

Tratamiento adyuvante del melanoma

Tafinlar en combinación con Mekinist

La seguridad de Tafinlar en combinación con Mekinist se evaluó en un estudio de fase III aleatorizado, con doble enmascaramiento, de Tafinlar en combinación con Mekinist frente a dos placebos en el tratamiento adyuvante del melanoma en estadio III con mutación BRAF V600 después de la resección quirúrgica (véase el apartado 12 Estudios clínicos).



En el grupo que recibió 150 mg de Tafinlar dos veces al día y 2 mg de Mekinist una vez al día, las reacciones adversas más frecuentes ($\geq 20\%$) fueron fiebre, fatiga, náuseas, cefalea, erupción, escalofríos, diarrea, vómitos, artralgia y mialgia.

En la Tabla 5 se enumeran las reacciones adversas asociadas a la combinación de Tafinlar y Mekinist descritas con una incidencia $\geq 10\%$, en el caso de las reacciones de todos los grados, o con una incidencia $\geq 2\%$, en el caso de las reacciones de grados 3 o 4, o eventos significativos desde el punto de vista médico en el estudio BRF115532 (COMBI-AD).

Las reacciones adversas se enumeran con arreglo a las clases principales de órganos, aparatos o sistemas del MedDRA. En cada clase, las reacciones adversas se enumeran por orden decreciente de frecuencia. Las categorías de frecuencias de las distintas reacciones adversas se ajustan a la convención siguiente (CIOMS III): muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$); infrecuentes ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); raras ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$); muy raras ($< 1/10\ 000$).

Tabla 5 Tratamiento adyuvante del melanoma: reacciones adversas asociadas a la combinación de Tafinlar y Mekinist frente al placebo

Reacciones adversas	Tafinlar en combinación con Mekinist N = 435 %		Placebo N = 432 %		Categoría de frecuencia (grupo de tratamiento combinado, todos los grados)
	Todos los grados	Grado 3 o 4	Todos los grados	Grado 3 o 4	
Infecciones e infestaciones					
Nasofaringitis ¹⁾	12	<1	12	NN	Muy frecuente
Trastornos de la sangre y del sistema linfático					
Neutropenia ²⁾	10	5	<1	NN	Muy frecuente
Trastornos del metabolismo y de la nutrición					
Apetito disminuido	11	<1	6	NN	Muy frecuente
Trastornos del sistema nervioso					
Cefalea ³⁾	39	1	24	NN	Muy frecuente
Mareo ⁴⁾	11	<1	10	NN	Muy frecuente
Trastornos oculares					
Uveítis	1	<1	<1	NN	Frecuente
Coriorretinopatía ⁵⁾	1	<1	<1	NN	Frecuente
Desprendimiento de retina ⁶⁾	1	<1	<1	NN	Frecuente
Trastornos vasculares					





Reacciones adversas	Tafinlar en combinación con Mekinist N = 435 %		Placebo N = 432 %		Categoría de frecuencia (grupo de tratamiento combinado, todos los grados)
	Todos los grados	Grado 3 o 4	Todos los grados	Grado 3 o 4	
Hemorragia ⁷⁾	15	<1	4	<1	Muy frecuente
Hipertensión ⁸⁾	11	6	8	2	Muy frecuente
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos					
Tos ⁹⁾	17	NN	8	NN	Muy frecuente
Trastornos gastrointestinales					
Náuseas	40	<1	20	NN	Muy frecuente
Diarrea	33	<1	15	<1	Muy frecuente
Vómitos	28	<1	10	NN	Muy frecuente
Dolor abdominal ¹⁰⁾	16	<1	11	<1	Muy frecuente
Estreñimiento	12	NN	6	NN	Muy frecuente
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo					
Erupción ¹¹⁾	37	<1	16	<1	Muy frecuente
Piel seca ¹²⁾	14	NN	9	NN	Muy frecuente
Dermatitis acneiforme	12	<1	2	NN	Muy frecuente
Eritema ¹³⁾	12	NN	3	NN	Muy frecuente
Prurito ¹⁴⁾	11	<1	10	NN	Muy frecuente
Síndrome de eritrodisestesia palmoplantar	6	<1	1	<1	Frecuente
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo					
Artralgia	28	<1	14	NN	Muy frecuente
Mialgia ¹⁵⁾	20	<1	14	NN	Muy frecuente
Dolor en una extremidad	14	<1	9	NN	Muy frecuente
Espasmos musculares ¹⁶⁾	11	NN	4	NN	Muy frecuente
Rabdomiólisis	<1	<1	NN	NN	Infrecuente
Trastornos renales y urinarios					
Fallo renal (insuficiencia renal)	<1	NN	NN	NN	Infrecuente
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración					
Pirexia (fiebre) ¹⁷⁾	63	5	11	<1	Muy frecuente
Fatiga (cansancio) ¹⁸⁾	59	5	37	<1	Muy frecuente
Escalofríos	37	1	4	NN	Muy frecuente
Edema periférico ¹⁹⁾	16	<1	6	NN	Muy frecuente
Enfermedad de tipo gripal	15	<1	7	NN	Muy frecuente
Exploraciones complementarias					



Reacciones adversas	Tafinlar en combinación con Mekinist N = 435 %		Placebo N = 432 %		Categoría de frecuencia (grupo de tratamiento combinado, todos los grados)
	Todos los grados	Grado 3 o 4	Todos los grados	Grado 3 o 4	
Alanina-aminotransferasa elevada ²⁰⁾	17	4	2	<1	Muy frecuente
Aspartato-aminotransferasa elevada ²¹⁾	16	4	2	<1	Muy frecuente
Fosfatasa alcalina elevada	7	<1	<1	<1	Frecuente
Disminución de la fracción de eyección	5	NN	2	<1	Frecuente

1) «Nasofaringitis» también incluye «faringitis».
 2) «Neutropenia» también incluye «neutropenia febril» y casos de «recuento disminuido de neutrófilos» que reúne los criterios para «neutropenia».
 3) «Cefalea» también incluye «cefalea de tensión».
 4) «Mareo» también incluye «vértigo».
 5) «Coriorretinopatía» también incluye «trastorno coriorretiniano».
 6) «Desprendimiento de retina» también incluye «desprendimiento macular del epitelio pigmentario retiniano» y «desprendimiento del epitelio pigmentario de la retina».
 7) «Hemorragia» incluye una extensa lista con cientos de términos de evento que recogen eventos hemorrágicos.
 8) «Hipertensión» también incluye «crisis hipertensiva».
 9) «Tos» también incluye «tos productiva».
 10) «Dolor abdominal» también incluye «dolor en la zona superior del abdomen» y «dolor en la zona inferior del abdomen».
 11) «Erupción» también incluye «erupción maculopapular», «erupción macular», «erupción generalizada», «erupción eritematosa», «erupción papular», «erupción prurítica», «erupción nodular», «erupción vesicular» y «erupción pustulosa».
 12) «Piel seca» también incluye «xerosis» y «xerodermia».
 13) «Eritema» también incluye «eritema generalizado».
 14) «Prurito» también incluye «prurito generalizado» y «prurito genital».
 15) «Mialgia» también incluye «dolor musculoesquelético» y «dolor torácico musculoesquelético».
 16) «Espasmos musculares» también incluye «rigidez musculoesquelética».
 17) «Pirexia (fiebre)» también incluye «hiperpirexia».
 18) «Fatiga (cansancio)» también incluye «astenia» y «malestar general».
 19) «Edema periférico» también incluye «hinchazón periférica».
 20) «Alanina-aminotransferasa elevada» también incluye «enzimas hepáticas elevadas», «prueba de función hepática aumentada», «prueba de función hepática anormal» e «hipertransaminasemia».
 21) «Aspartato-aminotransferasa elevada» también incluye «enzimas hepáticas elevadas»,





Reacciones adversas	Tafinlar en combinación con Mekinist N = 435 %		Placebo N = 432 %		Categoría de frecuencia (grupo de tratamiento combinado, todos los grados)
	Todos los grados	Grado 3 o 4	Todos los grados	Grado 3 o 4	
«prueba de función hepática aumentada», «prueba de función hepática anormal» e «hipertransaminasemia». NN: no notificado.					

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada y dado que el interesado presenta respuesta satisfactoria al requerimiento emitido en el Acta No. 04 de 2018 SEMNNIMB, numeral 3.1.2.2., la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar los siguientes puntos, únicamente así:

Nuevas indicaciones:

Melanoma irreseccable o metastásico

Trametinib en combinación con dabrafenib está indicado para el tratamiento de pacientes con melanoma irreseccable o metastásico con mutación BRAF V600. Tratamiento adyuvante del melanoma

Trametinib en combinación con Dabrafenib está indicado para el tratamiento adyuvante de pacientes con melanoma en estadio III con mutación BRAF V600 ECOG 0-1, y libre de enfermedad 12 semanas después tras la resección completa

Nuevas precauciones y advertencias:

La indicación como Tratamiento adyuvante del melanoma es aprobada basada en Supervivencia libre de recaída (SLR). Los beneficios de sobrevida global no han sido confirmados.





Cuando Tafinlar se utilice en combinación con Mekinist es necesario consultar toda la información relativa a la prescripción de Mekinist.

Fiebre:

En ensayos clínicos se han notificado casos de fiebre con Tafinlar, tanto en monoterapia como en combinación con trametinib. En un ensayo clínico de fase III en pacientes con melanoma irresecable o metastásico, la incidencia y severidad de la fiebre fue mayor cuando Tafinlar se utilizó en combinación con Mekinist (57% [119/209]; 7% de grado 3) que cuando se utilizó en monoterapia (33% [69/211]; 2% de grado 3). En un ensayo de fase III en pacientes con tratamiento adyuvante del melanoma, la incidencia y severidad de la fiebre fue mayor en el grupo de Tafinlar en combinación con Mekinist (67% [292/435]; 6% de grado 3 o 4) que en el del placebo (15% [66/432]; <1% de grado 3). En pacientes con melanoma irresecable o metastásico que recibieron tratamiento combinado con 150 mg de Tafinlar dos veces al día y una dosis de 2 mg de trametinib una vez al día y presentaron fiebre, aproximadamente la mitad de los primeros episodios de fiebre se produjeron en el primer mes de tratamiento. Alrededor de una tercera parte de los pacientes que recibieron el tratamiento combinado y tuvieron fiebre presentaron 3 o más episodios. La fiebre puede cursar con escalofríos severos, deshidratación e hipotensión arterial, que en algunos casos puede provocar insuficiencia renal aguda. Se deben vigilar los niveles de creatinina sérica y otros indicadores de la función renal durante los episodios severos de fiebre y tras ellos. Se han observado episodios febriles graves de origen no infeccioso. En los ensayos clínicos, estos episodios respondieron bien a la interrupción del tratamiento, a la reducción de la dosis o a ambos, así como al tratamiento sintomático.

En relación con el tratamiento de la fiebre, consúltese toda la información relativa a la prescripción de trametinib.

Carcinoma de células escamosas (CCE) cutáneo:

Se han descrito casos de CCE cutáneo (que incluyen los clasificados dentro del subtipo queratoacantoma o queratoacantoma mixto) en pacientes tratados con Tafinlar en monoterapia o en combinación con trametinib . En un estudio de fase III en pacientes con melanoma irresecable o metastásico, el 10% (22/211) de los pacientes que recibieron Tafinlar en monoterapia presentó CCE cutáneo, con una mediana de unas 8 semanas hasta su primera aparición. En los pacientes que recibieron Tafinlar en combinación con trametinib, el 3% (6/209) presentó CCE cutáneo, y los eventos se produjeron más tarde, con una mediana





de 20 a 32 semanas hasta su primera aparición. Más del 90% de los pacientes que recibían Tafinlar y presentaron CCE cutáneo continuó con el tratamiento sin modificación de la dosis. En un ensayo de fase III sobre el tratamiento adyuvante del melanoma, el 1% (6/435) de los pacientes que recibieron Tafinlar en combinación con Mekinist presentó CCE cutáneo, en comparación con el 1% (5/432) de pacientes que recibieron placebo. La mediana del tiempo transcurrido hasta la primera aparición de CCE cutáneo en el grupo del tratamiento combinado fue de aproximadamente 18 semanas.

Se debe realizar una exploración dermatológica antes de iniciar el tratamiento con Tafinlar y cada 2 meses mientras continúe su administración. La vigilancia debe continuar cada 2 o 3 meses hasta 6 meses después de haber retirado el tratamiento con Tafinlar o hasta el inicio de otro tratamiento antineoplásico.

Los casos de CCE cutáneo se deben tratar mediante resección dermatológica y el tratamiento con Tafinlar se debe continuar sin ningún ajuste de la dosis. Se debe indicar a los pacientes que informen inmediatamente al médico si aparecen nuevas lesiones.

Nuevo melanoma primario:

Se han registrado nuevos melanomas primarios en pacientes tratados con Tafinlar. En ensayos clínicos en pacientes con melanoma irreseccable o metastásico, dichos casos se identificaron en los 5 primeros meses de tratamiento y se trataron mediante resección, sin necesidad de realizar modificaciones en el tratamiento. En un ensayo clínico de fase III sobre el tratamiento adyuvante del melanoma, <1% (1/435) de los pacientes que recibieron Tafinlar en combinación con Mekinist presentaron nuevos melanomas primarios, en comparación con el 1% (6/432) de los pacientes que recibieron placebo. Se debe vigilar a los pacientes para detectar posibles lesiones cutáneas según lo descrito anteriormente para el CCE cutáneo.

Neoplasia maligna no cutánea secundaria o recurrente:

En experimentos in vitro se ha demostrado la activación paradójica de la señalización mediada por MAP-cinasas en células con BRAF normal y mutaciones de RAS cuando fueron expuestas a inhibidores de BRAF, lo que puede aumentar el riesgo de aparición de neoplasias malignas no cutáneas en los pacientes tratados con Tafinlar. Se han observado casos de neoplasias malignas activadas por RAS en pacientes tratados con inhibidores de BRAF. En el ensayo de fase III en el tratamiento adyuvante del melanoma que comparó la combinación de Tafinlar y Mekinist con el placebo, se observaron neoplasias





malignas no cutáneas secundarias o recurrentes en el 1% (5/435) de los pacientes que recibieron tratamiento activo en comparación con el 1% (3/432) de los que recibieron placebo. Se debe vigilar a los pacientes según proceda clínicamente. Antes de continuar el tratamiento con Tafinlar en pacientes con una neoplasia maligna no cutánea que presente una mutación de RAS se deben considerar los beneficios y los riesgos. No es necesario modificar la dosis de trametinib cuando este medicamento se administra en combinación con Tafinlar.

Tras la suspensión definitiva del tratamiento con Tafinlar, se debe continuar la vigilancia para detectar la aparición de neoplasias malignas no cutáneas secundarias/recurrentes durante un período de hasta 6 meses o hasta el inicio de otro tratamiento antineoplásico.

Pancreatitis:

En los ensayos clínicos en pacientes con melanoma irresecable o metastásico se ha notificado pancreatitis en menos del 1 % de los pacientes tratados con Tafinlar. Uno de los episodios ocurrió el primer día de la administración del medicamento a un paciente con melanoma metastásico, y volvió a aparecer tras reinstaurar el tratamiento en dosis reducida. En el ensayo sobre el tratamiento adyuvante del melanoma, se notificó pancreatitis en el 1% de los pacientes que recibieron Tafinlar en combinación con Mekinist y en <1% de los pacientes que recibieron placebo.

El dolor abdominal sin causa aparente debe investigarse de inmediato e incluir la determinación de la amilasa y la lipasa séricas. Se debe vigilar estrechamente a los pacientes cuando se reinicie la administración de Tafinlar tras un episodio de pancreatitis.

Uveítis:

El tratamiento con Tafinlar se ha asociado a la aparición de uveítis (incluida la iritis). Durante el tratamiento, se debe vigilar a los pacientes para detectar signos y síntomas oculares (como cambios en la visión, fotofobia y dolor ocular)

Hemorragia

En pacientes tratados con Tafinlar en combinación con trametinib se han producido complicaciones hemorrágicas, algunas de ellas graves. Entre los 559 pacientes con melanoma irresecable o metastásico tratados con Tafinlar en combinación con trametinib hubo 6 casos mortales de hemorragia intracraneal





(1%). En el estudio MEK115306 (COMBI-d) hubo 3 casos y en el MEK116513 (COMBI-v) hubo otros 3. No se produjeron eventos hemorrágicos con desenlace mortal en el estudio de fase III en el tratamiento adyuvante del melanoma. Si aparecen síntomas de hemorragia en los pacientes, es necesario que reciban asistencia médica inmediatamente.

Nuevas reacciones adversas:

Resumen del perfil toxicológico

Melanoma irresecable o metastásico

Tafinlar en monoterapia:

El perfil toxicológico de Tafinlar en monoterapia se basa en datos de cinco estudios clínicos en monoterapia que incluyeron 578 pacientes afectados por melanoma irresecable o metastásico con mutación BRAF V600. Aproximadamente el 30% de los pacientes recibió tratamiento con Tafinlar durante más de 6 meses. En la población conjunta para el análisis de la seguridad de Tafinlar, los eventos adversos más frecuentes (frecuencia $\geq 15\%$) fueron hiperqueratosis, cefalea, fiebre, artralgia, fatiga, náuseas, papiloma cutáneo, alopecia, erupción y vómitos.

Tratamiento combinado con Tafinlar y Mekinist:

La seguridad del tratamiento con Tafinlar en combinación con trametinib se evaluó en dos estudios aleatorizados de fase III en pacientes con melanoma irresecable o metastásico con mutación BRAF V600, tratados con 150 mg de Tafinlar administrado por vía oral dos veces al día y 2 mg de trametinib administrado por vía oral una vez al día (véase el apartado ESTUDIOS CLÍNICOS). Las reacciones adversas más frecuentes ($\geq 20\%$) observadas durante el tratamiento combinado con Tafinlar y trametinib fueron fiebre, fatiga, náuseas, cefalea, escalofríos, diarrea, erupción, artralgia, hipertensión arterial, vómitos, edema periférico y tos.

Resumen tabulado de las reacciones adversas observadas en los estudios clínicos en pacientes con melanoma irresecable o metastásico:

Los eventos adversos registrados en los estudios clínicos en pacientes con melanoma irresecable o metastásico se enumeran con arreglo a las clases principales de órganos, aparatos o sistemas del MedDRA, en la Tabla 3 para Tafinlar en monoterapia y en la Tabla 4 para Tafinlar en combinación con trametinib. En cada clase, los eventos adversos se enumeran por orden



decreciente de frecuencia. Las categorías de frecuencias de los distintos efectos adversos se ajustan a la convención siguiente (CIOMS III): muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$); infrecuentes ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); raras ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$); muy raras ($< 1/10\ 000$).

Tabla 3 Melanoma irreseccable o metastásico: eventos adversos asociados a Tafiñlar en monoterapia

Eventos adversos	Categoría de frecuencia
Infecciones e infestaciones	
Nasofaringitis	Frecuente
Neoplasias benignas y malignas (incl. quistes y pólipos)	
Papiloma	Muy frecuente
Acrocordón (papiloma cutáneo), carcinoma de células escamosas (CCE) cutáneo incluido el CCE de la piel, el CCE in situ (enfermedad de Bowen) y el queratoacantoma, queratosis seborreica	Frecuente
Nuevo melanoma primario	Infrecuente
Trastornos del sistema inmunitario	
Hipersensibilidad	Infrecuente
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	
Apetito disminuido	Muy frecuente
Hipofosfatemia Hiperglucemia	Frecuente
Trastornos del sistema nervioso	
Cefalea	Muy frecuente
Trastornos oculares	
Uveítis	Infrecuente
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	
Tos	Muy frecuente
Trastornos gastrointestinales	
Náuseas, vómitos, diarrea	Muy frecuente



Eventos adversos	Categoría de frecuencia
Estreñimiento	Frecuente
Pancreatitis	Infrecuente
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	
Efectos cutáneos (erupción, hiperqueratosis), alopecia, síndrome de eritrodisestesia palmoplantar	Muy frecuente
Efectos cutáneos (queratosis actínica, lesión cutánea, piel seca, eritema, prurito)	Frecuente
Paniculitis	Infrecuente
Reacción de fotosensibilidad¹⁾	Frecuente
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	
Artralgia, mialgia, dolor en una extremidad	Muy frecuente
Trastornos renales	
Insuficiencia renal, insuficiencia renal aguda	Infrecuente
Nefritis tubulointersticial	Rara
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	
Astenia, escalofríos, fatiga (cansancio), fiebre (pirexia)	Muy frecuente
Enfermedad de tipo gripal	Frecuente
¹⁾ Los casos de fotosensibilidad también se observaron tras la comercialización. Todos los casos notificados en los ensayos clínicos fueron de grado 1 y no se precisó una modificación de la dosis.	

La Tabla 4 muestra los eventos adversos observados durante el uso de Tafinlar en combinación con trametinib; se indican los datos correspondientes al estudio aleatorizado de fase III con doble enmascaramiento MEK115306 (N=209) y los datos de seguridad combinados correspondientes al estudio MEK115306 (N=209) y al estudio aleatorizado de fase III sin enmascaramiento MEK116513 (N=350).

Tabla 4 Melanoma irreseccable o metastásico: eventos adversos asociados al uso combinado de Tafinlar y Mekinist

Eventos adversos	Categoría de frecuencia
-------------------------	--------------------------------





	MEK115306 (COMBI-d) n = 209	MEK115306 (COMBI-d) más MEK116513 (COMBI-v) Datos de seguridad combinados n = 559
Infecciones e infestaciones		
Infección del tracto urinario	Muy frecuente	Frecuente
Nasofaringitis	Muy frecuente	Muy frecuente
Celulitis	Frecuente	Frecuente
Foliculitis	Frecuente	Frecuente
Paroniquia	Frecuente	Frecuente
Erupción pustulosa	Frecuente	Frecuente
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incl. quistes y pólipos)		
Carcinoma de células escamosas (CCE) cutáneo, que abarca: CCE de la piel, CCE in situ (enfermedad de Bowen) y queratoacantoma	Frecuente	Frecuente
Papiloma, incluido el papiloma de piel	Frecuente	Frecuente
Queratosis seborreica	Frecuente	Frecuente
Acrocordón (papiloma cutáneo)	Frecuente	Infrecuente
Nuevo melanoma primario	Infrecuente	Infrecuente
Trastornos de la sangre y del sistema linfático		
Neutropenia	Muy frecuente	Frecuente
Anemia	Frecuente	Frecuente
Trombocitopenia	Frecuente	Frecuente
Leucopenia	Frecuente	Frecuente
Trastornos del sistema inmunitario		
Hipersensibilidad	Infrecuente	Infrecuente
Trastornos del metabolismo y de la nutrición		
Apetito disminuido	Muy frecuente	Muy frecuente
Deshidratación	Frecuente	Frecuente
Hiper glucemia	Frecuente	Frecuente
Hiponatremia	Frecuente	Frecuente
Hipofosfatemia	Frecuente	Frecuente





Eventos adversos	Categoría de frecuencia	
	MEK115306 (COMBI-d) n = 209	MEK115306 (COMBI-d) más MEK116513 (COMBI-v) Datos de seguridad combinados n = 559
Trastornos del sistema nervioso		
Cefalea	Muy frecuente	Muy frecuente
Mareo	Muy frecuente	Muy frecuente
Trastornos oculares		
Visión borrosa	Frecuente	Frecuente
Alteración visual	Frecuente	Frecuente
Coriorretinopatía	Infrecuente	Infrecuente
Uveítis	Infrecuente	Infrecuente
Desprendimiento de retina	Infrecuente	Infrecuente
Edema periorbitario	Infrecuente	Infrecuente
Trastornos cardíacos		
Disminución de la fracción de eyección	Frecuente	Frecuente
Disfunción del ventrículo izquierdo	No notificado	Infrecuente
Insuficiencia cardíaca	No notificado	Infrecuente
Bradicardia	Frecuente	Frecuente
Trastornos vasculares		
Hipertensión	Muy frecuente	Muy frecuente
Hemorragia ¹⁾	Muy frecuente	Muy frecuente
Hipotensión	Frecuente	Frecuente
Linfoedema	Infrecuente	Frecuente
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		
Tos	Muy frecuente	Muy frecuente
Disnea	Frecuente	Frecuente
Neumonitis	Infrecuente	Infrecuente
Enfermedad pulmonar intersticial	No notificado	Infrecuente
Trastornos gastrointestinales		
Dolor abdominal	Muy frecuente	Muy frecuente
Estreñimiento	Muy frecuente	Muy frecuente



Eventos adversos	Categoría de frecuencia	
	MEK115306 (COMBI-d) n = 209	MEK115306 (COMBI-d) más MEK116513 (COMBI-v) Datos de seguridad combinados n = 559
Diarrea	Muy frecuente	Muy frecuente
Náuseas	Muy frecuente	Muy frecuente
Vómitos	Muy frecuente	Muy frecuente
Boca seca	Frecuente	Frecuente
Estomatitis	Frecuente	Frecuente
Pancreatitis	Infrecuente	Infrecuente
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		
Piel seca	Muy frecuente	Muy frecuente
Prurito	Muy frecuente	Muy frecuente
Erupción	Muy frecuente	Muy frecuente
Dermatitis acneiforme	Muy frecuente	Frecuente
Eritema	Frecuente	Frecuente
Queratosis actínica	Frecuente	Frecuente
Sudores nocturnos	Frecuente	Frecuente
Hiperqueratosis	Frecuente	Frecuente
Alopecia	Frecuente	Frecuente
Síndrome de eritrodisestesia palmoplantar	Frecuente	Frecuente
Lesión cutánea	Frecuente	Frecuente
Hiperhidrosis	Frecuente	Frecuente
Fisuras de la piel	Frecuente	Frecuente
Paniculitis	Frecuente	Frecuente
Reacción de fotosensibilidad ²⁾	Frecuente	Frecuente
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo		
Artralgia	Muy frecuente	Muy frecuente
Mialgia	Muy frecuente	Muy frecuente
Dolor en una extremidad	Muy frecuente	Muy frecuente
Espasmos musculares	Frecuente	Frecuente
Creatina-fosfocinasa elevada en sangre	Frecuente	Frecuente





Eventos adversos	Categoría de frecuencia	
	MEK115306 (COMBI-d) n = 209	MEK115306 (COMBI-d) más MEK116513 (COMBI-v) Datos de seguridad combinados n = 559
Rabdomiólisis	No notificado	Infrecuente
Trastornos renales		
Fallo renal (insuficiencia renal)	Infrecuente	Frecuente
Nefritis	Infrecuente	Infrecuente
Insuficiencia renal aguda	No notificado	Infrecuente
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración		
Fatiga (cansancio)	Muy frecuente	Muy frecuente
Edema periférico	Muy frecuente	Muy frecuente
Fiebre (pirexia)	Muy frecuente	Muy frecuente
Escalofríos	Muy frecuente	Muy frecuente
Astenia	Muy frecuente	Muy frecuente
Inflamación de mucosas	Frecuente	Frecuente
Enfermedad de tipo gripal	Frecuente	Frecuente
Edema facial	Frecuente	Frecuente
Exploraciones complementarias		
Alanina-aminotransferasa elevada	Muy frecuente	Muy frecuente
Aspartato-aminotransferasa elevada	Muy frecuente	Muy frecuente
Fosfatasa alcalina elevada en sangre	Frecuente	Frecuente
γ-glutamilttransferasa elevada	Frecuente	Frecuente
<p>1) La mayoría de los episodios hemorrágicos fueron leves. Se han notificado eventos graves, definidos como hemorragias sintomáticas en una zona u órgano críticos, así como hemorragias intracraneales mortales.</p> <p>2) Los casos de fotosensibilidad también se observaron tras la comercialización. Todos los casos notificados en los ensayos clínicos fueron de grado 1 y no se precisó una modificación de la dosis.</p>		

**Tratamiento adyuvante del melanoma
Tafinlar en combinación con Mekinist**





La seguridad de Tafinlar en combinación con Mekinist se evaluó en un estudio de fase III aleatorizado, con doble enmascaramiento, de Tafinlar en combinación con Mekinist frente a dos placebos en el tratamiento adyuvante del melanoma en estadio III con mutación BRAF V600 después de la resección quirúrgica (véase el apartado 12 Estudios clínicos).

En el grupo que recibió 150 mg de Tafinlar dos veces al día y 2 mg de Mekinist una vez al día, las reacciones adversas más frecuentes ($\geq 20\%$) fueron fiebre, fatiga, náuseas, cefalea, erupción, escalofríos, diarrea, vómitos, artralgia y mialgia.

En la Tabla 5 se enumeran las reacciones adversas asociadas a la combinación de Tafinlar y Mekinist descritas con una incidencia $\geq 10\%$, en el caso de las reacciones de todos los grados, o con una incidencia $\geq 2\%$, en el caso de las reacciones de grados 3 o 4, o eventos significativos desde el punto de vista médico en el estudio BR115532 (COMBI-AD).

Las reacciones adversas se enumeran con arreglo a las clases principales de órganos, aparatos o sistemas del MedDRA. En cada clase, las reacciones adversas se enumeran por orden decreciente de frecuencia. Las categorías de frecuencias de las distintas reacciones adversas se ajustan a la convención siguiente (CIOMS III): muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$); infrecuentes ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); raras ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$); muy raras ($< 1/10\ 000$).

Tabla 5 Tratamiento adyuvante del melanoma: reacciones adversas asociadas a la combinación de Tafinlar y Mekinist frente al placebo

Reacciones adversas	Tafinlar en combinación con Mekinist N = 435 %		Placebo N = 432 %		Categoría de frecuencia (grupo de tratamiento combinado, todos los grados)
	Todos los grados	Grado 3 o 4	Todos los grados	Grado 3 o 4	
Infecciones e infestaciones					
Nasofaringitis ¹⁾	12	<1	12	NN	Muy frecuente
Trastornos de la sangre y del sistema linfático					
Neutropenia ²⁾	10	5	<1	NN	Muy frecuente
Trastornos del metabolismo y de la nutrición					
Apetito disminuido	11	<1	6	NN	Muy frecuente





Reacciones adversas	Tafinlar en combinación con Mekinist N = 435 %		Placebo N = 432 %		Categoría de frecuencia (grupo de tratamiento combinado, todos los grados)
	Todos los grados	Grado 3 o 4	Todos los grados	Grado 3 o 4	
Trastornos del sistema nervioso					
Cefalea ³⁾	39	1	24	NN	Muy frecuente
Mareo ⁴⁾	11	<1	10	NN	Muy frecuente
Trastornos oculares					
Uveítis	1	<1	<1	NN	Frecuente
Coriorretinopatía ⁵⁾	1	<1	<1	NN	Frecuente
Desprendimiento de retina ⁶⁾	1	<1	<1	NN	Frecuente
Trastornos vasculares					
Hemorragia ⁷⁾	15	<1	4	<1	Muy frecuente
Hipertensión ⁸⁾	11	6	8	2	Muy frecuente
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos					
Tos ⁹⁾	17	NN	8	NN	Muy frecuente
Trastornos gastrointestinales					
Náuseas	40	<1	20	NN	Muy frecuente
Diarrea	33	<1	15	<1	Muy frecuente
Vómitos	28	<1	10	NN	Muy frecuente
Dolor abdominal ¹⁰⁾	16	<1	11	<1	Muy frecuente
Estreñimiento	12	NN	6	NN	Muy frecuente
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo					
Erupción ¹¹⁾	37	<1	16	<1	Muy frecuente
Piel seca ¹²⁾	14	NN	9	NN	Muy frecuente
Dermatitis acneiforme	12	<1	2	NN	Muy frecuente
Eritema ¹³⁾	12	NN	3	NN	Muy frecuente
Prurito ¹⁴⁾	11	<1	10	NN	Muy frecuente
Síndrome de eritrodisestesia palmoplantar	6	<1	1	<1	Frecuente
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo					
Artralgia	28	<1	14	NN	Muy frecuente
Mialgia ¹⁵⁾	20	<1	14	NN	Muy frecuente
Dolor en una extremidad	14	<1	9	NN	Muy frecuente
Espasmos musculares ¹⁶⁾	11	NN	4	NN	Muy frecuente





Reacciones adversas	Tafinlar en combinación con Mekinist N = 435 %		Placebo N = 432 %		Categoría de frecuencia (grupo de tratamiento combinado, todos los grados)
	Todos los grados	Grado 3 o 4	Todos los grados	Grado 3 o 4	
Rabdomiólisis	<1	<1	NN	NN	Infrecuente
Trastornos renales y urinarios					
Fallo renal (insuficiencia renal)	<1	NN	NN	NN	Infrecuente
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración					
Pirexia (fiebre) ¹⁷⁾	63	5	11	<1	Muy frecuente
Fatiga (cansancio) ¹⁸⁾	59	5	37	<1	Muy frecuente
Escalofríos	37	1	4	NN	Muy frecuente
Edema periférico ¹⁹⁾	16	<1	6	NN	Muy frecuente
Enfermedad de tipo gripal	15	<1	7	NN	Muy frecuente
Exploraciones complementarias					
Alanina-aminotransferasa elevada ²⁰⁾	17	4	2	<1	Muy frecuente
Aspartato-aminotransferasa elevada ²¹⁾	16	4	2	<1	Muy frecuente
Fosfatasa alcalina elevada	7	<1	<1	<1	Frecuente
Disminución de la fracción de eyección	5	NN	2	<1	Frecuente
<p>1) «Nasofaringitis» también incluye «faringitis».</p> <p>2) «Neutropenia» también incluye «neutropenia febril» y casos de «recuento disminuido de neutrófilos» que reúne los criterios para «neutropenia».</p> <p>3) «Cefalea» también incluye «cefalea de tensión».</p> <p>4) «Mareo» también incluye «vértigo».</p> <p>5) «Coriorretinopatía» también incluye «trastorno coriorretiniano».</p> <p>6) «Desprendimiento de retina» también incluye «desprendimiento macular del epitelio pigmentario retiniano» y «desprendimiento del epitelio pigmentario de la retina».</p> <p>7) «Hemorragia» incluye una extensa lista con cientos de términos de evento que recogen eventos hemorrágicos.</p> <p>8) «Hipertensión» también incluye «crisis hipertensiva».</p> <p>9) «Tos» también incluye «tos productiva».</p> <p>10) «Dolor abdominal» también incluye «dolor en la zona superior del abdomen» y «dolor en la zona inferior del abdomen».</p>					





Reacciones adversas	Tafinlar en combinación con Mekinist N = 435 %		Placebo N = 432 %		Categoría de frecuencia (grupo de tratamiento combinado, todos los grados)
	Todos los grados	Grado 3 o 4	Todos los grados	Grado 3 o 4	
11)	«Erupción» también incluye «erupción maculopapular», «erupción macular», «erupción generalizada», «erupción eritematosa», «erupción papular», «erupción prurítica», «erupción nodular», «erupción vesicular» y «erupción pustulosa».				
12)	«Piel seca» también incluye «xerosis» y «xerodermia».				
13)	«Eritema» también incluye «eritema generalizado».				
14)	«Prurito» también incluye «prurito generalizado» y «prurito genital».				
15)	«Mialgia» también incluye «dolor musculoesquelético» y «dolor torácico musculoesquelético».				
16)	«Espasmos musculares» también incluye «rigidez musculoesquelética».				
17)	«Pirexia (fiebre)» también incluye «hiperpirexia».				
18)	«Fatiga (cansancio)» también incluye «astenia» y «malestar general».				
19)	«Edema periférico» también incluye «hinchazón periférica».				
20)	«Alanina-aminotransferasa elevada» también incluye «enzimas hepáticas elevadas», «prueba de función hepática aumentada», «prueba de función hepática anormal» e «hipertransaminasemia».				
21)	«Aspartato-aminotransferasa elevada» también incluye «enzimas hepáticas elevadas», «prueba de función hepática aumentada», «prueba de función hepática anormal» e «hipertransaminasemia».				
	NN: no notificado.				

3.2 MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS

3.2.2. MOLÉCULAS COMPETIDORAS

3.2.2.1. AMGEVITA®

Expediente : 20149227
 Radicado : 20181160644
 Fecha : 10/08/2018
 Interesado : Amgen Biotecnológica S.A.S

Composición:
 Cada mL contiene 50mg de Adalimumab





Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones:

Adultos

Artritis reumatoide: Amgevita está indicado para reducir los signos y síntomas e inhibir la progresión del daño estructural en pacientes adultos con artritis reumatoide (AR) moderada a severamente activa que no han respondido satisfactoriamente a uno o más agentes antirreumáticos modificadores de enfermedad (ARME). Amgevita puede emplearse solo o en combinación con metotrexato y otros agentes ARME.

Artritis temprana

Espondilitis anquilosante: Amgevita está indicado para el tratamiento de espondiloartritis axial no radiográfica (espondiloartritis axial sin evidencia radiográfica de EA). Amgevita está indicado para reducir los signos y síntomas en pacientes con espondiloartritis axial activa (EA), no radiográfica, quienes tienen respuesta inadecuada, son intolerantes o tienen contraindicación para recibir medicamentos antiinflamatorios no esteroideos.

Psoriasis en placa: Amgevita está indicado para el tratamiento de la psoriasis en placa crónica moderada a severa.

Artritis psoriática: Amgevita está indicado para inhibir la progresión del daño estructural y mejorar la función física en pacientes con artritis psoriática (APs).

Enfermedad de crohn: Amgevita está indicado en pacientes con enfermedad de crohn (EC) 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 ileocólica. 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.

Colitis ulcerativa: Amgevita 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 poliarticular: Amgevita 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 4 años de edad y mayores. Amgevita puede usarse solo o en combinación con metotrexato.

Enfermedad de crohn: Amgevita 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.

Psoriasis en placa en pediatría: Amgevita está indicado para el tratamiento de 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

Contraindicaciones:

No se debe administrar Amgevita a pacientes con hipersensibilidad conocida a Amgevita o a cualquiera de los excipientes.

Precauciones y advertencias:

Infecciones

Infecciones serias debidas a infecciones bacterianas, micobacterianas, micóticas invasivas (histoplasmosis diseminada o extrapulmonar, aspergilosis, coccidioidomicosis), virales, por parásitos u otras infecciones oportunistas, han sido reportadas en pacientes que reciben agentes bloqueadores del TNF. También se ha reportado sepsis, casos raros de tuberculosis, candidiasis, listeriosis, legionelosis y neumocistis con el uso de los antagonistas del TNF, incluyendo adalimumab. Otras infecciones serias observadas en ensayos clínicos incluyen neumonía, pielonefritis, artritis séptica y septicemia. Se han reportado hospitalizaciones o resultados fatales asociados con infecciones. Muchas de las infecciones serias han ocurrido en pacientes bajo tratamiento concomitante con agentes inmunosupresores que, junto con su enfermedad subyacente, pudieron haberlos predispuesto a las infecciones.





El tratamiento con Amgevita no debe iniciarse en pacientes con infecciones activas, incluyendo infecciones crónicas o localizadas, hasta que las infecciones estén controladas. Los pacientes que hayan estado expuestos a tuberculosis y en pacientes que hayan viajado a áreas de alto riesgo de tuberculosis o endémicas para enfermedades micóticas, tales como histoplasmosis, coccidioidomicosis o blastomicosis, se debe considerar el riesgo y los beneficios del tratamiento con AMGEVITA antes de comenzar la terapia.

Como ocurre con otros antagonistas del TNF, los pacientes deberán ser estrechamente controlados por infecciones, incluyendo la tuberculosis, antes, durante y después del tratamiento con Amgevita.

Los pacientes que desarrollen una infección nueva mientras reciben tratamiento con Amgevita deben ser vigilados estrechamente y recibir una evaluación diagnóstica completa. La administración de AMGEVITA debe suspenderse si un paciente presenta una nueva infección seria o sepsis y se debe iniciar la terapia antimicrobiana o antimicótica apropiada, hasta que las infecciones estén controladas.

Los médicos deben tener precaución al considerar el uso de AMGEVITA en pacientes con antecedentes de infecciones recurrentes o con condiciones subyacentes que puedan predisponer a los pacientes a infecciones.

Los bloqueadores del TNF pueden disminuir la capacidad del sistema inmunológico para combatir infecciones.

Los pacientes deben informar a su Médico si están siendo tratados por alguna infección o si presentan infecciones recurrentes.

Los pacientes deben contactar a su Médico si tienen dudas o inquietudes respecto a las consecuencias del uso de los bloqueadores del TNF.

Tuberculosis

Se ha reportado tuberculosis, incluyendo reactivación y nuevos casos de tuberculosis, en pacientes bajo tratamiento con adalimumab. Los reportes incluyen casos de tuberculosis pulmonar y extrapulmonar (es decir, diseminada).

