



La salud
es de todos

Minsalud

COMISIÓN REVISORA

SALA ESPECIALIZADA DE MOLÉCULAS NUEVAS, NUEVAS INDICACIONES Y MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS

ACTA No. 03 DE 2019

SESIÓN ORDINARIA

18, 19, 20 y 21 DE MARZO DE 2019

1. TEMAS A TRATAR

3.1. MOLÉCULAS NUEVAS

3.1.1. Medicamentos de síntesis

3.1.2. Medicamentos biológicos

3.2. MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS COMPETIDORES (Registro Sanitario Nuevo)

3.4. MODIFICACIÓN DE INDICACIONES

3.4.1. Medicamentos de síntesis

3.4.2. Medicamentos biológicos

3.6. RENOVACIONES DE MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS

3.7. CONSULTAS, DERECHOS DE PETICIÓN, AUDIENCIAS Y VARIOS

3.8. ACLARACIONES

3. TEMAS A TRATAR

DESARROLLO DEL ORDEN DEL DÍA

1. VERIFICACIÓN DE QUÓRUM

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

Jorge Eliecer Olarte Caro
Jesualdo Fuentes González
Manuel José Martínez Orozco
Mario Francisco Guerrero Pabón

Acta No. 03 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La salud
es de todos

Minsalud

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
Ana Maria Pedroza Pastrana
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. 01 de 2019 SEMNNIMB

3. TEMAS A TRATAR

3.1 MOLÉCULAS NUEVAS

3.1.1 MEDICAMENTOS DE SÍNTESIS

3.1.1.1. REXULTI® (BREXPIPRAZOL)

Expediente : 20149125
Radicado : 20181158960 / 20191003507
Fecha : 10/01/2019
Interesado : Lundbeck Colombia S.A.S.

Composición:

Cada tableta contiene Brexpiprazol 0.25 mg

Cada tableta contiene Brexpiprazol 0.5 mg

Cada tableta contiene Brexpiprazol 1 mg

Acta No. 03 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Cada tableta contiene Brexpiprazol 2 mg
Cada tableta contiene Brexpiprazol 3 mg
Cada tableta contiene Brexpiprazol 4 mg

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

Acta No. 03 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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, mioglobulinuria (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

Acta No. 03 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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.

Acta No. 03 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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

Acta No. 03 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



(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.

Brepiprazol 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

Acta No. 03 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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 $\geq 2\%$ 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 $\geq 2\%$ 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

Acta No. 03 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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

Acta No. 03 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- 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 $\frac{1}{4}$ 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.

Acta No. 03 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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 C_{max} 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

Acta No. 03 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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 presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2018013155 emitido mediante Acta No. 14 de 2018, numeral 3.1.1.1, con el fin de dar respuesta a los requerimientos y continuar con el proceso de aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia.

- Evaluación farmacológica
- Declaración de nueva entidad química, con protección de datos bajo el decreto 2085 de 2002.
- Inserto allegado mediante radicado No. 20191003507

Acta No. 03 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- Información para prescribir allegada mediante radicado No. 20191003507

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada y dado que el interesado no presenta respuesta satisfactoria al requerimiento emitido en el Acta No. 14 de 2018 de la SEMNNIMB, numeral 3.1.1.1., la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda negar la evaluación farmacológica para el producto de la referencia puesto que la información allegada por el interesado no despeja las dudas con respecto a la real eficacia y seguridad del producto de la referencia, por lo que se considera se requieren estudios clínicos adicionales, con comparador activo, dado que las indicaciones propuestas requieren un uso a más largo plazo.

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

Expediente : 20126342
Radicado : 2017056380 / 2017159323 / 2017177249 / 20191008193
Fecha : 18/01/2019
Interesado : Les Laboratories Servier

Composición:

Cada comprimido recubierto con película contiene 15 mg de Trifluridina y 6,14 mg de Tipiracilo.

Cada comprimido recubierto con película contiene 20 mg de Trifluridina y 8,19 mg de Tipiracilo.

Forma farmacéutica: Comprimido recubierto con película

Indicaciones:

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

Contraindicaciones:

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

Acta No. 03 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Precauciones y advertencias:

Supresión de la médula ósea

Lonsurf provocó un aumento en la incidencia de mielosupresión, incluyendo anemia, neutropenia, leucopenia y trombocitopenia.

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

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

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

Toxicidad gastrointestinal

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

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

Insuficiencia renal

No se recomienda el uso de Lonsurf en pacientes con insuficiencia renal grave o insuficiencia renal terminal (aclaramiento de creatinina $[CrCl] < 30 \text{ mL/min}$ o que requieran diálisis, respectivamente), ya que Lonsurf no ha sido estudiado en estos pacientes. Los pacientes con insuficiencia renal moderada ($CrCl = 30 \text{ a } 59 \text{ mL/min}$)

Acta No. 03 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



tuvieron una incidencia más alta (definida como una diferencia de al menos 5%) de eventos adversos \geq Grado 3, eventos adversos graves y, aplazamientos y reducciones de la dosis comparados con los pacientes con función renal normal (CrCl \geq 90 mL/min) o con insuficiencia renal leve (CrCl = 60 to 89 mL/min). Además, se observó una exposición más alta de Trifluridina y Tipiracilo en pacientes con insuficiencia renal moderada, en comparación con pacientes con función renal normal o pacientes con insuficiencia renal leve. Los pacientes con insuficiencia renal moderada deben ser monitorizados más frecuentemente para controlar toxicidades hematológicas.

Insuficiencia hepática

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

Proteinuria

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

Intolerancia a la lactosa

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

Reacciones adversas:

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

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

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

Acta No. 03 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Interacciones:

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

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

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

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

Vía de administración:

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

Dosificación y Grupo etario:

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

La dosis se calcula en base al área de superficie corporal (ASC) (ver Tabla 1 del RCP). La dosis se debe redondear al incremento de 5 mg más cercano. La dosis no

Acta No. 03 de 2019 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



debe exceder de 80 mg/dosis. Si se omiten dosis o se posponen, el paciente no debe recuperar las dosis omitidas.