Antes de iniciar la terapia con AMGEVITA, todos los pacientes deben ser evaluados por infección de tuberculosis tanto activa e inactiva (“latente”). Esta evaluación debe incluir una evaluación médica detallada de la historia del paciente en lo que respecta





a tuberculosis o cualquier posible exposición previa a personas con tuberculosis activa y una terapia inmunosupresora previa y/o actual. Se deben realizar pruebas de tamizaje apropiadas de acuerdo con las recomendaciones locales (p. ej., radiografía de tórax y prueba cutánea de tuberculina). Debe iniciarse el tratamiento de las infecciones latentes por tuberculosis antes de la terapia con AMGEVITA. Cuando se realiza la prueba cutánea de tuberculina para detección de la infección de tuberculosis latente se debe considerar positivo un tamaño de induración de 5 mm o mayor, aún si el paciente se ha vacunado previamente con el Bacilo de Calmette-Guerin (BCG) +.

La posibilidad de tuberculosis latente no detectada se debe considerar especialmente en pacientes que han inmigrado o viajado a países con alta prevalencia de tuberculosis o quienes hayan tenido contacto cercano con una persona con tuberculosis activa.

Si se diagnostica tuberculosis activa no se debe iniciar la terapia con AMGEVITA.

Si se diagnostica tuberculosis latente se debe iniciar el tratamiento adecuado con tratamiento profiláctico antituberculoso antes de iniciar el tratamiento con AMGEVITA, de acuerdo con las recomendaciones locales. El uso del tratamiento profiláctico antituberculoso también debe considerarse antes de iniciar el tratamiento con AMGEVITA en los pacientes con varios o significativos factores de riesgo de tuberculosis, a pesar de que presenten una prueba negativa para tuberculosis, y en pacientes con historia de tuberculosis latente o activa en los cuales no se puede confirmar que haya un curso adecuado del tratamiento. La decisión de iniciar una terapia antituberculosa en estos pacientes sólo se debe tomar luego de evaluar el riesgo de infección por tuberculosis latente y los riesgos de la terapia antituberculosa. Si es necesario, se debe consultar con un médico con experiencia en el tratamiento de la tuberculosis.

El tratamiento antituberculoso de pacientes con infección de tuberculosis latente reduce el riesgo de reactivación en pacientes que reciben tratamiento con AMGEVITA. A pesar del tratamiento profiláctico para tuberculosis, han ocurrido casos de reactivación de tuberculosis en pacientes bajo tratamiento con adalimumab. Asimismo, se ha desarrollado tuberculosis activa en pacientes que reciben adalimumab cuya prueba de tamizaje para la infección por tuberculosis latente fue negativa y algunos pacientes que han sido tratados exitosamente contra tuberculosis activa han vuelto a desarrollar tuberculosis al ser tratados con agentes bloqueadores del TNF.





Los pacientes que reciben AMGEVITA deben ser vigilados por signos y síntomas de tuberculosis activa, particularmente porque las pruebas para infección por tuberculosis latente pueden ser falsos negativos. El riesgo de resultados falsos negativos en una prueba cutánea de tuberculina se debe considerar especialmente en pacientes severamente enfermos o inmunocomprometidos.

Se debe instruir a los pacientes que deben buscar la asesoría médica si se presentan signos/síntomas que sugieran una infección de tuberculosis (p. ej., tos persistente, pérdida de peso, febrícula, languidez) durante o después de la terapia con AMGEVITA.

Otras Infecciones Oportunistas

Se han observado infecciones oportunistas, incluyendo infecciones micóticas invasivas en pacientes que reciben adalimumab. Estas infecciones no se reconocen de manera consistente en los pacientes que reciben bloqueadores del TNF, lo cual ha resultado en retrasos del tratamiento apropiado, resultando algunas veces en desenlaces fatales.

Los pacientes que toman bloqueadores del TNF son más susceptibles a infecciones micóticas serias, como histoplasmosis, coccidioisimicosis, blastomicosis, aspergilosis, candidiasis y otras infecciones oportunistas. Aquellos pacientes que desarrollen fiebre, malestar, pérdida de peso, sudoración, tos, disnea y/o infiltrados pulmonares u otras enfermedades sistémicas serias, con o sin shock concomitante, deben buscar de inmediato atención médica para una evaluación diagnóstica.

Para los pacientes que residen o que viajan a regiones donde las micosis son endémicas, se debe sospechar de infecciones micóticas invasivas si ellos desarrollan los signos y síntomas de posible infección micótica sistémica. Los pacientes están en riesgo de histoplasmosis y de otras infecciones micóticas invasivas y por lo tanto los médicos deben considerar un tratamiento antimicótico empírico hasta que el o los patógenos sean identificados. La prueba de antígeno y anticuerpo para histoplasmosis puede ser negativa en algunos pacientes con infección activa. Cuando sea factible, la decisión de administrar una terapia empírica antimicótica en estos pacientes, debe hacerse consultando un médico con experiencia en el diagnóstico y tratamiento de infecciones micóticas invasivas y debe tomarse en cuenta el riesgo de infección micótica severa y los riesgos de la terapia antimicótica. Se recomienda detener el uso de los bloqueadores del TNF en los pacientes que desarrollan una infección micótica severa hasta que la infección sea controlada.





Reactivación de la Hepatitis B

El uso de agentes bloqueadores de TNF se ha asociado con reactivación del virus de la hepatitis B (VHB) en pacientes que son portadores crónicos de este virus. En algunos casos, la reactivación del VHB que ocurre junto con la terapia bloqueadora del TNF ha sido fatal. La mayoría de estos reportes han ocurrido en pacientes que reciben concomitantemente otras medicaciones supresoras del sistema inmune, lo cual también puede contribuir a la reactivación del VHB. Los pacientes en riesgo de infección por VHB deben evaluarse para establecer una evidencia previa de infección por VHB, antes de iniciar la terapia bloqueadora del TNF. Los médicos deben tener precaución al prescribir bloqueadores del TNF en pacientes identificados como portadores del VHB. Los pacientes que son portadores del VHB y que requieren tratamiento con bloqueadores del TNF deben ser vigilados estrechamente por signos y síntomas de infección activa para VHB durante la terapia y por varios meses posteriores a su finalización. No hay información disponible sobre la seguridad o eficacia de los pacientes tratados que son portadores del VHB, con terapia antiviral en conjunto con terapia bloqueadora del TNF para prevenir la reactivación del VHB. En pacientes que desarrollan reactivación del VHB, debe suspenderse la administración de AMGEVITA y se debe iniciar una terapia antiviral efectiva con tratamiento de soporte apropiado.

Episodios Neurológicos

Los antagonistas del TNF, incluyendo adalimumab, se han asociado con casos de reciente 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 el síndrome de Guillain-Barré. Los médicos deben tener precaución en considerar el uso de AMGEVITA en pacientes con trastornos desmielinizantes del sistema nervioso central, preexistentes o de reciente aparición.

Neoplasias

En las fases controladas de los ensayos clínicos de algunos antagonistas del TNF, se han observado entre los pacientes que reciben un antagonista del TNF, comparados con los pacientes control, más casos de neoplasias incluyendo linfomas.

El tamaño del grupo control y la duración limitada de las secciones controladas de los estudios no permite llegar a conclusiones firmes. Además, existe un antecedente incrementado de riesgo de linfoma en los pacientes con artritis reumatoide con





enfermedad inflamatoria prolongada y altamente activa, lo que complica la evaluación del riesgo.

Durante los ensayos de etiqueta abierta a largo plazo con adalimumab, la tasa general de neoplasias fue similar a la esperada comparada para una población general comparada por edad, género y etnia. Con el conocimiento actual, no puede excluirse un posible riesgo de desarrollo de linfomas u otras neoplasias en pacientes tratados con un antagonista del TNF.

Se han reportado neoplasias, algunas fatales, entre niños y adolescentes quienes han recibido tratamiento con agentes bloqueadores del TNF. Aproximadamente la mitad de los casos fueron linfomas, incluyendo linfoma de Hodgkin y no-Hodgkin. Los otros casos representan una variedad de diferentes neoplasias e incluían neoplasias raras usualmente asociadas con inmunosupresión. Las neoplasias ocurrieron luego de una media de 30 meses de terapia. La mayoría de los pacientes estaban recibiendo inmunosupresores concomitantemente. Estos casos fueron reportados postcomercialización y son derivados de una variedad de fuentes incluyendo registros y reportes espontáneos postcomercialización.

Después de la comercialización se han identificado reportes muy raros de linfomas de células T hepatoesplénicas (HSTCL, por sus siglas en inglés), un linfoma raro y agresivo que a menudo es fatal, en pacientes tratados con adalimumab. La mayoría de estos pacientes recibieron terapias previas con infliximab al igual que el uso concomitante de azatioprina o 6-mercaptopurina, para la enfermedad inflamatoria intestinal. Se debería considerar el riesgo potencial con la combinación de azatioprina o 6 mercaptopurina y adalimumab. No es clara la asociación causal del HSTCL con adalimumab.

No se han realizado estudios que incluyan pacientes con una historia de neoplasia ni sobre el tratamiento continuo en pacientes que desarrollan neoplasia mientras reciben adalimumab. Por consiguiente, debe ejercerse precaución adicional al considerar el tratamiento de estos pacientes con AMGEVITA.

Todos los pacientes y en particular aquellos con una historia médica de terapia inmunosupresora extensa, o pacientes con psoriasis con una historia de tratamiento con Psoralen y rayos UVA (PUVA), deben ser examinados para descartar la presencia de cáncer de piel de tipo no melanoma antes y durante el tratamiento con AMGEVITA.





Se han reportado casos de leucemia aguda y crónica asociados con el uso postcomercialización de un bloqueador del TNF en artritis reumatoide y otras indicaciones. Los pacientes con artritis reumatoide pueden presentar un riesgo mayor (hasta del doble) que la población general para el desarrollo de leucemia, incluso en ausencia de terapia con bloqueador de TNF.

Con los datos disponibles actualmente, se desconoce si el tratamiento con adalimumab influye en el riesgo de desarrollo de displasia o cáncer de colon. Todos los pacientes con colitis ulcerativa que están en riesgo de displasia o carcinoma de colon (p. ej., pacientes que han padecido colitis ulcerativa desde hace mucho tiempo o colangitis esclerosante primaria) o que tenían una historia previa de displasia o carcinoma de colon, deben ser evaluados para displasia a intervalos regulares antes de la terapia y a lo largo del curso de la enfermedad. Esta evaluación debe incluir colonoscopia y biopsias, según recomendaciones locales.

Alergias

Las reacciones alérgicas serias asociadas con adalimumab en los estudios clínicos fueron raras. Se han recibido reportes de reacciones alérgicas serias incluyendo reacciones anafilácticas después de la administración de adalimumab.

Si se presentara una reacción anafiláctica u otra reacción alérgica seria, deberá suspenderse inmediatamente la administración de Amgevita e iniciarse la terapia apropiada.

La cubierta de la aguja de la jeringa contine caucho natural (látex). Esto puede causar reacciones alérgicas graves en pacientes sensibles al látex.

Reacciones Hematológicas

Se han hecho reportes aislados de pancitopenia incluyendo la anemia aplásica con los agentes bloqueadores del TNF. Eventos adversos del sistema hematológico, incluyendo citopenia médicamente significativa (p. ej., trombocitopenia, leucopenia) se han reportado con adalimumab. No es clara la relación causal de estos reportes con el uso de adalimumab. A todos los pacientes se les debe aconsejar solicitar atención médica inmediata si desarrollan signos o síntomas sugerentes de discrasias sanguíneas (p. ej., fiebre persistente, hematoma, hemorragias, palidez) mientras reciben AMGEVITA. Se debe aconsejar la discontinuación de la terapia con AMGEVITA en pacientes con anormalidades hematológicas significativas confirmadas.





Administración Concomitante de FARMES Biológicos o Antagonistas del TNF:

Durante estudios clínicos se observaron infecciones serias debidas al uso concomitante de anakinra, otros antagonistas del TNF y etanercept, con ningún beneficio clínico adicional comparado con etanercept solo. Debido a la naturaleza de los eventos adversos observados con la terapia que combina etanercept y anakinra, se pueden presentar toxicidades similares de la combinación de anakinra con otros antagonistas del TNF. Por lo tanto, la combinación de adalimumab y anakinra no es recomendada.

La administración concomitante de adalimumab con otros FARMES biológicos (p. ej., anakinra y abatacept) u otros antagonistas del TNF no es recomendada, debido al posible aumento en el riesgo de infecciones y otras interacciones farmacológicas potenciales.

Inmunosupresión

En un estudio que incorporó 64 pacientes con AR tratados con adalimumab, no hubo evidencia de depresión de la hipersensibilidad retardada, disminución de los niveles de inmunoglobulina, y cambio los recuentos de células B y T efectoras ni en las células asesinas naturales (NK, por sus siglas en inglés), monocitos, macrófagos ni neutrófilos.

Vacunas

En un estudio aleatorio, doble ciego, controlado con placebo realizado a 226 pacientes adultos con artritis reumatoide con adalimumab, se evaluaron las respuestas del anticuerpo a la administración concomitante de las vacunas del neumococo y de la influenza. Se lograron niveles de anticuerpos protectores a los antígenos del neumococo en 86% de los pacientes tratados en el grupo adalimumab en comparación con 82% en el grupo de placebo. Un total de 37% de los pacientes tratados con adalimumab y 40% de los tratados con placebo logró un incremento de al menos dos veces en al menos tres de cinco antígenos del neumococo. En el mismo estudio, 98% de los pacientes tratados con adalimumab y 95% de los tratados con placebo lograron niveles protectores de anticuerpos a los antígenos de la influenza. Un total de 52% de los pacientes tratados con adalimumab y 63% de los tratados con placebos logró al menos un incremento de cuatro veces en al menos dos de tres de los antígenos de la influenza.





Se ha recomendado que los pacientes pediátricos, si es posible, actualicen todas las inmunizaciones según las directrices actuales de inmunización, antes de comenzar la terapia con Amgevita.

Los pacientes que se tratan con Amgevita pueden recibir simultáneamente vacunas exceptuando las vacunas vivas. No hay datos disponibles sobre la transmisión secundaria de infección por vacunas vivas en pacientes tratados con adalimumab.

No se recomienda la administración de vacunas vivas a infantes que estuvieron expuestos a adalimumab en el útero, por 5 meses después de la última inyección de adalimumab administrada a la madre durante el embarazo.

Insuficiencia Cardíaca Congestiva

Adalimumab no ha sido estudiado formalmente en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva (ICC), sin embargo, se ha reportado en estudios clínicos con otro antagonista del TNF una tasa más alta de eventos adversos relacionados con la ICC, incluyendo empeoramiento de la ICC y nueva aparición de ICC. Se han reportado también casos de empeoramiento de la ICC en pacientes que reciben adalimumab. Los médicos deben tener precaución al usar Amgevita en pacientes que tengan insuficiencia cardíaca y los debe vigilar cuidadosamente.

Procesos Autoinmunes

El tratamiento con Amgevita puede resultar en la formación de anticuerpos autoinmunes.

Se desconoce el impacto del tratamiento con adalimumab a largo plazo en el desarrollo de enfermedades autoinmunes.

Si un paciente desarrolla síntomas sugerentes de un síndrome similar al lupus después del tratamiento con Amgevita, la terapia debe discontinuarse.

Uso Geriátrico

La frecuencia de infección grave entre los individuos mayores de 65 años de edad tratados con adalimumab fue más alta que para los individuos menores de 65 años de edad. Del número total de individuos en los estudios clínicos con adalimumab, el 10,3% era de 65 años o mayores, mientras que aproximadamente el 2,2% tenía 75 años y mayores. Debido a que existe una incidencia más alta de infecciones en la





población de personas de edad avanzada en general, debe tenerse precaución al tratar a estas personas

Reacciones adversas:

Ensayos clínicos en artritis reumatoide, artritis idiopática juvenil poliarticular, artritis psoriásica, espondilitis anquilosante enfermedad de crohn, colitis ulcerativa y psoriasis

Adalimumab fue estudiado en 8.152 pacientes en ensayos controlados, pivotaes y de etiqueta abierta hasta por 60 meses o más. Estos ensayos incluyeron pacientes con artritis reumatoide con la enfermedad de corto y largo plazo, pacientes con artritis idiopática juvenil poliarticular, así como artritis psoriásica, espondilitis anquilosante, enfermedad de crohn, colitis ulcerativa y psoriasis. Los datos presentados a continuación se basan en estudios pivotaes, controlados, con 5.312 pacientes que recibieron adalimumab y 3.133 pacientes que recibieron placebo o el comparador activo durante el periodo controlado.

La proporción de pacientes que discontinuó el tratamiento debido a reacciones adversas durante la porción controlada, doble ciega de los estudios pivotaes fue 6,1% para pacientes tratados con adalimumab y de 5,8% para pacientes tratados con el control.

Puede esperarse que aproximadamente el 14% de los pacientes experimenten reacciones en el sitio de la inyección, con base en los eventos adversos más comunes en los estudios clínicos controlados con adalimumab.

En la Tabla 1 se muestran los eventos adversos relacionados con adalimumab al menos como posible causalidad, tanto clínicos como de laboratorio, por sistema/órgano y frecuencia (muy común: ≥ 1/10; común: ≥ 1/100 a < 1/10; poco común: ≥ 1/1.000 a < 1/100; raro: ≥ 1/10.000 a < 1/1.000). Se incluyó la frecuencia más alta observada entre las diferentes indicaciones. Un asterisco (*) aparece en la columna de sistema/órgano si se ha encontrado información adicional en Contraindicaciones, Advertencias y Precauciones Especiales de Uso y Reacciones Adversas.

Tabla 1. Reacciones adversas en estudios clínicos

Sistema/órgano	Frecuencia	Reacción adversa
Infecciones e infestaciones*	Muy común	Infecciones del tracto respiratorio (incluyendo





Sistema/órgano	Frecuencia	Reacción adversa
		infecciones del tracto respiratorio superior e inferior, neumonía, sinusitis, faringitis, nasofaringitis y neumonía por herpes viral).
	Común	Infecciones sistémicas (incluyendo sepsis, candidiasis e influenza), infecciones intestinales (incluyendo gastroenteritis viral), infecciones de la piel y de tejidos blandos (incluyendo paroniquia, celulitis, impétigo, fascitis necrotizante y herpes zoster), infecciones del oído, infecciones orales (incluyendo herpes simple, herpes oral e infecciones de los dientes), infecciones del tracto reproductivo (incluyendo Infección micótica vulvovaginal), infecciones del tracto urinario (incluyendo pielonefritis), infecciones micóticas, infecciones articulares.





Sistema/órgano	Frecuencia	Reacción adversa
	Poco común	Infecciones oportunistas y tuberculosis (incluyendo coccidioidomicosis, histoplasmosis e infección por micobacterium avium complex), infecciones neurológicas (incluyendo meningitis viral), infecciones oculares e infecciones bacterianas.
Neoplasias benignas, malignas y no específicas (Incluyendo quistes y pólipos)*	Común	Neoplasia benigna, cáncer de piel excluyendo melanoma (incluyendo carcinoma de células basales y carcinoma de células escamosas).
	Poco común	Linfoma**, neoplasia de órganos sólidos (incluyendo cáncer de mama, neoplasia de pulmón y neoplasia de tiroides), melanoma**.
Trastornos de la sangre y del sistema linfático*	Muy común	Leucopenia (incluyendo neutropenia y agranulocitosis), anemia.
	Común	Trombocitopenia, leucocitosis.
	Poco común	Púrpura trombocitopénica idiopática.
	Raro	Pancitopenia.
Trastornos del	Común	Hipersensibilidad,





Sistema/órgano	Frecuencia	Reacción adversa
sistema inmune*		alergias (incluyendo alergia estacional).
Trastornos del metabolismo y nutrición	Muy común	Incremento de los lípidos.
	Común	Hipopotasemia, elevación del ácido úrico, sodio sanguíneo anormal, hipocalcemia, hiperglucemia, hipofosfatemia, deshidratación.
Trastornos psiquiátricos	Común	Alteraciones del humor (incluyendo depresión), ansiedad, insomnio.
Trastornos del sistema nervioso*	Muy común	Cefalea.
	Común	Parestesias (incluyendo hipoestesia), migraña, compresión de la raíz nerviosa.
	Poco común	Tremor, neuropatía.
	Raro	Esclerosis múltiple.
Trastornos oculares	Común	Alteraciones visuales, conjuntivitis, blefaritis, edema ocular.
	Poco común	Diplopía.
Trastornos del oído y del laberinto	Común	Vértigo.
	Poco común	Sordera, tinitus.
Trastornos cardiacos*	Común	Taquicardia.
	Poco común	Arritmias, insuficiencia cardiaca congestiva.
	Raro	Paro cardiaco.
Trastornos vasculares	Común	Hipertensión, rubor, hematoma.
	Poco	Oclusión arteria





Sistema/órgano	Frecuencia	Reacción adversa
	común	vascular, tromboflebitis, aneurisma aórtico.
Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino*	Común	Tos, asma, disnea.
	Poco común	Enfermedad pulmonar obstructiva crónica, enfermedad pulmonar intersticial, neumonitis.
Trastornos gastrointestinales	Muy común	Dolor abdominal, náuseas y vómitos.
	Común	Hemorragia gastrointestinal, dispepsia, enfermedad por reflujo gastroesofágico, síndrome de Sicca.
	Poco común	Pancreatitis, disfagia, edema facial.
Trastornos hepato biliares*	Muy común	Elevación de las enzimas hepáticas.
	Poco común	Colecistitis y colelitiasis, bilirrubina elevada, esteatosis hepática.
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Muy común	Erupción (incluyendo erupción exfoliativa).
	Común	Prurito, urticaria, sufusión hemorrágica (incluyendo púrpura), dermatitis (incluyendo eczema), onicoclasia, hiperhidrosis.
	Poco común	Sudoración nocturna, cicatrices.
Trastornos musculoesqueléticos	Muy común	Dolor musculoesquelético.



Sistema/órgano y del tejido conectivo	Frecuencia	Reacción adversa
	Común	Espasmos musculares (incluyendo incremento de creatina fosfoquinasa en sangre).
	Poco común	Rabdomiólisis, lupus eritematoso sistémico.
Trastornos renales urinarios	Común	Hematuria, insuficiencia renal.
	Poco común	Nocturia.
Trastornos del sistema reproductivo y de las mamas	Poco común	Disfunción eréctil.
Trastornos generales y condiciones en el sitio de administración*	Muy común	Reacción en el sitio de la inyección (incluyendo eritema en el sitio de la inyección).
	Común	Dolor en el pecho, edema.
	Poco común	Inflamación.
Investigaciones	Común	Trastornos de la coagulación y hemorragias (incluyendo prolongación en el tiempo parcial de tromboplastina activada), pruebas positivas de autoanticuerpos (incluyendo el anticuerpo del ADN de doble cadena), elevación de lactato deshidrogenasa en sangre.
Lesiones, envenenamiento y complicaciones del procedimiento	Común	Alteraciones de la cicatrización.





Sistema/órgano	Frecuencia	Reacción adversa
----------------	------------	------------------

* Para información adicional ver Contraindicaciones, Advertencias y Precauciones Especiales de Uso y Reacciones Adversas.

** Incluye estudios de extensión de etiqueta abierta.

Población pediátrica: En general, las reacciones adversas en los pacientes pediátricos fueron similares en frecuencia y tipo a las observadas en los pacientes adultos.

Reacciones en el sitio de la inyección: En los ensayos pivotaes controlados en adultos y niños, 13,6% tratados con adalimumab presentaron reacciones en el sitio de la inyección (eritema y/o prurito, hemorragia, dolor o inflamación) en comparación con 7,6% de los pacientes que recibieron el tratamiento control. La mayoría de estas reacciones en el sitio de la inyección se describieron como leves y generalmente no necesitaron la discontinuación del fármaco.

Infecciones: En los ensayos pivotaes controlados en adultos y niños, la tasa de infección fue de 1,52 por paciente-año en los pacientes tratados con adalimumab y 1,45 por paciente-año en los pacientes tratados con el control. La incidencia de infecciones serias fue de 0,04 por paciente-año en los pacientes tratados con adalimumab y 0,03 por paciente-año en los pacientes tratados con el control. Las infecciones consistieron principalmente de nasofaringitis, infecciones del tracto respiratorio superior y sinusitis. La mayoría de los pacientes continuó el tratamiento con adalimumab después que se resolviera la infección.

En los estudios abiertos y controlados con adalimumab en adultos y niños, se reportaron infecciones serias (incluyendo infecciones fatales que ocurrieron raramente) que incluyen reportes de tuberculosis (incluyendo el área miliar y extrapulmonar) e infecciones oportunistas invasivas (p. ej., histoplasmosis diseminada, neumonía por *Pneumocystis carinii*, aspergilosis y listeriosis).

Neoplasias y trastornos linfoproliferativos: No se observaron neoplasias en 203 pacientes entre 2 y 17 años de edad con una exposición de 605,3 pacientes-año durante ensayos con adalimumab realizado en pacientes con artritis idiopática juvenil.

Además, no se observaron neoplasias en 192 pacientes pediátricos con una exposición de 258,9 pacientes-año durante un ensayo con adalimumab realizado en pacientes con enfermedad de crohn.





Durante las partes controladas de los ensayos pivotales con adalimumab en adultos, con una duración de 12 semanas como mínimo, en pacientes con artritis reumatoide activa, moderada a severa, artritis psoriásica, espondilitis anquilosante, enfermedad de crohn, colitis ulcerativa y psoriasis, se observaron neoplasias distintas de linfoma y cáncer de piel del tipo no melanoma, en una tasa (intervalo de confianza (IC) del 95%) de 6,0 (3,7; 9,8) por 1.000 pacientes-año entre 4.622 pacientes tratados con adalimumab versus una tasa de 5,1 (2,4; 10,7) por 1.000 paciente-año entre 2.828 pacientes tratados con el control (la mediana de la duración del tratamiento fue de 5,1 meses para los pacientes tratados con adalimumab y de 4,0 meses para los pacientes tratados con control).

La tasa (intervalo de confianza del 95%) de cáncer de piel del tipo no melanoma fue de 9,7 (6,6; 14,3) por 1.000 paciente-año entre los pacientes tratados con adalimumab y 5,1 (2,4; 10,7) por 1.000 paciente-año entre los pacientes tratados con el control. De estos tipos de cáncer de piel, el carcinoma de células escamosas ocurrió a una tasa (intervalo de confianza de 95%) de 2,6 (1,2; 5,5) por 1.000 paciente-año entre los pacientes tratados con adalimumab y de 0,7 (0,1; 5,2) por 1.000 paciente-año en los pacientes tratados con el control.

La tasa de linfomas (intervalo de confianza del 95%) fue de 0,7 (0,2; 3,0) por 1.000 paciente-año entre los pacientes tratados con adalimumab y de 1,5 (0,4; 5,9) por 1.000 paciente-año entre los pacientes tratados con el control.

La tasa observada de neoplasias, aparte de linfoma y tipos de cáncer de piel tipo no melanoma, es de aproximadamente 8,8 por 1.000 paciente-año en la porción controlada de los ensayos clínicos y en los estudios de extensión de etiqueta abierta en curso y completados. La tasa observada de cáncer de piel del tipo no melanoma es aproximadamente 10,3 por 1.000 paciente-año y la tasa observada de linfomas es de aproximadamente 1,4 por 1.000 paciente-año. La mediana de la duración de estos estudios es aproximadamente 3,4 años e incluyó 5.727 pacientes quienes recibían adalimumab al menos por 1 año o quienes desarrollaron una neoplasia dentro del año de haber iniciado terapia, representando 24.568 paciente-año de terapia.

Autoanticuerpos: Se obtuvieron muestras séricas de los pacientes para evaluar los autoanticuerpos en distintos puntos de tiempo en los estudios I-V de AR. En estos ensayos adecuados y bien controlados, el 11,9% de los pacientes tratados con adalimumab y el 8,1% de los pacientes tratados con el placebo y con el control activo que tenían títulos de anticuerpos antinucleares basales negativos reportaron título positivo en la semana 24.





Dos de los 3.989 pacientes tratados con adalimumab en todos los estudios AR, AP y EA, desarrollaron signos clínicos indicativos de síndrome similar al lupus de nueva aparición. Los pacientes mejoraron después de la interrupción del tratamiento. Ninguno de los pacientes desarrolló nefritis por lupus ni síntomas sobre el sistema nervioso central. Se desconoce el impacto del tratamiento con adalimumab a largo plazo en el desarrollo de enfermedades autoinmunes.

Psoriasis: Aparición y empeoramiento. Se han reportado casos de psoriasis de nueva aparición, incluyendo psoriasis pustular y psoriasis palmoplantar y casos de empeoramiento de psoriasis preexistente con el uso de bloqueadores del *TNF* incluyendo adalimumab. Muchos de estos pacientes se encontraban recibiendo inmunosupresores concomitantemente (p. ej., MTX, corticosteroides). Algunos de estos pacientes requirieron hospitalización. La mayoría de los pacientes presentaron mejoría de su psoriasis luego de la discontinuación del bloqueador del *TNF*. Algunos pacientes presentaron recurrencia de la psoriasis, cuando fueron reiniciados con un bloqueador del *TNF* diferente. La discontinuación de AMGEVITA debe considerarse para casos severos y en aquellos pacientes que no mejoran o empeoran a pesar de los tratamientos tópicos.

Elevaciones de las enzimas hepáticas: En ensayos controlados de Fase 3 de adalimumab (40 mg SC en semanas alternas) en pacientes con AR y APs con una duración de periodo de control que oscila de 4 a 104 semanas, las elevaciones de ALT $\geq 3 \times$ LSN (Límite superior del rango normal) ocurrieron en 3,7% de los pacientes tratados con adalimumab y 1,6% de los pacientes tratados con control. Debido a que muchos de los pacientes en estos ensayos también estaban tomando medicamentos que ocasionaban elevaciones de enzimas hepáticas (p. ej., AINEs, MTX) la relación entre adalimumab y las elevaciones de enzimas no está clara.

En ensayos controlados de Fase 3 de adalimumab (Dosis iniciales de 160 mg y 80 mg, u 80 mg y 40 mg de los Días 1 y 15, respectivamente, seguidos por 40 mg en semanas alternas), en pacientes con enfermedad de crohn con una duración del periodo de control que oscila de 4 a 52 semanas, las elevaciones de ALT $\geq 3 \times$ LSN ocurrieron en 0,9% de los pacientes tratados con adalimumab y 0,9% de los pacientes tratados con control.

En ensayos controlados de Fase 3 de adalimumab (dosis iniciales de 160 mg y 80 mg en los Días 1 y 15 respectivamente, seguidos por 40 mg en semanas alternas) en pacientes con colitis ulcerativa con una duración de periodo de control oscilando de 1 a 52 semanas, las elevaciones de ALT $\geq 3 \times$ LSN ocurrieron en 1,5% de pacientes tratados con adalimumab y 1,0% de los pacientes tratados con control.





En ensayos controlados de Fase 3 de adalimumab (dosis inicial de 80 mg, luego de 40 mg en semanas alternas), en pacientes con psoriasis en placa recibiendo control, en un periodo de control de 12 a 24 semanas, las elevaciones de ALT $\geq 3 \times$ LSN ocurrieron en 1,8% de los pacientes tratados adalimumab y 1,8% de los pacientes tratados con control.

En ensayos controlados de Fase 3 de adalimumab (40 mg en semanas alternas) en pacientes con espondilitis anquilosante con un periodo de control de 12 a 24 semanas, las elevaciones ALT $\geq 3 \times$ LSN ocurrieron en 2,1% de pacientes tratados con adalimumab y 0,8% de pacientes tratados con control.

En el ensayo JIA, las pocas elevaciones de transaminasas observadas fueron pequeñas y similares en pacientes expuestos a placebo y a adalimumab y más que nada ocurrieron en combinación con metrotexato.

En el estudio de Fase 3 de adalimumab en pacientes pediátricos con enfermedad de crohn, se evaluó la eficacia y seguridad de dos regímenes de dosis de mantenimiento ajustados al peso corporal, después de terapia de inducción ajustada al peso corporal por hasta 52 semanas de tratamiento, las elevaciones de ALT $\geq 3 \times$ LSN ocurrieron en 2,6% de los pacientes, de los cuales todos estuvieron expuestos concomitantemente a inmunosupresores en los niveles basales.

A lo largo de todas las indicaciones en los ensayos clínicos los pacientes con el ALT elevado fueron asintomáticas y en la mayoría de casos las elevaciones fueron transitorias y se resolvieron con el tratamiento continuado. Sin embargo, ha habido muy raros informes postmercado de reacciones hepáticas severas incluyendo insuficiencia hepática en pacientes que recibieron bloqueadores del TNF, incluyendo adalimumab. La relación causal del tratamiento de adalimumab sigue siendo poco clara.

Tratamiento concomitante con azatioprina/6-mercaptopurina: En estudios en adultos con enfermedad de Crohn, se observó una incidencia más alta de eventos adversos relacionados con malignidad e infección seria con la combinación de adalimumab y azatioprina/6-mercaptopurina, comparados con adalimumab solo.

Reacciones adversas adicionales por vigilancia postcomercialización o ensayos clínicos de Fase IV: Se reportaron eventos adversos durante el uso de adalimumab después de la aprobación. Debido a que estos eventos fueron reportados voluntariamente por una población de tamaño incierto, no siempre es posible estimar





con confiabilidad su frecuencia o establecer la relación causal a la exposición de adalimumab.

Tabla 2. Reacciones adversas adicionales de la vigilancia postcomercialización o de ensayos clínicos de Fase IV

Sistema/órgano	Reacción adversa
Infecciones e infestaciones	Diverticulitis.
Neoplasias benignas, malignas e inespecíficas (incluidos quistes y pólipos)*	Linfoma de células T hepatoesplénicas, leucemia, carcinoma de células de merkel (carcinoma neuroendocrino de la piel).
Trastornos del sistema inmune*	Anafilaxia, sarcoidosis.
Trastornos del sistema nervioso*	Trastornos desmielinizantes (por ejemplo, neuritis óptica, síndrome de Guillain-Barré), accidente cerebrovascular.
Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino	Embolismo pulmonar, efusión pleural, fibrosis pulmonar.
Trastornos gastrointestinales*	Perforación intestinal.
Trastornos hepato biliares*	Reactivación de la hepatitis B, insuficiencia hepática.
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Vasculitis cutánea, síndrome de Steven Johnson, angioedema, aparición o empeoramiento de la psoriasis (incluyendo la psoriasis pustular palmoplantar), eritema multiforme, alopecia.
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo	Síndrome similar al lupus.
Trastornos cardiacos	Infarto al miocardio.
Trastornos generales y condiciones en el sitio de administración	Fiebre.

* Para mayor información ver Contraindicaciones, Advertencias y Precauciones Especiales de Uso y





Sistema/órgano	Reacción adversa
Reacciones Adversas.	

Interacciones:

Interacciones con Otros Medicamentos y Otras Formas de Interacción

Cuando se administró adalimumab a 21 pacientes con AR con terapia estable con MTX, no hubo cambios estadísticamente significativos en los perfiles de concentración sérica del MTX. Por el contrario, luego de una dosificación individual y múltiple, el MTX disminuyó las depuraciones aparentes de adalimumab en un 29% y 44%, respectivamente. Los datos no sugieren la necesidad de ajustar la dosis de adalimumab ni de MTX.

No se han evaluado las interacciones entre adalimumab y otros fármacos aparte de MTX en estudios farmacocinéticos formales. En los ensayos clínicos, no se observaron interacciones cuando se suministró adalimumab con FARMES de uso frecuente (sulfasalazina, hidrocloroquina, leflunomida y oro parenteral), glucocorticoides, salicilatos, fármacos antiinflamatorios no esteroideos o analgésicos.

Interacción con exámenes de laboratorio/pruebas de detección de drogas: no existe interferencia conocida de adalimumab con exámenes de laboratorio

Vía de administración:

Subcutánea (SC)

Dosificación y Grupo etario:

Dosis y Administración

Dosis

Adultos

Artritis reumatoide, artritis psoriásica y espondilitis anquilosante: La dosis recomendada de AMGEVITA para pacientes adultos con artritis reumatoide, artritis psoriásica o espondilitis anquilosante es de 40 mg administrados en semanas alternas, en dosis única y por vía subcutánea (SC). Pueden continuarse durante el tratamiento con AMGEVITA, el Metotrexato (MTX), glucocorticoides, salicilatos, fármacos antiinflamatorios no esteroideos, analgésicos y otros (FARMES). En artritis reumatoide algunos pacientes que no toman simultáneamente MTX pueden obtener





beneficio adicional al aumentar la frecuencia de la dosificación de Amgevita a 40 mg cada semana.

Enfermedad de crohn: El régimen de dosificación recomendado de Amgevita para pacientes adultos con enfermedad de crohn inicia con 160 mg en el Día 1 (administrados como 4 inyecciones de 40 mg en un día o como dos inyecciones de 40 mg al día por dos días consecutivos), seguido por 80 mg dos semanas más tarde (Día 15). Otras dos semanas más tarde (Día 29) comenzar con una dosis de mantenimiento de 40 mg administrada en semanas alternas. Se pueden continuar los tratamientos con aminosalicilatos, corticosterides y/o agentes inmunomoduladores (p. ej., 6 mercaptopurina y azatioprina) durante el tratamiento con Amgevita. Algunos pacientes que experimenten disminución en su respuesta se pueden beneficiar de un aumento en la frecuencia de la dosificación de AMGEVITA a 40 mg cada semana. Algunos pacientes que no hayan respondido a la semana 4 se pueden beneficiar de una terapia de mantenimiento continuo hasta la semana 12. La terapia continuada debe ser reconsiderada cuidadosamente en un paciente que no haya respondido dentro de este periodo de tiempo. Durante el tratamiento de mantenimiento, los corticosteroides pueden ser disminuidos gradualmente de acuerdo con las guías de la práctica clínica.

Colitis ulcerativa: El régimen de dosificación de inducción recomendado de AMGEVITA para pacientes adultos con colitis ulcerativa moderada a severa es de 160 mg en la semana 0 (la dosis puede administrarse como cuatro inyecciones en un día o como dos inyecciones al día por dos días consecutivos) y 80 mg en la semana 2. Después del tratamiento de inducción la dosis recomendada es de 40 mg en semanas alternas, vía inyección subcutánea. Se pueden continuar los tratamientos con aminosalicilatos, corticosteroides y/o agentes inmunomoduladores (p. ej., 6-mercaptopurina y azatioprina) durante el tratamiento con Amgevita. Durante el tratamiento de mantenimiento, los corticosteroides pueden ser disminuidos gradualmente de acuerdo con las guías de la práctica clínica. Algunos pacientes que experimenten disminución en su respuesta se pueden beneficiar de un aumento en la frecuencia de la dosificación de Amgevita a 40 mg cada semana. Los datos disponibles sugieren que la respuesta clínica se alcanza usualmente dentro de las semanas 2 a 8 de tratamiento. Adalimumab debe continuarse solamente en los pacientes que han presentado respuesta durante las primeras 8 semanas de terapia.

Psoriasis en placa: La dosis recomendada de Amgevita para pacientes adultos con psoriasis en placa es una dosis inicial de 80 mg, seguidos por 40 mg, administrados en semanas alternas, comenzando una semana después de la dosis inicial.





Pediatría

Artritis idiopática juvenil poliarticular: La dosis de adalimumab recomendada por la FDA para pacientes de 4 a 17 años de edad con artritis idiopática juvenil poliarticular se basa en el peso, como se muestra a continuación. Metotrexato, glucocorticoides, salicilatos, AINEs o analgésicos pueden continuarse durante el tratamiento con AMGEVITA.

Pacientes pediátricos (4 a 17 años) Dosis

15 kg (33 lbs) a menor a 30 kg (66 lbs) 20 mg en semanas alternas
Mayor o igual a 30 kg (66 lbs) 40 mg en semanas alternas

Adalimumab no se ha estudiado en niños menores de 2 años que padecen artritis idiopática juvenil poliarticular.

Enfermedad de crohn en pediatría:

Pacientes con enfermedad de crohn severamente activa y peso corporal menor a 40 kg: La dosis inicial (Día 1) es de 80 mg (dos inyecciones de 40 mg en el Día 1), seguidas de 40 mg dos semanas después (Día 15). Dos semanas después (Día 29) comenzar una dosis de mantenimiento de 20 mg en semanas alternas.

Pacientes con peso corporal mayor o igual a 40 kg: La dosis inicial (Día 1) es de 160 mg (cuatro inyecciones de 40 mg en el Día 1 o dos inyecciones de 40 mg diarias por dos días consecutivos), seguidas de 80 mg dos semanas después (Día 15). Dos semanas después (Día 29) comenzar una dosis de mantenimiento como sigue:

- Para enfermedad de crohn severamente activa, 40 mg en semanas alternas.
- Para enfermedad de crohn moderadamente activa, 20 mg en semanas alternas.

Algunos pacientes pueden beneficiarse al incrementar la frecuencia a un esquema semanal si se experimenta una exacerbación o una respuesta inadecuada.