Ajustes de dosis recomendados

Puede requerirse un ajuste de dosis basado en la seguridad y tolerabilidad individual. Se permite un máximo de 3 reducciones de dosis hasta una dosis mínima de 20 mg/m² dos veces al día. No está permitido un aumento de dosis después de que se haya reducido.

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

Poblaciones especiales

Insuficiencia renal

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

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

Insuficiencia renal grave (CrCl inferior a 30 mL/min) o insuficiencia renal terminal

No se recomienda la administración en pacientes con insuficiencia renal grave o insuficiencia renal terminal ya que no se dispone de datos para estos pacientes.

Insuficiencia hepática

Insuficiencia hepática leve

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

Insuficiencia hepática moderada o grave

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

Pacientes de edad avanzada

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

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

Población pediátrica

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

Acta No. 03 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Diferencias étnicas

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

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

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Solicitud: El interesado presenta ante la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora recurso de reposición contra la Resolución No. 2018027983 emitido mediante Acta No. 06 de 2018, numeral 3.1.1.6 con el fin de que se revoque y en su lugar se apruebe la evaluación farmacológica de los productos Lonsurf 15 mg/6, 14 mg y Lonsurf 20 mg/8.19 mg.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora no encuentra elementos que permitan modificar lo conceptuado en el Acta No. 06 de 2018 SEMNNIMB, numeral 3.1.1.6., la Sala considera que son necesarios estudios adicionales que despejen la incertidumbre sobre la real eficacia y seguridad en la indicación propuesta cáncer de colon metastásico, por lo cual la se recomienda negar la evaluación farmacológica para el producto de la referencia.

3.1.1.3. STEGLATRO® TABLETAS RECUBIERTAS

Expediente : 20146587

Radicado : 20181119713 / 20191000599

Fecha : 03/01/2019

Interesado : Merck Sharp & Dohme Colombia S.A.S.

Composición:

Cada tableta recubierta contiene 5mg de Ertugliflozina

Cada tableta recubierta contiene 15mg de Ertugliflozina

Forma farmacéutica: Tabletas Recubiertas

Acta No. 03 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Indicaciones: Adyuvante de la dieta y ejercicio para mejorar el control glucémico en adultos con diabetes mellitus tipo 2.

Contraindicaciones: Antecedentes de una reacción de hipersensibilidad grave al medicamento. Embarazo. Lactancia

Precauciones y advertencias:

General

No se recomienda en pacientes con diabetes mellitus tipo 1 o para el tratamiento de cetoacidosis diabética.

Hipotensión

Ocasiona una diuresis osmótica, que puede llevar a una contracción del volumen intravascular. Por lo tanto, puede ocurrir hipotensión sintomática después del inicio de Steglatro®, particularmente en pacientes con insuficiencia renal (eGFR menor a 60 mL/min/1.73 m²), pacientes de edad avanzada (≥ 65 años) o pacientes con diuréticos. Antes de iniciar Steglatro®, debe valorarse el estado del volumen y corregirse si está indicado. Monitoree para signos y síntomas después del inicio del tratamiento.

Cetoacidosis

Se han identificado reportes de cetoacidosis, incluyendo casos que pusieron en peligro la vida, en estudios clínicos y vigilancia post-comercialización, en pacientes con diabetes mellitus tipo 1 y tipo 2 que recibieron medicamentos que contenían inhibidores del co-transportador de sodio y glucosa tipo 2 (SGLT2) y se han reportado casos en estudios clínicos con Steglatro®. Steglatro® no está indicada en el tratamiento de pacientes con diabetes mellitus tipo 1.

Los pacientes tratados con Steglatro® que presenten signos y síntomas consistentes con acidosis metabólica grave deberán ser rápidamente valorados para cetoacidosis, independientemente de los niveles sanguíneos de glucosa que tengan, ya que la cetoacidosis asociada con inhibidores de SGLT2 puede estar presente incluso si los niveles sanguíneos de glucosa son menores a 250 mg/dL (14 mmol/L). Si se sospecha cetoacidosis, se deberá suspender Steglatro®, evaluar al paciente y establecer tratamiento inmediato.

La presentación puede incluir signos y síntomas consistentes con deshidratación y acidosis metabólica grave, por ejemplo, náusea, vómito, dolor abdominal, malestar generalizado y dificultad para respirar. En algunos casos, pero no en todos, se identificaron factores predisponentes para cetoacidosis como reducción de la dosis de

Acta No. 03 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



insulina, enfermedad febril aguda, disminución de la ingesta calórica debida a enfermedad o cirugía, trastornos pancreáticos sugestivos de deficiencia de insulina (por ejemplo, diabetes tipo 1, antecedentes de pancreatitis, o cirugía pancreática) y abuso de alcohol.

Antes de iniciar el tratamiento con Steglatro®, considere los factores en los antecedentes del paciente que puedan predisponer a cetoacidosis. En pacientes tratados con Steglatro® considere monitoreo para cetoacidosis y la suspensión temporal de Steglatro® en situaciones clínicas que se sabe predisponen a cetoacidosis (por ejemplo, ayuno prolongado debido a enfermedad aguda o cirugía).

Deterioro de la Función Renal

Steglatro® incrementa los niveles de creatinina sérica y disminuye la eGFR; los pacientes con insuficiencia renal moderada a nivel basal tienen cambios promedio más grandes. Se deberá evaluar la función renal antes del inicio de Steglatro® y de forma periódica después. Se recomienda un monitoreo más frecuente de la función renal en pacientes con una eGFR inferior a 60 mL/min/1.73 m².

Hipoglucemia con el Uso Concomitante con Insulina y Secretagogos de Insulina

Se sabe que la insulina y los secretagogos de insulina causan hipoglucemia. Steglatro® puede incrementar el riesgo de hipoglucemia cuando se utiliza en combinación con insulina y/o secretagogos de insulina. Por lo tanto, se puede requerir una dosis menor de insulina o secretagogos de insulina para minimizar el riesgo de hipoglucemia cuando se utiliza en combinación con Steglatro®.