Adalimumab no ha sido estudiado en niños de menos de 6 años de edad con enfermedad de crohn.

Psoriasis en placa en pediatría: La dosis recomendada de Am0067evita para pacientes a partir de los 4 años de edad con un peso corporal de 47 kg o más es de



40 mg por vía subcutánea, administrados una vez a la semana las dos primeras dosis, y las cada dos semanas las dosis posteriores.

La continuación de la terapia después de 16 semanas se debe considerar cuidadosamente en pacientes que no presenten respuesta dentro de este periodo.

En caso de que se indique el retratamiento con Amgevita, deberán seguirse las indicaciones anteriores sobre dosis y duración del tratamiento.

La seguridad de adalimumab en pacientes pediátricos con psoriasis en placa se ha evaluado durante una media de 13 meses.

No existen usos relevantes de adalimumab en niños menores de 4 años en esta indicación.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

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

- Evaluación farmacológica
- Inserto allegado mediante radicado No. 20181160644
- Información para prescribir allegada mediante radicado No. 20181160644

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

Adicionalmente, en cuanto al plan de gestión del riesgo (PGR), la Sala considera que se deben allegar las medidas de farmacovigilancia activa para el seguimiento a pacientes, de acuerdo con lo establecido en el Decreto 1782 de 2014. Así mismo, allegar el PSUR y PBRER para evaluar resultados de la etapa poscomercialización.





3.2.2.2. MVASI®

Expediente : 20149223
Radicado : 20181160608
Fecha : 10/08/2018
Interesado : Amgen Biotecnológica S.A.S

Composición:
Cada mL contiene 25mg de bevacizumab

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).

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 con citorreducción 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.
- Bevacizumab está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida a:
 - Cualquiera de los componentes del producto
 - Productos obtenidos en células de Ovario de Hámster Chino u otros anticuerpos recombinantes humanos o humanizados.
- Embarazo.

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 fistulas entre la vagina y cualquier parte del tubo gastrointestinal (fistulas 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 traqueoesofágica (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 fistulas. 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 5.700 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, 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 ^b , Trombocitopenia	Anemia, Linfopenia				
Trastornos del sistema inmune		Hipersensibilidad, Reacciones a la infusión ^{a,b,d}				
Trastornos del metabolismo y la nutrición	Anorexia, Hipomagnesemia, Hiponatremia	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 ^{b,d} , Taquicardia supraventricular				
Trastornos vasculares	Hipertensión ^{b,d} , Tromboembolismo (venoso) ^{b,d}	Tromboembolismo (arterial) ^{b,d} , Hemorragia ^{b,d} , Trombosis venosa profunda				Microangiopatía trombótica renal ^{a,b}



Clasificación por órganos y sistemas	Muy frecuente	Frecuente	Poco frecuente	Rara	Muy rara	Frecuencia desconocida
Trastornos respiratorios, del tórax y del mediastino	Disnea, Rinitis, Epistaxis, Tos	Hemorragia pulmonar/ Hemoptisis ^{b,d} , Embolia pulmonar, Hipoxia, Disfonía ^a				Hipertensión pulmonar ^a , Perforación del tabique nasal ^a
Trastornos gastrointestinales	Hemorragia rectal, Estomatitis, Estreñimiento, Diarrea, Náuseas, Vómito, Dolor abdominal	Perforación gastrointestinal ^b , Perforación intestinal, Íleo, Obstrucción intestinal, Fístula rectovaginal ^{d,e} , Trastorno gastrointestinal, Proctalgia				Úlcera gastrointestinal ^a
Trastornos hepatobiliares						Perforación de la vesícula biliar ^{a,b}
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Complicaciones en la cicatrización de heridas ^{b,d} , Dermatitis exfoliativa, Piel seca, Decoloración de la piel	Síndrome de eritrodismestesia palmoplantar				
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Artralgia, Mialgia	Fístula ^{b,d} , Debilidad muscular, Dolor de espalda				Osteonecrosis mandibular ^{a,b} Osteonecrosis no mandibular ^{a,f}
Trastornos renales y urinarios	Proteinuria ^{b,d}					
Trastornos del sistema reproductor y las mamas	Insuficiencia ovárica ^{b,c,d}	Dolor pélvico				
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 "Descripción de reacciones adversas graves seleccionadas".

^e Las fístulas rectovaginales son las fístulas más frecuentes en la categoría fístula 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,c}
Trastornos del metabolismo y la nutrición		Deshidratación, Hiponatremia				
Trastornos del sistema nervioso	Neuropatía sensitiva periférica ^a	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/ Hemoptisis ^{a,b} , Embolia pulmonar, Epistaxis, Disnea, Hipoxia				Hipertensión pulmonar ^c , Perforación del tabique nasal ^c
Trastornos gastrointestinales	Diarrea, Náuseas, Vómito, Dolor abdominal	Perforación intestinal, Íleo, Obstrucción intestinal, Fístula rectovaginal ^{c,d} , Trastornos gastrointestinales, Estomatitis, Proctalgia				Perforación gastrointestinal ^{a,b} , Úlcera gastrointestinal ^c , Hemorragia rectal
Trastornos hepatobiliares						Perforación de la vesícula biliar ^{b,c}
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		Complicaciones en la cicatrización de heridas ^{a,b} , Síndrome de eritrodismestesia 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 ^c
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 consideran 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".

- ^a 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).
- ^b Para obtener información adicional remítase a la siguiente sección "Descripción de reacciones adversas graves seleccionadas".
- ^c Para obtener mayor información, por favor remítase a la tabla 3 "Reacciones adversas reportadas en la vigilancia posterior a la comercialización".
- ^d Las fistulas rectovaginales son las fistulas más frecuentes en la categoría fistula GI vaginal.

Descripción de reacciones adversas graves seleccionadas

Perforaciones y fístulas gastrointestinales (GI) (véase la sección 4.4)

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% - 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 1,8% de los pacientes en el grupo con bevacizumab en comparación con el 0,1% en el grupo de control (NCICTCAE 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 10,9% 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 $\geq 2g/24 h$ desencadenaron la suspensión del tratamiento con bevacizumab hasta la recuperación a $< 2g/24 h$.

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 hasta 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 antirreumáticas/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 completos, realizados en pacientes con diversos tipos de tumores, 3 de 91 pacientes (3,3%) con metástasis cerebrales sufrieron sangrado del SNC (grado 4 en todos los casos) cuando se trataron con bevacizumab, 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 antraciclinas 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 (véanse las sección 4.4 y Experiencia posterior a la comercialización abajo)

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 \geq 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 rabdomiosarcoma metastásico 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 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 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)
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 sola

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)

La dosis recomendada de MVASI, administrado como una infusión intravenosa, es de 5 mg/kg o 10 mg/kg de peso corporal administrados una vez cada 2 semanas o 7,5 mg/kg o 15 mg/kg de peso corporal administrados una vez cada 3 semanas.

Se recomienda 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.

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

MVASI es para uso intravenoso. 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 como se describe en la sección 4.4.

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 en la sección 6.4.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

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

- Evaluación farmacológica





- Inseto Versión 2 de junio del 2018
- Información para prescribir Versión 2 de junio del 2018

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

Adicionalmente, en cuanto al plan de gestión del riesgo (PGR) se solicita allegar PGR que incluya plan de farmacovigilancia activa según lo establecido en el Decreto 1782 de 2014.

3.2.2.3. TRASTUZUMAB

Expediente : 20126218
 Radicado : 2017054502 / 20181119660
 Fecha : 15/06/2018
 Interesado : Laboratorio Franco Colombiano Lafrancol S.A.S

Composición:

- Cada vial contiene polvo liofilizado con 150 mg de trastuzumab.
- Cada vial contiene polvo liofilizado con 440 mg de trastuzumab.

El concentrado de trastuzumab reconstituido contiene 21 mg/ml de trastuzumab, un anticuerpo monoclonal humanizado IgG1 expresado en células de ovario de hámster chino.

Forma farmacéutica: Polvo Liofilizado

Indicaciones:

Cáncer de mama:

Adyuvante en el tratamiento de cáncer de mama: El trastuzumab se indica para el tratamiento adyuvante de cáncer de mama que sobre-expresa el HER2+ positivo.

- Como adyuvante de un régimen de tratamiento consistente en doxorubicina, ciclofosfamida y paclitaxel o docetaxel.
- Como adyuvante en un régimen de tratamiento con docetaxel y carboplatino.
- Como agente único después de la terapia multimodal basada en antraciclinas.

Cáncer de mama metastásico:





Trastuzumab está indicado para el tratamiento de pacientes con cáncer de mama metastásico que tienen tumores que sobre-expresan el receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano (HER2).

- En combinación: con paclitaxel para el tratamiento de primera línea del cáncer de mama metastásico con sobreexpresión de HER2
- Como agente único: tratamiento del cáncer de mama HER2+, en pacientes que han recibido uno o más regímenes de quimioterapia para enfermedad metastásica.

Otras indicaciones de Trastuzumab:

- Cáncer de Mama Temprano (CMT)
- Cáncer gástrico metastásico (CGM): Tratamiento de pacientes que sobre-expresan HER2+, con diagnóstico de cáncer gástrico metastásico o adenocarcinoma de la unión gastroesofágica, que no han recibido tratamiento previo para enfermedad metastásica, en combinación con cisplatino y capecitabina o 5-fluorouracilo.

Contraindicaciones:

Antecedentes de hipersensibilidad al principio activo o sus excipientes

Precauciones y advertencias:

- Como vehículo de preparación “NO SE DEBE USAR DEXTROSA”
- No agitar la formulación.
- Las condiciones de almacenamiento luego de la reconstitución para minimizar los posibles eventos adversos relacionados con la perfusión.
- La terapia debe ser liderada por parte de un médico experimentado en la administración de quimioterapia citotóxica y la administración del Trastuzumab debe ser hecha solamente por un profesional de la salud.

Cardiomiopatía:

El trastuzumab puede causar hipertensión, disfunción cardíaca ventricular izquierda, arritmias, insuficiencia cardíaca incapacitante, cardiomiopatía y/o muerte de origen cardiogénico. También puede causar una disminución asintomática en la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI).

Entre los pacientes que reciben trastuzumab como agente único o como terapia combinada, hay un aumento de 4-6 veces en la incidencia de disfunción miocárdica sintomática, en comparación con aquellos que no reciben trastuzumab. La incidencia absoluta más alta ocurre cuando se administra trastuzumab con una antraciclina.

Suspender el trastuzumab cuando hay una disminución absoluta $\geq 16\%$ de la FEVI a partir de los valores previos al tratamiento, o un valor de la FEVI por debajo de los





límites considerados normales, y una disminución absoluta $\geq 10\%$ de la FEVI a partir de los valores previos al tratamiento. No se ha estudiado la seguridad de continuar o reanudar el trastuzumab en pacientes con disfunción cardíaca ventricular izquierda inducida por trastuzumab.

Los pacientes que reciben antraciclina, después de suspender el trastuzumab, tiene un mayor riesgo de disfunción cardíaca.

Monitorización Cardíaca:

Por lo anterior se recomienda llevar a cabo una evaluación cardíaca exhaustiva, incluyendo la historia, el examen físico y la determinación de la FEVI mediante ecocardiograma o escaneo con MUGA.

Se recomienda el siguiente esquema:

- Medir la FEVI inicial, inmediatamente antes del inicio del trastuzumab
- Medir la FEVI cada 3 meses, durante y después de la finalización de trastuzumab.
- Repetir la medición de la FEVI a intervalos de 4 semanas si se suspende el trastuzumab por disfunción cardíaca ventricular izquierda significativa.
- Medir la FEVI cada 6 meses, durante al menos 2 años después de finalizar el trastuzumab como componente de la terapia adyuvante.

Reacciones a la infusión:

Se pueden manifestar como un complejo de síntomas que se caracteriza por: fiebre y escalofríos, en ocasiones náuseas, vómitos, dolor en los sitios del tumor, cefalea, hipotensión, erupción cutánea, astenia mareos y disnea.

Toxicidad Pulmonar:

Se puede presentar toxicidad pulmonar grave y fatal. La toxicidad pulmonar incluye disnea, neumonitis intersticial, infiltrados pulmonares, derrames pleurales, insuficiencia pulmonar e hipoxia, edema pulmonar no cardiogénico, fibrosis pulmonar y síndrome de dificultad respiratoria aguda.

Disnea grave en reposo debida a complicaciones de enfermedad maligna avanzada o que requieran terapia suplementaria con oxígeno.

Toxicidad embriofetal

El Trastuzumab puede causar daño fetal si se administra a una mujer embarazada. En su utilización clínica, el uso durante el embarazo se asoció con casos de



oligohidramnios que se puede asociar con hipoplasia pulmonar, anomalías esqueléticas y muerte neonatal.

Toxicidad hematológica:

Se ha reportado exacerbación de neutropenia inducida por quimioterapia, la incidencia de neutropenia grado 3-4, y de neutropenia febril, fue mayor en pacientes que recibieron trastuzumab en combinación con quimioterapia mielosupresora, en comparación con aquellos que recibieron solo quimioterapia.

Uso concomitante de trastuzumab con antraciclinas, debido a la cardiotoxicidad plenamente documentada que resulta de esta combinación.

Reacciones adversas:

Cardiomiopatía.

- Reacciones a la infusión.
- Toxicidad Embrionaria y Fetal.
- Toxicidad Pulmonar.
- Toxicidad hematológica: Exacerbación de Neutropenia inducida por quimioterapia.

Otras reacciones adversas reportadas:

Fiebre, náuseas, vómitos, diarrea, infecciones, aumento de la tos, cefalea, fatiga, disnea, erupción cutánea, neutropenia, anemia y mialgia.

Interacciones:

Los pacientes que reciben antraciclina, después de suspender el trastuzumab pueden tener un mayor riesgo de disfunción cardíaca debido al largo período de eliminación del trastuzumab. Se recomienda evitar la administración de antraciclina hasta por 7 meses, después de suspender el trastuzumab. Si se utilizan antraciclinas con trastuzumab, la función cardíaca debe ser cuidadosamente monitoreada.

Las concentraciones medias de trastuzumab en suero, cuando se administraron en combinación con paclitaxel, se elevaron consistentemente aproximadamente 1,5 veces en comparación con las concentraciones séricas de trastuzumab usadas en combinación con antraciclina más ciclofosfamida. En estudios con primates, la administración de trastuzumab con paclitaxel dio como resultado una reducción en la eliminación de trastuzumab. Los niveles séricos de trastuzumab en combinación con cisplatino, doxorubicina o epirubicina más ciclofosfamida no sugirieron ninguna interacción.

Vía de administración:

Intravenosa.





Nota: No se debe administrar en bolo IV.

Como vehículo de preparación “NO SE DEBE USAR DEXTROSA”

Dosificación y Grupo etario:

La prueba de HER2 es obligatoria antes del inicio de la terapia con trastuzumab. Trastuzumab debe administrarse como infusión intravenosa. No administrar como un bolo intravenoso.

- Como vehículo de preparación “NO SE DEBE USAR DEXTROSA”
- No agitar la formulación.
- Las condiciones de almacenamiento luego de la reconstitución para minimizar los posibles eventos adversos relacionados con la perfusión.
- La terapia debe ser liderada por parte de un médico experimentado en la administración de quimioterapia citotóxica y la administración del Trastuzumab debe ser hecha solamente por un profesional de la salud.

Posología:

Cáncer de mama metastásico:

Programación semanal

Dosis de Carga:

La dosis de carga inicial recomendada es de 4 mg/kg de peso corporal. Trastuzumab se administra como una infusión intravenosa de 90 minutos. Los pacientes deben ser observados por fiebre y escalofríos u otros síntomas asociados a la infusión. La interrupción de la infusión puede ayudar a controlar tales síntomas. La infusión puede reanudarse cuando los síntomas disminuyan.

Dosis subsiguientes:

La dosis semanal recomendada de trastuzumab es de 2 mg/kg de peso corporal. Si la dosis anterior fue bien tolerada, la dosis se puede administrar como una infusión de 30 minutos. Los pacientes deben ser observados por fiebre y escalofríos u otros síntomas asociados a la infusión.

Programación cada 3 semanas:

Dosis de carga inicial de 8 mg/kg seguido por 6 mg/kg de peso corporal 3 semanas más tarde y luego 6 mg/kg repetidos a intervalos de 3 semanas administrados como infusiones durante aproximadamente 90 minutos. Si la dosis anterior fue bien tolerada, la dosis se puede administrar como una infusión de 30 minutos.

NOTA: Si el paciente omite una dosis de trastuzumab en una semana o menos, debe administrarse la dosis habitual de trastuzumab (6 mg/kg) lo antes posible (no esperar hasta el siguiente ciclo planeado). Posteriormente se administrarán dosis de mantenimiento de 6 mg/kg cada 3 semanas, de acuerdo con el esquema anterior.





Si el paciente omite una dosis de trastuzumab por más de una semana, debe administrarse una dosis de re-carga (8 mg/kg durante aproximadamente 90 minutos). Posteriormente se deben administrar dosis de mantenimiento de 6 mg/kg cada 3 semanas a partir de ese punto.

Reducción de la dosis:

No se realizaron reducciones en la dosis de trastuzumab durante los ensayos clínicos. Los pacientes pueden continuar con la terapia con trastuzumab durante períodos de mielosupresión reversible inducida por quimioterapia, pero deben ser monitoreados cuidadosamente para descartar complicaciones de la neutropenia durante este tiempo. Se deben seguir las instrucciones específicas para reducir o mantener la dosis de quimioterapia.

Cáncer de mama temprano:

La prueba de HER2 es obligatoria antes del inicio de la terapia con trastuzumab. Trastuzumab debe administrarse como infusión intravenosa. No administrar en forma de bolo.

Programación semanal:

Dosis de carga: La dosis inicial recomendada es de 4 mg/kg de peso corporal. Trastuzumab se administra como una infusión intravenosa de 90 minutos. Los pacientes deben ser observados por fiebre y escalofríos u otros síntomas asociados a la infusión. La interrupción de la infusión puede ayudar a controlar tales síntomas. La infusión puede reanudarse cuando los síntomas disminuyen.

Dosis subsiguientes:

La dosis semanal recomendada de trastuzumab es de 2 mg/kg de peso corporal. Si la dosis anterior fue bien tolerada, la dosis se puede administrar como una infusión de 30 minutos. Los pacientes deben ser observados por fiebre y escalofríos, u otros síntomas asociados a la infusión

Programación cada 3 semanas:

Dosis de carga inicial de 8 mg/kg, seguido por 6 mg/kg de peso corporal 3 semanas más tarde y luego, 6 mg/kg repetidos a intervalos de 3 semanas administrados como infusiones durante aproximadamente 90 minutos. Si la dosis anterior fue bien tolerada, la dosis se puede administrar como una infusión de 30 minutos.

NOTA: Si el paciente omite una dosis de trastuzumab por una semana o menos, entonces se debe administrar la dosis habitual de trastuzumab (6 mg/kg) lo antes posible (no espere hasta el siguiente ciclo planeado). Posteriormente se administrarán





dosis de mantenimiento de 6 mg/kg cada 3 semanas, de acuerdo con el esquema anterior.

Si el paciente omite una dosis de trastuzumab por más de una semana, debe administrarse una dosis de re-carga (8 mg/kg durante aproximadamente 90 minutos). Posteriormente se deben administrar una dosis de mantenimiento de 6 mg/kg cada 3 semanas a partir de ese punto.

Reducción de la dosis:

No se realizaron reducciones en la dosis de trastuzumab durante los ensayos clínicos. Los pacientes pueden continuar con la terapia con trastuzumab durante períodos de mielosupresión reversible inducida por quimioterapia, pero deben ser monitoreados cuidadosamente para evaluar las complicaciones de la neutropenia durante este tiempo. Se deben seguir las instrucciones específicas para reducir o mantener la dosis de quimioterapia.

Cáncer gástrico metastásico:

Secuencia cada 3 semanas:

La dosis de carga inicial recomendada es de 8 mg/kg de peso corporal. La dosis de mantenimiento recomendada a intervalos de tres semanas es de 6 mg/kg de peso corporal, comenzando tres semanas después de la dosis de carga.

Cáncer de mama y cáncer gástrico:

Duración del tratamiento:

Los pacientes con cáncer de mama o cáncer gástrico deben ser tratados con trastuzumab hasta la progresión de la enfermedad. Los pacientes con cáncer de mama deben ser tratados con trastuzumab durante 1 año o hasta la recurrencia de la enfermedad, lo que ocurra primero.

Condición de venta: No informa

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2018007389 emitido mediante Acta No. 03 de 2018, numeral 3.2.2.7 con el fin de continuar con el proceso de aprobación de la evaluación farmacológica para el producto de la referencia.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora considera que de acuerdo a la información allegada se confirma que el producto a comercializar en Colombia es el producto Bmab-200,





sin embargo, la información que soporta la solicitud es del producto para la formulación MYL-14010 sin que se presente o se allegue información de un estudio puente que permita establecer que no existan diferencias entre los productos mencionados.

3.2.2.4. ENOXAPARINA (HEPARINA DE BAJO PESO MOLECULAR)

Expediente : 20127381
Radicado : 2017065937 / 20181153587
Fecha : 01/08/2018
Interesado : Willow Pharma S.A.S

Composición:
Cada 0.2mL contienen 200mg de Enoxaparina Sódica

Forma farmacéutica: Solución Esteril

Indicaciones:

- Profilaxis de la trombosis venosa profunda (TVP) en cirugía abdominal, cirugía de reemplazo de cadera, cirugía de reemplazo de rodilla o pacientes con movilidad severamente restringida durante una enfermedad aguda.
- Tratamiento hospitalario de TVP aguda con o sin embolia pulmonar
- Tratamiento ambulatorio de TVP aguda sin embolismo pulmonar
- Profilaxis de las complicaciones insquemias en la angina inestable y del infarto de miocardio sin onda Q
- Tratamiento del infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST (STEMI) administrado medicamente con intervención coronaria percutánea posterior
- Prevención de la formación de trombos en la circulación extracorporeal durante la hemodiálisis

Contraindicaciones:

- Hipersensibilidad a la Enoxaparina Sódica/Cualquiera de sus componentes o heparina u otras heparinas de bajo peso molecular
- Trastornos importantes de coagulación
- Antecedentes de trombocitopenia (En el pasado, marcada disminución del número de plaquetas) con enoxaparina o con otra heparina
- Trastornos importantes de la hemorragia o hemorragia por úlcera gastrointestinal activa o lesión orgánica susceptible de sangrar





- Endocarditis infecciosa (Bacteriana) aguda (Inflamación del revestimiento interior del corazón), excepto cuando se afecta un reemplazo mecánico de la válvula
- Un alto riesgo de hemorragia no controlada, incluyendo lesiones focales, accidente cerebrovascular hemorrágico y condiciones ulcerativas activas que muestran asistencia a la hemorragia

Este medicamento generalmente no es aconsejable en las siguientes situaciones:

- Función renal severamente alterada
- Ataque cerebrovascular hemorrágico
- Hipertensión arterial no controlada
- En combinación con otros medicamentos

Precauciones y Advertencias:

Advertencias:

Mantener fuera del alcance de los niños

No inyectar por vía intramuscular. No mezclar con otras inyecciones o infusiones. Este medicamento solo debe tomarse bajo supervisión médica. Nunca interrumpa repentinamente el tratamiento sin consultar con el médico.

Las heparinas de bajo peso molecular no deben utilizarse indistintamente ya que difieren en sus pesos moleculares, actividades específicas anti-Xa y dosificación. Una atención muy cuidadosa y el cumplimiento del modo específico de uso de cada producto son absolutamente esencial Enoxaparina Sodio Inyección debe utilizarse con extrema precaución en pacientes con antecedentes de trombocitopenia inducida por heparina.

Enoxaparina Sodio Inyección debe utilizarse con cuidado en pacientes con las siguientes afecciones: Insuficiencia Hepática, Hipertensión Arterial no Controlada, antecedentes de úlcera gastrointestinal, hemostasia alterada, accidente cerebrovascular isquémico reciente, retinopatía diabética, cirugía reciente neuro y oftálmica. La farmacocinética de Enoxaparina Sodio Inyección está alterada en la insuficiencia renal. Se desconoce hasta que punto un defecto en la función plaquetaria en la insuficiencia renal grave podría contribuir al riesgo de hemorragia.

Si se produce un infarto de miocardio transmural en un paciente tratado con inyección de Enoxaparina Sodica para angina inestable o infarto de miocardio sin onda Q, el tratamiento trombolítico puede ser apropiado. Dado que no se dispone de datos de uso concurrente de la inyección de enoxaparina sódica y la terapia trombolítica, los pacientes que desarrollan infarto de miocardio de onda Q que debe suspender la





terapia de inyección de enoxaparina sódica y comenzar la terapia trombolítica según la atención medica habitual.

Anestesia Espinal/Epidual:

Al igual que con otros anticoagulantes, se han observado casos de hematomas neuraxiales con el uso concurrente inyección de Sodio Enoxaparina y anestesia epidural / epidural. Estos pueden dar lugar a parálisis a largo plazo o permanente. El riesgo de estos es mayor con el uso de catéteres epidurales postoperatorios o con e uso concomitante de fármacos que afectan la hemostasia, como los AINE, los inhibidores de plaquetas u otros anticoagulantes. Repetidas punciones neuraxiales.

Cuando la programación o el uso de anestesia epidural o espinal / analgesia con enoxaparina, la colocación y extracción del catéter se realiza mejor antes de la administración de Enoxaparina Sodio Inyección. De lo contrario debería ocurrir cuando la actividad anticoagulante de Enoxaparina Sodio Inyección es baja. Si un catéter permanece en su lugar durante la cirugía el momento de la extracción del catéter es extremadamente importante: Se debe retirar 24horas después de la dosis mas reciente de Enoxaparina Sodio Inyectable. La dosis subsiguiente de inyección de enoxaparina sódica se debe administrar no antes de 2 horas después de la extracción del catéter. Se requiere una vigilancia extrema y un seguimiento frecuente del estado neurológico del paciente. Si se sospechan signos de hematoma neuraxial, es necesario un diagnostico y tratamiento urgentes incluyendo la descompresión de la médula espinal.

Hemorragia:

Los anticoagulantes deben utilizarse con extrema precaución en condiciones con mayor riesgo de hemorragia, como endocarditis bacteriana, trastornos congénitos o adquiridos de la coagulación, enfermedades gastrointestinales ulcerantes y angiodisplásicas activas, accidentes cerebrovasculares hemorrágicos o poco después de cirugía cerebral, espinal u oftalmológica o en pacientes tratados concomitantemente con inhibidores plaquetarios.

El sangrado puede ocurrir en cualquier sitio durante la terapia con Enoxaparina Sodio Inyectable. Una caída inexplicable del hematocrito o de la presión arterial debe conducir a la búsqueda de un sitio de sangrado.

Trombocitopenia:

La trombocitopenia puede ocurrir con la administración de Enoxaparina Sodio Inyección. La trombocitopenia de cualquier grado debe ser monitoreada de cerca. Si





el recuento de 3 plaquetas cae por debajo de 100.000/mm, la terapia debe interrumpirse.

Valvulas cardiacas protésicas:

El uso del fármaco no se recomienda para la trombofilaxis en estos pacientes.

Insuficiencia renal leve o moderada:

No se recomienda ajustar la dosis; sin embargo se recomienda un cuidadoso seguimiento clínico.

Bajo Peso:

Se ha observado un aumento de la exposición a la inyección de Enoxaparina Sódica con dosis profilácticas (Sin ajustar peso) en mujeres de bajo peso (<45Kg) y hombres (<57Kg). Se requiere un monitoreo cuidadoso en estos pacientes, ya que puede conducir a un mayor riesgo de sangrado

Precaución:

La inyección de enoxaparina sódica no debe utilizarse si contiene partículas visibles.

General:

El procedimiento de inyección de Enoxaparina sódica debe ser estrictamente observado. La monitorización del nivel de recuento de plaquetas es necesaria independientemente de la indicación terapéutica y la dosis administrada. Se recomienda medir el recuento de plaquetas antes del inicio del tratamiento. Si se observa una disminución significativa del recuento de plaquetas (30 a 50% del recuento inicial), se debe interrumpir el tratamiento.

La inyección de enoxaparina sódica debe utilizarse con precaución en pacientes con insuficiencia renal o hepática, antecedentes de ulcera péptica o cualquier lesión organica susceptible de sangrado, accidente cerebrovascular hemorrágico, diátesis hemorrágica, hipertensión arterial no controlada o historia reciente de ulceración gastrointestinal, retinopatía diabética, poco después de la cirugía neuro u oftalmológica y en caso de anestesia espinal/epidural. El fármaco debe usarse con cuidado en pacientes ancianos que demuestren la eliminación de Enoxaparina Sodio Inyectable.

Pruebas de Laboratorio:

Se recomiendan recuentos sanguíneos periódicos completos, incluyendo recuento de plaquetas y análisis de sangre oculta en heces durante el curso del tratamiento con este fármaco. Los niveles de anti-Factor Xa se pueden usar para monitorear el efecto





anticoagulante de Enoxaparina Sodica inyectable en caso de parámetros anormales de coagulación o sangrado.

Embarazo:

No hay estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas y como una cuestión de precaución abundante, el medicamento no se recomienda durante el embarazo.

Madres Lactantes:

No se sabe si este fármaco se excreta en la leche humana y dado que muchos fármacos se excretan en la leche humana, se debe tener precaución cuando se administra este fármaco a las mujeres lactantes.

Uso pediátrico:

No se han establecido la seguridad y la eficacia

Uso Geriatrico:

La eficacia en los ancianos fue similar a la observada en los pacientes más jóvenes (< 60 años). El riesgo de sangrado asociado a fármacos / eventos adversos graves aumenta con la edad.

Reacciones Adversas:

Las reacciones adversas notificadas incluyen: Hemorragia, trombocitopenia, elevaciones de las aminotransferasas séricas, reacciones locales en el lugar de inyección (Irritación local leve, dolor, hematoma, equimosis, necrosis de la piel, nódulos, inflamación, supuración y eritema). Se han notificado casos de formación de hematomas epidurales o espinales con uso simultáneo de inyección de enoxaparina sódica y anestesia espeinal/epidural o punción espinal, lo que puede dar lugar a diversos grados de lesiones neurológicas, incluyendo parálisis permanente

Otros efectos secundarios notificados incluyen: Fiebre, anemia, disnea, confusión, diarrea, nauseas, fibrilación auricular, insuficiencia cardiaca, edema pulmonar, neumonía, hematuria, reacciones alérgicas sistémicas (prurito, urticaria, reacciones anafilactoides), riesgo de osteoporosis si el tratamiento se administra durante varios meses, erupción vesiculobulosa, raros casos de hipersensibilidad cutánea vasculitis, purpura, trombocitosis, trombocitopenia con trombosis y rara vez hiperlipidemia.

Interacciones:

Con el fin de evitar posibles interacciones con otros fármacos, el paciente debe informar al medico acerca de cualquier otro tratamiento actual.





Combinaciones a utilizar con precaución (agentes que puedan aumentar el riesgo de hemorragia): Acido acetilsalicílico (y derivados) a dosis analgésicas y antipiréticas; AINE (Incluyendo ceterolaco, trometamina), dipiridamol o sulfpirazona; clopidroguel y ticlopidina, dextrano 40 (Uso parenteral); anticoagulantes, fármacos trombolíticos, glucocorticoides (vía general); otros agentes antiplaquetarios incluyendo los anticoagulantes glicoproteína IIB /IIA. Si la coadministración es esencial, se recomienda una estrecha monitorización clínica y de laboratorio.

Vía de administración:

La inyección de enoxaparina sódica debe ser inyectada por vía subcutánea profunda en tratamiento profiláctico y curativo y por vía intravenosa durante la hemodiálisis.

No Inyecte Intramuscularmente

Técnica de Administración Subcutánea:

Los pacientes deben estar acostados y la Enoxaparina Sodio inyectada administrada por inyección SC profunda. Para evitar la pérdida de fármacos cuando se utilizan las jeringas precargadas de 30 y 40mg, no expulsar la burbuja de aire de la jeringa antes de la inyección. La inyección debe alternarse entre las paredes anterolateral izquierda y derecha y la pared abdominal posterolateral izquierda y derecha. Toda la longitud de la aguja debe introducirse en un pliegue cutáneo sostenido entre el pulgar y el índice; el pliegue de la piel debe mantenerse durante toda la inyección. Para reducir al mínimo los moretones, no frotar el sitio de la inyección después de la conclusión de la inyección.

- Retire el protector de la aguja tirándolo directamente de la jeringa. Si se requiere ajustar la dosis, el ajuste de la dosis debe hacerse antes de inyectar la dosis prescrita al paciente
- Inyectar con la técnica estándar, empujando el embolo hacia la parte inferior de la jeringa
- Retire la jeringa del lugar de la inyección manteniendo el dedo sobre la varilla del embolo
- Deseche inmediatamente la jeringa en el recipiente mas cercano

Inyección Intravenosa (en bolus):

Para la inyección intravenosa, se debe utilizar el vial de dosis multiple. La inyección de sodio se debe administrar a través de una línea intravenosa. Enoxaparina Sódica Inyección no debe ser mezclado o administrado con otros medicamentos. Para evitar la posible mezcla de inyección de sodio de enoxaparina con otros fármacos, el acceso intravenoso elegido debe limpiarse con una cantidad suficiente de solución salina o





dextrosa antes y después de la administración intravenosa de bolo de inyección de sodio enoxaparina para limpiar el puerto del fármaco. Enoxaparina Sodio inyectable puede administrarse con seguridad con solución salina normal (0.9%) o 5% de dextrosa en agua.

Dosificación y Grupo Etario:

1mg (0.01mL) de inyección de enoxaparina sódica corresponde aproximadamente a 100 anti- Xa I.U.

Pacientes durante una enfermedad aguda

En pacientes con riesgo de complicaciones tromboembólicas debido a una movilidad severamente restringida durante una enfermedad aguda, la dosis recomendada es de 40mg una vez al día, administrada por inyección SC. La duración habitual de la administración es de 6 a 11 días

Profilaxis de la trombosis venosa:

En el caso de una cirugía con riesgo trombogénico moderado y cuando los pacientes no presentan alto riesgo de tromboembolismo, la dosis recomendada es de 20mg (0.2mL) una vez al día mediante una sola inyección subcutánea. En el caso de una cirugía con alto riesgo trombogénico (Cirugía cadera/Rodilla) y/o en pacientes con alto riesgo de tromboembolismo, la dosis debe ser de 40mg (0.4mL) una vez al día mediante una sola inyección subcutánea. En cirugía general, la primera inyección se debe administrar 2 horas antes del procedimiento quirúrgico. En la cirugía ortopédica, la primera inyección debe administrarse 12 horas antes de la intervención. Se puede prever una dosis profiláctica más elevada cuando se incrementa el riesgo de tromboembolismo ligado al tipo de cirugía y/o al historial del paciente.

El tratamiento de inyección de enoxaparina sódica se prescribe generalmente durante un periodo medio de 7 a 10 días

La duración más prolongada del tratamiento puede ser apropiada en ciertos casos y el tratamiento debe continuar mientras exista un riesgo de tromboembolismo venoso hasta que el paciente sea ambulatorio.

Prevención del trombo extracorporal durante la hemodiálisis:

La dosis recomendada es de 1mg/kg. La inyección de enoxaparina sódica debe introducirse en la línea arterial del circuito al inicio de la sesión de diálisis. El efecto de esta dosis suele ser suficiente para una sesión de 4 horas; en el caso de que se encuentren anillos de fibrina, se puede administrar una dosis adicional de 0.5 a 1mg/Kg.





Tratamiento de la trombosis venosa profunda establecida

Se debe administrar una dosis de 1mg/kg por vía subcutánea cada 12 horas. La duración del tratamiento no debe exceder un periodo de 10 días.

Tratamiento de la angina inestable y el infarto de miocardio sin onda Q

Se debe administrar una dosis de 1mg/kg por vía subcutánea cada 12 horas. El tratamiento recomendado debe ser prescrito por un periodo de 2 a 8 días, hasta la estabilización clínica del paciente. Las inyecciones de enoxaparina sódica deben administrarse simultáneamente con aspirina (100 a 325mg diarios por vía oral)

Indicación	Dosis Estandar	Insuficiencia Renal Grave
Profilaxis de la trombosis venosa profunda (TVP) en cirugía abdominal	40mg SC una vez al día	30 mg SC una vez al día
Profilaxis de la trombosis venosa profunda (TVP) en cirugía de reemplazo de rodilla	30mg SC cada 12 horas	30mg SC una vez al día
Profilaxis de la trombosis venosa profunda (TVP) en cirugía de reemplazo de cadera	30mg SC cada 12 horas o 40mg SC una vez al día	30mg SC una vez al día
Profilaxis de la trombosis venosa profunda (TVP) en pacientes médicos	40 mg SC una vez al día	30 mg SC una vez al día
En pacientes con tratamiento agudo (TVP) con o sin embolismo pulmonar	1mg/kg SC cada 12 horas o 1.5mg/kg SC una vez al día (con warfarina)	1mg/kg SC una vez al día
Paciente externo de la trombosis profunda (TVP) sin embolismo pulmonar	1mg/kg SC cada 12 horas (con wafarina)	1mg/kg SC una vez al día
Angina inestable y MI sin onda Q	1mg/kg SC cada 12 horas (con aspirina)	1mg/kg SC una vez al día
STEMI agudo en pacientes <75 años de edad (para la dosificación en PCI posterior)	30mg solo bolo IV mas un 1mg/kg SC dosis seguida por 1mg/kg SC cada 12 horas (con aspirina)	30mg solo bolo IV mas un 1mg/kg SC dosis seguida por 1mg/kg SC una vez al día
STEMI agudo en pacientes de 75 años de edad	0.75mg/kg SC cada 12 horas (No en bolos)	1mg/kg SC una vez al día (No en Bolos)

Condición de Venta: Venta con fórmula médica y uso institucional

Historial Comercial: De venta en India





Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2018007388 emitido mediante Acta No. 03 de 2018 numeral 3.2.2.9 con el fin de continuar con el proceso de aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- Evaluación Farmacológica para el producto de la referencia
- Inserto allegado mediante radicado No. 2017065937

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la considera que no se presentan los análisis estadísticos del sistema de producción completos, allegando únicamente reportes de análisis de dos lotes individuales, lo cual no permite concluir sobre el balance riesgo beneficio del producto ni sobre la necesidad o no de estudios farmacodinámicos *In vivo*. Adicionalmente, no se allega el análisis de los resultados de la prueba de PF4 que permitan tener certeza sobre su potencial comportamiento inmunogénico, por tanto la Sala recomienda negar la evaluación farmacológica para el producto.

Así mismo, en cuanto al plan de gestión de riesgos allegado, no se considera adecuado puesto que:

- a) No allegó información de seguridad del medicamento en estudios clínicos ya que solo hacen referencia a eficacia los resultados allegados.
- b) No se incluyó en los riesgos identificados daño hepático, hipercalemia y reacciones anafilácticas ya conocidas para el principio activo. Trombosis valvular en pacientes con válvulas cardíacas protésicas y osteoporosis en riesgos potenciales. Así mismo hemorragias, trombocitopenia y trombocitosis descritos en el dossier.
- c) No se aclaró ni especificó el plan de farmacovigilancia y medidas de minimización de riesgos (MMR) a implementar para los riesgos descritos.

3.2.2.5. RESTICEL

Expediente : 20123680
Radicado : 2017024436 / 20181158905

Acta No. 14 de 2018 SEMNNIMB

Página 232 de 355

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018





Fecha : 09/08/2018

Interesado : Laboratorio Franco Colombiano Lafrancol S.A.S.

Composición:

Cada vial de solución concentrada para infusión de Resticell contiene 10 mg/mL de Rituximab

Forma farmacéutica: Solución concentrada para infusión

Indicaciones:

Resticell 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.

Precauciones y advertencias:

- 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 subsiguientes.

- **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/mm³ 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, doxorubicina, 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 mm³ 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 y uso institucional

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2018007390 emitido mediante Acta No. 03 de 2018, numeral 3.2.2.8 con el fin de continuar con el proceso de aprobación de la Evaluación Farmacológica para el producto de la referencia.





CONCEPTO: Revisada la documentación allegada y dado que el interesado no presenta respuesta satisfactoria al requerimiento emitido en el Acta No. 03 de 2018 SEMNNIMB, numeral 3.2.2.8., la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda negar el producto de la referencia puesto que no allega datos de mayor tiempo de seguimiento del estudio incluyendo inmunogenicidad, los datos de los estudios farmacocinéticos son incompletos y no presenta el análisis de los parámetros farmacocinéticos en el estado estacionario, lo anterior teniendo en cuenta que dentro de su estudio de seguridad y eficacia unos de sus objetivos es la determinación de estos parámetros.