Infecciones Micóticas Genitales

Steglatro® incrementa el riesgo de infecciones micóticas genitales. En estudios con inhibidores de SGLT2, los pacientes con antecedentes de infecciones micóticas genitales y pacientes del sexo masculino no circuncidados tuvieron mayor probabilidad de desarrollar infecciones micóticas genitales. Monitorear y tratar de forma adecuada

Reacciones adversas:

Experiencia de Estudios Clínicos

Conjunto de Estudios Controlados con Placebo que evaluaron 5 y 15 mg de Steglatro®

Acta No. 03 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La información en la Tabla 1 se deriva de un conjunto de tres estudios controlados con placebo de 26 semanas de duración. Steglatro® se usó como monoterapia en un estudio y como terapia de adición en dos estudios. Estos datos reflejan la exposición de 1,029 pacientes a Steglatro® con una duración promedio de exposición de aproximadamente 25 semanas. Los pacientes recibieron 5 mg de Steglatro® (N= 519), 15 mg de Steglatro® (N= 510) o placebo (N= 515) una vez al día.

Las reacciones adversas al fármaco (ADRs) incluidas en la Tabla 1 se presentan mediante la Clasificación de Órganos y Sistemas (SOC).

Tabla 1: Reacciones Adversas al Fármaco Reportadas en Pacientes que Recibieron Steglatro®

Reacción Adversa por Clasificación de Órganos y Sistemas Corporales	Steglatro® 15 mg %	Steglatro® 5 mg %	Placebo %
	N= 510	N= 519	N= 515
Infecciones e infestaciones			
Infecciones micóticas genitales en mujeres*	12.2	9.1	3.0
Infecciones micóticas genitales en varones†	4.2	3.7	0.4
Trastornos renales y urinarios			
Incremento de la micción‡	2.4	2.7	1.0
Trastornos del sistema reproductivo y de la mama			
Prurito vulvovaginal	1.2	1.0	0.2
Trastornos generales y condiciones en el sitio de administración			
Sed§	1.0	1.3	0.2

* Incluye: candidiasis genital, infección fúngica genital, infección vaginal, vulvitis, candidiasis vulvovaginal, infección micótica vulvovaginal y vulvovaginitis. Porcentajes calculados con el número de pacientes femeninas en cada grupo como denominador: placebo (N=235), 5 mg de Steglatro® (N=252), 15 mg de Steglatro® (N=245).

† Incluye: balanitis por Cándida, balanopostitis, infección genital e infección fúngica genital. Porcentajes calculados con el número de pacientes masculinos en cada grupo como denominador: placebo (N=280), 5 mg de Steglatro® (N=267), 15 mg de Steglatro® (N=265).

‡ Incluye: polaquiuria, urgencia para orinar, poliuria, incremento en el volumen urinario y nocturia.

§ Incluye: sed y polidipsia.



Depleción de Volumen

Steglatro® ocasiona una diuresis osmótica, que puede llevar a una contracción del volumen intravascular y reacciones adversas relacionadas con la depleción de volumen, particularmente en pacientes con insuficiencia renal (eGFR menor a 60 mL/min/1.73 m²). En el conjunto de tres estudios clínicos controlados con placebo, las reacciones adversas relacionadas con depleción de volumen (por ejemplo, deshidratación, mareo postural, pre-síncope, síncope, hipotensión e hipotensión ortostática) no fueron más frecuentes en pacientes tratados con Steglatro® en comparación con aquellos tratados con placebo; se reportaron eventos en el 0.8%, 1.0% y 1.7% de los pacientes tratados con 5 mg de Steglatro®, 15 mg de Steglatro® y placebo, respectivamente. Se observó una mayor incidencia en un estudio de pacientes con insuficiencia renal moderada; se reportaron eventos en el 4.4%, 1.9% y 0% de pacientes tratados con 5 mg de Steglatro®, 15 mg de Steglatro® y placebo, respectivamente. Steglatro® también puede incrementar el riesgo de hipotensión en otros pacientes con riesgo de contracción del volumen.

Cetoacidosis

A lo largo del programa clínico, se identificó cetoacidosis en 3 de 3,409 (0.1%) pacientes tratados con Steglatro® y en 0.0% de pacientes tratados con el comparador.

Deterioro de la Función Renal

El uso de Steglatro® se asoció con incrementos en la creatinina sérica y disminuciones en la eGFR (ver Tabla 2). Los pacientes con insuficiencia renal moderada a nivel basal tuvieron cambios promedio más grandes; se observó que estos cambios revirtieron después de la suspensión del tratamiento, lo que sugiere que los cambios hemodinámicos agudos juegan un papel en las anomalías de la función renal observadas con Steglatro®.

Tabla 2: Cambios desde el Nivel Basal en Creatinina Sérica y eGFR en el Conjunto de Tres Estudios Controlados con Placebo de 26 Semanas, un Estudio de 52 Semanas vs. Glimperida y un Estudio de 52 Semanas en Insuficiencia Renal Moderada

		Conjunto de Estudios Controlados con Placebo de 26 Semanas		
		Steglatro® 5 mg	Steglatro® 15 mg	Placebo
Promedio Basal	Creatinina (mg/dL)	N = 510 0.82	N = 502 0.82	N = 508 0.83
	eGFR (mL/min/1.73 m ²)	N = 519	N = 510	N = 515