Adicionalmente, la justificación anexada en cuanto a la mayor frecuencia de eventos adversos y muertes en el grupo de investigación no permite esclarecer los mayores riesgos asociados al uso de este producto ya que, tratándose de un estudio aleatorizado se esperaría que los casos de eventos adversos serios estuvieran homogéneamente distribuidos entre los grupos.

3.2.2.6. OGIVRI®

Expediente : 20142329
 Radicado : / 20181159593
 Fecha : 09/08/2018
 Interesado : Strenuus Marketing S.A.S.

Composición: Cada vial contiene 440mg de Trastuzumab

Forma farmacéutica: Polvo liofilizado para solución inyectable

Indicaciones:
 Cáncer de mama

Cáncer de mama metastásico (CMM):

- Ogivri™ (trastuzumab) está indicado para el tratamiento de pacientes con CMM con sobreexpresión de HER2:
- En monoterapia en los que hayan recibido previamente uno o más regímenes de quimioterapia como tratamiento del cáncer metastásico;
- En combinación con paclitaxel o docetaxel en los que no hayan recibido previamente quimioterapia como tratamiento del cáncer metastásico;





- En combinación con un inhibidor de la aromatasa para el tratamiento de pacientes con CMM con receptores hormonales.

Cáncer de mama precoz (CMP):

- Ogivri™ (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 Ogivri™, 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:

- Ogivri™ (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:

- Hipersensibilidad al trastuzumab, proteínas murinas o a alguno de los excipientes enumerados a continuación:
 - L-histidina
 - L-histidina Clorhidrato
 - Trehalosa dihidrato
 - Polisorbato 20
- Disnea Severa en reposo, debida a complicaciones de su enfermedad maligna avanzada o que requieran terapia de oxígeno suplementario.
- Administración Subcutánea

Precauciones y advertencias:

Miocardopatía





Los productos de trastuzumab pueden causar disfunción cardíaca del ventrículo izquierdo, arritmias, hipertensión, insuficiencia cardíaca incapacitante, miocardiopatía y muerte cardíaca [consulte el recuadro *Advertencia: miocardiopatía*]. Los productos de trastuzumab también pueden causar una disminución asintomática en la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI).

Hay un aumento de 4 a 6 veces en la incidencia de disfunción miocárdica sintomática entre pacientes que reciben productos de trastuzumab como un agente único o en terapia de combinación en comparación con aquellos que no reciben productos de trastuzumab. La incidencia absoluta más alta ocurre cuando un producto de trastuzumab se administra con una antraciclina.

Retenga Ogivri™ para una disminución absoluta $\geq 16\%$ en la FEVI de los valores previos al tratamiento o un valor de FEVI por debajo de los límites institucionales normales y $\geq 10\%$ de disminución absoluta de la FEVI de los valores previos al tratamiento [consulte Posología y administración]. No se ha estudiado la seguridad de la continuación o reanudación de Ogivri™ en pacientes con disfunción cardíaca del ventrículo izquierdo inducida por el producto de trastuzumab. Los pacientes que reciben antraciclina después de suspender Ogivri™ también pueden tener un mayor riesgo de disfunción cardíaca.

Monitoreo cardíaco: realice una evaluación cardíaca completa, que incluya la historia, el examen físico y la determinación de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo mediante ecocardiograma o gammagrafía MUGA. Se recomienda el siguiente horario:

- Medición de FEVI de referencia inmediatamente antes del inicio de Ogivri™
- mediciones de FEVI cada 3 meses durante y después de la finalización de Ogivri
- Repetir la medición de FEVI a intervalos de 4 semanas si se retiene Ogivri™ por una importante disfunción cardíaca del ventrículo izquierdo.
- Medidas de FEVI cada 6 meses durante al menos 2 años después de la finalización de Ogivri™ como componente de la terapia adyuvante.

En el estudio 1, el 15% (158/1031) de los pacientes interrumpió el tratamiento con trastuzumab debido a la evidencia clínica de disfunción miocárdica o disminución significativa de la fracción de eyección ventricular izquierda luego de una mediana de seguimiento de 8,7 años en el grupo de AC-TH. En el estudio 3 (tratamiento con trastuzumab de un año), el número de pacientes que interrumpieron el tratamiento con trastuzumab debido a toxicidad cardíaca a los 12.6 meses de duración media del seguimiento fue del 2.6% (44/1678). En el Estudio 4, un total de 2.9% (31/1056) de pacientes en el grupo de TCH (1.5% durante la fase de quimioterapia y 1.4% durante la fase de monoterapia) y 5.7% (61/1068) de los pacientes en el AC-TH el grupo



(1.5% durante la fase de quimioterapia y 4.2% durante la fase de monoterapia) discontinuó el trastuzumab debido a toxicidad cardíaca.

Entre 64 pacientes que recibieron quimioterapia adyuvante (Estudios 1 y 2) que desarrollaron insuficiencia cardíaca congestiva, un paciente murió de miocardiopatía, un paciente murió repentinamente sin etiología documentada y 33 pacientes recibieron medicación cardíaca en el último seguimiento. Aproximadamente el 24% de los pacientes que sobrevivieron se recuperaron a una FEVI normal (definida como $\geq 50\%$) y no presentaron síntomas sobre el tratamiento médico continuo en el momento del último seguimiento. La incidencia de insuficiencia cardíaca congestiva se presenta en la Tabla 9. No se ha estudiado la seguridad de la continuación o reanudación de Ogivri™ en pacientes con disfunción cardíaca del ventrículo izquierdo inducida por el producto de trastuzumab.

Tabla 9: Incidencia de insuficiencia cardíaca congestiva en estudios de cáncer de mama adyuvante

Estudio	Régimen	Incidencia de CHF	
		Trastuzumab	Control
1 & 2 ^a	AC ^b -> Paclitaxel + Trastuzumab	3.2% (64/2000) ^c	1.3% (21/1655)
3 ^d	Quimio -> Trastuzumab	2% (30/1678)	0.3% (3/1050)
4	AC ^b -> Docetaxel + Trastuzumab	2% (20/1068)	0.3% (3/1050)
4	Docetaxel + Carbo + Trastuzumab	0.4% (4/1056)	0.3% (3/1050)

^a una mediana de la duración del seguimiento para los estudios 1 y 2 combinados fue de 8,3 años en el grupo AC → TH.

^b Antraciclina (doxorubicina) y ciclofosfamida.

^c Incluye 1 paciente con miocardiopatía mortal y 1 paciente con muerte súbita sin etiología documentada.

^d Incluye NYHA II-IV y muerte cardíaca a los 12.6 meses de duración media del seguimiento en el grupo de trastuzumab de un año.

En el estudio 3 (tratamiento de trastuzumab de un año), con una duración media de seguimiento de 8 años, la incidencia de insuficiencia cardíaca severa (NYHA III y IV) fue del 0,8% y la tasa de disfunción ventricular izquierda leve sintomática y asintomática fue de 4,6. %

Tabla 10: Incidencia de la disfunción cardíaca en estudios de cáncer de mama metastásico

Estudio	Evento	Incidencia			
		NYHA I-IV		NYHA III-IV	
		Trastuzumab	Control	Trastuzumab	Control
5	Disfunción	28%	7%	19%	3%



(AC) ^b	cardíaca				
5 (paclitaxel)	Disfunción cardíaca	11%	1%	4%	1%
6	Disfunción cardíaca ^a	7%	N/A	5%	N/A

^a Insuficiencia cardíaca congestiva o disminución asintomática significativa de la FEVI.

^b Antraciclina (doxorrubicina o epirubicina) y ciclofosfamida.

^c Incluye 1 paciente con miocardiopatía mortal.

En el estudio 4, la incidencia de isquemia / infarto de miocardio NCI-CTC Grado 3/4 fue más alta en los regímenes que contienen trastuzumab (AC-TH: 0.3% (3/1068) y TCH: 0.2% (2/1056)) en comparación a ninguno en AC-T.

Reacciones de infusión

Las reacciones a la infusión consisten en un complejo sintomático caracterizado por fiebre y escalofríos, y en ocasiones incluyen náuseas, vómitos, dolor (en algunos casos en los sitios del tumor), dolor de cabeza, mareos, disnea, hipotensión, erupción cutánea y astenia.

En los informes posteriores a la comercialización, se informaron reacciones graves y mortales a la infusión. Las reacciones severas, que incluyen broncoespasmo, anafilaxia, angioedema, hipoxia e hipotensión severa, generalmente se informaron durante o inmediatamente después de la infusión inicial. Sin embargo, el inicio y el curso clínico fueron variables, incluido el empeoramiento progresivo, la mejoría inicial seguida de un deterioro clínico o los eventos post-infusión tardíos con un rápido deterioro clínico. Para los eventos fatales, la muerte ocurrió dentro de unas horas o días después de una reacción grave a la infusión.

Interrumpa Ogivri™ infusión en todos los pacientes con disnea, hipotensión clínicamente significativa e intervención de terapia médica administrada (que puede incluir epinefrina, corticosteroides, difenhidramina, broncodilatadores y oxígeno). Los pacientes deben ser evaluados y monitoreados cuidadosamente hasta la resolución completa de los signos y síntomas. La interrupción permanente debe considerarse con firmeza en todos los pacientes con reacciones graves a la infusión.

No hay datos con respecto al método más apropiado de identificación de pacientes que pueden ser retirados de forma segura con productos de trastuzumab después de experimentar una reacción de infusión severa. Antes de la reanudación de la infusión de trastuzumab, la mayoría de los pacientes que experimentaron una reacción de infusión severa fueron pre medicados con antihistamínicos y / o corticosteroides.





Mientras que algunos pacientes toleraron infusiones de trastuzumab, otros tuvieron reacciones recurrentes de infusión severa a pesar de las premedicaciones.

Toxicidad embrio-fetal

Los productos de trastuzumab pueden causar daño fetal cuando se administran a mujeres embarazadas. En los informes posteriores a la comercialización, el uso de trastuzumab durante el embarazo dio como resultado casos de oligohidramnios y secuencia de oligohidramnios que se manifiestan como hipoplasia pulmonar, anomalías esqueléticas y muerte neonatal.

Verificar el estado de embarazo de las hembras con potencial reproductivo antes del inicio de Ogivri™. Indique a las mujeres embarazadas y las mujeres con potencial reproductivo que la exposición a Ogivri™ durante el embarazo o dentro de los 7 meses previos a la concepción puede causar daño al feto. Aconseje a las mujeres con potencial reproductivo que utilicen métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento y durante 7 meses después de la última dosis de Ogivri™.

Toxicidad pulmonar

El uso de Trastuzumab puede ocasionar toxicidad pulmonar grave y mortal. La toxicidad pulmonar incluye disnea, neumonitis intersticial, infiltrados pulmonares, derrames pleurales, edema pulmonar no cardiogénico, insuficiencia pulmonar e hipoxia, síndrome de dificultad respiratoria aguda y fibrosis pulmonar. Tales eventos pueden ocurrir como secuelas de reacciones a la infusión [consulte Advertencias y precauciones]. Los pacientes con enfermedad pulmonar intrínseca sintomática o con afectación tumoral extensa de los pulmones, lo que produce disnea en reposo, parecen tener una toxicidad más grave.

Exacerbación de Neutropenia Inducida por Quimioterapia

En ensayos clínicos aleatorizados y controlados, las incidencias por paciente de neutropenia NCI-CTC Grado 3 a 4 y de neutropenia febril fueron más altas en pacientes que recibieron trastuzumab en combinación con quimioterapia mielo supresora en comparación con aquellos que recibieron solo quimioterapia. La incidencia de muerte séptica fue similar entre los pacientes que recibieron trastuzumab y los que no.

Sorbitol

Ogivri® contiene sorbitol. Los pacientes con intolerancia hereditaria a la fructosa no deben tomar este medicamento

Reacciones adversas:



Las siguientes reacciones adversas se discuten en mayor detalle en otras secciones de la etiqueta:

- Cardiomiopatía [consulte Advertencias y precauciones]
- Reacciones de infusión [consulte Advertencias y precauciones]
- Toxicidad embriofetal [ver Advertencias y precauciones]
- Toxicidad pulmonar [consulte Advertencias y precauciones]
- Exacerbación de la neutropenia inducida por quimioterapia [consulte Advertencias y precauciones]

Las reacciones adversas más comunes en pacientes que reciben productos de trastuzumab en el contexto de cáncer de mama metastásico y adyuvante son fiebre, náuseas, vómitos, reacciones a la infusión, diarrea, infecciones, aumento de la tos, dolor de cabeza, fatiga, disnea, erupción cutánea, neutropenia, anemia y mialgia. Las reacciones adversas que requieren interrupción o interrupción del tratamiento con trastuzumab incluyen ICC, una disminución significativa de la función cardíaca del ventrículo izquierdo, reacciones graves a la infusión y toxicidad pulmonar [ver Posología y administración].

En el entorno de cáncer gástrico metastásico, las reacciones adversas más frecuentes ($\geq 10\%$) que se incrementaron ($\geq 5\%$ de diferencia) en pacientes que recibieron productos de trastuzumab en comparación con pacientes que recibieron solo quimioterapia fueron neutropenia, diarrea, fatiga, anemia, estomatitis, peso pérdida, infecciones del tracto respiratorio superior, fiebre, trombocitopenia, inflamación de la mucosa, nasofaringitis y disgeusia. Las reacciones adversas más comunes que dieron lugar a la interrupción del tratamiento con el producto de trastuzumab en ausencia de progresión de la enfermedad fueron infección, diarrea y neutropenia febril.

Experiencia en ensayos clínicos

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

Estudios adyuvantes sobre el cáncer de mama

Los datos a continuación reflejan la exposición a terapia de trastuzumab de un año en tres estudios aleatorizados, abiertos, Estudios 1, 2 y 3, con ($n = 3678$) o sin ($n = 3363$) trastuzumab en el tratamiento adyuvante del cáncer de mama.

Los datos resumidos en la Tabla 11 a continuación, del Estudio 3, reflejan la exposición a trastuzumab en 1678 pacientes; medio de duración del tratamiento fue de 51 semanas y medio del número de infusiones fue 18. Entre los 3386 pacientes incluidos en la observación y los grupos de trastuzumab de un año del Estudio 3 a



una duración media de seguimiento de 12,6 meses en el grupo de trastuzumab, medio la edad fue de 49 años (rango: 21 a 80 años), el 83% de los pacientes eran caucásicos y el 13% eran asiáticos.

Tabla 11: Reacciones adversas para el estudio 3a, todos los gradosb

Reacciones adversas (n=1708)	Un año con Trastuzumab (n=1678)	Observación
Cardiaca		
Hipertensión 64% (4%)	35% (2%)	
Vértigo 60 (4%)	29 (2%)	
Fracción de eyección disminuida 58 (3.5%)	11 (0.6%)	
Palpitaciones 48 (3%)	12 (0.7%)	
Arritmias cardíacas c 40 (3%)	17 (1%)	
Falla cardíaca congestiva 30 (2%)	5 (0.3%)	
Palpitaciones 48 (3%)	12 (0.7%)	
Arritmias cardíacas c 40 (3%)	17 (1%)	
Falla cardíaca congestiva 30 (2%)	5 (0.3%)	
Falla cardíaca 9 (0.5%)	4 (0.2%)	
Trastorno cardíaco 5 (0.3%)	0 (0%)	
Disfunción ventricular 4 (0.2%)	0 (0%)	
Trastornos Mediastinales Torácicos Respiratorios		
Tos 81 (5%)	34 (2%)	
Influenza 70 (4%)	9 (0.5%)	
Disnea 57 (3%)	26 (2%)	
URI 46 (3%)	20 (1%)	
Rinitis 36 (2%)	6 (0.4%)	
Dolor faringolaríngeo 32 (2%)	8 (0.5%)	
Sinusitis 26 (2%)	5 (0.3%)	
Epistaxis 25 (2%)	1 (0.06%)	
Hipertensión pulmonar 4 (0.2%)	0 (0%)	
Neumonitis Intersticial 4 (0.2%)	0 (0%)	
Trastornos gastrointestinales		
Diarrea 123 (7%)	16 (1%)	
Nausea 108 (6%)	19 (1%)	
Vomito 58 (3.5%)	10 (0.6%)	
Estreñimiento 33 (2%)	17 (1%)	
Dispepsia 30 (2%)	9 (0.5%)	
Dolor abdominal superior 29 (2%)	15 (1%)	
Trastornos del tejido conectivo & musculoesquelético		
Artralgia 137 (8%)	98 (6%)	





Dolor de espalda	91 (5%)	58 (3%)	
Mialgia	63 (4%)	17 (1%)	
Dolor de huesos	49 (3%)	26 (2%)	
Espasmo muscular	46 (3%)	3 (0.2%)	
Trastornos del sistema nervioso			
Jaqueca	162 (10%)	49 (3%)	
Parestesia	29 (2%)	11 (0.6%)	
Trastornos del tejido subcutáneo & de la piel			
Picazón	70 (4%)	10 (0.6%)	
Trastornos de las uñas	43 (2%)	0 (0%)	
Prurito	40 (2%)	10 (0.6%)	
Trastornos generales			
Pirexia	100 (6%)	6 (0.4%)	
Edema periférico	79 (5%)	37 (2%)	
Escalofríos	85 (5%)	0 (0%)	
Astenia	75 (4.5%)	30 (2%)	
Influenza como enfermedad		40 (2%)	3 (0.2%)
Muerte súbita	1 (0.06%)	0 (0%)	
Infecciones			
Nasofaringitis	135 (8%)		
UTI	39 (3%)		
Trastornos del sistema inmune			
Hipersensibilidad	10 (0.6%)	1 (0.06%)	
Tiroiditis autoinmune	4 (0.3%)	0 (0%)	

a una mediana de duración de seguimiento de 12.6 meses en el grupo de tratamiento de trastuzumab de un año.

b La incidencia de reacciones adversas de grado 3 o superior fue <1% en ambos grupos para cada término de la lista.

c Término de agrupación de nivel superior.

En el Estudio 3, también se realizó una comparación de 3 semanas de tratamiento con trastuzumab durante dos años versus un año. La tasa de disfunción cardíaca asintomática aumentó en el grupo de tratamiento con trastuzumab de 2 años (8,1% versus 4,6% en el grupo de tratamiento con trastuzumab de un año). Más pacientes experimentaron al menos una reacción adversa de Grado 3 o superior en el grupo de tratamiento con trastuzumab de 2 años (20.4%) en comparación con el grupo de tratamiento con trastuzumab de un año (16.3%).

Los datos de seguridad de los Estudios 1 y 2 se obtuvieron de 3655 pacientes, de los cuales 2000 recibieron trastuzumab; medio de duración del tratamiento fue de 51





semanas. La edad media fue de 49 años (rango: 24 a 80); El 84% de los pacientes eran blancos, 7% negros, 4% hispanos y 3% asiáticos.

En el estudio 1, solo eventos adversos de Grado 3 a 5, eventos de Grado 2 relacionados con el tratamiento y disnea de Grado 2-5 se recolectaron durante y hasta 3 meses después del tratamiento especificado por el protocolo. Las siguientes reacciones adversas no cardíacas de grado 2 a 5 se produjeron con una incidencia de al menos 2% mayor entre los pacientes que recibieron trastuzumab más quimioterapia en comparación con la quimioterapia sola: fatiga (29.5% frente a 22.4%), infección (24.0% vs. 12.8%), sofocos (17.1% vs. 15.0%), anemia (12.3% vs. 6.7%), disnea (11.8% vs. 4.6%), erupción / descamación (10.9% vs. 7.6%), leucopenia (10.5 % vs. 8.4%), neutropenia (6.4% vs. 4.3%), dolor de cabeza (6.2% vs. 3.8%), dolor (5.5% vs. 3.0%), edema (4.7% vs. 2.7%) e insomnio (4.3 % vs. 1.5%). La mayoría de estos eventos fueron de grado 2 en gravedad.

En el estudio 2, la recopilación de datos se limitó a las siguientes reacciones adversas relacionadas con el tratamiento atribuidas por el investigador: NCI-CTC Grados 4 y 5, toxicidades hematológicas, toxicidades no hematológicas de grado 3 a 5, toxicidades seleccionadas de grado 2 a 5 asociadas con taxanos (mialgia , artralgias, cambios en las uñas, neuropatía motora, neuropatía sensitiva) y toxicidades cardíacas de grado 1 a 5 que ocurren durante la quimioterapia y / o el tratamiento con trastuzumab. Las siguientes reacciones adversas no cardíacas de grado 2 a 5 se produjeron con una incidencia de al menos 2% mayor entre los pacientes que recibieron trastuzumab más quimioterapia en comparación con la quimioterapia sola: artralgia (12,2% frente a 9,1%), cambios en las uñas (11,5% frente a .6.8%), disnea (2.4% vs. 0.2%) y diarrea (2.2% vs. 0%). La mayoría de estos eventos fueron de grado 2 en gravedad.

Los datos de seguridad del Estudio 4 reflejan la exposición a trastuzumab como parte de un régimen de tratamiento adyuvante de 2124 pacientes que recibieron al menos una dosis del tratamiento del estudio [AC-TH: n = 1068; TCH: n = 1056]. Medio de la duración global del tratamiento fue de 54 semanas en los grupos AC-TH y TCH. Medio de infusiones fue 26 en el grupo AC-TH y 30 en el grupo TCH, incluidas infusiones semanales durante la fase de quimioterapia y cada dos semanas en el período de monoterapia. Entre estos pacientes, la edad media fue de 49 años (rango 22 a 74 años).

En el Estudio 4, el perfil de toxicidad fue similar al reportado en los Estudios 1, 2 y 3, con la excepción de una baja incidencia de ICC en el grupo de TCH.

Estudios de cáncer de mama metastásico

Los datos a continuación reflejan la exposición a trastuzumab en un estudio aleatorizado, abierto, Estudio 5, de quimioterapia con (n = 235) o sin (n = 234) trastuzumab en pacientes con cáncer de mama metastásico y un estudio de grupo único (Estudio 6; n = 222) en pacientes con cáncer de mama metastásico. Los datos en la Tabla 12 se basan en los Estudios 5 y 6.





Entre los 464 pacientes tratados en el Estudio 5, la edad promedio fue de 52 años (rango: 25 a 77 años). El ochenta y nueve por ciento eran blancos, 5% negros, 1% asiáticos y 5% otros grupos raciales / étnicos. Todos los pacientes recibieron 4 mg / kg de dosis inicial de trastuzumab seguido de 2 mg / kg semanalmente. Los porcentajes de pacientes que recibieron tratamiento con trastuzumab durante ≥6 meses y ≥12 meses fueron 58% y 9%, respectivamente.

Entre los 352 pacientes tratados en estudios de agente único (213 pacientes del Estudio 6), la edad media fue de 50 años (rango 28 a 86 años), 86% fueron blancos, 3% fueron negros, 3% fueron asiáticos y 8% en otros grupos raciales / étnicos. La mayoría de los pacientes recibieron 4 mg / kg de dosis inicial de trastuzumab seguido de 2 mg / kg semanalmente. Los porcentajes de pacientes que recibieron tratamiento con trastuzumab durante ≥6 meses y ≥12 meses fueron 31% y 16%, respectivamente.

Tabla 12: Incidencia por paciente de reacciones adversas que ocurren en ≥5% de pacientes en estudios no controlados o con mayor incidencia en el grupo de trastuzumab (estudios 5 y 6)

	Agente único		Paclitaxel único n=59		Trastuzumab + AC	
	n=352	Trastuzumab + Paclitaxel n=91			Trastuzumab + AC	
	ACb único					
	n=135					
El cuerpo como un todo						
Dolor	47%	61%	62%	57%	42%	
Astenia		42%	62%	57%	54%	55%
Fiebre	36%	49%	23%	56%	34%	
Escalofrío	32%	41%	4%	35%	11%	
Dolor abdominal		22%	34%	22%	23%	18%
Dolor de espalda		22%	34%	30%	27%	15%
Infección	20%	47%	27%	47%	31%	
Síndrome pseudo-gripal		10%	12%	5%	12%	6%
Herida accidental	6%	13%	3%	9%	4%	
Reacción alérgica	3%	8%	2%	4%	2%	
Cardiovascular						
Taquicardia	5%	12%	4%	10%	5%	
Falla cardíaca congestiva		7%	11%	1%	28%	7%
Digestiva						
Nauseas	33%	51%	9%	76%	77%	
Diarrea	25%	45%	29%	45%	26%	
Vómito	23%	37%	28%	53%	49%	
Nausea y vómito	8%	14%	11%	18%	9%	
Anorexia	14%	24%	16%	31%	26%	





Hemo y linfático						
Anemia	4%	14%	9%	36%	26%	
Leucopenia	3%	24%	17%	52%	34%	
Metabólico						
Edema periférico	10%	22%	20%	20%	17%	
Edema	8%	10%	8%	11%	5%	
Musculoesquelético						
Dolor de hueso	7%	24%	18%	7%	7%	
Artralgia	6%	37%	21%	8%	9%	
Nervioso						
Insomnio	14%	25%	13%	29%	15%	
Vértigo	13%	22%	24%	24%	18%	
Parestesia	9%	48%	39%	17%	11%	
Depresión	6%	12%	13%	20%	12%	
Neuritis periférica	2%	23%	16%	2%	2%	
Neuropatía	1%	13%	5%	4%	4%	
Respiratorio						
Incremento de tos	26%	41%	22%	43%	29%	
Disnea	22%	27%	26%	42%	25%	
Rinitis	14%	22%	5%	22%	16%	
Faringitis	12%	22%	14%	30%	18%	
Sinusitis	9%	21%	7%	13%	6%	
Piel						
Picazón	18%	38%	18%	27%	17%	
Herpes Simplex	2%	12%	3%	7%	9%	
Acné	2%	11%	3%	3%	<1%	
Urogenital						
Infección del tracto urinario			5%	18%	14%	13% 7%

a Datos para agente trastuzumab solo donde de 4 estudios, incluyendo de 213 pacientes de 6 estudios

b Antraciclina (doxorrubicina o epirubicina) y ciclofosfamida

Cáncer gástrico metastásico

Los datos a continuación se basan en la exposición de 294 pacientes a trastuzumab en combinación con una fluoro pirimidina (capecitabina o 5-FU) y cisplatino (Estudio 7). En el grupo de trastuzumab más quimioterapia, la dosis inicial de trastuzumab 8 mg / kg se administró el día 1 (antes de la quimioterapia) seguido de 6 mg / kg cada 21 días hasta la progresión de la enfermedad. El cisplatino se administró a 80 mg / m² el día 1 y la fluoro pirimidina se administró como capecitabina 1000 mg / m² por vía





oral dos veces al día los días 1 a 14 o 5 fluorouracilo 800 mg / m² / día como infusión intravenosa continua Días 1 a 5 La quimioterapia se administró durante seis ciclos de 21 días. La duración media del tratamiento con trastuzumab fue de 21 semanas; medio del número de infusiones de trastuzumab administradas fue de ocho.

Tabla 13: Estudio 7: Por incidencia de pacientes de reacciones adversas de todos los grados (incidencia ≥ 5% entre grupos) o grado 3/4 (incidencia > 1% entre grupos) y mayor incidencia en el grupo de trastuzumab

Sistema corporal / Evento adverso (N=290) N (%)	Trastuzumab + FC (N=294) N (%)		FC
	Todos los grados	Grados 3/4	
Investigaciones			
Neutropenia	230 (78)	101 (34)	212 (73) 83 (29)
Hipocalemia	83 (28)	28 (10)	69 (24) 16 (6)
Anemia	81 (28)	36 (12)	61 (21) 30 (10)
Trombocitopenia	47 (16)	14 (5)	33 (11) 8 (3)
Trastornos del sistema linfático y sanguíneo			
Neutropenia febril		15 (5)	8 (3)
Trastornos gastrointestinales			
Diarrea	109 (37)	27 (9)	80 (28) 11 (4)
Estomatitis	72 (24)	2 (1)	43 (15) 6 (2)
Disfagia	19 (6)	7 (2)	10 (3) 1 (<1)
Cuerpo como un todo			
Fatiga	102 (35)	12 (4)	82 (28) 7 (2)
Fiebre	54 (18)	3 (1)	36 (12) 0 (0)
Inflamación de la mucosa	37 (13)		6 (2) 18 (6) 2 (1)
Escalofríos	23 (8)	1 (<1)	0 (0) 0 (0)
Trastornos nutricionales y del metabolismo			
Disminución del peso	69 (23)	6 (2)	40 (14) 7 (2)
Infecciones e Infestaciones			
Infecciones del tracto respiratorio superior			56 (19) 0 (0) 29 (10) 0 (0)
Nasofaringitis	37 (13)	0 (0)	17 (6) 0 (0)
Trastornos urinarios y renales			
Insuficiencia y Falla renal	53 (18)	8 (3)	42 (15) 5 (2)
Trastornos del sistema nervioso			
Disgeusia	28 (10)	0 (0)	14 (5) 0 (0)

Las siguientes subsecciones proporcionan detalles adicionales con respecto a las reacciones adversas observadas en ensayos clínicos de cáncer de mama adyuvante,





cáncer de mama metastásico, cáncer gástrico metastásico o experiencia posterior a la comercialización.

Miocardopatía

La medición en serie de la función cardíaca (FEVI) se obtuvo en ensayos clínicos en el tratamiento adyuvante del cáncer de mama. En el estudio 3, la duración media del seguimiento fue de 12,6 meses (12,4 meses en el grupo de observación, 12,6 meses en el grupo de trastuzumab de 1 año); y en los Estudios 1 y 2, 7.9 años en el grupo AC-T, 8.3 años en el grupo AC-TH. En los estudios 1 y 2, 6% de todos

No se permitió a los pacientes aleatorizados con evaluación de FEVI posterior a la AC iniciar trastuzumab después de completar la quimioterapia con AC debido a disfunción cardíaca (FEVI <LLN o disminución ≥ 16 puntos en la FEVI desde el inicio hasta el final de la CA). Tras el inicio de la terapia con trastuzumab, la incidencia de disfunción miocárdica limitante de la dosis de nuevo inicio fue mayor entre los pacientes que recibieron trastuzumab y paclitaxel en comparación con los que recibieron paclitaxel solo en los estudios 1 y 2, y en pacientes que recibieron monoterapia con trastuzumab de un año en comparación con la observación en el Estudio 3 (ver Tabla 14, Figuras 5 y 6). La incidencia por paciente de disfunción cardíaca de nueva aparición, medida por FEVI, se mantuvo similar en comparación con el análisis realizado en una mediana de seguimiento de 2,0 años en el grupo AC-TH. Este análisis también mostró evidencia de reversibilidad de la disfunción ventricular izquierda, con 64.5% de pacientes que experimentaron CHF sintomática en el grupo AC-TH siendo asintomáticos en el último seguimiento y 90.3% con recuperación de FEVI total o parcial.

Tabla 14a: Incidencia por paciente de la nueva disfunción del miocardio de inicio (por LVEF) Estudios 1, 2, 3 y 4

FEVI <50% y disminución absoluta desde la línea de base	Disminución absoluta de la FEVI	
LVEF < 50%	Decrecimiento > 10%	Decrecimiento > 16% < 20%
>10%	> 20%	y
Estudios 1 & 2 b, c		
AC → TH (n = 1856)		
AC → T (n = 1170)		
23.1% (428)		
11.7% (137)	18.5% (344)	
7.0% (82)	11.2% (208)	
3.0% (35)	37.9% (703)	
22.1% (259)	8.9% (166)	
3.4% (40)		





Estudio 3d

Trastuzumab (n= 1678)

Observación

(n= 1708) 8.6% (144)

2.7% (46) 7.0% (118)

2.0% (35) 3.8% (64)

1.2% (20) 22.4% (376)

11.9% (204) 3.5% (59)

1.2% (21)

Estudio 4e

TCH

(n = 1056) AC → TH

(n = 1068) AC → T

(n = 1050) 8.5% (90)

17% (182)

9.5% (100) 5.9% (62)

13.3% (142)

6.6% (69) 3.3% (35)

9.8% (105)

3.3% (35) 34.5% (364)

44.3% (473)

34% (357) 6.3% (67)

13.2% (141)

5.5% (58)

a Para los estudios 1, 2 y 3, los eventos se cuentan desde el comienzo del tratamiento con trastuzumab. Para el Estudio 4, los eventos se cuentan a partir de la fecha de aleatorización.





b Estudios de los regímenes 1 y 2: doxorrubicina y ciclofosfamida seguidos de paclitaxel (AC → T) o paclitaxel más trastuzumab (AC → TH).

c Medio de la duración del seguimiento de los estudios 1 y 2 combinados fue de 8,3 años en el grupo AC → TH.

d Duración media de seguimiento de 12,6 meses en el grupo de tratamiento con trastuzumab de un año.

e Los regímenes del estudio 4: doxorrubicina y ciclofosfamida seguidos de docetaxel (AC → T) o docetaxel más trastuzumab (AC → TH); docetaxel y carboplatino más trastuzumab (TCH).

Figura 5: Estudios 1 y 2: Incidencia acumulada del tiempo hasta la primera disminución de la FEVI de ≥ 10 puntos porcentuales desde el inicio y hasta debajo del 50% con la muerte como un evento de riesgo competitivo

El tiempo 0 es el inicio del tratamiento con paclitaxel o trastuzumab + paclitaxel.

Figura 6: Estudio 3: Incidencia acumulada del tiempo hasta la primera disminución de la FEVI de ≥ 10 puntos porcentuales desde el inicio y hasta debajo del 50% con la muerte como un evento de riesgo competitivo

El tiempo 0 es la fecha de aleatorización.

Figura 7: Estudio 4: Incidencia acumulada del tiempo hasta la primera disminución de la FEVI de ≥ 10 puntos porcentuales desde el inicio y hasta debajo del 50% con la muerte como un evento de riesgo competitivo

El tiempo 0 es la fecha de aleatorización.

La incidencia de insuficiencia cardíaca congestiva emergente de tratamiento entre pacientes en los ensayos de cáncer de mama metastásico se clasificó según la gravedad con el sistema de clasificación de la Asociación Cardíaca de Nueva York (I-IV, donde IV es el nivel más grave de insuficiencia cardíaca). En los ensayos de cáncer de mama metastásico, la probabilidad de disfunción cardíaca fue más alta en los pacientes que recibieron trastuzumab simultáneamente con antraciclinas.

En el Estudio 7, 5.0% de los pacientes en el grupo de trastuzumab más quimioterapia comparado con 1.1% de los pacientes en el grupo de quimioterapia sola tenían un valor de FEVI por debajo del 50% con una disminución absoluta ≥ 10% en la FEVI desde los valores previos al tratamiento.

Reacciones de infusión





Durante la primera infusión con trastuzumab, los síntomas más comúnmente reportados fueron escalofríos y fiebre, ocurriendo en aproximadamente 40% de los pacientes en ensayos clínicos. Los síntomas se trataron con paracetamol, difenhidramina y meperidina (con o sin reducción en la tasa de infusión de trastuzumab); Se requirió la suspensión permanente de trastuzumab para las reacciones a la infusión en <1% de los pacientes. Otros signos y / o síntomas pueden incluir náuseas, vómitos, dolor (en algunos casos en los sitios del tumor), escalofríos, dolor de cabeza, mareos, disnea, hipotensión, presión arterial elevada, erupción cutánea y astenia. Las reacciones a la infusión se produjeron en el 21% y el 35% de los pacientes, y fueron graves en el 1,4% y el 9% de los pacientes, en las segundas infusiones de trastuzumab o posteriores administrados como monoterapia o en combinación con quimioterapia, respectivamente. En el entorno posterior a la comercialización, se han notificado reacciones graves a la infusión, que incluyen hipersensibilidad, anafilaxis y angioedema.

Anemia

En ensayos clínicos controlados aleatorios, la incidencia general de anemia (30% frente a 21% [Estudio 5]), de NCI-CTC seleccionada de anemia de grado 2 a 5 (12,3% frente a 6,7% [Estudio 1]) y de anemia que requirieron transfusiones (0,1% frente a 0 pacientes [Estudio 2]) se incrementaron en los pacientes que recibieron trastuzumab y quimioterapia en comparación con los que recibieron quimioterapia sola. Después de la administración de trastuzumab como agente único (Estudio 6), la incidencia de anemia de grado 3 NCI-CTC fue <1%. En el Estudio 7 (cáncer gástrico metastásico), en el grupo que contiene trastuzumab en comparación con el grupo de quimioterapia sola, la incidencia general de anemia fue del 28% en comparación con el 21% y de NCI-CTC Grado 3/4 anemia fue 12.2% en comparación con 10.3%.

Neutropenia

En ensayos clínicos controlados aleatorios en el entorno adyuvante, la incidencia de neutropenia NCI-CTC seleccionada de grado 4 a 5 (1,7% vs. 0,8% [Estudio 2]) y de neutropenia seleccionada de grado 2 a 5 (6,4% vs. 4,3% [Estudio 1]) se incrementaron en los pacientes que recibieron trastuzumab y quimioterapia en comparación con los que recibieron quimioterapia sola. En un ensayo aleatorizado y controlado en pacientes con cáncer de mama metastásico, las incidencias de neutropenia NCI-CTC Grado 3/4 (32% frente a 22%) y de neutropenia febril (23% frente a 17%) también aumentaron en pacientes aleatorizados. a trastuzumab en combinación con quimioterapia mielosupresora en comparación con la quimioterapia sola. En el Estudio 7 (cáncer gástrico metastásico) en el grupo que contiene trastuzumab comparado con el grupo de quimioterapia sola, la incidencia de





neutropenia NCI-CTC Grado 3/4 fue del 36.8% en comparación con el 28.9%; neutropenia febril 5.1% comparado con 2.8%.

Infección

La incidencia global de infección (46% vs. 30% [Estudio 5]), de NCI-CTC seleccionada de grado 2 a 5 / neutropenia febril (24.3% vs. 13.4% [Estudio 1]) y de Grado 3 a 5 seleccionado infección / neutropenia febril (2,9 frente a 1,4%) [Estudio 2] fueron más altos en los pacientes que recibieron trastuzumab y quimioterapia en comparación con los que recibieron quimioterapia sola. El sitio más común de infecciones en el entorno adyuvante involucró el tracto respiratorio superior, la piel y el tracto urinario. En el estudio 4, la incidencia general de infección fue mayor con la adición de trastuzumab a AC-T, pero no a TCH [44% (AC-TH), 37% (TCH), 38% (AC-T)]. Las incidencias de infección NCI-CTC Grado 3 a 4 fueron similares [25% (AC-TH), 21% (TCH), 23% (AC-T)] en los tres grupos.

En un ensayo aleatorizado y controlado en el tratamiento del cáncer de mama metastásico, la incidencia informada de neutropenia febril fue mayor (23% frente a 17%) en pacientes que recibieron trastuzumab en combinación con quimioterapia mielosupresora en comparación con la quimioterapia sola.

Toxicidad pulmonar

Cáncer de mama adyuvante Entre las mujeres que reciben terapia adyuvante para cáncer de mama, la incidencia de NCI-CTC grado 2 a 5 toxicidad pulmonar (14.3% vs. 5.4% [Estudio 1]) y de NCI-CTC grado 3 a 5 toxicidad pulmonar y La disnea espontánea de grado 2 informada (3,4% vs. 0,9% [Estudio 2]) fue más alta en los pacientes que recibieron trastuzumab y quimioterapia en comparación con la quimioterapia sola. La toxicidad pulmonar más común fue disnea (NCI-CTC Grado 2 a 5: 11.8% vs. 4.6% [Estudio 1]; NCI-CTC Grado 2 a 5: 2.4% vs. 0.2% [Estudio 2]).

Se produjeron neumonitis / infiltrados pulmonares en el 0,7% de los pacientes que recibieron trastuzumab en comparación con el 0,3% de los que recibieron solo quimioterapia. Se produjo insuficiencia respiratoria fatal en 3 pacientes que recibieron trastuzumab, uno como componente de la falla del sistema multiorgánico, en comparación con 1 paciente que recibió quimioterapia sola.

En el estudio 3, hubo 4 casos de neumonitis intersticial en el grupo de tratamiento con trastuzumab de un año en comparación con ninguno en el grupo de observación con una duración media de seguimiento de 12,6 meses.

Cáncer de Mama Metastásico



Entre las mujeres que recibieron trastuzumab para el tratamiento del cáncer de mama metastásico, la incidencia de toxicidad pulmonar también aumentó. Los eventos adversos pulmonares se informaron en la experiencia posterior a la comercialización como parte del complejo sintomático de las reacciones a la infusión. Los eventos pulmonares incluyen broncoespasmo, hipoxia, disnea, infiltrados pulmonares, derrames pleurales, edema pulmonar no cardiogénico y síndrome de dificultad respiratoria aguda. Para una descripción detallada, vea Advertencias y precauciones.

Trombosis / Embolia

En 4 ensayos clínicos aleatorizados y controlados, la incidencia de eventos adversos trombóticos fue mayor en pacientes que recibieron trastuzumab y quimioterapia en comparación con la quimioterapia sola en tres estudios (2.6% vs. 1.5% [Estudio 1], 2.5% y 3.7% vs. 2.2% [Estudio 4] y 2.1% vs. 0% [Estudio 5]).