Acta No. 03 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



		88.2	89.0	89.5
Cambio a la Semana 6	Creatinina (mg/dL)	N = 490 0.03	N = 484 0.03	N = 489 0.00
	eGFR (mL/min/1.73 m ²)	N = 499 -2.7	N = 492 -3.1	N = 496 -0.3
Cambio a la Semana 26	Creatinina (mg/dL)	N = 465 0.00	N = 454 0.01	N = 442 -0.01
	eGFR (mL/min/1.73 m ²)	N = 472 0.5	N = 461 -0.6	N = 448 0.7
Estudio de 52 Semanas vs. Glimpirida				
		Steglatro® 5 mg	Steglatro® 15 mg	Glimpirida
Promedio basal	Creatinina (mg/dL)	N = 430 0.81	N = 429 0.82	N = 427 0.84
	eGFR (mL/min/1.73 m ²)	N = 448 88.3	N = 440 86.7	N = 437 86.6
Cambio a la Semana 6	Creatinina (mg/dL)	N = 416 0.02	N = 412 0.02	N = 418 0.00
	eGFR (mL/min/1.73 m ²)	N = 434 -1.9	N = 423 -2.4	N = 428 -0.5
Cambio a la Semana 52	Creatinina (mg/dL)	N = 343 0.00	N = 353 0.00	N = 354 0.00
	eGFR (mL/min/1.73 m ²)	N = 357 0.7	N = 362 0.7	N = 364 0.1
Estudio de 52 Semanas en Insuficiencia Renal Moderada				
		Steglatro® 5 mg	Steglatro® 15 mg	Placebo
Basal	Creatinina (mg/dL)	N = 158 1.38	N = 155 1.37	N = 154 1.39
	eGFR (mL/min/1.73 m ²)	46.8	46.9	46.0
Cambio a la Semana 6	Creatinina (mg/dL)	N = 153 0.11	N = 149 0.12	N = 145 -0.02
	eGFR (mL/min/1.73 m ²)	-3.2	-4.1	0.6
Cambio a la Semana 26	Creatinina (mg/dL)	N = 136 0.08	N = 127 0.10	N = 125 0.02
	eGFR (mL/min/1.73 m ²)	-2.7	-2.6	0.0
Cambio a la Semana 52 *	Creatinina (mg/dL)	N = 120 0.08	N = 106 0.04	N = 115 0.02
	eGFR (mL/min/1.73 m ²)	-2.6	-1.2	0.2
Cambio post-tratamiento* (Semana	Creatinina (mg/dL)	N = 120 -0.00	N = 106 -0.04	N = 115 -0.01
	eGFR (mL/min/1.73 m ²)	0.5	1.9	1.8

Acta No. 03 de 2019 SEMNNIMB
 EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
 ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



54)				
-----	--	--	--	--

*Sub-conjunto de pacientes del estudio de insuficiencia renal moderada con datos a nivel basal, Semana 52 y post-tratamiento (Semana 54) que estaban tomando el medicamento de estudio en la Semana 52.

Pueden ocurrir reacciones adversas relacionadas con el riñón (por ejemplo, lesión renal aguda, insuficiencia renal, insuficiencia pre-renal aguda) en pacientes tratados con Steglatro®, particularmente en pacientes con insuficiencia renal moderada en donde la incidencia de reacciones adversas relacionadas con el riñón fue de 2.5%, 1.3% y 0.6% en pacientes tratados con 5 mg de Steglatro®, 15 mg de Steglatro® y placebo, respectivamente.

Hipoglucemia

En todos los estudios clínicos, la hipoglucemia se definió como cualquier evento, independientemente de los síntomas, en donde se documentó hipoglucemia bioquímica (cualquier valor de glucosa menor o igual a 70 mg/dL [3.9 mmol/L]). La hipoglucemia grave se definió como un evento consistente con hipoglucemia donde el paciente requirió la asistencia de otra persona para recuperarse, perdió el conocimiento o experimentó una convulsión (independientemente de si se obtuvo documentación bioquímica de un valor bajo de glucosa).

En la Tabla 3 se muestra la incidencia de hipoglucemia por estudio. La incidencia de hipoglucemia puede ser mayor cuando Steglatro® se administra con insulina y/o un secretagogo de insulina.

Tabla 3: Incidencia de Hipoglucemia General* y Grave† en Estudios Clínicos Controlados con Placebo o Comparador

Monoterapia (26 semanas)	Steglatro® 5 mg (N = 156)	Steglatro® 15 mg (N = 152)	Placebo (N = 153)		
General [N (%)]	4 (2.6)	4 (2.6)	1 (0.7)		
Grave [N (%)]	0 (0.0)	2 (1.3)	0 (0.0)		
Terapia de Adición Combinada con Metformina (26 semanas)	Steglatro® 5 mg (N = 207)	Steglatro® 15 mg (N = 205)	Placebo (N = 209)		
General [N (%)]	15 (7.2)	16 (7.8)	9 (4.3)		
Grave [N (%)]	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.5)		



Estudio Controlado con Activo con Glimpirida como Terapia de Adición Combinada con Metformina (52 semanas)	Steglatro® 5 mg (N = 448)	Steglatro® 15 mg (N = 440)	Glimpirida (N = 437)		
General [N (%)]	25 (5.6)	36 (8.2)	119 (27.2)		
Grave [N (%)]	1 (0.2)	1 (0.2)	10 (2.3)		
Estudio Factorial con Sitagliptina como Terapia de Adición Combinada con Metformina (26 semanas)	Steglatro® 5 mg (N = 250)	Steglatro® 15 mg (N = 248)	Sitagliptina (N = 247)	Steglatro® 5 mg + Sitagliptina (N = 243)	Steglatro® 15 mg + Sitagliptina (N = 244)
General [N (%)]	14 (5.6)	13 (5.2)	9 (3.6)	13 (5.3)	22 (9.0)
Grave [N (%)]	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
Terapia de Adición Combinada con Metformina y Sitagliptina (26 semanas)	Steglatro® 5 mg (N = 156)	Steglatro® 15 mg (N = 153)	Placebo (N = 153)		
General [N (%)]	7 (4.5)	3 (2.0)	5 (3.3)		
Grave [N (%)]	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.7)		
Terapia Inicial de Combinación con Sitagliptina (26 semanas)			Placebo (N = 97)	Steglatro® 5 mg + Sitagliptina (N = 98)	Steglatro® 15 mg + Sitagliptina (N = 96)
General [N (%)]			1 (1.0)	6 (6.1)	3 (3.1)
Grave [N (%)]			0 (0.0)	0 (0.0)	2 (2.1)
En Combinación con Insulina y/o un Secretagogo de Insulina en Pacientes con Insuficiencia Renal Moderada (26 semanas)	Steglatro® 5 mg (N = 148)	Steglatro® 15 mg (N = 143)	Placebo (N = 133)		
General [N (%)]	53 (35.8)	39 (27.3)	48 (36.1)		
Grave [N (%)]	5 (3.4)	3 (2.1)	3 (2.3)		

* Eventos de hipoglucemia en general: glucosa plasmática o capilar menor o igual a 70 mg/dL (3.9 mmol/L).