Diarrea

Entre las mujeres que reciben terapia adyuvante para el cáncer de mama, la incidencia de NCI-CTC Grado 2 a 5 diarrea (6.7% vs. 5.4% [Estudio 1]) y de NCI-CTC Grado 3 a 5 diarrea (2.2% vs. 0% [Estudio 2]), y de diarrea de Grado 1 a 4 (7% frente a 1% [Estudio 3, tratamiento con trastuzumab de un año a 12,6 meses de duración media de seguimiento]) fueron más altos en pacientes que recibieron trastuzumab en comparación con los controles. En el Estudio 4, la incidencia de diarrea de Grado 3 a 4 fue mayor [5,7% de ACTH, 5,5% de TCH vs. 3,0% de AC-T] y de Grado 1 a 4 fue mayor [51% de AC-TH, 63% de TCH vs. 43% AC-T] entre las mujeres que recibieron trastuzumab. De los pacientes que recibieron trastuzumab como agente único para el tratamiento del cáncer de mama metastásico, el 25% experimentó diarrea. Se observó una mayor incidencia de diarrea en pacientes que recibieron trastuzumab en combinación con quimioterapia para el tratamiento del cáncer de mama metastásico.

Toxicidad renal

En el Estudio 7 (cáncer gástrico metastásico) en el grupo que contiene trastuzumab en comparación con el grupo de quimioterapia sola, la incidencia de insuficiencia renal fue del 18% en comparación con el 14,5%. La insuficiencia renal severa (Grado 3/4) fue del 2,7% en el grupo que contenía trastuzumab en comparación con el 1,7% en el grupo de solo quimioterapia. La interrupción del tratamiento por insuficiencia / insuficiencia renal fue del 2% en el grupo con trastuzumab y del 0,3% en el grupo de solo quimioterapia.

En el contexto posterior a la comercialización, se han notificado casos raros de síndrome nefrótico con evidencia patológica de glomerulopatía. El tiempo de inicio varió de 4 meses a aproximadamente 18 meses desde el inicio de la terapia con trastuzumab. Los hallazgos anatomopatológicos incluyeron glomerulonefritis



membranosa, glomeruloesclerosis focal y glomerulonefritis fibrilar. Las complicaciones incluyeron sobrecarga de volumen e insuficiencia cardíaca congestiva.

Inmunogenicidad

Como con todas las proteínas terapéuticas, existe un potencial de inmunogenicidad. La detección de la formación de anticuerpos depende en gran medida de la sensibilidad y la especificidad del ensayo.

Además, la incidencia observada de positividad de anticuerpos (incluido el anticuerpo neutralizante) en un ensayo puede estar influenciada por varios factores, incluida la metodología del ensayo, el manejo de la muestra, el momento de la recolección de la muestra, los medicamentos concomitantes y la enfermedad subyacente. Por estas razones, la comparación de la incidencia de anticuerpos en los estudios descritos a continuación con la incidencia de anticuerpos en otros estudios o en otros productos de trastuzumab puede ser engañosa.

Entre 903 mujeres con cáncer de mama metastásico, se detectó anticuerpo humano antihumano (HAAA) para trastuzumab en un paciente mediante un ensayo inmunoabsorbente ligado a enzimas (ELISA). Este paciente no experimentó una reacción alérgica. Las muestras para la evaluación de HAAA no se recogieron en estudios de cáncer de mama adyuvante.

Interacciones con otras drogas

Los pacientes que reciben antraciclina después de suspender los productos de trastuzumab pueden tener un mayor riesgo de disfunción cardíaca debido al largo período de lavado de trastuzumab basado en el análisis farmacocinético de la población [ver Farmacología clínica]. Si es posible, los médicos deben evitar la terapia basada en antraciclina por hasta 7 meses después de suspender los productos de trastuzumab. Si se utilizan antraciclinas

Interacciones:

Estudios de interacción con medicamentos: No se han realizado estudios formales de interacción con medicamentos con productos de trastuzumab en humanos. No se han observado interacciones clínicamente significativas entre el trastuzumab y los medicamentos concomitantes utilizados en los ensayos clínicos.

Paclitaxel y doxorubicina: las concentraciones de paclitaxel y doxorubicina y sus principales metabolitos (es decir, 6- α hidroxil-paclitaxel [POH] y doxorubicinol [DOL], respectivamente) no se alteraron en presencia de trastuzumab cuando se usaron





como terapia de combinación en ensayos clínicos. Las concentraciones de trastuzumab no se alteraron como parte de esta terapia de combinación.

Docetaxel y carboplatino: cuando se administró trastuzumab en combinación con docetaxel o carboplatino, ni las concentraciones plasmáticas de docetaxel o carboplatino ni las concentraciones plasmáticas de trastuzumab se vieron alteradas.

Cisplatino y capecitabina: en un subestudio de interacción farmacológica realizado en pacientes del Estudio 7, la farmacocinética de cisplatino, capecitabina y sus metabolitos no se alteraron cuando se administraron en combinación con trastuzumab

Interacciones con otras drogas

Los pacientes que reciben antraciclina después de suspender los productos de trastuzumab pueden tener un mayor riesgo de disfunción cardíaca debido al largo período de lavado de trastuzumab basado en el análisis farmacocinético de la población. Si es posible, los médicos deben evitar la terapia basada en antraciclina por hasta 7 meses después de suspender los productos de trastuzumab. Si se utilizan antraciclina, la función cardíaca del paciente debe controlarse cuidadosamente

Vía de administración:

Intravenosa

Dosificación y Grupo etario:

Posología y método de administración

Selección de pacientes

Seleccione pacientes basándose en la sobreexpresión de la proteína HER2 o la amplificación del gen HER2 en muestras tumorales [consulte Indicaciones y uso y estudios clínicos]. La evaluación de la sobreexpresión de la proteína HER2 y la amplificación del gen HER2 debe realizarse mediante pruebas específicas para cáncer de mama o gástrico por laboratorios con competencia demostrada.

La evaluación de la sobreexpresión de la proteína HER2 y la amplificación del gen HER2 en el cáncer gástrico metastásico debe realizarse utilizando pruebas específicas para cánceres gástricos debido a diferencias en la histopatología gástrica frente a la mama, incluida la tinción incompleta de la membrana y la expresión heterogénea más frecuente de HER2 en cánceres gástricos.

El rendimiento del análisis incorrecto, incluido el uso de tejido fijado de manera subóptima, la falta de utilización de reactivos específicos, la desviación de las





instrucciones de ensayo específicas y la falta de inclusión de los controles apropiados para la validación del ensayo, pueden conducir a resultados poco fiables.

Dosis y horarios recomendados

- No administrar como una inyección o bolo intravenoso. No mezcle Ogivri™ con otras drogas.
- No sustituya Ogivri™ (trastuzumab) por o con ado-trastuzumab emtansina.

Tratamiento adyuvante, cáncer de mama:

Adminístrese según una de las siguientes dosis y programas durante un total de 52 semanas de terapia con Ogivri™: durante y después de paclitaxel, docetaxel o docetaxel / carboplatino:

- Dosis inicial de 4 mg / kg como infusión intravenosa durante 90 minutos y luego a 2 mg / kg como infusión intravenosa durante 30 minutos semanalmente durante la quimioterapia durante las primeras 12 semanas (paclitaxel o docetaxel) o 18 semanas (docetaxel / carboplatino).
- Una semana después de la última dosis semanal de Ogivri™, administre Ogivri™ a 6 mg / kg como una perfusión intravenosa durante 30 a 90 minutos cada tres semanas.

Como agente único dentro de las tres semanas posteriores a la finalización de la multimodalidad, regímenes de quimioterapia basados en antraciclina:

- Dosis inicial a 8 mg / kg como una perfusión intravenosa durante 90 minutos
- Dosis posteriores a 6 mg / kg como una perfusión intravenosa de 30 a 90 minutos cada tres semanas.
- No se recomienda extender el tratamiento adyuvante más allá de un año.

Tratamiento metastásico, cáncer de mama:

- Administre Ogivri™, solo o en combinación con paclitaxel, en una dosis inicial de 4 mg / kg como una infusión intravenosa de 90 minutos seguida de dosis una vez a la semana de 2 mg / kg como infusiones intravenosas de 30 minutos hasta la progresión de la enfermedad.

Cáncer gástrico metastásico

- Administre Ogivri™ en una dosis inicial de 8 mg / kg como una infusión intravenosa de 90 minutos seguida de dosis posteriores de 6 mg / kg como una infusión intravenosa durante 30 a 90 minutos cada tres semanas hasta la progresión de la enfermedad [consulte dosificación y administración].

Consideraciones importantes de dosificación

Si el paciente omite una dosis de Ogivri™ por una semana o menos, la dosis de mantenimiento habitual (programa semanal: 2 mg / kg, programa de tres semanas: 6 mg / kg) debe administrarse tan pronto como sea posible. No esperes hasta el próximo ciclo planificado. Las dosis subsiguientes de mantenimiento con Ogivri™ se





deben administrar 7 días o 21 días después de acuerdo con los programas semanales o trimestrales, respectivamente.

Si el paciente ha omitido una dosis de Ogivri™ por más de una semana, se debe administrar una dosis de reposición de Ogivri™ durante aproximadamente 90 minutos (programa semanal: 4 mg / kg, programa de tres semanas: 8 mg / kg) tan pronto como sea posible. Las dosis de mantenimiento posteriores de Ogivri™ (programa semanal: 2 mg / kg, programa de tres semanas 6 mg / kg) deben administrarse 7 días o 21 días más tarde de acuerdo con los horarios semanales o trimestrales, respectivamente.

Reacciones de infusión

- Disminuir la tasa de infusión para reacciones de infusión leves o moderadas
- Interrumpir la infusión en pacientes con disnea o hipotensión clínicamente significativa
- Suspender Ogivri™ por reacciones a la infusión graves o potencialmente mortales.

Miocardopatía

Evalúe la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) antes del inicio de Ogivri™ y en intervalos regulares durante el tratamiento. Retenga la administración de Ogivri™ durante al menos 4 semanas para cualquiera de los siguientes:

- Disminución absoluta $\geq 16\%$ en la FEVI de los valores previos al tratamiento
- FEVI por debajo de los límites institucionales normales y $\geq 10\%$ de disminución absoluta en la FEVI de valores de pretratamiento.

Ogivri™ puede reanudarse si, dentro de 4 a 8 semanas, la FEVI vuelve a los límites normales y la disminución absoluta desde el inicio es $\leq 15\%$.

Interrumpa permanentemente Ogivri™ por una disminución persistente (> 8 semanas) de la FEVI o por la suspensión de la dosificación Ogivri™ en más de 3 ocasiones para la miocardopatía

Condición de venta:

Venta con fórmula médica

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2018008838 emitido mediante Acta No. 3.2.2.5 con el fin de continuar con el proceso de aprobación de los siguiente puntos para el producto de la referencia:

- Evaluación farmacológica
- Inserto allegado mediante radicado No. 20181159593
- Información para prescribir allegado mediante radicado No. 20181159593



CONCEPTO: Revisada la documentación allegada y dado que el interesado presenta respuesta satisfactoria al requerimiento emitido en el Acta No. 06 de 2018 SEMNNIMB, numeral 3.2.2.5., 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 440mg de Trastuzumab

Forma farmacéutica: Polvo liofilizado para solución inyectable

Indicaciones:
Cáncer de mama

Cáncer de mama metastásico (CMM):

- Ogivri™ (trastuzumab) está indicado para el tratamiento de pacientes con CMM con sobreexpresión de HER2:
- En monoterapia en los que hayan recibido previamente uno o más regímenes de quimioterapia como tratamiento del cáncer metastásico;
- En combinación con paclitaxel o docetaxel en los que no hayan recibido previamente quimioterapia como tratamiento del cáncer metastásico;
- En combinación con un inhibidor de la aromatasa para el tratamiento de pacientes con CMM con receptores hormonales.

Cáncer de mama precoz (CMP):

- Ogivri™ (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 Ogivri™, 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:





- Ogivri TM (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:

- Hipersensibilidad al trastuzumab, proteínas murinas o a alguno de los excipientes enumerados a continuación:
 - o L-histidina
 - o L-histidina Clorhidrato
 - o Trehalosa dihidrato
 - o Polisorbato 20
- Disnea Severa en reposo, debida a complicaciones de su enfermedad maligna avanzada o que requieran terapia de oxígeno suplementario.
- Administración Subcutánea

Precauciones y advertencias:

Miocardopatía

Los productos de trastuzumab pueden causar disfunción cardíaca del ventrículo izquierdo, arritmias, hipertensión, insuficiencia cardíaca incapacitante, miocardopatía y muerte cardíaca [consulte el recuadro *Advertencia: miocardopatía*]. Los productos de trastuzumab también pueden causar una disminución asintomática en la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI).

Hay un aumento de 4 a 6 veces en la incidencia de disfunción miocárdica sintomática entre pacientes que reciben productos de trastuzumab como un agente único o en terapia de combinación en comparación con aquellos que no reciben productos de trastuzumab. La incidencia absoluta más alta ocurre cuando un producto de trastuzumab se administra con una antraciclina.

Retenga Ogivri TM para una disminución absoluta $\geq 16\%$ en la FEVI de los valores previos al tratamiento o un valor de FEVI por debajo de los límites institucionales normales y $\geq 10\%$ de disminución absoluta de la FEVI de los valores previos al tratamiento [consulte Posología y administración]. No se ha estudiado la seguridad de la continuación o reanudación de Ogivri TM en





pacientes con disfunción cardíaca del ventrículo izquierdo inducida por el producto de trastuzumab.

Los pacientes que reciben antraciclina después de suspender Ogivri™ también pueden tener un mayor riesgo de disfunción cardíaca.

Monitoreo cardíaco: realice una evaluación cardíaca completa, que incluya la historia, el examen físico y la determinación de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo mediante ecocardiograma o gammagrafía MUGA. Se recomienda el siguiente horario:

- Medición de FEVI de referencia inmediatamente antes del inicio de Ogivri™
- mediciones de FEVI cada 3 meses durante y después de la finalización de Ogivri
- Repetir la medición de FEVI a intervalos de 4 semanas si se retiene Ogivri™ por una importante disfunción cardíaca del ventrículo izquierdo.
- Medidas de FEVI cada 6 meses durante al menos 2 años después de la finalización de Ogivri™ como componente de la terapia adyuvante.

En el estudio 1, el 15% (158/1031) de los pacientes interrumpió el tratamiento con trastuzumab debido a la evidencia clínica de disfunción miocárdica o disminución significativa de la fracción de eyección ventricular izquierda luego de una mediana de seguimiento de 8,7 años en el grupo de AC-TH. En el estudio 3 (tratamiento con trastuzumab de un año), el número de pacientes que interrumpieron el tratamiento con trastuzumab debido a toxicidad cardíaca a los 12.6 meses de duración media del seguimiento fue del 2.6% (44/1678). En el Estudio 4, un total de 2.9% (31/1056) de pacientes en el grupo de TCH (1.5% durante la fase de quimioterapia y 1.4% durante la fase de monoterapia) y 5.7% (61/1068) de los pacientes en el AC-TH el grupo (1.5% durante la fase de quimioterapia y 4.2% durante la fase de monoterapia) discontinuó el trastuzumab debido a toxicidad cardíaca.

Entre 64 pacientes que recibieron quimioterapia adyuvante (Estudios 1 y 2) que desarrollaron insuficiencia cardíaca congestiva, un paciente murió de miocardiopatía, un paciente murió repentinamente sin etiología documentada y 33 pacientes recibieron medicación cardíaca en el último seguimiento. Aproximadamente el 24% de los pacientes que sobrevivieron se recuperaron a una FEVI normal (definida como $\geq 50\%$) y no presentaron síntomas sobre el tratamiento médico continuo en el momento del último seguimiento. La incidencia de insuficiencia cardíaca congestiva se presenta en la Tabla 9. No se ha estudiado la seguridad de la continuación o reanudación de Ogivri™ en



pacientes con disfunción cardíaca del ventrículo izquierdo inducida por el producto de trastuzumab.

Tabla 9: Incidencia de insuficiencia cardíaca congestiva en estudios de cáncer de mama adyuvante

Estudio	Régimen	Incidencia de CHF	
		Trastuzumab	Control
1 & 2 ^a	AC ^b ->Paclitaxel + Trastuzumab	3.2% (64/2000) ^c	1.3% (21/1655)
3 ^d	Quimio -> Trastuzumab	2% (30/1678)	0.3% (3/1050)
4	AC ^b -> Docetaxel + Trastuzumab	2% (20/1068)	0.3% (3/1050)
4	Docetaxel + Carbo + Trastuzumab	0.4% (4/1056)	0.3% (3/1050)

^a una mediana de la duración del seguimiento para los estudios 1 y 2 combinados fue de 8,3 años en el grupo AC → TH.

^b Antraciclina (doxorrubicina) y ciclofosfamida.

^c Incluye 1 paciente con miocardiopatía mortal y 1 paciente con muerte súbita sin etiología documentada.

^d Incluye NYHA II-IV y muerte cardíaca a los 12.6 meses de duración media del seguimiento en el grupo de trastuzumab de un año.

En el estudio 3 (tratamiento de trastuzumab de un año), con una duración media de seguimiento de 8 años, la incidencia de insuficiencia cardíaca severa (NYHA III y IV) fue del 0,8% y la tasa de disfunción ventricular izquierda leve sintomática y asintomática fue de 4,6. %

Tabla 10: Incidencia de la disfunción cardíaca en estudios de cáncer de mama metastásico

Estudio	Evento	Incidencia			
		NYHA I-IV		NYHA III-IV	
		Trastuzumab	Control	Trastuzumab	Control
5 (AC) ^b	Disfunción cardíaca	28%	7%	19%	3%
5 (paclitaxel)	Disfunción cardíaca	11%	1%	4%	1%
6	Disfunción cardíaca ^a	7%	N/A	5%	N/A

^a Insuficiencia cardíaca congestiva o disminución asintomática significativa de la FEVI.

^b Antraciclina (doxorrubicina o epirubicina) y ciclofosfamida.

^c Incluye 1 paciente con miocardiopatía mortal.

En el estudio 4, la incidencia de isquemia / infarto de miocardio NCI-CTC Grado 3/4 fue más alta en los regímenes que contienen trastuzumab (AC-TH: 0.3% (3/1068) y TCH: 0.2% (2/1056)) en comparación a ninguno en AC-T.



Reacciones de infusión

Las reacciones a la infusión consisten en un complejo sintomático caracterizado por fiebre y escalofríos, y en ocasiones incluyen náuseas, vómitos, dolor (en algunos casos en los sitios del tumor), dolor de cabeza, mareos, disnea, hipotensión, erupción cutánea y astenia.

En los informes posteriores a la comercialización, se informaron reacciones graves y mortales a la infusión. Las reacciones severas, que incluyen broncoespasmo, anafilaxia, angioedema, hipoxia e hipotensión severa, generalmente se informaron durante o inmediatamente después de la infusión inicial. Sin embargo, el inicio y el curso clínico fueron variables, incluido el empeoramiento progresivo, la mejoría inicial seguida de un deterioro clínico o los eventos post-infusión tardíos con un rápido deterioro clínico. Para los eventos fatales, la muerte ocurrió dentro de unas horas o días después de una reacción grave a la infusión.

Interrumpa Ogivri™ infusión en todos los pacientes con disnea, hipotensión clínicamente significativa e intervención de terapia médica administrada (que puede incluir epinefrina, corticosteroides, difenhidramina, broncodilatadores y oxígeno). Los pacientes deben ser evaluados y monitoreados cuidadosamente hasta la resolución completa de los signos y síntomas. La interrupción permanente debe considerarse con firmeza en todos los pacientes con reacciones graves a la infusión.

No hay datos con respecto al método más apropiado de identificación de pacientes que pueden ser retirados de forma segura con productos de trastuzumab después de experimentar una reacción de infusión severa. Antes de la reanudación de la infusión de trastuzumab, la mayoría de los pacientes que experimentaron una reacción de infusión severa fueron pre medicados con antihistamínicos y / o corticosteroides. Mientras que algunos pacientes toleraron infusiones de trastuzumab, otros tuvieron reacciones recurrentes de infusión severa a pesar de las premedicaciones.

Toxicidad embrio-fetal

Los productos de trastuzumab pueden causar daño fetal cuando se administran a mujeres embarazadas. En los informes posteriores a la comercialización, el uso de trastuzumab durante el embarazo dio como resultado casos de oligohidramnios y secuencia de oligohidramnios que se manifiestan como hipoplasia pulmonar, anomalías esqueléticas y muerte neonatal.





Verificar el estado de embarazo de las hembras con potencial reproductivo antes del inicio de Ogivri™. Indique a las mujeres embarazadas y las mujeres con potencial reproductivo que la exposición a Ogivri™ durante el embarazo o dentro de los 7 meses previos a la concepción puede causar daño al feto. Aconseje a las mujeres con potencial reproductivo que utilicen métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento y durante 7 meses después de la última dosis de Ogivri™.

Toxicidad pulmonar

El uso de Trastuzumab puede ocasionar toxicidad pulmonar grave y mortal. La toxicidad pulmonar incluye disnea, neumonitis intersticial, infiltrados pulmonares, derrames pleurales, edema pulmonar no cardiogénico, insuficiencia pulmonar e hipoxia, síndrome de dificultad respiratoria aguda y fibrosis pulmonar. Tales eventos pueden ocurrir como secuelas de reacciones a la infusión [consulte Advertencias y precauciones]. Los pacientes con enfermedad pulmonar intrínseca sintomática o con afectación tumoral extensa de los pulmones, lo que produce disnea en reposo, parecen tener una toxicidad más grave.

Exacerbación de Neutropenia Inducida por Quimioterapia

En ensayos clínicos aleatorizados y controlados, las incidencias por paciente de neutropenia NCI-CTC Grado 3 a 4 y de neutropenia febril fueron más altas en pacientes que recibieron trastuzumab en combinación con quimioterapia mielo supresora en comparación con aquellos que recibieron solo quimioterapia. La incidencia de muerte séptica fue similar entre los pacientes que recibieron trastuzumab y los que no.

Sorbitol

Ogivri® contiene sorbitol. Los pacientes con intolerancia hereditaria a la fructosa no deben tomar este medicamento

Reacciones adversas:

Las siguientes reacciones adversas se discuten en mayor detalle en otras secciones de la etiqueta:

- Cardiomiopatía
- Reacciones de infusión
- Toxicidad embriofetal
- Toxicidad pulmonar
- Exacerbación de la neutropenia inducida por quimioterapia





Las reacciones adversas más comunes en pacientes que reciben productos de trastuzumab en el contexto de cáncer de mama metastásico y adyuvante son fiebre, náuseas, vómitos, reacciones a la infusión, diarrea, infecciones, aumento de la tos, dolor de cabeza, fatiga, disnea, erupción cutánea, neutropenia, anemia y mialgia. Las reacciones adversas que requieren interrupción o interrupción del tratamiento con trastuzumab incluyen ICC, una disminución significativa de la función cardíaca del ventrículo izquierdo, reacciones graves a la infusión y toxicidad pulmonar [ver Posología y administración].

En el entorno de cáncer gástrico metastásico, las reacciones adversas más frecuentes (≥ 10%) que se incrementaron (≥ 5% de diferencia) en pacientes que recibieron productos de trastuzumab en comparación con pacientes que recibieron solo quimioterapia fueron neutropenia, diarrea, fatiga, anemia, estomatitis, peso pérdida, infecciones del tracto respiratorio superior, fiebre, trombocitopenia, inflamación de la mucosa, nasofaringitis y disgeusia. Las reacciones adversas más comunes que dieron lugar a la interrupción del tratamiento con el producto de trastuzumab en ausencia de progresión de la enfermedad fueron infección, diarrea y neutropenia febril.

Experiencia en ensayos clínicos

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

Estudios adyuvantes sobre el cáncer de mama

Los datos a continuación reflejan la exposición a terapia de trastuzumab de un año en tres estudios aleatorizados, abiertos, Estudios 1, 2 y 3, con (n = 3678) o sin (n= 3363) trastuzumab en el tratamiento adyuvante del cáncer de mama.

Los datos resumidos en la Tabla 11 a continuación, del Estudio 3, reflejan la exposición a trastuzumab en 1678 pacientes; medio de duración del tratamiento fue de 51 semanas y medio del número de infusiones fue 18. Entre los 3386 pacientes incluidos en la observación y los grupos de trastuzumab de un año del Estudio 3 a una duración media de seguimiento de 12,6 meses en el grupo de trastuzumab, medio la edad fue de 49 años (rango: 21 a 80 años), el 83% de los pacientes eran caucásicos y el 13% eran asiáticos.

Tabla 11: Reacciones adversas para el estudio 3a, todos los gradosb

Reacciones adversas Un año con Trastuzumab (n=1678) Observación (n=1708)





Cardiaca

Hipertensión	64% (4%)	35% (2%)	
Vértigo	60 (4%)	29 (2%)	
Fracción de eyección disminuida	58 (3.5%)	11 (0.6%)	
Palpitaciones	48 (3%)	12 (0.7%)	
Arritmias cardíacas c	40 (3%)	17 (1%)	
Falla cardíaca congestiva	30 (2%)	5 (0.3%)	
Palpitaciones	48 (3%)	12 (0.7%)	
Arritmias cardíacas c	40 (3%)	17 (1%)	
Falla cardíaca congestiva	30 (2%)	5 (0.3%)	
Falla cardíaca	9 (0.5%)	4 (0.2%)	
Trastorno cardíaco	5 (0.3%)	0 (0%)	
Disfunción ventricular	4 (0.2%)	0 (0%)	
Trastornos Mediastinales Torácicos Respiratorios			
Tos	81 (5%)	34 (2%)	
Influenza	70 (4%)	9 (0.5%)	
Disnea	57 (3%)	26 (2%)	
URI	46 (3%)	20 (1%)	
Rinitis	36 (2%)	6 (0.4%)	
Dolor faringolaríngeo	32 (2%)	8 (0.5%)	
Sinusitis	26 (2%)	5 (0.3%)	
Epistaxis	25 (2%)	1 (0.06%)	
Hipertensión pulmonar	4 (0.2%)	0 (0%)	
Neumonitis Intersticial	4 (0.2%)	0 (0%)	
Trastornos gastrointestinales			
Diarrea	123 (7%)	16 (1%)	
Nausea	108 (6%)	19 (1%)	
Vomito	58 (3.5%)	10 (0.6%)	
Estreñimiento	33 (2%)	17 (1%)	
Dispepsia	30 (2%)	9 (0.5%)	
Dolor abdominal superior	29 (2%)	15 (1%)	
Trastornos del tejido conectivo & musculoesquelético			
Artralgia	137 (8%)	98 (6%)	
Dolor de espalda	91 (5%)	58 (3%)	
Mialgia	63 (4%)	17 (1%)	
Dolor de huesos	49 (3%)	26 (2%)	
Espasmo muscular	46 (3%)	3 (0.2%)	
Trastornos del sistema nervioso			
Jaqueca	162 (10%)	49 (3%)	
Parestesia	29 (2%)	11 (0.6%)	





Trastornos del tejido subcutáneo & de la piel

Picazón	70 (4%)	10 (0.6%)	
Trastornos de las uñas	43 (2%)	0 (0%)	
Prurito	40 (2%)	10 (0.6%)	
Trastornos generales			
Pirexia	100 (6%)	6 (0.4%)	
Edema periférico	79 (5%)	37 (2%)	
Escalofríos	85 (5%)	0 (0%)	
Astenia	75 (4.5%)	30 (2%)	
Influenza como enfermedad	40 (2%)	3 (0.2%)	
Muerte súbita	1 (0.06%)	0 (0%)	
Infecciones			
Nasofaringitis	135 (8%)		
UTI	39 (3%)		
Trastornos del sistema inmune			
Hipersensibilidad	10 (0.6%)	1 (0.06%)	
Tiroiditis autoinmune	4 (0.3%)	0 (0%)	

a una mediana de duración de seguimiento de 12.6 meses en el grupo de tratamiento de trastuzumab de un año.

b La incidencia de reacciones adversas de grado 3 o superior fue <1% en ambos grupos para cada término de la lista.

c Término de agrupación de nivel superior.

En el Estudio 3, también se realizó una comparación de 3 semanas de tratamiento con trastuzumab durante dos años versus un año. La tasa de disfunción cardíaca asintomática aumentó en el grupo de tratamiento con trastuzumab de 2 años (8,1% versus 4,6% en el grupo de tratamiento con trastuzumab de un año). Más pacientes experimentaron al menos una reacción adversa de Grado 3 o superior en el grupo de tratamiento con trastuzumab de 2 años (20.4%) en comparación con el grupo de tratamiento con trastuzumab de un año (16.3%).

Los datos de seguridad de los Estudios 1 y 2 se obtuvieron de 3655 pacientes, de los cuales 2000 recibieron trastuzumab; medio de duración del tratamiento fue de 51 semanas. La edad media fue de 49 años (rango: 24 a 80); El 84% de los pacientes eran blancos, 7% negros, 4% hispanos y 3% asiáticos.

En el estudio 1, solo eventos adversos de Grado 3 a 5, eventos de Grado 2 relacionados con el tratamiento y disnea de Grado 2-5 se recolectaron durante y hasta 3 meses después del tratamiento especificado por el protocolo. Las siguientes reacciones adversas no cardíacas de grado 2 a 5 se produjeron con una incidencia de al menos 2% mayor entre los pacientes que recibieron





trastuzumab más quimioterapia en comparación con la quimioterapia sola: fatiga (29.5% frente a 22.4%), infección (24.0% vs. 12.8%), sofocos (17.1% vs. 15.0%), anemia (12.3% vs. 6.7%), disnea (11.8% vs. 4.6%), erupción / descamación (10.9% vs. 7.6%), leucopenia (10.5 % vs. 8.4%), neutropenia (6.4% vs. 4.3%), dolor de cabeza (6.2% vs. 3.8%), dolor (5.5% vs. 3.0%), edema (4.7% vs. 2.7%) e insomnio (4.3 % vs. 1.5%). La mayoría de estos eventos fueron de grado 2 en gravedad.

En el estudio 2, la recopilación de datos se limitó a las siguientes reacciones adversas relacionadas con el tratamiento atribuidas por el investigador: NCI-CTC Grados 4 y 5, toxicidades hematológicas, toxicidades no hematológicas de grado 3 a 5, toxicidades seleccionadas de grado 2 a 5 asociadas con taxanos (mialgia , artralgias, cambios en las uñas, neuropatía motora, neuropatía sensitiva) y toxicidades cardíacas de grado 1 a 5 que ocurren durante la quimioterapia y / o el tratamiento con trastuzumab. Las siguientes reacciones adversas no cardíacas de grado 2 a 5 se produjeron con una incidencia de al menos 2% mayor entre los pacientes que recibieron trastuzumab más quimioterapia en comparación con la quimioterapia sola: artralgia (12,2% frente a 9,1%), cambios en las uñas (11,5% frente a .6.8%), disnea (2.4% vs. 0.2%) y diarrea (2.2% vs. 0%). La mayoría de estos eventos fueron de grado 2 en gravedad.

Los datos de seguridad del Estudio 4 reflejan la exposición a trastuzumab como parte de un régimen de tratamiento adyuvante de 2124 pacientes que recibieron al menos una dosis del tratamiento del estudio [AC-TH: n = 1068; TCH: n = 1056]. Medio de la duración global del tratamiento fue de 54 semanas en los grupos AC-TH y TCH. Medio de infusiones fue 26 en el grupo AC-TH y 30 en el grupo TCH, incluidas infusiones semanales durante la fase de quimioterapia y cada dos semanas en el período de monoterapia. Entre estos pacientes, la edad media fue de 49 años (rango 22 a 74 años).

En el Estudio 4, el perfil de toxicidad fue similar al reportado en los Estudios 1, 2 y 3, con la excepción de una baja incidencia de ICC en el grupo de TCH.

Estudios de cáncer de mama metastásico

Los datos a continuación reflejan la exposición a trastuzumab en un estudio aleatorizado, abierto, Estudio 5, de quimioterapia con (n = 235) o sin (n = 234) trastuzumab en pacientes con cáncer de mama metastásico y un estudio de grupo único (Estudio 6; n = 222) en pacientes con cáncer de mama metastásico. Los datos en la Tabla 12 se basan en los Estudios 5 y 6.

Entre los 464 pacientes tratados en el Estudio 5, la edad promedio fue de 52 años (rango: 25 a 77 años). El ochenta y nueve por ciento eran blancos, 5% negros, 1% asiáticos y 5% otros grupos raciales / étnicos. Todos los pacientes recibieron 4 mg / kg de dosis inicial de trastuzumab seguido de 2 mg / kg





semanalmente. Los porcentajes de pacientes que recibieron tratamiento con trastuzumab durante ≥ 6 meses y ≥ 12 meses fueron 58% y 9%, respectivamente. Entre los 352 pacientes tratados en estudios de agente único (213 pacientes del Estudio 6), la edad media fue de 50 años (rango 28 a 86 años), 86% fueron blancos, 3% fueron negros, 3% fueron asiáticos y 8% en otros grupos raciales / étnicos. La mayoría de los pacientes recibieron 4 mg / kg de dosis inicial de trastuzumab seguido de 2 mg / kg semanalmente. Los porcentajes de pacientes que recibieron tratamiento con trastuzumab durante ≥ 6 meses y ≥ 12 meses fueron 31% y 16%, respectivamente.

Tabla 12: Incidencia por paciente de reacciones adversas que ocurren en $\geq 5\%$ de pacientes en estudios no controlados o con mayor incidencia en el grupo de trastuzumab (estudios 5 y 6)

Agente único	n=352 Trastuzumab + Paclitaxel		n=91 Paclitaxel único		n=59 Trastuzumab + ACb		n=135 ACb único	
El cuerpo como un todo								
Dolor	47%	61%	62%	57%	42%			
Astenia	42%	62%	57%	54%	55%			
Fiebre	36%	49%	23%	56%	34%			
Escalofrío	32%	41%	4%	35%	11%			
Dolor abdominal	22%	34%	22%	23%	18%			
Dolor de espalda	22%	34%	30%	27%	15%			
Infección	20%	47%	27%	47%	31%			
Síndrome pseudo-gripal	10%	12%	5%	12%	6%			
Herida accidental	6%	13%	3%	9%	4%			
Reacción alérgica	3%	8%	2%	4%	2%			
Cardiovascular								
Taquicardia	5%	12%	4%	10%	5%			
Falla cardíaca congestiva			7%	11%	1%	28%	7%	
Digestiva								
Nauseas	33%	51%	9%	76%	77%			
Diarrea	25%	45%	29%	45%	26%			
Vómito	23%	37%	28%	53%	49%			
Nausea y vómito	8%	14%	11%	18%	9%			
Anorexia	14%	24%	16%	31%	26%			
Hemo y linfático								
Anemia	4%	14%	9%	36%	26%			
Leucopenia	3%	24%	17%	52%	34%			





Metabólico

Edema periférico	10%	22%	20%	20%	17%
Edema	8%	10%	8%	11%	5%

Musculoesquelético

Dolor de hueso	7%	24%	18%	7%	7%
Artralgia	6%	37%	21%	8%	9%

Nervioso

Insomnio	14%	25%	13%	29%	15%
Vértigo	13%	22%	24%	24%	18%
Parestesia	9%	48%	39%	17%	11%
Depresión	6%	12%	13%	20%	12%
Neuritis periférica	2%	23%	16%	2%	2%
Neuropatía	1%	13%	5%	4%	4%

Respiratorio

Incremento de tos	26%	41%	22%	43%	29%
Disnea	22%	27%	26%	42%	25%
Rinitis	14%	22%	5%	22%	16%
Faringitis	12%	22%	14%	30%	18%
Sinusitis	9%	21%	7%	13%	6%

Piel

Picazón	18%	38%	18%	27%	17%
Herpes Simplex	2%	12%	3%	7%	9%
Acné	2%	11%	3%	3%	<1%

Urogenital

Infección del tracto urinario	5%	18%	14%	13%	7%
--------------------------------------	-----------	------------	------------	------------	-----------

a Datos para agente trastuzumab solo donde de 4 estudios, incluyendo de 213 pacientes de 6 estudios

b Antraciclina (doxorrubicina o epirrubicina) y ciclofosfamida

Cáncer gástrico metastásico

Los datos a continuación se basan en la exposición de 294 pacientes a trastuzumab en combinación con una fluoro pirimidina (capecitabina o 5-FU) y cisplatino (Estudio 7). En el grupo de trastuzumab más quimioterapia, la dosis inicial de trastuzumab 8 mg / kg se administró el día 1 (antes de la quimioterapia) seguido de 6 mg / kg cada 21 días hasta la progresión de la enfermedad. El cisplatino se administró a 80 mg / m² el día 1 y la fluoro pirimidina se administró como capecitabina 1000 mg / m² por vía oral dos veces al día los días 1 a 14 o 5 fluorouracilo 800 mg / m² / día como infusión intravenosa continua Días 1 a 5 La quimioterapia se administró durante seis





ciclos de 21 días. La duración media del tratamiento con trastuzumab fue de 21 semanas; medio del número de infusiones de trastuzumab administradas fue de ocho.

Tabla 13: Estudio 7: Por incidencia de pacientes de reacciones adversas de todos los grados (incidencia \geq 5% entre grupos) o grado 3/4 (incidencia $>$ 1% entre grupos) y mayor incidencia en el grupo de trastuzumab

Sistema corporal / Evento adverso (N=290) N (%)	Trastuzumab + FC (N=294) N (%)		FC (N=290) N (%)	
	Todos los grados	Grados 3/4	Todos los grados	Grados 3/4
Investigaciones				
Neutropenia	230 (78)	101 (34)	212 (73)	83 (29)
Hipocalemia	83 (28)	28 (10)	69 (24)	16 (6)
Anemia	81 (28)	36 (12)	61 (21)	30 (10)
Trombocitopenia	47 (16)	14 (5)	33 (11)	8 (3)
Trastornos del sistema linfático y sanguíneo				
Neutropenia febril	15 (5)		8 (3)	
Trastornos gastrointestinales				
Diarrea	109 (37)	27 (9)	80 (28)	11 (4)
Estomatitis	72 (24)	2 (1)	43 (15)	6 (2)
Disfagia	19 (6)	7 (2)	10 (3)	1 (<1)
Cuerpo como un todo				
Fatiga	102 (35)	12 (4)	82 (28)	7 (2)
Fiebre	54 (18)	3 (1)	36 (12)	0 (0)
Inflamación de la mucosa			37 (13)	6 (2)
Escalofríos	23 (8)	1 (<1)	0 (0)	0 (0)
Trastornos nutricionales y del metabolismo				
Disminución del peso	69 (23)		6 (2)	40 (14)
				7 (2)
Infecciones e Infestaciones				
Infecciones del tracto respiratorio superior			56 (19)	0 (0)
				29 (10)
Nasofaringitis	37 (13)	0 (0)	17 (6)	0 (0)
Trastornos urinarios y renales				
Insuficiencia y Falla renal		53 (18)	8 (3)	42 (15)
				5 (2)
Trastornos del sistema nervioso				
Disgeusia	28 (10)	0 (0)	14 (5)	0 (0)

Las siguientes subsecciones proporcionan detalles adicionales con respecto a las reacciones adversas observadas en ensayos clínicos de cáncer de mama





adyuvante, cáncer de mama metastásico, cáncer gástrico metastásico o experiencia posterior a la comercialización.

Miocardopatía

La medición en serie de la función cardíaca (FEVI) se obtuvo en ensayos clínicos en el tratamiento adyuvante del cáncer de mama. En el estudio 3, la duración media del seguimiento fue de 12,6 meses (12,4 meses en el grupo de observación, 12,6 meses en el grupo de trastuzumab de 1 año); y en los Estudios 1 y 2, 7.9 años en el grupo AC-T, 8.3 años en el grupo AC-TH. En los estudios 1 y 2, 6% de todos

No se permitió a los pacientes aleatorizados con evaluación de FEVI posterior a la AC iniciar trastuzumab después de completar la quimioterapia con AC debido a disfunción cardíaca (FEVI <LLN o disminución ≥ 16 puntos en la FEVI desde el inicio hasta el final de la CA). Tras el inicio de la terapia con trastuzumab, la incidencia de disfunción miocárdica limitante de la dosis de nuevo inicio fue mayor entre los pacientes que recibieron trastuzumab y paclitaxel en comparación con los que recibieron paclitaxel solo en los estudios 1 y 2, y en pacientes que recibieron monoterapia con trastuzumab de un año en comparación con la observación en el Estudio 3. La incidencia por paciente de disfunción cardíaca de nueva aparición, medida por FEVI, se mantuvo similar en comparación con el análisis realizado en una mediana de seguimiento de 2,0 años en el grupo AC-TH. Este análisis también mostró evidencia de reversibilidad de la disfunción ventricular izquierda, con 64.5% de pacientes que experimentaron CHF sintomática en el grupo AC-TH siendo asintomáticos en el último seguimiento y 90.3% con recuperación de FEVI total o parcial.