† Eventos de hipoglucemia graves: asistencia requerida, pérdida de conocimiento o que experimentaron una convulsión independientemente de la glucosa sanguínea.

Infecciones Micóticas Genitales

En el conjunto de tres estudios clínicos controlados con placebo, ocurrieron infecciones micóticas genitales en mujeres (p. ej., candidiasis genital, infección fúngica genital, infección vaginal, vulvitis, candidiasis vulvovaginal, infección micótica vulvovaginal, vulvovaginitis) en el 9.1%, 12.2% y 3.0% de mujeres tratadas con 5 mg de Steglatro®, 15 mg de Steglatro® y placebo, respectivamente. En mujeres, la



descontinuación debida a infecciones micóticas genitales ocurrió en el 0.6% y 0% de las pacientes tratadas con Steglatro® y placebo, respectivamente.

En el mismo conjunto, ocurrieron infecciones micóticas genitales en varones (p. ej., balanitis por *Cándida*, balanopostitis, infección genital, infección fúngica genital) en el 3.7%, 4.2% y 0.4% de los hombres tratados con 5 mg de Steglatro®, 15 mg de Steglatro® y placebo, respectivamente. Las infecciones micóticas genitales en varones se presentaron de manera más común en hombres no circuncidados. En varones, la descontinuación debida a infecciones micóticas genitales ocurrió en el 0.2% y 0% de los pacientes tratados con Steglatro® y placebo, respectivamente. En casos raros, se reportó fimosis y en algunos de ellos se realizó la circuncisión.

Pruebas de Laboratorio

Incrementos en Colesterol de Lipoproteínas de Baja Densidad (LDL-C)

En el conjunto de tres estudios controlados con placebo, se observaron incrementos relacionados con la dosis en el LDL-C en pacientes tratados con Steglatro®. Los cambios porcentuales promedio desde el nivel basal en el LDL-C con respecto a placebo fueron de 2.6% y 5.4% con 5 mg de Steglatro® y 15 mg de Steglatro®, respectivamente. El rango del valor basal promedio de LDL-C fue de 96.6 a 97.7 mg/dL (2.50 a 2.53 mmol/L) entre los grupos de tratamiento.

Incrementos en Hemoglobina

En el conjunto de tres estudios controlados con placebo, los cambios promedio (cambios porcentuales) desde el nivel basal en hemoglobina fueron de 0.46 g/dL (3.5%) con 5 mg de Steglatro®, 0.48 g/dL (3.5%) con 15 mg de Steglatro® y -0.21 g/dL (-1.4%) con placebo. El rango del valor basal promedio de hemoglobina fue de 13.90 a 14.00 g/dL entre los grupos de tratamiento. Al final del tratamiento, 0.2%, 0.4% y 0.0% de los pacientes tratados con 5 mg de Steglatro®, 15 mg de Steglatro® y placebo, respectivamente, tuvieron un incremento de hemoglobina mayor a 2 g/dL y por arriba del límite superior normal. Se desconoce la importancia clínica de este cambio en el parámetro de laboratorio.

Incrementos en Fosfato Sérico

En el conjunto de tres estudios controlados con placebo, los cambios promedio (cambios porcentuales) desde el nivel basal en fosfato sérico fueron de 0.21 mg/dL (6.8%) [0.07 mmol/L] con 5 mg de Steglatro®, 0.26 mg/dL (8.5%) [0.08 mmol/L] con 15 mg de Steglatro® y 0.04 mg/dL (1.9%) [0.01 mmol/L] con placebo. El rango del promedio basal de fosfato sérico fue de 3.53 a 3.54 mg/dL (1.14 a 1.14 mmol/L) entre

Acta No. 03 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



los grupos de tratamiento. En un estudio clínico de pacientes con insuficiencia renal moderada, los cambios promedio (cambios porcentuales) desde el valor basal a la Semana 26 en fosfato sérico fueron de 0.29 mg/dL (9.7%) [0.09 mmol/L] con 5 mg de Steglatro®, 0.24 mg/dL (7.8%) [0.08 mmol/L] con 15 mg de Steglatro® y -0.01 mg/dL (0.8%) [-0.00 mmol/L] con placebo. Se desconoce la importancia clínica de este cambio en el parámetro de laboratorio.

Interacciones:

No se observaron interacciones farmacocinéticas clínicamente significativas cuando Steglatro® se co-administró con metformina, sitagliptina, simvastatina o glimepirida. La rifampicina no tuvo efectos clínicamente significativos en la farmacocinética de Steglatro®.

Interferencia con Pruebas de Laboratorio

Prueba Positiva de Glucosa en Orina

No se recomienda el monitoreo del control glucémico con pruebas de glucosa en orina en pacientes que toman medicamentos que contienen un inhibidor de SGLT2, ya que los inhibidores de SGLT2 incrementan la excreción urinaria de glucosa y darán como consecuencia pruebas positivas de glucosa en orina. Utilice métodos alternativos para monitorear el control glucémico.

Interferencia con el Ensayo de 1, 5 anhidroglucitol (1,5-AG)

No se recomienda el monitoreo del control glucémico con el ensayo de 1,5-AG, ya que las mediciones de 1, 5-AG no son confiables para valorar el control glucémico en pacientes que toman inhibidores de SGLT2. Utilice métodos alternativos para monitorear el control glucémico.

Vía de administración:

Vía Oral

Dosificación y Grupo etario:

General

La dosis inicial recomendada de Steglatro® es de 5 mg una vez al día, tomada en la mañana, con o sin alimentos. En pacientes que toleran 5 mg de Steglatro® una vez al día, la dosis se puede aumentar a 15 mg una vez al día si es necesario un control glucémico adicional.

Acta No. 03 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



En pacientes con depleción de volumen, se recomienda corregir esta condición antes del inicio de Steglatro®.

Insuficiencia Renal

Se recomienda la valoración de la función renal antes de iniciar con Steglatro® y de forma periódica después.

No se recomienda el inicio de Steglatro® en pacientes con una tasa de filtración glomerular estimada (eGFRs) menor a 45 mL/min/ 1.73 m².

En pacientes con una eGFR de 45 a menos de 60 mL/min/1.73 m² y que toleran 5 mg de Steglatro®, titular Steglatro® a 15 mg una vez al día, ya que 15 mg proporcionaron reducciones clínicamente significativa en la HbA1c.

Descontinúe Steglatro® si la eGFR del paciente cae persistentemente por debajo de 45 mL/min/1.73 m².

Condición de venta:

Venta con fórmula médica

Solicitud: El interesado presenta ante la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora recurso de reposición contra el artículo segundo de la Resolución No. 2018046806 emitido mediante Acta No. 12 de 2018 numeral 3.1.1.6 y Acta No. 13 de 2018, numeral 3.4.4; con el fin de que se revoque el artículo segundo de la Resolución No. 2018046806 por medio de la cual se negó la declaración de nueva entidad química bajo el Decreto 2085 del 2002 para Ertuglifozina, y en su lugar declare como nueva entidad química al principio activo Ertuglifozina, y otorgue protección de datos de prueba bajo el Decreto 2085 de 2002.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora ratifica la negación de la protección de datos dado que el principio activo ertugliflozina es un análogo estructural de moléculas ya conocidas y comercializadas.

Acta No. 03 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



3.1.1.4. CALQUENCE® 100mg

Expediente : 20149126
Radicado : 20181158966 / 20181267358
Fecha : 26/12/2018
Interesado : Astrazeneca Colombia S.A.S.

Composición: Cada capsula contiene 100 mg 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.

Acta No. 03 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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 ($\geq 20\%$) 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 ($\geq 5\%$) 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 ($\geq 1/10$); frecuente ($>1/100$ a $<1/10$); infrecuente ($\geq 1/1,000$ a $<1/100$); rara

Acta No. 03 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



(≥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 CIOMS/ Frecuencia general (todos los grados CTCAE)	Frecuencia de Grado CTCAE 3-4
Investigaciones (hallazgos basados en los resultados de	Recuento absoluto de neutrófilos disminuido	Muy frecuente (46.1%)	22.1%
	Hemoglobina disminuida	Muy frecuente (40.7%)	10.7%

Acta No. 03 de 2019 SEMNNIMB
 EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
 ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



pruebas presentadas como cambios en el grado CTCAE)	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

Acta No. 03 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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.

Acta No. 03 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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.

Acta No. 03 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Tabla 1. Ajustes de la dosis recomendados para reacciones adversas

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

Manejo de interacciones medicamentosas potenciales con Acalabrutinib

En la Tabla 2 se presentan las modificaciones recomendadas de la dosis de Calquence® para interacciones medicamentosas potenciales.

Tabla 2. Ajustes de la dosis recomendados para interacciones medicamentosas potenciales

Manejo de interacciones medicamentosas potenciales con Acalabrutinib		
Inhibidores Fuertes de CYP3A	de	Evitar el uso concomitante. Si estos inhibidores van a ser usados por un corto periodo de tiempo (por ejemplo, antiinfecciosos hasta por siete días), interrumpa CALQUENCE.
Inhibidores Moderados de CYP3A	de	Disminuir la dosis de Calquence a 100 mg por día cuando se coadministra con un inhibidor moderado de CYP3A
Inductores fuertes de CYP3A	de	Evitar el uso concomitante Si no es posible evitarlo, aumente la dosis de acalabrutinib a 200 mg dos veces al día cuando se coadministra con un inductor fuerte de CYP3A
Inhibidores de la bomba de protones		Evitar el uso concomitante
Antagonistas del receptor H2		Tomar CALQUENCE 2 horas antes de tomar el antagonista del receptor H2
Antiácidos		Separar la dosificación por al menos 2 horas

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.

Acta No. 03 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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 presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2018013156 emitido mediante Acta No. 14 de 2018, numeral 3.1.1.3, con el fin de dar respuesta a los requerimientos y continuar con el proceso de aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia.

- Evaluación farmacológica
- Declaración de nueva entidad química, con protección de datos bajo el decreto 2085 de 2002.
- Inserto para paciente Fuente Doc ID-003850715 V1.0 Basado en US PIL Revised 11/2017 allegado mediante radicado No. 20181158966

Acta No. 03 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- Información Para Prescribir Clave 1-2019 fecha de preparación de la versión: Diciembre de 2018 allegado mediante radicado No. 20181267358
- Inserto profesional Fuente Doc ID-003850705 V2.0 Basado en CDS 01 Nov 2017 allegado mediante radicado No. 20181267358

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, y dado que el interesado no presentó respuesta satisfactoria al concepto del Acta No. 14 de 2018 SEMNNIMB, numeral 3.1.1.3 la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora ratifica el concepto del Acta, dado que no encuentra argumentos que la lleven a reconsiderar la necesidad de que el titular del producto de la referencia, lleve a cabo estudios con comparador activo, fase III, teniendo en cuenta que ya se cuenta con alternativas para la indicación propuesta y que lo allegado corresponde a un estudio fase II, de un solo brazo, sin comparador.