Tabla 14a: Incidencia por paciente de la nueva disfunción del miocardio de inicio (por LVEF) Estudios 1, 2, 3 y 4

	FEVI <50% y disminución absoluta desde la línea de base	
	Disminución absoluta de la FEVI	
	LVEF < 50% Decrecimiento > 10%	Decrecimiento > 16% < 20% y >10% > 20%
Estudios 1 & 2 b, c		
AC → TH (n = 1856)		
AC → T (n = 1170)		
	23.1% (428)	
	11.7% (137)	18.5% (344)
	7.0% (82)	11.2% (208)
	3.0% (35)	37.9% (703)
	22.1% (259)	8.9% (166)





3.4% (40)

Estudio 3d

Trastuzumab (n= 1678)

Observación

(n= 1708) 8.6% (144)

2.7% (46) 7.0% (118)

2.0% (35) 3.8% (64)

1.2% (20) 22.4% (376)

11.9% (204) 3.5% (59)

1.2% (21)

Estudio 4e

TCH

(n = 1056) AC → TH

(n = 1068) AC → T

(n = 1050) 8.5% (90)

17% (182)

9.5% (100) 5.9% (62)

13.3% (142)

6.6% (69) 3.3% (35)

9.8% (105)

3.3% (35) 34.5% (364)

44.3% (473)

34% (357) 6.3% (67)

13.2% (141)

5.5% (58)

a Para los estudios 1, 2 y 3, los eventos se cuentan desde el comienzo del tratamiento con trastuzumab. Para el Estudio 4, los eventos se cuentan a partir de la fecha de aleatorización.





b Estudios de los regímenes 1 y 2: doxorubicina y ciclofosfamida seguidos de paclitaxel (AC → T) o paclitaxel más trastuzumab (AC → TH).

c Medio de la duración del seguimiento de los estudios 1 y 2 combinados fue de 8,3 años en el grupo AC → TH.

d Duración media de seguimiento de 12,6 meses en el grupo de tratamiento con trastuzumab de un año.

e Los regímenes del estudio 4: doxorubicina y ciclofosfamida seguidos de docetaxel (AC → T) o docetaxel más trastuzumab (AC → TH); docetaxel y carboplatino más trastuzumab (TCH).

Figura 5: Estudios 1 y 2: Incidencia acumulada del tiempo hasta la primera disminución de la FEVI de ≥ 10 puntos porcentuales desde el inicio y hasta debajo del 50% con la muerte como un evento de riesgo competitivo

El tiempo 0 es el inicio del tratamiento con paclitaxel o trastuzumab + paclitaxel.

Figura 6: Estudio 3: Incidencia acumulada del tiempo hasta la primera disminución de la FEVI de ≥ 10 puntos porcentuales desde el inicio y hasta debajo del 50% con la muerte como un evento de riesgo competitivo

El tiempo 0 es la fecha de aleatorización.

Figura 7: Estudio 4: Incidencia acumulada del tiempo hasta la primera disminución de la FEVI de ≥ 10 puntos porcentuales desde el inicio y hasta debajo del 50% con la muerte como un evento de riesgo competitivo

El tiempo 0 es la fecha de aleatorización.

La incidencia de insuficiencia cardíaca congestiva emergente de tratamiento entre pacientes en los ensayos de cáncer de mama metastásico se clasificó según la gravedad con el sistema de clasificación de la Asociación Cardíaca de Nueva York (I-IV, donde IV es el nivel más grave de insuficiencia cardíaca). En los ensayos de cáncer de mama metastásico, la probabilidad de disfunción cardíaca fue más alta en los pacientes que recibieron trastuzumab simultáneamente con antraciclinas.

En el Estudio 7, 5.0% de los pacientes en el grupo de trastuzumab más quimioterapia comparado con 1.1% de los pacientes en el grupo de quimioterapia sola tenían un valor de FEVI por debajo del 50% con una disminución absoluta ≥ 10% en la FEVI desde los valores previos al tratamiento.

Reacciones de infusión





Durante la primera infusión con trastuzumab, los síntomas más comúnmente reportados fueron escalofríos y fiebre, ocurriendo en aproximadamente 40% de los pacientes en ensayos clínicos. Los síntomas se trataron con paracetamol, difenhidramina y meperidina (con o sin reducción en la tasa de infusión de trastuzumab); Se requirió la suspensión permanente de trastuzumab para las reacciones a la infusión en <1% de los pacientes. Otros signos y / o síntomas pueden incluir náuseas, vómitos, dolor (en algunos casos en los sitios del tumor), escalofríos, dolor de cabeza, mareos, disnea, hipotensión, presión arterial elevada, erupción cutánea y astenia. Las reacciones a la infusión se produjeron en el 21% y el 35% de los pacientes, y fueron graves en el 1,4% y el 9% de los pacientes, en las segundas infusiones de trastuzumab o posteriores administrados como monoterapia o en combinación con quimioterapia, respectivamente. En el entorno posterior a la comercialización, se han notificado reacciones graves a la infusión, que incluyen hipersensibilidad, anafilaxis y angioedema.

Anemia

En ensayos clínicos controlados aleatorios, la incidencia general de anemia (30% frente a 21% [Estudio 5]), de NCI-CTC seleccionada de anemia de grado 2 a 5 (12,3% frente a 6,7% [Estudio 1]) y de anemia que requirieron transfusiones (0,1% frente a 0 pacientes [Estudio 2]) se incrementaron en los pacientes que recibieron trastuzumab y quimioterapia en comparación con los que recibieron quimioterapia sola. Después de la administración de trastuzumab como agente único (Estudio 6), la incidencia de anemia de grado 3 NCI-CTC fue <1%. En el Estudio 7 (cáncer gástrico metastásico), en el grupo que contiene trastuzumab en comparación con el grupo de quimioterapia sola, la incidencia general de anemia fue del 28% en comparación con el 21% y de NCI-CTC Grado 3/4 anemia fue 12.2% en comparación con 10.3%.

Neutropenia

En ensayos clínicos controlados aleatorios en el entorno adyuvante, la incidencia de neutropenia NCI-CTC seleccionada de grado 4 a 5 (1,7% vs. 0,8% [Estudio 2]) y de neutropenia seleccionada de grado 2 a 5 (6,4% vs. 4,3% [Estudio 1]) se incrementaron en los pacientes que recibieron trastuzumab y quimioterapia en comparación con los que recibieron quimioterapia sola. En un ensayo aleatorizado y controlado en pacientes con cáncer de mama metastásico, las incidencias de neutropenia NCI-CTC Grado 3/4 (32% frente a 22%) y de neutropenia febril (23% frente a 17%) también aumentaron en pacientes aleatorizados. a trastuzumab en combinación con quimioterapia mielosupresora en comparación con la quimioterapia sola. En el Estudio 7





(cáncer gástrico metastásico) en el grupo que contiene trastuzumab comparado con el grupo de quimioterapia sola, la incidencia de neutropenia NCI-CTC Grado 3/4 fue del 36.8% en comparación con el 28.9%; neutropenia febril 5.1% comparado con 2.8%.

Infección

La incidencia global de infección (46% vs. 30% [Estudio 5]), de NCI-CTC seleccionada de grado 2 a 5 / neutropenia febril (24.3% vs. 13.4% [Estudio 1]) y de Grado 3 a 5 seleccionado infección / neutropenia febril (2,9 frente a 1,4%) [Estudio 2]) fueron más altos en los pacientes que recibieron trastuzumab y quimioterapia en comparación con los que recibieron quimioterapia sola. El sitio más común de infecciones en el entorno adyuvante involucró el tracto respiratorio superior, la piel y el tracto urinario. En el estudio 4, la incidencia general de infección fue mayor con la adición de trastuzumab a AC-T, pero no a TCH [44% (AC-TH), 37% (TCH), 38% (AC-T)]. Las incidencias de infección NCI-CTC Grado 3 a 4 fueron similares [25% (AC-TH), 21% (TCH), 23% (AC-T)] en los tres grupos.

En un ensayo aleatorizado y controlado en el tratamiento del cáncer de mama metastásico, la incidencia informada de neutropenia febril fue mayor (23% frente a 17%) en pacientes que recibieron trastuzumab en combinación con quimioterapia mielosupresora en comparación con la quimioterapia sola.

Toxicidad pulmonar

Cáncer de mama adyuvante Entre las mujeres que reciben terapia adyuvante para cáncer de mama, la incidencia de NCI-CTC grado 2 a 5 toxicidad pulmonar (14.3% vs. 5.4% [Estudio 1]) y de NCI-CTC grado 3 a 5 toxicidad pulmonar y La disnea espontánea de grado 2 informada (3,4% vs. 0,9% [Estudio 2]) fue más alta en los pacientes que recibieron trastuzumab y quimioterapia en comparación con la quimioterapia sola. La toxicidad pulmonar más común fue disnea (NCI-CTC Grado 2 a 5: 11.8% vs. 4.6% [Estudio 1]; NCI-CTC Grado 2 a 5: 2.4% vs. 0.2% [Estudio 2]).

Se produjeron neumonitis / infiltrados pulmonares en el 0,7% de los pacientes que recibieron trastuzumab en comparación con el 0,3% de los que recibieron solo quimioterapia. Se produjo insuficiencia respiratoria fatal en 3 pacientes que recibieron trastuzumab, uno como componente de la falla del sistema multiorgánico, en comparación con 1 paciente que recibió quimioterapia sola.





En el estudio 3, hubo 4 casos de neumonitis intersticial en el grupo de tratamiento con trastuzumab de un año en comparación con ninguno en el grupo de observación con una duración media de seguimiento de 12,6 meses.

Cáncer de Mama Metastásico

Entre las mujeres que recibieron trastuzumab para el tratamiento del cáncer de mama metastásico, la incidencia de toxicidad pulmonar también aumentó. Los eventos adversos pulmonares se informaron en la experiencia posterior a la comercialización como parte del complejo sintomático de las reacciones a la infusión. Los eventos pulmonares incluyen broncoespasmo, hipoxia, disnea, infiltrados pulmonares, derrames pleurales, edema pulmonar no cardiogénico y síndrome de dificultad respiratoria aguda. Para una descripción detallada, vea Advertencias y precauciones.

Trombosis / Embolia

En 4 ensayos clínicos aleatorizados y controlados, la incidencia de eventos adversos trombóticos fue mayor en pacientes que recibieron trastuzumab y quimioterapia en comparación con la quimioterapia sola en tres estudios (2.6% vs. 1.5% [Estudio 1], 2.5% y 3.7% vs. 2.2% [Estudio 4] y 2.1% vs. 0% [Estudio 5]).

Diarrea

Entre las mujeres que reciben terapia adyuvante para el cáncer de mama, la incidencia de NCI-CTC Grado 2 a 5 diarrea (6.7% vs. 5.4% [Estudio 1]) y de NCI-CTC Grado 3 a 5 diarrea (2.2% vs. 0% [Estudio 2]), y de diarrea de Grado 1 a 4 (7% frente a 1% [Estudio 3, tratamiento con trastuzumab de un año a 12,6 meses de duración media de seguimiento]) fueron más altos en pacientes que recibieron trastuzumab en comparación con los controles. En el Estudio 4, la incidencia de diarrea de Grado 3 a 4 fue mayor [5,7% de ACTH, 5,5% de TCH vs. 3,0% de AC-T] y de Grado 1 a 4 fue mayor [51% de AC-TH, 63% de TCH vs. 43% AC-T] entre las mujeres que recibieron trastuzumab. De los pacientes que recibieron trastuzumab como agente único para el tratamiento del cáncer de mama metastásico, el 25% experimentó diarrea. Se observó una mayor incidencia de diarrea en pacientes que recibieron trastuzumab en combinación con quimioterapia para el tratamiento del cáncer de mama metastásico.

Toxicidad renal

En el Estudio 7 (cáncer gástrico metastásico) en el grupo que contiene trastuzumab en comparación con el grupo de quimioterapia sola, la incidencia de insuficiencia renal fue del 18% en comparación con el 14,5%. La insuficiencia renal severa (Grado 3/4) fue del 2,7% en el grupo que contenía trastuzumab en





comparación con el 1,7% en el grupo de solo quimioterapia. La interrupción del tratamiento por insuficiencia / insuficiencia renal fue del 2% en el grupo con trastuzumab y del 0,3% en el grupo de solo quimioterapia.

En el contexto posterior a la comercialización, se han notificado casos raros de síndrome nefrótico con evidencia patológica de glomerulopatía. El tiempo de inicio varió de 4 meses a aproximadamente 18 meses desde el inicio de la terapia con trastuzumab. Los hallazgos anatomopatológicos incluyeron glomerulonefritis membranosa, glomerulosclerosis focal y glomerulonefritis fibrilar. Las complicaciones incluyeron sobrecarga de volumen e insuficiencia cardíaca congestiva.

Inmunogenicidad

Como con todas las proteínas terapéuticas, existe un potencial de inmunogenicidad. La detección de la formación de anticuerpos depende en gran medida de la sensibilidad y la especificidad del ensayo.

Además, la incidencia observada de positividad de anticuerpos (incluido el anticuerpo neutralizante) en un ensayo puede estar influenciada por varios factores, incluida la metodología del ensayo, el manejo de la muestra, el momento de la recolección de la muestra, los medicamentos concomitantes y la enfermedad subyacente. Por estas razones, la comparación de la incidencia de anticuerpos en los estudios descritos a continuación con la incidencia de anticuerpos en otros estudios o en otros productos de trastuzumab puede ser engañosa.

Entre 903 mujeres con cáncer de mama metastásico, se detectó anticuerpo humano antihumano (HAMA) para trastuzumab en un paciente mediante un ensayo inmunoabsorbente ligado a enzimas (ELISA). Este paciente no experimentó una reacción alérgica. Las muestras para la evaluación de HAMA no se recogieron en estudios de cáncer de mama adyuvante.

Interacciones con otras drogas

Los pacientes que reciben antraciclina después de suspender los productos de trastuzumab pueden tener un mayor riesgo de disfunción cardíaca debido al largo período de lavado de trastuzumab basado en el análisis farmacocinético de la población [ver Farmacología clínica]. Si es posible, los médicos deben evitar la terapia basada en antraciclina por hasta 7 meses después de suspender los productos de trastuzumab. Si se utilizan antraciclinas

Interacciones:





Estudios de interacción con medicamentos: No se han realizado estudios formales de interacción con medicamentos con productos de trastuzumab en humanos. No se han observado interacciones clínicamente significativas entre el trastuzumab y los medicamentos concomitantes utilizados en los ensayos clínicos.

Paclitaxel y doxorrubicina: las concentraciones de paclitaxel y doxorrubicina y sus principales metabolitos (es decir, 6- α hidroxil-paclitaxel [POH] y doxorrubicinol [DOL], respectivamente) no se alteraron en presencia de trastuzumab cuando se usaron como terapia de combinación en ensayos clínicos. Las concentraciones de trastuzumab no se alteraron como parte de esta terapia de combinación.

Docetaxel y carboplatino: cuando se administró trastuzumab en combinación con docetaxel o carboplatino, ni las concentraciones plasmáticas de docetaxel o carboplatino ni las concentraciones plasmáticas de trastuzumab se vieron alteradas.

Cisplatino y capecitabina: en un subestudio de interacción farmacológica realizado en pacientes del Estudio 7, la farmacocinética de cisplatino, capecitabina y sus metabolitos no se alteraron cuando se administraron en combinación con trastuzumab

Interacciones con otras drogas

Los pacientes que reciben antraciclina después de suspender los productos de trastuzumab pueden tener un mayor riesgo de disfunción cardíaca debido al largo período de lavado de trastuzumab basado en el análisis farmacocinético de la población. Si es posible, los médicos deben evitar la terapia basada en antraciclina por hasta 7 meses después de suspender los productos de trastuzumab. Si se utilizan antraciclinas, la función cardíaca del paciente debe controlarse cuidadosamente

Vía de administración:

Intravenosa

Dosificación y Grupo etario:

Posología y método de administración

Selección de pacientes

Seleccione pacientes basándose en la sobreexpresión de la proteína HER2 o la amplificación del gen HER2 en muestras tumorales [consulte Indicaciones y uso





y estudios clínicos]. La evaluación de la sobreexpresión de la proteína HER2 y la amplificación del gen HER2 debe realizarse mediante pruebas específicas para cáncer de mama o gástrico por laboratorios con competencia demostrada.

La evaluación de la sobreexpresión de la proteína HER2 y la amplificación del gen HER2 en el cáncer gástrico metastásico debe realizarse utilizando pruebas específicas para cánceres gástricos debido a diferencias en la histopatología gástrica frente a la mama, incluida la tinción incompleta de la membrana y la expresión heterogénea más frecuente de HER2 en cánceres gástricos.

El rendimiento del análisis incorrecto, incluido el uso de tejido fijado de manera subóptima, la falta de utilización de reactivos específicos, la desviación de las instrucciones de ensayo específicas y la falta de inclusión de los controles apropiados para la validación del ensayo, pueden conducir a resultados poco fiables.

Dosis y horarios recomendados

- No administrar como una inyección o bolo intravenoso. No mezcle Ogivri™ con otras drogas.
- No sustituya Ogivri™ (trastuzumab) por o con ado-trastuzumab emtansina.

Tratamiento adyuvante, cáncer de mama:

Adminístrese según una de las siguientes dosis y programas durante un total de 52 semanas de terapia con Ogivri™: durante y después de paclitaxel, docetaxel o docetaxel / carboplatino:

- Dosis inicial de 4 mg / kg como infusión intravenosa durante 90 minutos y luego a 2 mg / kg como infusión intravenosa durante 30 minutos semanalmente durante la quimioterapia durante las primeras 12 semanas (paclitaxel o docetaxel) o 18 semanas (docetaxel / carboplatino).
- Una semana después de la última dosis semanal de Ogivri™, administre Ogivri™ a 6 mg / kg como una perfusión intravenosa durante 30 a 90 minutos cada tres semanas.

Como agente único dentro de las tres semanas posteriores a la finalización de la multimodalidad, regímenes de quimioterapia basados en antraciclina:

- Dosis inicial a 8 mg / kg como una perfusión intravenosa durante 90 minutos
- Dosis posteriores a 6 mg / kg como una perfusión intravenosa de 30 a 90 minutos cada tres semanas.
- No se recomienda extender el tratamiento adyuvante más allá de un año.

Tratamiento metastásico, cáncer de mama:





- **Administre Ogivri™, solo o en combinación con paclitaxel, en una dosis inicial de 4 mg / kg como una infusión intravenosa de 90 minutos seguida de dosis una vez a la semana de 2 mg / kg como infusiones intravenosas de 30 minutos hasta la progresión de la enfermedad.**

Cáncer gástrico metastásico

- **Administre Ogivri™ en una dosis inicial de 8 mg / kg como una infusión intravenosa de 90 minutos seguida de dosis posteriores de 6 mg / kg como una infusión intravenosa durante 30 a 90 minutos cada tres semanas hasta la progresión de la enfermedad [consulte dosificación y administración].**

Consideraciones importantes de dosificación

Si el paciente omite una dosis de Ogivri™ por una semana o menos, la dosis de mantenimiento habitual (programa semanal: 2 mg / kg, programa de tres semanas: 6 mg / kg) debe administrarse tan pronto como sea posible. No esperes hasta el próximo ciclo planificado. Las dosis subsiguientes de mantenimiento con Ogivri™ se deben administrar 7 días o 21 días después de acuerdo con los programas semanales o trimestrales, respectivamente.

Si el paciente ha omitido una dosis de Ogivri™ por más de una semana, se debe administrar una dosis de reposición de Ogivri™ durante aproximadamente 90 minutos (programa semanal: 4 mg / kg, programa de tres semanas: 8 mg / kg) tan pronto como sea posible. Las dosis de mantenimiento posteriores de Ogivri™ (programa semanal: 2 mg / kg, programa de tres semanas 6 mg / kg) deben administrarse 7 días o 21 días más tarde de acuerdo con los horarios semanales o trimestrales, respectivamente.

Reacciones de infusión

- **Disminuir la tasa de infusión para reacciones de infusión leves o moderadas**
- **Interrumpir la infusión en pacientes con disnea o hipotensión clínicamente significativa**
- **Suspender Ogivri™ por reacciones a la infusión graves o potencialmente mortales.**

Miocardopatía

Evalúe la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) antes del inicio de Ogivri™ y en intervalos regulares durante el tratamiento. Retenga la administración de Ogivri™ durante al menos 4 semanas para cualquiera de los siguientes:

- **Disminución absoluta $\geq 16\%$ en la FEVI de los valores previos al tratamiento**





- FEVI por debajo de los límites institucionales normales y $\geq 10\%$ de disminución absoluta en la FEVI de valores de pretratamiento. Ogivri™ puede reanudarse si, dentro de 4 a 8 semanas, la FEVI vuelve a los límites normales y la disminución absoluta desde el inicio es $\leq 15\%$. Interrumpa permanentemente Ogivri™ por una disminución persistente (> 8 semanas) de la FEVI o por la suspensión de la dosificación Ogivri™ en más de 3 ocasiones para la miocardiopatía

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Norma farmacológica: 6.0.0.0.N10

En cuanto al plan de gestión de riesgos (PGR) cumple con lo requerido.

Así mismo, en cuanto al inserto y la información para prescribir la Sala recomienda negar puesto que deben ajustarse a las indicaciones y contraindicaciones aprobadas en la presente Acta.

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

3.2.2.7. BRYXTA® polvo estéril para reconstituir a solución inyectable

Expediente : 20138178
 Radicado : 2017182029 / 20181158565
 Fecha : 09/08/2018
 Interesado : Laboratorios La Sante S.A.

Composición:

Cada vial contiene Bevacizumab en polvo estéril para reconstituir a solución inyectable para uso intravenoso en concentración de 25 mg/mL.

Forma farmacéutica: polvo estéril para reconstituir a solución inyectable

Indicaciones: Bevacizumab está indicado en asociación con quimioterapia a base de fluoropirimidinas como tratamiento de primera línea en pacientes con carcinoma





metastásico de colon o recto. Carcinoma pulmonar no microcítico (CPNM) avanzado, metastásico o recurrente: Bevacizumab agregado a la quimioterapia basada en platino está indicado para el tratamiento de primera línea del CPNM no escamoso avanzado, metastásico o recurrente e irresecable. Bevacizumab en combinación con erlotinib, está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes con CPNM no escamoso avanzado, metastásico o recidivante e irresecable con mutaciones activadoras del Gen EGFR. Tratamiento de primera línea del cáncer renal avanzado y/o metastásico en combinación con interferón alfa-2a. Tratamiento de glioblastoma con enfermedad progresiva posterior a terapia previa. Bevacizumab en combinación con carboplatino y paclitaxel está indicado para el tratamiento adyuvante de pacientes adultos con cáncer epitelial de ovario estadio III con citoreducción sub-óptima o no cirugía de cito-reducción y estadio IV. Bevacizumab, en asociación con quimioterapia basada en platinos (cisplatino) más paclitaxel o topotecán mas paclitaxel, está indicado como tratamiento del carcinoma de cuello uterino persistente, recidivante o metastásico.

Contraindicaciones: Bevacizumab está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida a cualquier componente del producto o productos obtenidos en células ováricas de hámster chino u otros anticuerpos recombinantes humanos o humanizados. Bevacizumab está contraindicado en pacientes con metástasis no tratadas del sistema nervioso central (SNC). Bevacizumab no debe ser administrado durante el embarazo o la lactancia.

Precauciones y advertencias: Perforaciones gastrointestinales 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 traqueoesofágica o con cualquier tipo de fístula de grado 4. La información sobre el uso continuado de Bevacizumab en pacientes con otros tipos de fistulas es limitada. En caso de fístulas internas que no se localicen en el tubo digestivo, se debe considerar la suspensión del tratamiento con Bevacizumab. 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. 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 (endofalmitis 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. 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. 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 posterior reversible (SLPR): en raras ocasiones se han descrito en pacientes tratados con Bevacizumab signos y síntomas compatibles con el síndrome de leucoencefalopatía posterior reversible (SLPR), 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 SLPR requiere la confirmación por técnicas de imagen cerebral, preferiblemente la resonancia magnética (RM). En pacientes con SLPR 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 SLPR.

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 ésta es de grado= 3, se los vigilará estrechamente.

Insuficiencia cardíaca congestiva: 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. Cicatrización de heridas: Bevacizumab puede afectar negativamente al proceso de cicatrización de las 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, éste 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. 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. 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. 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:

(En ensayos clínicos): En el ensayo clínico comparativo entre Bevacizumab biosimilar y Avastin® (módulo 5 del CTD) se demostró que ambos productos fueron igualmente bien tolerados. Se reportaron 394 eventos adversos emergentes de tratamiento y 38 eventos adversos serios en el grupo Bevacizumab (Zydus), mientras que se reportaron 181 eventos adversos emergentes de tratamiento y 20 eventos adversos serios informados en el grupo Bevacizumab (Roche). Además, 25 sujetos en el grupo





Bevacizumab (Zydus) y 12 sujetos en el grupo Bevacizumab (Roche) experimentaron al menos un evento adverso serio durante el estudio; 11 sujetos murieron en Bevacizumab (Zydus) y 4 sujetos en Bevacizumab (Roche). Al final se reportó un total de 19 sujetos que descontinuaron el medicamento debido a eventos adversos; 14 sujetos en Bevacizumab (Zydus) y 5 sujetos en Bevacizumab (Roche). Los principales eventos adversos reportados con mayor frecuencia en el grupo de Bevacizumab Biosimilar fueron trastornos gastrointestinales, trastornos generales y síntomas cutáneos y subcutáneos en el sitio de administración. En el grupo intervenido con Bevacizumab innovador (Roche) los principales eventos reportados fueron trastornos gastrointestinales y alteraciones cutáneas y subcutáneas del sitio de administración. Eventos comunes en ambos grupos fueron vómito, astenia, alopecia, pirexia, disminución del apetito, dolor en las extremidades parestesias, diarrea náusea y tos.

Interacciones: Evítese el uso concomitante de Bevacizumab con BCG (intravesical), belimumab, deferiprone, dipirona y sunitinib

- Bevacizumab puede incrementar los niveles/efectos de agentes antineoplásicos (antraciclina sistémica), belimumab, bisfosfonatos, clozapina, deferiprone, sorafenib y sunitinib.
- Los niveles/efectos del bevacizumab pueden incrementarse por el uso concomitante con dipirona o sunitinib.
- Bevacizumab puede disminuir los niveles/efectos de BCG intravesical

Vía de administración: Intravenosa (I.V.)

Dosificación y Grupo etario:

El bevacizumab es un medicamento antineoplásico que debe ser administrado bajo la supervisión de un médico con experiencia en el empleo de este tipo de medicamentos.

Indicaciones generales para la administración: Bevacizumab debe ser disuelto en solución salina normal (0.9%); no debe diluirse en soluciones glucosadas. La dosis inicial debe administrarse en perfusión intravenosa durante 90 minutos. Si se tolera bien la primera perfusión, la segunda puede administrarse durante 60 minutos. Si se tolera bien la perfusión de 60 minutos, todas las perfusiones siguientes se pueden administrar durante 30 minutos. Bevacizumab no debe administrarse como pulsos o bolos intravenosos. No se recomienda la reducción de la dosis en caso de aparición de reacciones adversas; de ser necesario, el tratamiento debe interrumpirse permanente o temporalmente.





Dosificación en carcinoma metastásico de colon o recto (CCRm): Tratamiento de primera línea: La dosis recomendada es de 5 mg/kg de peso corporal administrados cada 2 semanas, o 7.5 mg/kg de peso corporal administrados cada 3 semanas. Tratamiento de segunda línea: La dosis recomendada es de 5 mg/kg o 10 mg/kg de peso corporal administrados cada 2 semanas, o 7.5 mg/kg o 15 mg/kg de peso corporal administrados cada 3 semanas. Se recomienda continuar el tratamiento hasta la progresión de la enfermedad subyacente.

Dosificación en carcinoma pulmonar no microcítico (CPNM) avanzado, metastásico o recurrente: Bevacizumab debe ser administrado en combinación con quimioterapia basada en platino durante 6 ciclos de tratamiento, seguido de Bevacizumab en monoterapia hasta la progresión de la enfermedad. La dosis recomendada en combinación con cisplatino es de 7.5 mg/kg de peso corporal administrados una vez cada 3 semanas. La dosis recomendada en combinación con carboplatino es de 15 mg/kg de peso corporal administrados una vez cada 3 semanas.

Dosificación en cáncer de células renales avanzado y/o metastásico (CRm): La dosis recomendada de Bevacizumab es de 10 mg/kg de peso corporal administrados cada 2 semanas. Se recomienda continuar el tratamiento hasta la progresión de la enfermedad subyacente.

Dosificación en gliomas malignos (G-IV WHO) glioblastomas: La dosis recomendada de Bevacizumab es de 10 mg/kg de peso corporal administrados cada 2 semanas o 15 mg/kg de peso corporal cada tres semanas. Se recomienda continuar el tratamiento hasta la progresión de la enfermedad subyacente.

Dosificación en cáncer epitelial de ovario estadio III o IV: Tratamiento de primera línea: La dosis recomendada de Bevacizumab es de 15 mg/kg de peso corporal cada 3 semanas. Bevacizumab se administra en combinación con carboplatino y paclitaxel durante 6 ciclos de tratamiento, seguido de monoterapia continua durante 15 meses o hasta la progresión de la enfermedad; lo que ocurra primero.

Dosificación en cáncer de cervicouterino: Bevacizumab se administra en combinación con alguno de los siguientes regímenes de quimioterapia: (1) paclitaxel y cisplatino o (2) paclitaxel y topotecán. La dosis recomendada de Bevacizumab es de 15 mg/kg de peso corporal cada 3 semanas. Se recomienda continuar el tratamiento hasta progresión de la enfermedad subyacente.

Dosificación en poblaciones especiales:





Uso en el embarazo: la angiogénesis cumple un papel muy importante en el desarrollo fetal por lo que la inhibición de este proceso mediante la administración de Bevacizumab puede conducir a efectos deletéreos del desarrollo del feto, por lo que este medicamento no debe ser administrado durante el embarazo y las mujeres en edad fértil deberán adoptar medidas anticonceptivas durante el tratamiento y hasta por 6 meses después de haber finalizado la administración del Bevacizumab. El tratamiento con Bevacizumab puede incrementar el riesgo de falla ovárica y afectar de manera adversa la fertilidad.

Uso durante la lactancia: se desconoce si el Bevacizumab pasa a la leche materna humana; sin embargo, y dado que la IgG pasa a la leche materna, el bevacizumab podría alterar el crecimiento y desarrollo del neonato por lo que se aconseja interrumpir la lactancia durante el tratamiento con Bevacizumab hasta por 6 meses después de la última dosis.

Pacientes de edad avanzada: No es necesario un ajuste de la dosis en pacientes de edad avanzada.

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

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

Población pediátrica: No se ha establecido la seguridad y eficacia del bevacizumab en niños menores de 18 años.

Grupo etario: Adultos mayores de 18 años

Condición de venta: Venta con fórmula médica / Uso Institucional

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora al Auto No. 2018006406 emitido mediante Acta No. 02 de 2018 numeral 3.2.2.1, con el fin de continuar con el proceso de aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- Evaluación Farmacológica
- Inserto allegado mediante radicado No. 2017182029
- Información para prescribir allegado mediante radicado No. 2017182029





CONCEPTO: Revisada la documentación allegada y dado que el interesado no presenta respuesta satisfactoria al concepto emitido en el Acta No. 02 de 2018 SEMNNIMB, numeral 3.2.2.1., la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda negar el producto de la referencia dado que si bien el interesado hace mención al número de sujetos incluidos en cada análisis, no aclara el método utilizado para el cálculo del tamaño de la muestra por tanto no lo justifica. Adicionalmente, no allega un análisis del impacto en los resultados de los estudios farmacocinéticos al no haber completado el tamaño de muestra propuesto en el objetivo del estudio en el ciclo 6.

Adicionalmente, en cuanto al plan de gestión del riesgo (PGR) presentado no da respuesta satisfactoria a los requerimientos por cuanto es necesario crear un programa de pacientes para la aplicación de farmacovigilancia activa y allegar las estrategias de educación a profesionales de la salud y pacientes.

3.2.2.8. BLAUMUNO

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 (< 0.05g/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 cardíaco,
 - 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 en vivo de glóbulos rojos con inmunoglobulina, ocasionando una reacción antiglobulinica 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.

Via 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 5días. 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

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

- Evaluación Farmacologica
- Información para prescribir allegado mediante radicado No. 2016160792

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

Composición:

Cada 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 (< 0.05g/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 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 (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 hiperproteïnemia 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:

Pueden producirse ocasionalmente reacciones adversas como escalofríos, dolor de cabeza, mareo, fiebre, vómitos, reacciones alérgicas, náuseas, artralgia, presión arterial baja y lumbalgia moderada. Raramente la inmunoglobulina humana normal puede causar una repentina caída de la presión arterial y, en casos aislados, shock anafiláctico, incluso cuando los pacientes no mostraron hipersensibilidad en anteriores administraciones. Con la inmunoglobulina humana normal se han observado casos de meningitis aséptica reversible y casos raros de reacciones cutáneas transitorias. También se han observado reacciones hemolíticas reversibles, especialmente en pacientes de los grupos sanguíneos A, B y AB. Raramente, después de un tratamiento con Ig IV de dosis elevada, el paciente puede desarrollar una anemia hemolítica que requiera transfusión. Se ha observado un incremento en los niveles de creatinina sérica y/o fallo renal agudo. Muy raramente: reacciones tromboembólicas como infarto de miocardio, accidente cerebrovascular, embolia pulmonar y trombosis venosa profunda.

Infecciones e infestaciones: Frecuentes: Bronquitis, nasofaringitis.

Poco frecuentes: Sinusitis crónica, infección fúngica, infección, infección renal, sinusitis, infección de las vías, respiratorias altas, infección del tracto urinario, meningitis aséptica.

Trastornos de la sangre y del sistema linfático: Frecuentes: Anemia, linfadenopatía. Frecuencia no conocida: Hemólisis, Shock anafiláctico.

Trastornos del sistema inmunológico: Poco frecuentes: Hipersensibilidad, reacción anafiláctica.



Trastornos endocrinos: Poco frecuente: Trastornos de tiroides
Trastornos del metabolismo y de la nutrición: Frecuentes: Apetito disminuido
Trastornos psiquiátricos: Frecuentes: Insomnio, ansiedad. Poco frecuentes: Irritabilidad
Trastornos del sistema nervioso: Muy frecuente: Cefalea. Frecuentes: Mareo, migraña, parestesia, hipoestesia.
Poco frecuentes: Amnesia, disartria, disgeusia, alteración del Equilibrio, temblor.
Trastornos oculares: Frecuentes: Conjuntivitis. Poco frecuente: Dolor ocular, inflamación ocular
Trastornos del oído y del laberinto: Poco frecuentes: Vértigo, líquido en el oído medio
Trastornos cardiacos: Frecuentes: Taquicardia. Muy frecuente: Hipertensión. Frecuencia no conocida: Infarto de miocardio.
Trastornos vasculares: Frecuente: Rubor. Poco frecuentes: Frialidad periférica, flebitis. Frecuencia no conocida: Accidente isquémico transitorio, accidente cerebrovascular, Hipotensión, trombosis venosa profunda.
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos, Frecuentes: Tos, rinorrea, asma, congestión nasal, dolor orofaríngeo, disnea. Frecuencia no conocida: Embolia pulmonar, edema pulmonar, saturación de oxígeno disminuida. Poco frecuentes Hinchazón orofaríngea.
Trastornos gastrointestinales: Muy frecuentes: Nauseas. Frecuentes: Diarrea, vómitos, dolor abdominal, dispepsia. Poco frecuentes: Distensión abdominal.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: Muy frecuente: Erupción. Frecuentes
Angioedema, urticaria aguda, sudor frío, reacción de fotosensibilidad, sudores nocturnos, hiperhidrosis. Poco frecuentes: Contusión, prurito, urticaria, dermatitis, eritema.

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo: Frecuentes: Dolor de espalda, artralgia, dolor en una extremidad, mialgia. Poco frecuentes: espasmos musculares, pérdida de fuerza muscular, sacudidas musculares.

Trastornos renales y urinarios Proteinuria Poco frecuentes

Reacciones locales: Muy frecuentes: dolor/inflamación/reacción/prurito en el lugar de perfusión.





Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración: Frecuentes: Escalofríos, edema, síntomas similares a la gripe, malestar torácico, dolor torácico, astenia, malestar general. Poco frecuentes: rigidez, Opresión en el pecho, sensación de calor, sensación de ardor, inflamación. Aumento del colesterol en sangre, aumento de la creatinina en sangre, aumento de la urea en sangre, recuento disminuido de leucocitos, alanina aminotransferasa elevada, descenso del hematocrito, descenso del recuento de eritrocitos, aumento de la frecuencia, respiratoria.

Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos: Frecuencia no conocida: Lesión pulmonar aguda relacionada con transfusión.

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.

**Via 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 5días. 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

Norma farmacológica: 18.2.0.0.N10.



La Sala considera que la información para prescribir debe ajustarse a la información conceptuada y presentarlo junto con la solicitud de registro sanitario.

El plan de gestión de riesgos debe presentarse junto con la solicitud de Registro Sanitario para el análisis por parte del grupo de 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 Farmacovigilancia, con la periodicidad establecida en la Resolución N° 2004009455 del 28 de mayo de 2004.

3.2.3 RENOVAIONES

3.2.3.1. TWINRIX SUSPENSION INYECTABLE

Expediente : 216963
Radicado : 2017170639 / 20181147338
Fecha : 24/07/2018
Interesado : GlaxoSmithKline S.A.

Composición: Cada dosis de 1 mL contiene 720 ELISA unit de antígeno del virus de la hepatitis A (CEPA HM175) + 20mcg de antígeno superficial del virus hepatitis B (AGHSB) obtenido por tecnología del del ADN

Forma farmacéutica: Suspensión inyectable

Indicaciones: Twinrix está indicado para su utilización en adultos, adolescentes y niños a partir de 1 año de edad, no inmunizados, que estén en riesgo de infección tanto de hepatitis A como de hepatitis B.

Contraindicaciones:

No debe administrarse Twinrix a personas con hipersensibilidad conocida a cualquier componente de la vacuna ni a personas que hayan demostrado previamente señales de hipersensibilidad tras la administración de Twinrix o de las vacunas monovalentes de hepatitis A o hepatitis B.

Precauciones y advertencias:





Al igual como ocurre con otras vacunas, debe posponerse la administración de Twinrix en personas que padecen enfermedad febril aguda grave.

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.

Es posible que el sujeto se encuentre en el periodo de incubación de una infección por hepatitis A o hepatitis B en el momento de la vacunación. Se desconoce si Twinrix previene la aparición de hepatitis A y hepatitis B en tales casos.

La vacuna no prevendrá la infección causada por otros agentes tales como el virus de la hepatitis C y la hepatitis E, ni frente a otros agentes patógenos con capacidad de producir infecciones hepáticas.

No se recomienda el uso de Twinrix para profilaxis posterior a una exposición (p. ej. punción accidental).

No se ha estudiado el uso de la vacuna en pacientes con alteraciones inmunológicas. En los pacientes hemodializados y en personas que sufren alteraciones en el sistema inmunológico, es posible que no se obtengan títulos adecuados de anticuerpos anti-VHA y anti-HBs posteriores al ciclo primario de vacunación; por este motivo, es posible que dichos pacientes requieran la administración de dosis adicionales de la vacuna.

Al igual que para cualquier vacuna inyectable, se deberá disponer en todo momento de tratamiento y supervisión médicos apropiados por si ocurriera el caso poco común de una reacción anafiláctica subsiguiente a la administración de la vacuna. Twinrix no debe administrarse en ningún caso por vía intravascular.

Reacciones adversas:

Los eventos adversos generales y locales reportados luego de la vacunación primaria con Twinrix™, fueron categorizados por frecuencia.

Las reacciones adversas notificadas se enumeran conforme a las siguientes frecuencias:

- Muy frecuentes: $\geq 1/10$
- Frecuentes: $\geq 1/100$ y $< 1/10$
- No frecuentes: $\geq 1/1000$ y $< 1/100$





Raras: $\geq 1/10000$ y $< 1/1000$
 Muy raras: $< 1/10000$

- Adultos y adolescentes a partir de 16 años de edad
- El perfil de seguridad que se presenta a continuación se basa en los datos de más de 6,000 sujetos que recibieron ya sea el esquema estándar de 0, 1, 6 meses o el esquema acelerado de 0, 7, 21 días.

Ensayos clínicos		
Tipo de sistema de órganos	Frecuencia	Reacciones adversas
Infecciones e infestaciones	Poco frecuentes	Infección del tracto respiratorio superior
Alteraciones en sangre y el sistema linfático	Raras	Linfadenopatía
Alteraciones en el metabolismo y la nutrición	Raras	Disminución del apetito
Alteraciones en el sistema nervioso	Muy frecuentes	Cefalea
	Poco frecuentes	Mareos
	Raras	Hipoestesia, parestesia
Alteraciones vasculares	Raras	Hipotensión
Alteraciones gastrointestinales	Frecuentes	Síntomas gastrointestinales (como diarrea, náuseas, vómitos)
Alteraciones en la piel y tejido subcutáneo	Raras	Erupción cutánea, prurito
	Muy raras	Urticaria
Alteraciones musculoesqueléticas y en tejido conectivo	Poco frecuentes	Mialgia
	Raras	Artralgia
Alteraciones generales y en el sitio de administración	Muy frecuentes	Dolor y enrojecimiento en el sitio de inyección, fatiga
	Frecuentes	Inflamación en el sitio de inyección, reacción en el sitio de inyección, malestar
	Poco frecuentes	Fiebre ($\geq 37,5$ °C)
	Raras	Síndrome gripal, escalofríos
Datos poscomercialización*		
Tipo de sistema de órganos	Reacciones adversas	
Infecciones e infestaciones	Meningitis	
Alteraciones en sangre y el sistema linfático	Trombocitopenia, púrpura trombocitopénica	
Alteraciones en el sistema inmune	Anafilaxia, reacciones alérgicas incluyendo reacciones anafilactoides y de tipo enfermedad del suero	
Alteraciones en el sistema nervioso	Encefalitis, encefalopatía, neuritis, neuropatía, parálisis, convulsiones	





Alteraciones vasculares	Vasculitis
Alteraciones en la piel y tejido subcutáneo	Edema angioneurótico, liquen plano, eritema multiforme
Alteraciones musculoesqueléticas y en tejido conectivo	Artritis, debilidad muscular
Alteraciones generales y en el sitio de administración	Dolor inmediato en el sitio de inyección, sensación de punzada y ardor

* Estas reacciones adversas se reportaron tanto con Twinrix™ (dada con los esquemas 0, 1 y 6 meses o 0, 7 y 21 días) o con las vacunas monovalentes contra la hepatitis A o B de GlaxoSmithKline.

En un estudio comparativo se observó que la frecuencia de reacciones adversas solicitadas que se producen tras la administración de Twinrix™, no es diferente de la frecuencia de reacciones adversas solicitadas que se producen tras la administración de las vacunas monovalentes.

En un estudio clínico donde se administró Twinrix™ a los 0, 7, 21 días, se comunicaron los síntomas generales solicitados con las mismas categorías de frecuencia definidas anteriormente. Tras una cuarta dosis administrada a los 12 meses, la incidencia de reacciones adversas sistémicas fue comparable a la observada tras la vacunación a 0, 7, 21 días.

- Niños a partir de 1 año de edad y hasta los 15 años inclusive
Estudios clínicos incluyeron la administración de 1537 dosis de Twinrix™ en un esquema de dos dosis a 778 sujetos, desde 1 año hasta e incluyendo 15 años de edad.

Ensayos clínicos		
Tipo de sistema de órganos	Frecuencia	Reacciones adversas
Alteraciones en el metabolismo y la nutrición	Muy frecuentes	Pérdida de apetito
Alteraciones psiquiátricas	Muy frecuentes	Irritabilidad
Alteraciones en el sistema nervioso	Muy frecuentes	Cefalea
	Frecuentes	Somnolencia
Alteraciones gastrointestinales	Frecuentes	Síntomas gastrointestinales
Alteraciones generales y en el sitio de administración	Muy frecuentes	Fatiga, dolor y enrojecimiento en el sitio de inyección
	Frecuentes	Fiebre, inflamación en el sitio de inyección
Datos poscomercialización*		
Tipo de sistema de órganos	Frecuencia	Reacciones adversas
Trastornos del sistema inmune	Muy raras	Reacciones alérgicas, incluidas reacciones anafilácticas y anafilactoides
Trastornos del sistema nervioso	Muy raras	Síncope o respuestas vasovagales a la inyección, hipoestesia



* Estas reacciones adversas se reportaron durante la vigilancia post-marketing posterior a la vacunación con Twinrix con el esquema de 2 dosis.

Interacciones:

No se han generado datos sobre la administración concomitante de Twinrix con inmunoglobulinas específicas de la hepatitis A o la hepatitis B. No obstante, cuando se administraron las vacunas monovalentes de la hepatitis A y la hepatitis B de manera concomitante con inmunoglobulinas específicas, no se observó ninguna influencia sobre la seroconversión, aunque esto podría dar como resultado una disminución en el título de anticuerpos.

Los estudios clínicos han demostrado que Twinrix puede administrarse de forma concomitante con vacunas de difteria, tétanos, pertussis acelular, poliomielitis inactivada, Haemophilus influenzae tipo b (DTPa-IPV+Hib) o vacunas de Sarampión-Parotiditis-Rubéola en el segundo año de vida. En estos estudios, las vacunas inyectables se administraron en diferentes lugares de inyección.

Aunque no se ha estudiado específicamente la administración concomitante de Twinrix y otras vacunas, se prevé que, si se utilizan jeringas y sitios de inyección diferentes, no se observaría ninguna interacción.

Podría esperarse que en pacientes inmunodeficientes o bajo tratamiento inmunosupresor no se logre una respuesta adecuada.

Vía de administración:

Intramuscular

Dosificación y Grupo etario:

Posología

Se recomienda una dosis de 1,0 ml de Twinrix para adultos, adolescentes y niños a partir de 1 año de edad.

Esquema de vacunación primario

- Adultos y adolescentes a partir de 16 años de edad

El ciclo primario de vacunación habitual con Twinrix consta de tres dosis, la primera de las cuales se administra en la fecha elegida, la segunda un mes después y la tercera seis meses después de la primera dosis.

En circunstancias excepcionales en adultos, cuando se prevé un viaje dentro de un mes o más después de iniciar el ciclo de vacunación, pero se dispone de tiempo





insuficiente para permitir que se complete el esquema de vacunación primario de 0, 1 y 6 meses, se puede utilizar un esquema de vacunación de 3 inyecciones intramusculares administradas a los 0, 7 y 21 días. Cuando se administra este esquema, se recomienda una cuarta dosis a los 12 meses de la administración de la primera dosis.

- Niños a partir de 1 año de edad y hasta los 15 años

El ciclo primario estándar de vacunación con Twinrix consta de dos dosis, la primera administrada en la fecha elegida y la segunda dosis de seis a doce meses después de la primera dosis. La protección frente a la infección por el virus de la hepatitis B no se consigue en todos los vacunados hasta después de la segunda dosis, por lo cual es importante la administración de esta segunda dosis para garantizar la protección frente a la infección por hepatitis B.

Deberá respetarse el esquema recomendado. Una vez iniciado, el ciclo primario de vacunación debe completarse con la misma vacuna.

Dosis de refuerzo

Actualmente se dispone de datos de persistencia de anticuerpos a largo plazo, de hasta 15 años después de la vacunación con Twinrix en los adultos, utilizando un esquema de 0, 1 y 6 meses. Los títulos de anticuerpos anti-HBs y anti-VHA observados después del ciclo de vacunación primaria con la vacuna combinada, están en el rango de los que se observan después de la vacunación con las vacunas monovalentes. Después de la vacunación con Twinrix en adultos, la cinética de disminución de anticuerpos es también similar a la observada después de la vacunación con las vacunas monovalentes. Por tanto, de la experiencia con las vacunas monovalentes, se pueden extraer las directrices generales para la vacunación de refuerzo.

Hepatitis B

No se ha establecido la necesidad de una dosis de refuerzo de la vacuna contra la hepatitis B en individuos sanos que han recibido la serie primaria de vacunación completa; sin embargo, actualmente algunos programas oficiales de vacunación recomiendan una dosis de refuerzo que debe ser respetada.

En algunos grupos de sujetos o pacientes con riesgo mayor de exposición al VHB (por ejemplo, pacientes en hemodiálisis o inmunocomprometidos) deben tenerse en cuenta medidas para asegurar un nivel de anticuerpos protectores ≥ 10 UI/l.

Hepatitis A





Todavía no se ha establecido completamente si los individuos inmunocompetentes que han respondido a la vacunación de hepatitis A requerirán dosis de refuerzo, ya que en ausencia de anticuerpos detectables se puede asegurar la protección mediante la memoria inmunológica. Las directrices sobre dosis de refuerzo se basan en asumir que para la protección, se requieren anticuerpos; se ha demostrado que los anticuerpos anti-VHA perduran durante al menos 10 años.

En situaciones en que se requiera una dosis de refuerzo para hepatitis A y hepatitis B se puede administrar Twinrix. Como alternativa, a los sujetos vacunados inicialmente con Twinrix se les puede administrar una dosis de refuerzo de cualquiera de las vacunas monovalentes. No se han evaluado la seguridad e inmunogenicidad de Twinrix, administrado como dosis de refuerzo luego de un esquema de vacunación primario de dos dosis.

Condición de venta:
Venta con fórmula médica

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora presenta respuesta al Auto No. 2018007134 emitido mediante Acta No. 02 de 2018, numeral 3.2.3.2 con el fin de continuar con la aprobación de los siguiente puntos para el producto de la eferencia:

- Evaluación farmacológica
- Inserto versión GDS 08/IPI08 (10/Mar/2016)
- Información para prescribir GDS 08/IPI08 (10/Mar/2016)

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, y dado que el interesado en la solicitud inicial no allegó el plan de gestión de riesgos, la Sala considera que debe allegarlo junto con la solicitud del registro sanitario allegándolo con la siguiente información: ampliación de la información relacionada con la dosificación recomendada para población pediátrica y allegar al grupo de farmacovigilancia el PSUR del producto con el análisis de exposición en maternas y fallo terapéutico.





3.2.3.2. HUMALOG® 100 UI/mL

Expediente : 224030
Radicado : 2017179246 / 20181155302
Fecha : 02/08/2018
Interesado : Eli Lilly Interamérica Inc

Composición: Cada mL de solución inyectable contiene 100U de Insulina Lispro

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones: Para el tratamiento de adultos y niños con diabetes mellitus que requieren insulina para el mantenimiento de la homeostasia normal de la glucosa. Humalog® también está indicado en la estabilización inicial de la diabetes mellitus.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a la insulina lispro o a alguno de los excipientes.

Hipoglucemia.

Precauciones y advertencias: La decisión de modificar el tipo o marca de insulina administrada a un paciente, debe tomarse bajo estricta supervisión médica. Los cambios en la concentración, nombre comercial (fabricante), tipo (regular, NPH, lenta, etc.), especie (animal, humana, análogo de insulina humana) y/o método de fabricación (técnicas de DNA recombinante frente a insulina de origen animal) pueden dar lugar a la necesidad de un cambio en la dosis. Para insulinas de acción rápida, cualquier paciente que también esté en tratamiento con una insulina basal, debe ajustar la dosis de ambas insulinas para obtener un control glucémico adecuado a lo largo del día, especialmente de la glucemia nocturna y en ayunas.

El preparado de acción más corta Humalog®, debe introducirse primero dentro de la jeringa para evitar la contaminación del vial por la insulina de acción retardada. La mezcla por adelantado de las insulinas o inmediatamente antes de la inyección dependerá de las indicaciones del médico. Sin embargo, se debe seguir una rutina consecuente.

Entre las circunstancias que pueden hacer que los síntomas tempranos de alarma de hipoglucemia sean diferentes o menos pronunciados se pueden citar la diabetes de larga duración, el tratamiento intensivo con insulina, las enfermedades nerviosas asociadas a la diabetes o los medicamentos, como p. ej. Los betabloqueantes.





Algunos pacientes que han experimentado reacciones hipoglucémicas tras el cambio de insulina animal a insulina humana han comunicado que los síntomas tempranos de alarma de hipoglucemia fueron menos pronunciados o diferentes de los que experimentaban con su insulina previa. La falta de corrección de las reacciones hipoglucémicas o hiperglucémicas puede ser causa de pérdida del conocimiento, coma o muerte.

El uso de dosis que no sean adecuadas o la interrupción del tratamiento, especialmente en diabéticos insulino- dependientes, puede producir hiperglucemia y cetoacidosis diabética; estas situaciones pueden ser potencialmente letales.

Los requerimientos de insulina pueden disminuir en presencia de deterioro renal. Los requerimientos de insulina pueden disminuir en pacientes con deterioro hepático producido tanto por reducción de la capacidad de gluconeogénesis como por reducción de la degradación de insulina. Sin embargo, en pacientes con deterioro hepático crónico, un aumento de la resistencia insulínica puede dar lugar a un incremento de los requerimientos insulínicos.

Los requerimientos de insulina pueden aumentar durante una enfermedad o por alteraciones emocionales.

También puede ser necesario un ajuste de la dosis de insulina si los pacientes aumentan su actividad física o modifican su dieta habitual. El ejercicio físico realizado inmediatamente después de las comidas puede aumentar el riesgo de hipoglucemia. Una de las consecuencias de la farmacodinámica de los análogos de insulina de acción rápida es que la hipoglucemia, si se produce, puede ocurrir de forma más temprana después de la inyección que con insulina humana soluble.

Humalog® sólo se debe utilizar en niños en lugar de insulina soluble, cuando se considere que la acción rápida de la insulina pueda resultar beneficiosa; por ejemplo, los tiempos de inyección en relación con las comidas.

Combinación de Humalog® con tiazolidinedionas (p. ej. pioglitazona)

Cuando pioglitazona fue utilizada en combinación con insulina se notificaron casos de insuficiencia cardíaca, especialmente en pacientes con factores de riesgo de desarrollar insuficiencia cardíaca. Esto deberá tenerse en cuenta, si se considera el tratamiento combinado de tiazolidinedionas y Humalog®. Si se utiliza la combinación, se deberá vigilar en los pacientes la aparición de signos y síntomas de insuficiencia cardíaca, ganancia de peso y edema. Se deberá retirar el tratamiento con pioglitazona si tiene lugar cualquier deterioro de los síntomas cardíacos.





Fertilidad, embarazo y lactancia

Este medicamento debe ser usado durante el embarazo sólo si es estrictamente necesario.

Los datos sobre la exposición en un gran número de embarazos no indican ningún efecto adverso de insulina lispro durante el embarazo ni sobre la salud del feto/recién nacido.

Es esencial mantener un buen control de las pacientes tratada con insulina (diabetes insulino dependiente o diabetes gestacional), a lo largo de todo el embarazo. Los requerimientos de insulina habitualmente disminuyen durante el primer trimestre y se incrementan durante el segundo y tercer trimestres. Debe aconsejarse a las pacientes con diabetes que informen a sus médicos si están embarazadas o piensan quedar embarazadas. Una cuidadosa monitorización del control glucémico, así como de la salud general, son esenciales en las pacientes embarazadas con diabetes.

Las pacientes diabéticas, durante el período de lactancia, pueden requerir un ajuste de la dosis de insulina, de la dieta o de ambas.

Efectos sobre la capacidad para manejar y utilizar máquinas

La capacidad de concentración y de reacción de los pacientes diabéticos puede verse afectada por una hipoglucemia. Esto puede ser causa de riesgo en situaciones en las que estas habilidades sean de especial importancia (como el conducir automóviles o manejar maquinaria).

Debe advertirse a los pacientes que extremen las precauciones para evitar una hipoglucemia mientras conducen, esto es particularmente importante en aquellos pacientes con una capacidad reducida o nula para percibir los síntomas de una hipoglucemia, o que padecen episodios de hipoglucemia recurrentes. Se considerará la conveniencia de conducir en estas circunstancias

Reacciones adversas:

La hipoglucemia es la reacción adversa que con más frecuencia puede sufrir un paciente diabético durante la terapia con insulina. Una hipoglucemia grave puede producir pérdida del conocimiento y, en casos extremos, muerte. No se dispone de datos específicos sobre frecuencia de hipoglucemia, dado que la hipoglucemia es el resultado tanto de la dosis de insulina como de otros factores como por ejemplo la dieta y ejercicio del paciente.





Es frecuente (1/100 a <1/10) la aparición de alergia local en los pacientes. Puede aparecer enrojecimiento, hinchazón y picor en el lugar de inyección de la insulina. En general, esta situación remite al cabo de unos días o semanas. A veces, esta reacción puede ser debida a factores distintos a la insulina, tales como irritantes en el agente limpiador de la piel o a una mala técnica de inyección. La alergia sistémica, que es rara (1/10.000 a <1/1.000) pero potencialmente más grave, es una alergia generalizada a la insulina. Puede producir una erupción en todo el cuerpo, dificultad respiratoria, respiración jadeante, disminución de la presión arterial, aceleración del pulso o sudoración. Los casos graves de alergia generalizada pueden poner en peligro la vida del enfermo.

Lipodistrofia en el lugar de inyección es poco frecuente (1/1.000 a <1/100).

Se han comunicado casos de edema durante la terapia con insulina, especialmente si el paciente ha tenido un pobre control glucémico previo que ha mejorado con un tratamiento intensivo con insulina.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas

Interacciones:

Los requerimientos de insulina pueden aumentar debido a la administración concomitante de medicamentos con actividad hiperglucemiante, tales como anticonceptivos orales, corticosteroides o tratamiento sustitutivo con hormona tiroidea, danazol, estimulantes beta2 (tal como ritodrina, salbutamol, terbutalina).

Los requerimientos de insulina pueden disminuir en presencia de medicamentos con actividad hipoglucemiante, tales como los hipoglucemiantes orales, salicilatos (por ejemplo, ácido acetilsalicílico), antibióticos sulfa, ciertos antidepresivos (inhibidores de la monoaminooxidasa, inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina), ciertos inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (captopril, enalapril), bloqueantes del receptor de angiotensina II, betabloqueantes, octreotida o alcohol. El médico debe ser consultado cuando se utilicen otros medicamentos además de Humalog®

Vía de administración: Vía Subcutánea y vía intravenosa (Vía IV solo aplica para vial)





Dosificación y Grupo etario: La dosis debe ser determinada por el médico, según los requerimientos del paciente.

Humalog® puede ser administrado poco antes de las comidas. Cuando sea necesario Humalog® puede ser administrado poco después de las comidas. Los preparados de Humalog® deben ser administrados por inyección subcutánea o por bomba de perfusión subcutánea continua. Cuando sea necesario también se puede inyectar Humalog® por vía intravenosa, por ejemplo, para controlar los niveles de glucosa en sangre durante una cetoacidosis, enfermedades agudas o durante un proceso quirúrgico y en el postoperatorio.

La administración subcutánea debe realizarse en la zona superior de los brazos, muslos, nalgas o abdomen. La utilización de estas zonas de inyección debe alternarse, de tal forma que un mismo lugar de inyección no sea utilizado aproximadamente más de una vez al mes.

Hay que tomar precauciones cuando se inyecte Humalog® por vía subcutánea para tener la seguridad de no haber penetrado un vaso sanguíneo. Después de la inyección, no debe realizarse masaje de la zona de inyección. Se debe enseñar a los pacientes las técnicas de inyección adecuadas. Humalog® actúa con rapidez y tiene una duración de actividad más corta (2 a 5 horas) administrado por vía subcutánea cuando se compara con insulina regular. Este rápido comienzo de actividad permite administrar la inyección de Humalog® (o, en caso de administrar por perfusión subcutánea continua, un bolo de Humalog®) muy próxima a las comidas. El perfil de acción de cualquier insulina puede variar considerablemente entre diferentes personas o en diferentes momentos dentro de una misma persona. Independientemente del lugar de inyección, se mantiene el rápido comienzo de acción en comparación con la insulina humana soluble. Como sucede con todos los preparados de insulina, la duración de los efectos de Humalog® depende de la dosis, lugar de inyección, perfusión sanguínea, temperatura y del ejercicio físico.

Se puede utilizar Humalog® en combinación con una insulina de acción retardada o sulfonilureas orales, según criterio facultativo.

Uso de Humalog® en una bomba de perfusión de insulina:

Para la perfusión de insulina lispro se pueden utilizar bombas de perfusión de insulina. Antes de la perfusión de insulina lispro, deberían estudiarse las instrucciones de los fabricantes para cerciorarse de la idoneidad de la bomba en particular. Lea y siga las instrucciones que acompañan a la bomba de perfusión. Utilice el depósito y catéter adecuados a la bomba. El equipo de perfusión (catéter y aguja) se debe cambiar de





acuerdo con las instrucciones suministradas en la información de producto que acompaña al equipo de perfusión. En el caso de que se produzca un episodio de hipoglucemia, debe interrumpirse la perfusión hasta que dicho episodio se solucione. Si se produjeran bajos niveles de glucosa en sangre graves o repetidos, avise al personal sanitario y valore la necesidad de reducir o interrumpir la perfusión de insulina. El mal funcionamiento de la bomba o la obstrucción del equipo de perfusión pueden provocar una subida rápida de los niveles de glucosa. Si sospecha que el flujo de insulina pudiera haberse interrumpido, siga las instrucciones del folleto del dispositivo y, si fuese necesario, póngase en contacto con un profesional sanitario. Humalog® no se debe mezclar con ninguna otra insulina cuando se utilice con una bomba de perfusión de insulina.

Administración intravenosa de insulina:

La inyección intravenosa de insulina lispro debe realizarse siguiendo la práctica clínica normal para inyecciones intravenosas, por ejemplo a través de un bolo intravenoso o mediante un sistema de perfusión. Se requiere la monitorización frecuente de los niveles de glucosa en sangre. Los sistemas de perfusión a concentraciones a partir de 0,1 unidades/mL hasta 1,0 unidades/mL de insulina lispro en cloruro de sodio 0,9% o dextrosa 5% son estables a temperatura ambiente durante 48 horas. Se recomienda que el sistema se purgue antes de comenzar la perfusión al paciente.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2018006409 emitido mediante Acta No. 02 de 2018, numeral 3.2.3.4 con el fin de continuar con el proceso de aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- Evaluación farmacológica
- Inserto versión CDS10NOV10 PTC v3.0 (23Dec14) (presentación cartuchos)
- Inserto versión CDS19NOV10 PTC v3.0 (23Dec14) (presentación Kwikpen)
- Inserto versión CDS19NOV10 PTC v4.0 (28Mar17) (presentación viales)
- Información para prescribir versión CDS10NOV10 PTC v3.0 (23Dec14) (presentación cartuchos)
- Información para prescribir versión CDS19NOV10 PTC v3.0 (23Dec14) (presentación Kwikpen)
- Información para prescribir versión CDS19NOV10 PTC v4.0 (28Mar17) (presentación viales)





CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, y dado que el interesado presenta respuesta satisfactoria al concepto emitido mediante Acta No. 02 de 2018 SEMNNIMB, numeral 3.2.3.3., la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda continuar con el proceso de renovación del Registro Sanitario para el producto de la referencia, teniendo en cuenta que la información permite concluir que no se han presentado cambios que modifiquen el balance riesgo/beneficio del producto de la referencia, con la siguiente información:

Composición: Cada mL de solución inyectable contiene 100U de Insulina Lispro

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones:

Para el tratamiento de adultos y niños con diabetes mellitus que requieren insulina para el mantenimiento de la homeostasia normal de la glucosa. Insulina Lispro también está indicado en la estabilización inicial de la diabetes mellitus.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a la insulina lispro o a alguno de los excipientes.

Hipoglucemia.

Precauciones y advertencias: La decisión de modificar el tipo o marca de insulina administrada a un paciente, debe tomarse bajo estricta supervisión médica. Los cambios en la concentración, nombre comercial (fabricante), tipo (regular, NPH, lenta, etc.), especie (animal, humana, análogo de insulina humana) y/o método de fabricación (técnicas de DNA recombinante frente a insulina de origen animal) pueden dar lugar a la necesidad de un cambio en la dosis. Para insulinas de acción rápida, cualquier paciente que también esté en tratamiento con una insulina basal, debe ajustar la dosis de ambas insulinas para obtener un control glucémico adecuado a lo largo del día, especialmente de la glucemia nocturna y en ayunas.

El preparado de acción más corta Humalog®, debe introducirse primero dentro de la jeringa para evitar la contaminación del vial por la insulina de acción retardada. La mezcla por adelantado de las insulinas o inmediatamente antes de





la inyección dependerá de las indicaciones del médico. Sin embargo, se debe seguir una rutina consecuente.

Entre las circunstancias que pueden hacer que los síntomas tempranos de alarma de hipoglucemia sean diferentes o menos pronunciados se pueden citar la diabetes de larga duración, el tratamiento intensivo con insulina, las enfermedades nerviosas asociadas a la diabetes o los medicamentos, como p. ej. Los betabloqueantes.

Algunos pacientes que han experimentado reacciones hipoglucémicas tras el cambio de insulina animal a insulina humana han comunicado que los síntomas tempranos de alarma de hipoglucemia fueron menos pronunciados o diferentes de los que experimentaban con su insulina previa. La falta de corrección de las reacciones hipoglucémicas o hiperglucémicas puede ser causa de pérdida del conocimiento, coma o muerte.

El uso de dosis que no sean adecuadas o la interrupción del tratamiento, especialmente en diabéticos insulino- dependientes, puede producir hiperglucemia y cetoacidosis diabética; estas situaciones pueden ser potencialmente letales.

Los requerimientos de insulina pueden disminuir en presencia de deterioro renal. Los requerimientos de insulina pueden disminuir en pacientes con deterioro hepático producido tanto por reducción de la capacidad de gluconeogénesis como por reducción de la degradación de insulina. Sin embargo, en pacientes con deterioro hepático crónico, un aumento de la resistencia insulínica puede dar lugar a un incremento de los requerimientos insulínicos.

Los requerimientos de insulina pueden aumentar durante una enfermedad o por alteraciones emocionales.

También puede ser necesario un ajuste de la dosis de insulina si los pacientes aumentan su actividad física o modifican su dieta habitual. El ejercicio físico realizado inmediatamente después de las comidas puede aumentar el riesgo de hipoglucemia. Una de las consecuencias de la farmacodinámica de los análogos de insulina de acción rápida es que la hipoglucemia, si se produce, puede ocurrir de forma más temprana después de la inyección que con insulina humana soluble.





Humalog® sólo se debe utilizar en niños en lugar de insulina soluble, cuando se considere que la acción rápida de la insulina pueda resultar beneficiosa; por ejemplo, los tiempos de inyección en relación con las comidas.

Combinación de Humalog® con tiazolidinedionas (p. ej. pioglitazona)

Cuando pioglitazona fue utilizada en combinación con insulina se notificaron casos de insuficiencia cardíaca, especialmente en pacientes con factores de riesgo de desarrollar insuficiencia cardíaca. Esto deberá tenerse en cuenta, si se considera el tratamiento combinado de tiazolidinedionas y Humalog®. Si se utiliza la combinación, se deberá vigilar en los pacientes la aparición de signos y síntomas de insuficiencia cardíaca, ganancia de peso y edema. Se deberá retirar el tratamiento con pioglitazona si tiene lugar cualquier deterioro de los síntomas cardíacos.

Fertilidad, embarazo y lactancia

Este medicamento debe ser usado durante el embarazo sólo si es estrictamente necesario.

Los datos sobre la exposición en un gran número de embarazos no indican ningún efecto adverso de insulina lispro durante el embarazo ni sobre la salud del feto/recién nacido.

Es esencial mantener un buen control de las pacientes tratada con insulina (diabetes insulín dependiente o diabetes gestacional), a lo largo de todo el embarazo. Los requerimientos de insulina habitualmente disminuyen durante el primer trimestre y se incrementan durante el segundo y tercer trimestres. Debe aconsejarse a las pacientes con diabetes que informen a sus médicos si están embarazadas o piensan quedar embarazadas. Una cuidadosa monitorización del control glucémico, así como de la salud general, son esenciales en las pacientes embarazadas con diabetes.

Las pacientes diabéticas, durante el período de lactancia, pueden requerir un ajuste de la dosis de insulina, de la dieta o de ambas.

Efectos sobre la capacidad para manejar y utilizar máquinas

La capacidad de concentración y de reacción de los pacientes diabéticos puede verse afectada por una hipoglucemia. Esto puede ser causa de riesgo en situaciones en las que estas habilidades sean de especial importancia (como el conducir automóviles o manejar maquinaria).





Debe advertirse a los pacientes que extremen las precauciones para evitar una hipoglucemia mientras conducen, esto es particularmente importante en aquellos pacientes con una capacidad reducida o nula para percibir los síntomas de una hipoglucemia, o que padecen episodios de hipoglucemia recurrentes. Se considerará la conveniencia de conducir en estas circunstancias

Reacciones adversas:

La hipoglucemia es la reacción adversa que con más frecuencia puede sufrir un paciente diabético durante la terapia con insulina. Una hipoglucemia grave puede producir pérdida del conocimiento y, en casos extremos, muerte. No se dispone de datos específicos sobre frecuencia de hipoglucemia, dado que la hipoglucemia es el resultado tanto de la dosis de insulina como de otros factores como por ejemplo la dieta y ejercicio del paciente.

Es frecuente (1/100 a <1/10) la aparición de alergia local en los pacientes. Puede aparecer enrojecimiento, hinchazón y picor en el lugar de inyección de la insulina. En general, esta situación remite al cabo de unos días o semanas. A veces, esta reacción puede ser debida a factores distintos a la insulina, tales como irritantes en el agente limpiador de la piel o a una mala técnica de inyección. La alergia sistémica, que es rara (1/10.000 a <1/1.000) pero potencialmente más grave, es una alergia generalizada a la insulina. Puede producir una erupción en todo el cuerpo, dificultad respiratoria, respiración jadeante, disminución de la presión arterial, aceleración del pulso o sudoración. Los casos graves de alergia generalizada pueden poner en peligro la vida del enfermo.

Lipodistrofia en el lugar de inyección es poco frecuente (1/1.000 a <1/100).

Se han comunicado casos de edema durante la terapia con insulina, especialmente si el paciente ha tenido un pobre control glucémico previo que ha mejorado con un tratamiento intensivo con insulina.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas

Interacciones:





Los requerimientos de insulina pueden aumentar debido a la administración concomitante de medicamentos con actividad hiperglucemiante, tales como anticonceptivos orales, corticosteroides o tratamiento sustitutivo con hormona tiroidea, danazol, estimulantes beta2 (tal como ritodrina, salbutamol, terbutalina).

Los requerimientos de insulina pueden disminuir en presencia de medicamentos con actividad hipoglucemiante, tales como los hipoglucemiantes orales, salicilatos (por ejemplo, ácido acetilsalicílico), antibióticos sulfa, ciertos antidepresivos (inhibidores de la monoaminoxidasa, inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina), ciertos inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (captopril, enalapril), bloqueantes del receptor de angiotensina II, betabloqueantes, octreotida o alcohol. El médico debe ser consultado cuando se utilicen otros medicamentos además de Humalog®

Vía de administración: Vía Subcutánea y vía intravenosa (Vía IV solo aplica para vial)

Dosificación y Grupo etario: La dosis debe ser determinada por el médico, según los requerimientos del paciente.

Humalog® puede ser administrado poco antes de las comidas. Cuando sea necesario Humalog® puede ser administrado poco después de las comidas. Los preparados de Humalog® deben ser administrados por inyección subcutánea o por bomba de perfusión subcutánea continua. Cuando sea necesario también se puede inyectar Humalog® por vía intravenosa, por ejemplo, para controlar los niveles de glucosa en sangre durante una cetoacidosis, enfermedades agudas o durante un proceso quirúrgico y en el postoperatorio.

La administración subcutánea debe realizarse en la zona superior de los brazos, muslos, nalgas o abdomen. La utilización de estas zonas de inyección debe alternarse, de tal forma que un mismo lugar de inyección no sea utilizado aproximadamente más de una vez al mes.

Hay que tomar precauciones cuando se inyecte Humalog® por vía subcutánea para tener la seguridad de no haber penetrado un vaso sanguíneo. Después de la inyección, no debe realizarse masaje de la zona de inyección. Se debe enseñar a los pacientes las técnicas de inyección adecuadas. Humalog® actúa con rapidez y tiene una duración de actividad más corta (2 a 5 horas) administrado por vía subcutánea cuando se compara con insulina regular. Este





rápido comienzo de actividad permite administrar la inyección de Humalog® (o, en caso de administrar por perfusión subcutánea continua, un bolo de Humalog®) muy próxima a las comidas. El perfil de acción de cualquier insulina puede variar considerablemente entre diferentes personas o en diferentes momentos dentro de una misma persona. Independientemente del lugar de inyección, se mantiene el rápido comienzo de acción en comparación con la insulina humana soluble. Como sucede con todos los preparados de insulina, la duración de los efectos de Humalog® depende de la dosis, lugar de inyección, perfusión sanguínea, temperatura y del ejercicio físico.

Se puede utilizar Humalog® en combinación con una insulina de acción retardada o sulfonilureas orales, según criterio facultativo.

Uso de Humalog® en una bomba de perfusión de insulina:

Para la perfusión de insulina lispro se pueden utilizar bombas de perfusión de insulina. Antes de la perfusión de insulina lispro, deberían estudiarse las instrucciones de los fabricantes para cerciorarse de la idoneidad de la bomba en particular. Lea y siga las instrucciones que acompañan a la bomba de perfusión. Utilice el depósito y catéter adecuados a la bomba. El equipo de perfusión (catéter y aguja) se debe cambiar de acuerdo con las instrucciones suministradas en la información de producto que acompaña al equipo de perfusión. En el caso de que se produzca un episodio de hipoglucemia, debe interrumpirse la perfusión hasta que dicho episodio se solucione. Si se produjeran bajos niveles de glucosa en sangre graves o repetidos, avise al personal sanitario y valore la necesidad de reducir o interrumpir la perfusión de insulina. El mal funcionamiento de la bomba o la obstrucción del equipo de perfusión pueden provocar una subida rápida de los niveles de glucosa. Si sospecha que el flujo de insulina pudiera haberse interrumpido, siga las instrucciones del folleto del dispositivo y, si fuese necesario, póngase en contacto con un profesional sanitario. Humalog® no se debe mezclar con ninguna otra insulina cuando se utilice con una bomba de perfusión de insulina.

Administración intravenosa de insulina:

La inyección intravenosa de insulina lispro debe realizarse siguiendo la práctica clínica normal para inyecciones intravenosas, por ejemplo a través de un bolo intravenoso o mediante un sistema de perfusión. Se requiere la monitorización frecuente de los niveles de glucosa en sangre. Los sistemas de perfusión a concentraciones a partir de 0,1 unidades/mL hasta 1,0 unidades/mL de insulina lispro en cloruro de sodio 0,9% o dextrosa 5% son estables a temperatura





ambiente durante 48 horas. Se recomienda que el sistema se purgue antes de comenzar la perfusión al paciente.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Norma farmacológica: 8.2.3.0.N10

Adicionalmente, la Sala recomienda aprobar los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- Inserto versión CDS10NOV10 PTC v3.0 (23Dec14) (presentación cartuchos)
- Inserto versión CDS19NOV10 PTC v3.0 (23Dec14) (presentación Kwikpen)
- Inserto versión CDS19NOV10 PTC v4.0 (28Mar17) (presentación viales)
- Información para prescribir versión CDS10NOV10 PTC v3.0 (23Dec14) (presentación cartuchos)
- Información para prescribir versión CDS19NOV10 PTC v3.0 (23Dec14) (presentación Kwikpen)
- Información para prescribir versión CDS19NOV10 PTC v4.0 (28Mar17) (presentación viales)

3.2.4. MODIFICACIÓN DE INDICACIONES

3.2.4.1. GAMMANORM ® 20mL

Expediente : 20030787
Radicado : 2017182377 / 20181156712
Fecha : 06/08/2018
Interesado : Biospifar S.A.

Composición: Cada mL contiene Inmunoglobulina Humana Normal 165 mg

Forma farmacéutica: Solución Inyectable

Indicaciones: Terapia de reemplazo: tratamiento sustitutivo en adultos y niños en síndromes de inmunodeficiencia primaria tales como:
Agammaglobulinemia congénita y hipogammaglobulinemia.



Inmunodeficiencia variable común (idcvc).

Inmunodeficiencia combinada severa (scid).

Deficiencia subclase igg con infecciones recurrentes.

Terapia de reposición en mieloma o leucemia linfática crónica con hipogammaglobulinemia secundaria grave e infecciones recurrentes. no se aceptan las otras indicaciones propuestas por cuanto no existe evidencia científica clínica suficiente de la utilidad de las inmunoglobulinas en esas patologías

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad a alguno de los componentes.

Gammanorm no se debe administrar por vía intravenosa.

Gammanorm no se debe administrar por vía intramuscular en casos de trombocitopenia grave y en otros trastornos de la hemostasia.

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2018005617 emitido mediante acta No. 02 de 2018, numeral 3.2.4.2 con el fin de continuar con el proceso de aprobación de modificación de indicaciones para el producto de la referencia.

Nuevas indicaciones:

- Agammaglobulinemia congénita y hipogammaglobulinemia.
- Inmunodeficiencia variable común (IDCVC).
- Inmunodeficiencia combinada severa (SCID)
- Deficiencia subclase IgG con infecciones recurrentes.
- Terapia de reposición en mieloma o leucemia linfática crónica con hipogammaglobulinemia secundaria grave e infecciones recurrentes.
- Polirradiculopatía desmielinizante crónica inflamatoria (PDCI).
- Neuropatía motora multifocal (MMN)

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada y los argumentos presentados por el interesado a razón del concepto del Acta No. 02 de 2018 SEM, numeral 3.2.4.1., la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar los siguientes puntos para el producto de la referencia:

Nuevas indicaciones:

- **Agammaglobulinemia congénita y hipogammaglobulinemia.**
- **Inmunodeficiencia variable común (IDCVC).**
- **Inmunodeficiencia combinada severa (SCID)**



- Deficiencia subclase IgG con infecciones recurrentes.
- Terapia de reposición en mieloma o leucemia linfática crónica con hipogammaglobulinemia secundaria grave e infecciones recurrentes.
- Polirradiculopatía desmielinizante crónica inflamatoria (PDCI).
- Neuropatía motora multifocal (MMN)

3.2.8 MODIFICACIÓN DE DOSIFICACIÓN

- 3.2.8.1 **PRIVIGEN 10% (2,5g/25ml)**
PRIVIGEN 10% (5g/50ml)
PRIVIGEN 10% (10g/100ml)
PRIVIGEN 10% (20g/200ml)

Expediente : 20014505 / 20014504 / 20014501 / 20014500 / 20014501
Radicado : 20181145257 / 20181145260 / 20181145263 / 20181145268
Fecha : 17/07/2018
Interesado : Biotoscana S.A.

Composición: Cada vial contiene (inmunoglobulina g (igg). distribución de las subclases de igg (valores promedio): igg1 67.8%, igg2 28.7%, igg3 2.3%, igg4 1.2% el contenido máximo de iga es de 0.625 mg.)

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones:

1. Terapia de reemplazo en:

- * Síndromes de inmunodeficiencia primaria (idp) tales como:
 - agammaglobulinemia e hipogammaglobulinemia congénitas
 - inmunodeficiencia común variable
 - inmunodeficiencia combinada grave
 - síndrome de wiskott aldrich

* Mieloma o leucemia linfocítica crónica con hipogammaglobulinemia secundaria grave e infecciones recurrentes.
o niños con sida congénito e infecciones recurrentes.

2. inmunomodulación:

- púrpura trombocitopénica inmunológica (pti) en niños o adultos con riesgo elevado de hemorragia o antes de una intervención quirúrgica, para corregir el recuento de plaquetas.





- síndrome de guillain barré
- enfermedad de kawasaki
- polineuropatía desmielinizante inflamatoria crónica (cidp) en adultos.

3. alotrasplante de médula ósea

Contraindicaciones:

Modificación de contraindicaciones, precauciones y advertencias

Hipersensibilidad al principio activo o al excipiente (véase la sección "composición").

Hipersensibilidad a las inmunoglobulinas homólogas, particularmente, en casos muy raros de deficiencia de iga, donde el paciente presenta anticuerpos contra la iga.

Hiperprolinemia tipo i o ii. Hiperprolonemia es una enfermedad muy rara, que afecta solamente a unas cuantas familias a nivel mundial.

Advertencias y precauciones

Determinados efectos secundarios graves pueden estar relacionados con la velocidad de infusión. La velocidad de infusión recomendada en la sección "dosis/administración: método de administración" y debe seguirse estrictamente. Los pacientes deben ser observados y monitoreados cuidadosamente respecto de la aparición de síntomas de cualquier tipo durante el periodo de infusión y de ahí en adelante.