3.1.1.5. LENVIMA®

Expediente : 20149117
Radicado : 20181158898 / 20181266904
Fecha : 26/12/2018
Interesado : Biotoscana Farma S.A.

Composición:

Cada cápsula dura contiene Lenvatinib mesilato 4,9 mg equivalente a Lenvatinib 4,0 mg

Cada cápsula dura contiene Lenvatinib mesilato 12,25 mg equivalente a Lenvatinib 10,0 mg

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.

Acta No. 03 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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

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

Acta No. 03 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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

Acta No. 03 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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

Acta No. 03 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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.

Embarazo

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.

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

Acta No. 03 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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

Acta No. 03 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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 (%)
1 Trastornos de la sangre y del sistema linfático				
2 Trombocitopenia ¹	3 13,8	4 1,9	5 2,3	6 0
7 Linfopenia ²	8 10,7	9 2,3	10 4,6	11 0,8
12 Infarto esplénico	13 0,8	14 0	15 0	16 0
17 Trastornos cardíacos				
18 Disminución de la fracción de eyección	19 5,4	20 1,1	21 0,8	22 0
23 Infarto de miocardio ^{3,‡}	24 1,1	25 1,1	26 0,8	27 0,8
28 Insuficiencia cardíaca	29 0,8	30 0	31 0	32 0
33 Trastornos endócrinos				
34 Hipotiroidismo	35 5,4	36 0	37 0	38 0

Acta No. 03 de 2019 SEMNNIMB
 EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
 ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Clasificación por sistema y órgano Término preferente	Lenvatinib 24 mg N=261				Placebo N=131			
	Todos los grados (%)	los	Grados 3-4 (%)		Todos los grados (%)	los	Grados 3-4 (%)	
39 Trastornos gastrointestinales								
40 Diarrea	41	67,4	42	9,2	43	16,8	44	0
45 Náuseas	46	46,7	47	2,3	48	25,2	49	0,8
50 Estomatitis ⁴	51	41,0	52	4,6	53	8,4	54	0
55 Vómitos	56	35,6	57	1,9	58	14,5	59	0
60 Dolor abdominal ⁵	61	31,4	62	2,3	63	10,7	64	0,8
65 Estreñimiento	66	28,7	67	0,4	68	15,3	69	0,8
70 Dolor bucal ⁶	71	24,9	72	1,1	73	2,3	74	0
75 Sequedad de boca	76	16,9	77	0,4	78	8,4	79	0
80 Dispepsia	81	13,0	82	0,4	83	3,8	84	0
85 Flatulencia	86	6,1	87	0	88	0,8	89	0
90 Fístula anal	91	1,1	92	0,4	93	0	94	0
95 Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración								
96 Fatiga	97	42,5	98	4,6	99	24,4	100	1,5
101 Astenia	102	25,3	103	6,1	104	13,0	105	2,3
106 Edema periférico	¹⁰⁷	20,7	108	0,4	109	7,6	110	0
111 Malestar	112	5,4	113	0	114	0	115	0
116 Trastornos hepatobiliares								
117 Lesión hepatocelular/hepatitis ⁷	118	1,1	119	0,8	120	0	121	0
122 Infecciones e infestaciones								
123 Infección de las vías urinarias	124	11,5	125	1,1	126	5,3	127	0
128 Absceso perineal	129	0,8	130	0,8	131	0	132	0
133 Exploraciones complementarias								
134 Pérdida de peso	135	51,3	136	13,4	137	14,5	138	0,8
139 Prolongación del intervalo QT en el electrocardiograma	140	8,8	141	1,5	142	1,5	143	0
144 Aumento de la alanina aminotransferasa	145	7,7	146	1,5	147	0	148	0
149 Aumento de creatinina sérica	150	7,3	151	0	152	1,5	153	0
154 Aumento de la aspartato aminotransferasa	155	6,9	156	1,9	157	1,5	158	0
159 Aumento de la hormona estimulante de la tiroides en sangre	160	6,5	161	0	162	0	163	0

Acta No. 03 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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 (%)	
164 Aumento de la fosfatasa alcalina sérica	165	6,1	166	0,8	167	2,3	168	0,8
169 Aumento de urea sérica	170	3,1	171	0	172	0	173	0
174 Función hepática anormal	175	2,3	176	0,4	177	0	178	0
179 Aumento de la bilirrubina sérica	180	1,9	181	0	182	0	183	0
184 Aumento de la γ -glutamyl-transferasa	185	1,5	186	0,8	187	0,8	188	0
189 Trastornos del metabolismo y de la nutrición								
190 Disminución del apetito	191	54,4	192	6,9	193	18,3	194	0,8
195 Hipopotasemia	196	13,8	197	3,4	198	3,8	199	0
200 Hipocalcemia	201	12,6	202	5,0	203	0	204	0
205 Hipoalbuminemia	206	9,6	207	0,4	208	1,5	209	0
210 Deshidratación	211	8,8	212	2,3	213	2,3	214	0,8
215 Hipomagnesemia ⁸	216	6,5	217	0,4	218	1,5	219	0
220 Hipercolesterolemia ⁹	221	5,0	222	0,4	223	0	224	0
225 Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo								
226 Artralgia	227	26,1	228	0,4	229	6,9	230	0,8
231 Mialgia	232	19,2	233	1,5	234	4,6	235	0
236 Lumbalgia	237	17,6	238	1,9	239	9,2	240	0
241 Dolor musculoesquelético	242	16,1	243	0,4	244	8,4	245	0,8
246 Dolor en las extremidades	247	15,3	248	1,1	249	6,9	250	1,5
251 Trastornos del sistema nervioso								
252 Cefalea	253	38,3	254	3,1	255	11,5	256	0,8
257 Disgeusia	258	18,0	259	0	260	3,1	261	0
262 Mareos	263	15,3	264	0,4	265	9,2	266	0
267 Monoparesia	268	1,1	269	0,8	270	0	271	0
272 Accidente cerebrovascular	273	0,8	274	0,4	275	0	276	0
277 Accidente isquémico transitorio	278	0,8	279	0	280	0	281	0
282 Síndrome de leucoencefalopatía posterior reversible	283	0,4	284	0	285	0	286	0
287 Trastornos psiquiátricos								