Ciertas reacciones adversas podrán aparecer más frecuentemente:

- en caso de alta velocidad de infusión,
- en pacientes con hipogammaglobulinemia o agammaglobulinemia, con o sin deficiencia de iga,
- en pacientes tratados por primera vez con inmunoglobulina humana normal, o, en casos raros, por cambio de otro producto de inmunoglobulina humana normal, o por reinicio del tratamiento después de un descanso prolongado.

A menudo es posible evitar complicaciones potenciales si se garantiza que:

- los pacientes no tengan sensibilidad a la inmunoglobulina humana normal, mediante una infusión inicial lenta del producto (0.3 ml/kg pc/h);
- durante la infusión los pacientes sean monitoreados cuidadosamente respecto de la aparición de síntomas de cualquier tipo. Especialmente, en pacientes que reciban inmunoglobulina humana normal por primera vez, o sean transferidos de otro





producto a base de inmunoglobulina, o al reinicio del tratamiento después de un reposo prolongado, se debe realizar un monitoreo durante la primera infusión y una hora después, a fin de detectar posibles efectos adversos. Todos los demás pacientes deben ser observados como mínimo durante 20 minutos después de la administración.

Si se presenta una reacción adversa se debe reducir la velocidad de infusión o interrumpirla completamente. El tratamiento necesario depende de la naturaleza y gravedad de la reacción adversa.

Sí ocurren síntomas de shock, se deberá implementar el tratamiento médico estándar.

Las dosis más altas pueden estar asociadas con un aumento en la tasa de eventos adversos. Por lo tanto, debe buscarse la más baja dosis efectiva para cada paciente y establecer cuidadosamente la rutina de monitoreo.

En todos los pacientes, la administración de igiv requiere una hidratación adecuada antes de iniciar la infusión.

Hipersensibilidad

Son raras las reacciones de hipersensibilidad genuinas. Pueden ocurrir en los pacientes con anticuerpos anti-iga. La igiv no está indicada para pacientes con deficiencia selectiva de iga, donde esta es la única anomalía preocupante.

Raras veces puede suceder que la inmunoglobulina humana normal cause un descenso de la presión sanguínea con una reacción anafiláctica, incluso en pacientes que habían anteriormente tolerado el tratamiento con inmunoglobulina humana normal.

Anemia hemolítica

Los productos de igiv pueden contener anticuerpos de grupos sanguíneos que podrían actuar como hemolisinas e inducir un recubrimiento in vivo de los glóbulos rojos (gr) con inmunoglobulina, lo que provocaría una reacción de antiglobulina directa positiva (prueba de coombs) y, en raras ocasiones, hemólisis. La anemia hemolítica puede desarrollarse después del tratamiento con igiv, debido a una mayor captación de gr. Rara vez se ha informado hemólisis con el uso de productos de igiv con una mediana de titulación de anti-a ? 1:16 (medida mediante la prueba de aglutinación directa según la farm. Eur.). El proceso de fabricación de privigen incluye un paso de cromatografía de inmuoafinidad (iac, por sus siglas en inglés) que reduce específicamente anticuerpos sanguíneos de los grupos a y b (isoaglutininas a y b) que resultan en una mediana de titulación anti-a de 1:8 y anti-b de 1:4.





No se dispone de datos clínicos de privigen producido con iac.

Se han producido casos aislados de disfunción/insuficiencia renal relacionados con la hemólisis o de coagulación intravascular diseminada que en algunos casos han provocado la muerte.

Los siguientes factores de riesgo están asociados al desarrollo de hemólisis: altas dosis, independientemente de si se trata de una sola administración o de si se divide en varios días; y grupo sanguíneo a, b o ab (grupo sanguíneo distinto de 0) y un estado inflamatorio subyacente. Como este evento fue reportado comúnmente en pacientes con grupo sanguíneo a, b o ab (grupo sanguíneo distinto de 0) que reciben dosis altas para indicaciones distintas a una inmunodeficiencia primaria (idp), se recomienda una mayor vigilancia.

La hemólisis se ha descrito en raras ocasiones en pacientes que siguen una terapia de reemplazo para una inmunodeficiencia primaria.

Se debe controlar a los destinatarios de igiv para ver si presentan signos y síntomas clínicos de hemólisis. Si se desarrollan signos y/o síntomas de hemólisis durante una infusión de igiv o después de ésta, el médico encargado del tratamiento puede considerar la posibilidad de suspender el tratamiento con igiv (ver también la sección "efectos no deseados").

Síndrome de meningitis aséptica

Se han descrito casos de aparición del síndrome de meningitis aséptica asociados al tratamiento con igiv. No obstante, la suspensión de dicho tratamiento ha dado lugar a la remisión de dicho síndrome en el plazo de unos días sin dejar secuelas. El síndrome suele comenzar entre varias horas y 2 días después del tratamiento con igiv. Los estudios del líquido cefalorraquídeo dan con frecuencia resultados positivos de pleocitosis hasta varios miles de células por mm³, predominantemente de la serie granulocítica, y niveles elevados de proteínas hasta varios cientos de mg/dl.

El síndrome de meningitis aséptica se da con mayor frecuencia en asociación con un tratamiento de altas dosis de igiv (2 g/kg).

Tromboembolismo

Hay evidencia clínica de una relación entre la administración de igiv y los eventos tromboembólicos, tales como infarto de miocardio, accidente vascular cerebral (incluida la derrame), embolia pulmonar y trombosis venosa profunda. Estos se deben probablemente a un aumento relativo de la viscosidad sanguínea cuando se usan inmunoglobulinas en pacientes con riesgo. Por lo tanto, se recomienda actuar con





especial precaución al recetar e infundir inmunoglobulina intravenosa a pacientes con sobrepeso y a pacientes con factores de riesgo preexistentes para episodios tromboembólicos (por ej., edad avanzada, hipertensión, diabetes mellitus, antecedentes de enfermedad vascular o episodios trombóticos, enfermedades trombofílicas congénitas o adquiridas, inmovilización durante periodos prolongados, hipovolemia grave, enfermedades que aumentan la viscosidad de la sangre).

En pacientes con riesgo de reacciones tromboembólicas, la velocidad de la infusión y la dosificación de los productos de igiv deberán ser lo más bajas que sea posible.

Insuficiencia renal aguda

En pacientes bajo terapia intravenosa con inmunoglobulina se han reportado casos de insuficiencia renal aguda. En la mayoría de los casos se identificaron factores de riesgo tales como una insuficiencia renal preexistente, diabetes mellitus, hipovolemia, sobrepeso, medicación concomitante nefrotóxica o edad superior a 65 años.

En caso de trastorno de la función renal se debe considerar la suspensión de la igiv. Aunque los informes sobre trastornos de la función renal y la insuficiencia renal aguda se han relacionado con la administración de muchos productos de igiv autorizados que contienen diversos excipientes como sacarosa, glucosa y maltosa, la proporción de productos que contienen sacarosa como estabilizante fue desproporcionadamente alta. Por lo tanto, en pacientes con riesgo se debe considerar el uso de preparados de igiv exentos de sacarosa. Privigen no contiene sacarosa, maltosa ni glucosa.

En pacientes con riesgo de insuficiencia renal aguda, la velocidad de infusión y la dosificación de los productos de igiv deberán ser las más bajas posibles.

Lesión pulmonar aguda asociada a la transfusión (trali)

En casos muy raros, puede producirse un edema pulmonar no cardiogénico tras el tratamiento con productos a base de igiv, incluido privigen. La trali se caracteriza por dificultad respiratoria aguda, edema pulmonar, hipoxemia, función ventricular izquierda normal y fiebre. Por lo general, los síntomas se manifiestan entre 1 y 6 horas de la administración del tratamiento.

Supervise a los pacientes en busca de reacciones pulmonares adversas. Las trali podrán tratarse utilizando la terapia de oxígeno con un soporte ventilatorio adecuado.

Seguridad del patógeno

Privigen es fabricado de plasma humano. Entre las medidas habituales para prevenir infecciones que pudieran resultar de la utilización de medicamentos preparados a partir de sangre o plasma humanos, se incluye la selección de los donadores, las





pruebas realizadas en donaciones individuales y mezclas de plasmas para marcadores específicos de infección y la introducción de pasos eficaces de fabricación para la inactivación/remoción de virus (ver también la sección "propiedades/efectos"). Sin embargo, no puede excluirse completamente la posibilidad de transmisión de agentes infecciosos, cuando se administran medicamentos preparados a partir de sangre o plasma humano. Esto también es válido en el caso de cualquier virus desconocido o emergente y otros agentes patógenos.

Las medidas adoptadas se consideran eficaces para los virus con envoltura, como el de la inmunodeficiencia humana (VIH), el de la hepatitis B (vhb) y el de la hepatitis c (vhc), y para los virus sin envoltura como el de la hepatitis a (vha) y el parvovirus b19.

La experiencia clínica demuestra que no hay transmisión de infecciones de hepatitis a o del parvovirus b19 por inmunoglobulinas, y además se asume que el contenido de anticuerpos representa una contribución importante a la seguridad viral.

Se recomienda tomar nota del nombre y del número de lote del producto cada vez que se administre privigen, a fin de mantener un vínculo entre el paciente y el lote del producto.

Contenido de sodio

Privigen es, en esencia, un producto sin sodio (tiene un contenido bajo de sodio ? 1 mmol/l).

Embarazo, lactancia y fertilidad

Embarazo

No se dispone de datos clínicos controlados sobre la administración de privigen a mujeres embarazadas, por lo cual en estos casos se debe actuar con precaución. Los productos de igiv han mostrado que pueden atravesar la placenta, de forma creciente durante el tercer trimestre.

Sin embargo, la prolongada experiencia clínica con inmunoglobulinas indica que no son de esperar efectos perjudiciales sobre el curso del embarazo, sobre el feto ni el recién nacido.

No se encontraron signos de toxicidad directa o indirecta, con efectos sobre el embarazo, así como, sobre el desarrollo embrionario y fetal en estudios experimentales con el excipiente l-prolina realizados en animales.





Lactancia

Las inmunoglobulinas se excretan en la leche y pueden contribuir a proteger al neonato de patógenos cuya vía de entrada son las mucosas.

Fertilidad

La experiencia clínica con inmunoglobulinas sugiere que no se esperan efectos perjudiciales sobre la fertilidad.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La capacidad de conducir o utilizar máquinas puede verse alterada por algunas de las reacciones adversas que se asocian a pivigen. Los pacientes que presenten reacciones adversas durante el tratamiento deben esperar a que estas se resuelvan antes de conducir o utilizar máquinas.

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

- Modificación de dosificación
- Modificación de contraindicaciones, precauciones y advertencias
- Modificación de reacciones adversas
- Modificación de interacciones
- Inserto Versión 6 Basada en CCSI Versión 6.0, Agosto de 2017

Nueva dosificación:

Dosis

La dosis y el régimen de dosificación dependen de la indicación. En terapia de reemplazo se puede necesitar individualizar la dosis para cada paciente dependiendo de la farmacocinética y respuesta clínica. Los siguientes regímenes de dosificación se dan como guía.

Terapia de reemplazo en síndromes de inmunodeficiencia primaria

El régimen de dosificación deberá alcanzar un nivel mínimo de IgG (medido antes de la siguiente infusión) de por lo menos 5 a 6 g/l. Se requiere de 3 a 6 meses después del inicio de la terapia para que el equilibrio ocurra. La dosis de inicio recomendada es 0.4 a 0.8 g/kg de peso corporal (pc), seguida de por lo menos 0.2 g/kg pc cada 3-4 semanas.





La dosis requerida para alcanzar un nivel mínimo de 5 a 6 g/l es del orden de 0.2 a 0.8 g/kg pc/ mes. El intervalo de dosis cuando el estado estacionario ha sido alcanzado varía de 3 a 4 semanas. Los niveles mínimos deberán medirse a fin de ajustar la dosis e intervalo de dosis.

Terapia de reemplazo en mieloma o en leucemia linfocítica crónica con hipogammaglobulinemia secundaria grave e infecciones recurrentes; terapia de reemplazo en niños con SIDA congénito e infecciones recurrentes

La dosis recomendada es de 0.2 a 0.4 g/kg pc cada 3 a 4 semanas.

Púrpura trombocitopénica inmunológica

Para el tratamiento de un episodio agudo, 0.8 a 1 g/kg pc en el día uno, que se puede repetir una vez dentro de los 3 días o, 0.4 g/kg pc diariamente por 2 a 5 días. El tratamiento se puede repetir si ocurre una recaída.

Síndrome de Guillain-Barré

0.4 g/kg pc/día durante 5 días. La experiencia en niños es limitada.

Enfermedad de Kawasaki

Deben administrarse de 1.6 a 2.0 g/kg pc en dosis divididas por 2 a 5 días, o 2.0 g/kg pc como dosis única. Los pacientes deberán recibir tratamiento concomitante con ácido acetilsalicílico.

Polineuropatía desmielinizante inflamatoria crónica (PDIC)

La dosis inicial recomendada es de 2 g/kg de peso corporal durante un periodo de 2 a 5 días consecutivos, seguidos de dosis de mantenimiento de 1 g/kg de peso corporal durante 1 o 2 días consecutivos cada 3 semanas.

El tratamiento a largo plazo durante 25 semanas depende de la respuesta del paciente a la terapia de mantenimiento. La dosis de mantenimiento eficaz más baja y el régimen de dosificación son para ajustarse de acuerdo con el curso individual de la enfermedad.

Alotrasplante de médula ósea

El tratamiento con inmunoglobulina humana puede emplearse como parte del régimen de acondicionamiento y después del trasplante. Para el tratamiento de infecciones y para la prevención de la reacción del injerto contra el huésped, la dosificación debe ajustarse individualmente.



Habitualmente, la dosis inicial es de 0.5 g/kg pc/semana, comenzando siete días antes del trasplante. El tratamiento se continúa hasta 3 meses después del trasplante. En caso de persistir el déficit de producción de anticuerpos se recomienda una dosis de 0.5 g/kg pc/mes hasta que los niveles de anticuerpos de IgG regresen a la normalidad.

Las recomendaciones de dosis se resumen en la siguiente tabla:





Indicaciones	Dosis	Intervalos entre inyecciones
Terapia de reemplazo en Síndromes de inmunodeficiencia primaria	dosis inicial: 0.4–0.8 g/kg pc después: 0.2–0.8 g/kg pc	cada 3–4 semanas para alcanzar concentraciones mínimas de IgG de por lo menos 5–6 g/l
Síndromes de inmunodeficiencia secundaria	0.2–0.4 g/kg pc	cada 3–4 semanas para alcanzar concentraciones mínimas de IgG de por lo menos 4–6 g/l
Niños con infección de VIH congénita e infecciones recurrentes	0.2–0.4 g/kg pc	cada 3–4 semanas
Inmunomodulación Púrpura trombocitopénica inmunológica	0.8 -1 g/kg pc	el primer día; la terapia se puede repetir una vez en el término de 3 días
Síndrome de Guillain-Barré	0 0.4 g/kg pc/día 0.4 g/kg pc /día	durante 2–5 días durante 5 días
Enfermedad de Kawasaki	1.6-2 g/kg pc 0 2 g/kg pc	distribuido en varias dosis durante 2-5 días, en combinación con ácido acetilsalicílico como dosis única en combinación con ácido acetilsalicílico
Polineuropatía desmielinizante inflamatoria crónica (PDIC)	dosis inicial: 2 g/kg pc dosis de mantenimiento: 1 g/kg pc	en dosis divididas durante 2-5 días de cada 3 semanas durante 1-2 días
Alotrasplante de médula ósea – Tratamiento de infecciones y prevención de la reacción del injerto contra el huésped – Déficit persistente de producción de anticuerpos	0.5 g/kg pc 0.5 g/kg pc	semanalmente, desde 7 días antes hasta 3 meses después del trasplante mensualmente hasta la normalización del nivel de anticuerpos

pc = peso corporal

Uso del producto en niños



En el estudio fundamental de fase III que se realizó en pacientes con enfermedades de inmunodeficiencia primaria (n=80), se trató a 19 pacientes de entre 3 y 11 años de edad y a 15 pacientes de entre 12 y 18 años de edad. En un estudio de extensión realizado en pacientes con enfermedades de inmunodeficiencia primaria (n=55), se trató a 13 pacientes de edades comprendidas entre 3 y 11 años y a 11 pacientes de edades comprendidas entre 12 y 18 años.

En un estudio clínico con 57 pacientes con púrpura trombocitopénica inmunológica crónica, se trató a 2 pacientes pediátricos (de 15 y 16 años de edad). No se necesitó ajuste de dosis para niños en ninguno de estos tres estudios.

Los reportes de la bibliografía indican que las inmunoglobulinas intravenosas son eficaces en niños con PDIC. Sin embargo, no hay datos disponibles acerca de Privigen al respecto.

Nuevas contraindicaciones, precauciones y advertencias:

Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o al excipiente.

Hipersensibilidad a las inmunoglobulinas homólogas, particularmente, en casos muy raros de deficiencia de IgA, donde el paciente presenta anticuerpos contra la IgA.

Advertencias y precauciones

Determinados efectos secundarios graves pueden estar relacionados con la velocidad de infusión. La velocidad de infusión recomendada en la sección «Dosis/Administración: Método de administración» y debe seguirse estrictamente. Los pacientes deben ser observados y monitoreados cuidadosamente respecto de la aparición de síntomas de cualquier tipo durante el periodo de infusión y de ahí en adelante.

Ciertas reacciones adversas podrán aparecer más frecuentemente:

- en caso de alta velocidad de infusión,
- en pacientes con hipogammaglobulinemia o agammaglobulinemia, con o sin deficiencia de IgA,
- en pacientes tratados por primera vez con inmunoglobulina humana normal, o, en casos raros, por cambio de otro producto de inmunoglobulina humana normal, o por reinicio del tratamiento después de un descanso prolongado.

A menudo es posible evitar complicaciones potenciales si se garantiza que:

- los pacientes no tengan sensibilidad a la inmunoglobulina humana normal, mediante una infusión inicial lenta del producto (0.3 ml/kg pc/h);





– durante la infusión los pacientes sean monitoreados cuidadosamente respecto de la aparición de síntomas de cualquier tipo. Especialmente, en pacientes que reciban inmunoglobulina humana normal por primera vez, o sean transferidos de otro producto a base de inmunoglobulina, o al reinicio del tratamiento después de un reposo prolongado, se debe realizar un monitoreo durante la primera infusión y una hora después, a fin de detectar posibles efectos adversos. Todos los demás pacientes deben ser observados como mínimo durante 20 minutos después de la administración.

Si se presenta una reacción adversa se debe reducir la velocidad de infusión o interrumpirla completamente. El tratamiento necesario depende de la naturaleza y gravedad de la reacción adversa.

Sí aparecieran síntomas de shock, se deberá implementar el tratamiento médico estándar.

Las dosis más altas pueden estar asociadas con un aumento en la tasa de eventos adversos. Por lo tanto, debe buscarse la más baja dosis efectiva para cada paciente y establecer cuidadosamente la rutina de monitoreo.

En todos los pacientes, la administración de IgIV requiere una hidratación adecuada antes de iniciar la infusión.

Hipersensibilidad

Son raras las reacciones de hipersensibilidad genuinas. Pueden presentarse en los pacientes con anticuerpos anti-IgA. La IgIV no está indicada para pacientes con deficiencia selectiva de IgA, donde esta es la única anomalía preocupante.

Raras veces puede suceder que la inmunoglobulina humana normal cause un descenso de la presión sanguínea con una reacción anafiláctica, incluso en pacientes que habían anteriormente tolerado el tratamiento con inmunoglobulina humana normal.

Anemia hemolítica

Los productos de IgIV pueden contener anticuerpos de grupos sanguíneos (por ej., anti-A y anti-B) que podrían actuar como hemolisinas e inducir un recubrimiento in vivo de los glóbulos rojos (GR) con inmunoglobulina, lo que provocaría una reacción de antiglobulina directa positiva (prueba de Coombs) y, en raras ocasiones, hemólisis. La anemia hemolítica puede desarrollarse después del tratamiento con IgIV, debido a una mayor captación de GR. El proceso de fabricación de Privigen incluye un paso de





cromatografía de inmunoafinidad (IAC, por sus siglas en inglés) que reduce específicamente anticuerpos sanguíneos de los grupos A y B (isoaglutininas A y B). No se dispone de datos clínicos de Privigen producido con IAC.

Se han producido casos aislados de disfunción/insuficiencia renal relacionados con la hemólisis o de coagulación intravascular diseminada que en algunos casos han provocado la muerte.

Los siguientes factores de riesgo están asociados al desarrollo de hemólisis: altas dosis, independientemente de si se trata de una sola administración o de si se divide en varios días; y grupo sanguíneo A, B o AB (grupo sanguíneo distinto de 0) y un estado inflamatorio

subyacente. Como este evento fue reportado comúnmente en pacientes con grupo sanguíneo A, B o AB (grupo sanguíneo distinto de 0) que reciben dosis altas para indicaciones distintas a una Inmudoficiencia Primaria (IDP), se recomienda una mayor vigilancia.

La hemólisis se ha descrito en raras ocasiones en pacientes que siguen una terapia de reemplazo para una inmunodeficiencia primaria.

Se debe controlar a los destinatarios de IgIV para ver si presentan signos y síntomas clínicos de hemólisis. Si se desarrollan signos y/o síntomas de hemólisis durante una infusión de IgIV o después de ésta, el médico encargado del tratamiento puede considerar la posibilidad de suspender el tratamiento con IgIV (ver también la sección «Efectos no deseados »).

Síndrome de meningitis aséptica

Se han descrito casos de aparición del síndrome de meningitis aséptica asociados al tratamiento con IgIV. No obstante, la suspensión del tratamiento ha dado lugar a la remisión de dicho síndrome en el plazo de unos días sin dejar secuelas. El síndrome suele comenzar entre varias horas hasta 2 días después del tratamiento con IgIV. Los estudios del líquido cefalorraquídeo dan con frecuencia resultados positivos de pleocitosis hasta varios miles de células por mm3, predominantemente de la serie granulocítica, y niveles elevados de proteínas hasta varios cientos de mg/dl.

El síndrome de meningitis aséptica se da con mayor frecuencia en asociación con un tratamiento de altas dosis de IgIV (2 g/kg).

Tromboembolismo

Hay evidencia clínica de una relación entre la administración de IgIV y los eventos tromboembólicos, tales como infarto de miocardio, accidente vascular cerebral (incluido el derrame), embolia pulmonar y trombosis venosa profunda. Estos se





deben probablemente a un aumento relativo de la viscosidad sanguínea cuando se usan inmunoglobulinas en pacientes con riesgo. Por lo tanto, se recomienda actuar con especial precaución al recetar e infundir inmunoglobulina intravenosa a pacientes con sobrepeso y a pacientes con factores de riesgo preexistentes a episodios tromboembólicos (por ej., edad avanzada, hipertensión, diabetes mellitus, antecedentes de enfermedad vascular o episodios trombóticos, enfermedades trombofílicas congénitas o adquiridas, inmovilización durante periodos prolongados, hipovolemia grave, enfermedades que aumentan la viscosidad de la sangre).

En pacientes con riesgo de reacciones tromboembólicas, la velocidad de la infusión y la dosificación de los productos de IgIV deberán ser lo más bajas que sea posible.

Insuficiencia renal aguda

En pacientes bajo terapia intravenosa con inmunoglobulina se han reportado casos de insuficiencia renal aguda. En la mayoría de los casos se identificaron factores de riesgo tales como una insuficiencia renal preexistente, diabetes mellitus, hipovolemia, sobrepeso, medicación concomitante nefrotóxica o edad superior a 65 años.

En caso de trastorno de la función renal se debe considerar la suspensión de la IgIV. Aunque los informes sobre trastornos de la función renal y la insuficiencia renal aguda se han relacionado con la administración de muchos productos de IgIV autorizados que contienen diversos excipientes como sacarosa, glucosa y maltosa, la proporción de productos que contienen sacarosa como estabilizante fue desproporcionadamente alta. Por lo tanto, en pacientes con riesgo se debe considerar el uso de preparados de IgIV exentos de sacarosa. Privigen no contiene sacarosa, maltosa ni glucosa.

En pacientes con riesgo de insuficiencia renal aguda, la velocidad de infusión y la dosificación de los productos de IgIV deberán ser las más bajas posibles.

Lesión pulmonar aguda asociada a la transfusión (TRALI)

En casos muy raros, puede producirse un edema pulmonar no cardiogénico tras el tratamiento con productos a base de IgIV, incluido Privigen. La TRALI se caracteriza por dificultad respiratoria aguda, edema pulmonar, hipoxemia, función ventricular izquierda normal y fiebre. Por lo general, los síntomas se manifiestan entre 1 y 6 horas de la administración del tratamiento.

Supervise a los pacientes en busca de reacciones pulmonares adversas. Las TRALI podrán tratarse utilizando la terapia de oxígeno con un soporte ventilatorio adecuado.

Seguridad del patógeno





Privigen es producido a partir del plasma humano. Entre las medidas habituales para evitar infecciones que pudieran resultar de la utilización de medicamentos preparados a partir de sangre o plasma humanos, se incluye la selección de los donadores, las pruebas realizadas en donaciones individuales y mezclas de plasmas para marcadores específicos de infección y la introducción de pasos eficaces de fabricación para la inactivación/remoción de virus (ver también la sección «Propiedades/Efectos»). Sin embargo, no se puede excluir completamente la posibilidad de transmisión de agentes infecciosos, cuando se administran medicamentos preparados a partir de sangre o plasma humano. Esto también es válido en el caso de cualquier virus desconocido o emergente y otros agentes patógenos.

Las medidas adoptadas se consideran eficaces para los virus con envoltura, como el de la inmunodeficiencia humana (VIH), el de la hepatitis B (VHB) y el de la hepatitis C (VHC), y para los virus sin envoltura como el de la hepatitis A (VHA) y el parvovirus B19.

La experiencia clínica demuestra que no hay transmisión de infecciones de hepatitis A o del parvovirus B19 por inmunoglobulinas, y además se asume que el contenido de anticuerpos representa una contribución importante a la seguridad viral.

Se recomienda tomar nota del nombre y del número de lote del producto cada vez que se administre Privigen, a fin de mantener un vínculo entre el paciente y el lote del producto.

Contenido de sodio

Privigen es, en esencia, un producto sin sodio (tiene un contenido bajo de sodio ≤ 1 mmol/l).

Población pediátrica

Aunque se dispone de datos limitados, se espera que las mismas advertencias, precauciones y factores de riesgo se apliquen a la población pediátrica.

Embarazo, lactancia y fertilidad

Embarazo

No se dispone de datos clínicos controlados sobre la administración de Privigen a mujeres embarazadas, por lo cual en estos casos se debe actuar con precaución. Los productos de IgIV han mostrado que pueden atravesar la placenta, de forma creciente durante el tercer trimestre.





Sin embargo, la prolongada experiencia clínica con inmunoglobulinas indica que no son de esperar efectos perjudiciales sobre el curso del embarazo, sobre el feto ni el recién nacido.

No se encontraron signos de toxicidad directa o indirecta, con efectos sobre el embarazo, así como, sobre el desarrollo embrionario y fetal en estudios experimentales con el excipiente L-prolina realizados en animales.

Lactancia

Las inmunoglobulinas se excretan en la leche y pueden contribuir a proteger al neonato de patógenos cuya vía de entrada son las mucosas.

Fertilidad

La experiencia clínica con inmunoglobulinas sugiere que no se esperan efectos perjudiciales sobre la fertilidad.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La capacidad de conducir o utilizar máquinas puede verse alterada por algunas de las reacciones adversas que se asocian a Privigen. Los pacientes que presenten reacciones adversas durante el tratamiento deben esperar a que estas se resuelvan antes de conducir o utilizar máquinas.

Nuevas reacciones adversas:

Efectos no deseados

En la administración intravenosa de inmunoglobulina humana, incluso Privigen, pueden producirse ocasionalmente reacciones adversas como escalofríos, cefalea, fiebre, vómitos, reacciones alérgicas, náuseas, artralgia, hipotensión arterial y lumbalgia moderada.

Rara vez, la inmunoglobulina humana, incluso Privigen, puede causar reacciones de hipersensibilidad con un descenso súbito de la presión arterial y, en casos aislados, shock anafiláctico, incluso cuando el paciente no ha mostrado hipersensibilidad a la administración previa.

Con el uso de la inmunoglobulina humana, Privigen, se han observado casos de meningitis aséptica reversible y casos raros de reacciones cutáneas transitorias.

Se han observado reacciones hemolíticas entre pacientes con los grupos sanguíneos A, B y AB (grupo sanguíneo distinto de 0). En raras ocasiones, se podría desarrollar





anemia hemolítica que precise de una transfusión tras el tratamiento con altas dosis de IgIV, incluso Privigen (ver también la sección «Advertencias y precauciones»).

e ha observado un aumento de la concentración sérica de creatinina y/o de la insuficiencia renal aguda.

En muy raras ocasiones, se han presentado lesiones pulmonares agudas asociadas con la transfusión y reacciones tromboembólicas como infarto de miocardio, derrame cerebral, embolia pulmonar y trombosis venosa profunda.

Lista tabulada de reacciones adversas

Se realizaron seis estudios clínicos con Privigen: en pacientes con IDP, con PTI y con PDIC, respectivamente. En el estudio principal sobre la IDP, se incluyeron 80 pacientes, tratados con Privigen. De ellos, 72 completaron los 12 meses de tratamiento. En el estudio de extensión sobre la IDP, se incluyeron 55 pacientes y fueron tratados con Privigen. Los dos estudios de PTI contaron con la participación de 57 pacientes cada uno, mientras que en los dos estudios sobre PDIC participaron 28 y 207 pacientes, respectivamente.

Las principales Reacciones Adversas Medicamentosas (RAM) observadas en los seis estudios clínicos fueron de naturaleza leve a moderada.

La siguiente tabla muestra un resumen de las reacciones adversas a los medicamentos descritas en los seis estudios, categorizadas según la clasificación de órganos y sistemas y la frecuencia definidos en el MedDRA. La frecuencia de cada infusión se evaluó según las siguientes definiciones: muy común ($\geq 1/10$), común ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco común ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$). En el caso de las RAM espontáneas observadas tras la comercialización, la frecuencia se categoriza como desconocida.

Dentro de cada grupo de frecuencia, se presentan los efectos no deseados en orden de frecuencia decreciente.





Sistema MedDRA de clasificación de órganos y sistemas	Reacción adversa Término preferido de MedDRA	Categoría de frecuencia RAM
Infecciones e infestaciones	Meningitis aséptica	Poco común
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Anemia, hemólisis (incluida la anemia hemolítica), leucopenia.	Común
	Anisocitosis (incluida microcitosis), trombocitosis	Poco común
Trastornos del sistema inmunitario	Hipersensibilidad	Común
	Choque anafiláctico	Desconocida
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea (incluida la cefalea sinusal, las migrañas y las molestias en la cabeza, cefalea tensional)	Muy común
	Mareo (incluido el vértigo)	Común
	Somnolencia, temblores	Poco común
Trastornos cardíacos	Palpitaciones taquicardia	Poco común
Trastornos vasculares	Hipertensión, rubefacción (incluido el sofoco, la hiperemia), -hipotensión.	Común
	Eventos tromboembólicos, vasculitis (incluido el trastorno vascular periférico)	Poco común
	Lesión pulmonar aguda asociada a la transfusión	Desconocida
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Disnea (incluido el dolor torácico, molestia en el pecho y respiración dolorosa)	Común
Trastornos gastrointestinales	Náuseas	Muy común
	Vómitos, diarrea, dolor abdominal	Común
Trastornos hepatobiliares	Hiperbilirrubinemia	Común
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Trastornos de la piel (incluido exantema, prurito, urticaria, erupción maculopapular, eritema, exfoliación cutánea)	Común
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Mialgia (incluidos espasmos musculares, rigidez musculoesquelética y dolor musculoesquelético)	Común
Trastornos renales y urinarios	Proteinuria, el aumento de la creatinina sanguínea	Poco común
	Insuficiencia renal aguda	Desconocida
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Dolor (incluido dolor de espalda, dolor en las extremidades, artralgia, dolor de cuello y dolor de cara), pirexia (incluidos escalofríos), enfermedad de tipo gripal (incluida nasofaringitis, dolor faringolaríngeo, ampollas orofaríngeas y rigidez de garganta)	Muy común
	Fatiga, astenia (incluida debilidad muscular)	Común
	Dolor en el lugar de la inyección	Poco común



Investigaciones	Disminución de la hemoglobina (incluida disminución del recuento de glóbulos rojos, disminución de hematocritos), Prueba de Coombs (directa) con resultado positivo, incremento de la alanina aminotransferasa, incremento de la aspartato aminotransferasa e incremento de la deshidrogenasa láctica sanguínea	Común
-----------------	---	-------

Por seguridad con respecto a los agentes transmisibles y detalles adicionales sobre los factores de riesgo, ver la sección «Advertencias y precauciones».

Población pediátrica

En estudios clínicos de Privigen con pacientes pediátricos, la frecuencia, naturaleza y gravedad de las reacciones adversas no difirió entre los niños y los adultos. En informes de poscomercialización, se observa que la proporción de los casos de hemólisis para todos los informes de casos en niños, es ligeramente superior que en los adultos. Ver la sección “Advertencias y precauciones” para más información sobre los factores de riesgo y las recomendaciones de monitoreo.

Nuevas interacciones:

Vacunas con virus vivos atenuados

La administración de inmunoglobulinas puede reducir la eficacia de las vacunas con virus vivos atenuados, como la vacuna antisarampión, antiparotiditis, antirrubéola y antivariçela, durante un periodo mínimo de 6 semanas y de hasta 3 meses. Después de la administración de este medicamento debe transcurrir un intervalo de 3 meses antes de la administración de vacunas con virus vivos atenuados. En el caso de la del sarampión, esta reducción de la eficacia puede persistir hasta un año. Por lo tanto, se debe controlar la concentración de anticuerpos en los pacientes que reciban la vacuna contra el sarampión.

Población pediátrica

Aunque los datos disponibles son limitados, se espera que se produzcan las mismas interacciones en la población pediátrica.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe justificar la modificación de posología, puesto que no aporta información.





3.3 CONSULTAS, DERECHOS DE PETICIÓN, AUDIENCIAS Y VARIOS

3.3.1. ACETAMINOFÉN

Radicado : 20181185444

Fecha : 12/09/2018

Interesado : GlaxoSmithKline Consumer Healthcare Colombia S.A.S.

El interesado presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora acoger los rangos posológicos de acetaminofén recomendados por las guías de práctica clínica a nivel internacional, por considerarse que tiene un perfil de seguridad adecuado y son los que permiten garantizar la eficacia terapéutica para la mayoría de la población en condiciones normales siguiendo las recomendaciones de uso descritas en la etiqueta.

Este requerimiento se realiza considerando, como se evidencia en Acta No. 10 de 2018 de la SEMNNIMB, numeral 3.3.1; que se ha agotado el trámite correspondiente ante la Comisión Revisora, allegando para ello la información técnico – científica que soporta esta solicitud, la última mediante radicado No. 20181166267, donde se aportó data específica y relevante para la población en Colombia; ahora se espera que INVIMA, considerando sus competencias, adopte la decisión que proceda a la Luz de la evidencia científica disponible.

CONCEPTO: La Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora complementa el concepto emitido en el Acta No. 06 de 2018 SEMNNIMB, numeral 3.3.3., en el sentido de indicar que el llamado a revisión de oficio del Acta No. 03 de 2014 SEMPB, numeral 3.6.1., no aplica a las formas farmacéuticas inyectables y uso hospitalario. Sin embargo, en casos excepcionales, se pueden utilizar dosis superiores bajo criterio y prescripción médica.

3.3.2. PERJETA (PERTUZUMAB)

Radicado : 20181080351

Fecha : 25/04/2018

Interesado : Productos Roche S.A





La Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora recibió en las sesiones de Octubre de 2018 al interesado Productos Roche S.A con el fin de escuchar los argumentos en razón del producto Perjeta (Pertuzumab) (concepto Acta No. 01 segunda parte de 2018 SEMNNIMB, numeral 3.2.4.2.).

3.3.3. ALXOID (EXTRACTOS ALERGÉNICOS)

Radicado : 20181081657
Fecha : 26/04/2018
Interesado : Inmunotek Colombia S.A.S

La Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora recibió en las sesiones de Octubre de 2018 al interesado Inmunotek Colombia S.A.S con el fin de escuchar los argumentos en razón del producto Alxoid (extractos alérgicos) (conceptos Acta No. 01 de 2018 Primera Parte SEMNNIMB, numeral 3.4.4. y Acta No. 03 de 2017 SEMNNIMB, numeral 3.2.1.1.).

3.4 ACLARACIONES

3.4.1. DUPIXENT® 300mg

Expediente : 20120674
Radicado : 20181098799

CONCEPTO: La Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora aclara el concepto emitido en el Acta No. 09 de 2018 SEMNNIMB numeral 3.2.1.2., en el sentido de indicar que la norma farmacológica es la 13.1.16.0.N10 y no como aparece en el acta de la referencia.

3.4.2. BETAFERON®

Expediente : 202595
Radicado : 20181097317
Interesado : Bayer S.A





Composición: Cada mL contiene 0.25mg de interferon beta-1b (equivalente a 8000000 U.I. /ml)

CONCEPTO: La Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora aclara el concepto emitido en el Acta No. 08 de 2018, numeral 3.2.4.4. SEMNNIMB, en el sentido de señalar que las indicaciones del producto son como aparecen a continuación, y no como en el Acta mencionada:

Nuevas Indicaciones:

Betaferon está indicado en Esclerosis Múltiple, eso significa en pacientes con:

- Un evento clínico único presuntivo de esclerosis múltiple (EM) ('Síndrome clínico aislado'),
- Formas recidivantes de esclerosis múltiple (EM) y
- Esclerosis múltiple (EM) secundaria progresiva con enfermedad activa, evidenciada por recaídas o deterioro neurológico pronunciado en los dos últimos años.

En pacientes con un evento clínico único presuntivo de esclerosis múltiple ('Síndrome clínico aislado'), que presentan un único episodio desmielinizante, si se han excluido otros diagnósticos, y si se determina que hay un riesgo elevado de desarrollar esclerosis múltiple clínicamente definida.

Betaferon está indicado para retrasar la progresión a esclerosis múltiple definida y para retrasar la progresión de discapacidad neurológica sostenida.

En la esclerosis múltiple recidivante-en remisión, Betaferon está indicado para la reducción de la frecuencia y el grado de gravedad de las recaídas clínicas en pacientes ambulatorios (es decir, pacientes que pueden caminar sin ayuda), caracterizadas por al menos dos ataques de disfunción neurológica durante el último período de dos años, seguidos por recuperación completa o incompleta.

En la esclerosis múltiple secundaria progresiva, Betaferon está indicado para la reducción de la frecuencia y gravedad de recaídas clínicas y para retrasar la progresión de la enfermedad.





3.4.3. NOVOLIN® N 100 UI/ml

Expediente : 38294
Radicado : 2017054213

Composición: Cada mL contiene 100UI de Insulina Humana ADNr

Forma farmacéutica: Suspensión inyectable

CONCEPTO: La Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Productos Biológicos de la Comisión Revisora complementa el concepto emitido en el Acta 01 Segunda Parte SEMNNIMB 2018 numeral 3.2.3.2, en el sentido de indicar que la Norma Farmacológica para el producto de la referencia es 8.2.3.0.N10.

Siendo las 16:00 del día 11 de Octubre de 2018, se da por terminada la sesión ordinaria.

Se firma por los que en ella intervinieron:

JORGE OLARTE CARO
Miembro SEMNNIMB

JESUALDO FUENTES GONZÁLEZ
Miembro SEMNNIMB

MANUEL JOSÉ MARTÍNEZ OROZCO
Miembro SEMNNIMB

MARIO FRANCISCO GUERRERO
Miembro SEMNNIMB

FABIO ANCIZAR ARISTIZABAL
Miembro SEMNNIMB

JOSE GILBERTO OROZCO DÍAZ
Miembro SEMNNIMB





KERVIS ASID RODRIGUEZ VILLANUEVA
Miembro SEMNNIMB

KENNY CRISTIAN DÍAZ BAYONA
Miembro SEMNNIMB

CLAUDIA YANETH NIÑO CORDERO
Miembro SEMNNIMB

JOHANNA ANDREA GARCIA CORTES
Miembro SEMNNIMB

ROSANA RAMIREZ PEDREROS
Miembro SEMNNIMB

LAURA ANGÉLICA PINEDA VELANDIA
Miembro SEMNNIMB

MAYRA ALEJANDRA GÓMEZ LEAL
Miembro SEMNNIMB

ANGELICA GINNETH FULA ARGUELLO
Miembro SEMNNIMB

GICEL KARINA LÓPEZ GONZÁLEZ
Secretaria SEMNNIMB

FRANCISCO JAVIER SIERRA ESTEBAN
Director Técnico de Medicamentos y Productos Biológicos
Presidente SEMNNIMB