Acta No. 03 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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 (%)	
288 Insomnio	289	11,9	290	0	291	3,1	292	0
293 Trastornos renales y urinarios	294		295		296		297	
298 Proteinuria	299	33,7	300	10,7	301	3,1	302	0
303 Disfunción renal ^{†,10}	304	5,0	305	2,7	306	0,8	307	0,8
308 Insuficiencia renal	309	1,9	310	0,4	311	0	312	0
313 Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos								
314 Disfonía	315	31,4	316	1,1	317	5,3	318	0
319 Tos	320	23,8	321	0	322	17,6	323	0
324 Embolia pulmonar‡	325	3,1	326	3,1	327	1,5	328	1,5
329 Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo								
330 Síndrome de eritrodisestesia palmoplantar	331	32,2	332	3,4	333	0,8	334	0
335 Exantema	336	18,8	337	0,4	338	1,5	339	0
340 Alopecia	341	12,3	342	0	343	5,3	344	0
345 Hiperqueratosis	346	6,9	347	0	348	1,5	349	0
350 Eritema palmar	351	1,1	352	0	353	0	354	0
355 Trastornos vasculares								
356 Hemorragia ^{†, 11}	357	34,9	358	1,5	359	18,3	360	3,1
³⁶¹ Hipertensión ¹²	362	72,8	363	44,4	364	16,0	365	3,8
366 Hipotensión	367	8,8	368	1,5	369	2,3	370	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 bucofaríngeo
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

Acta No. 03 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- 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 laríngea, 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

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 irresecable. 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)
--	--	--------------------------	--------------------------

Acta No. 03 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



	Todos los grados (%)	Grados ≥ 3 (%)	Todos los grados (%)	Grados ≥ 3 (%)	Todos los grados (%)	Grados ≥ 3 (%)
371 Trastornos de la sangre y del sistema linfático						
372 Anemia	373 17,6	374 7,8	375 7,7	376 1,9	377 26,0	378 12,012
³⁷⁹ Trombocitopenia ¹	380 9,8	381 5,9	382 1,9	383 0	384 8,0	385 0
386 Trastornos endócrinos						
387 Hipotiroidismo	388 23,5	389 0	390 36,5	391 1,9	392 2,0	393 0
394 Trastornos gastrointestinales						
³⁹⁵ Dolor abdominal ²	396 39,2	397 3,9	398 32,7	399 3,8	400 8,0	401 0
402 Estreñimiento	403 11,8	404 0	405 36,5	406 0	407 18,0	408 0
409 Diarrea	410 84,3	411 19,6	412 71,2	413 11,5	414 34,0	415 2,0
416 Dispepsia	417 11,8	418 0	419 11,5	420 1,9	421 12,0	422 0
423 Náuseas	424 43,1	425 5,9	426 61,5	427 7,7	428 16,0	429 0
⁴³⁰ Inflamación bucal ³	431 39,2	432 0	433 26,9	434 1,9	435 50,0	436 4,0
⁴³⁷ Dolor bucal ⁴	438 17,6	439 0	440 13,5	441 0	442 4,00	443 0
444 Vómitos	445 47,1	446 7,8	447 38,5	448 3,8	449 12,0	450 0
451 Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración						
452 Astenia	453 25,5	454 3,9	455 15,4	456 1,9	457 6,0	458 2,0
459 Fatiga	460 51,0	461 11,8	462 40,4	463 7,7	464 32,0	465 0
466 Deterioro del estado de salud física general	467 3,9	468 3,9	469 0	470 0	471 0	472 0
473 Edema periférico	474 29,4	475 0	476 17,3	477 0	478 18,0	479 0
480 Pirexia	481 21,6	482 2,0	483 9,6	484 0	485 10,0	486 2,0
487 Infecciones e infestaciones						
488 Nasofaringitis	489 11,8	490 0	491 7,7	492 0	493 12,0	494 0

Acta No. 03 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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 (%)
495 Exploraciones complementarias						
496 Aumento de la hormona estimulante de la tiroides en sangre	497 13,7	498 0	499 3,8	500 0	501 2,0	502 0
503 Aumento de la lipasa	504 7,8	505 3,9	506 11,5	507 7,7	508 6,0	509 4,0
510 Pérdida de peso	511 31,4	512 2,0	513 50,0	514 5,8	515 8,0	516 0
517 Trastornos del metabolismo y de la nutrición						
518 Disminución del apetito	519 52,9	520 5,9	521 57,7	522 3,8	523 18,0	524 0
525 Deshidratación	526 9,8	527 5,9	528 1,9	529 0	530 2,0	531 0
532 Hipercolesterolemia ⁵	533 35,3	534 2,0	535 11,5	536 1,9	537 16,0	538 0
539 Hiperglucemia	540 15,7	541 0	542 5,8	543 0	544 24,0	545 10,0
546 Hipertrigliceridemia	547 35,3	548 9,8	549 13,5	550 3,8	551 24,0	552 8,0
553 Hipocalcemia	554 7,8	555 3,9	556 5,8	557 0	558 4,0	559 0
560 Hipopotasemia	561 13,7	562 3,9	563 1,9	564 1,9	565 2,0	566 0
567 Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo						
568 Artralgia	569 29,4	570 0	571 25,0	572 0	573 14,0	574 0
575 Lumbalgia	576 21,6	577 3,9	578 21,2	579 0	580 14,0	581 0
582 Dolor torácico musculoesquelético	583 17,6	584 2,0	585 15,4	586 3,8	587 4,0	588 0
589 Dolor en las extremidades	590 11,8	591 0	592 11,5	593 1,9	594 6,0	595 0
596 Trastornos del sistema nervioso						
597 Cefalea	598 17,6	599 2,0	600 26,9	601 5,8	602 10,0	603 2,0

Acta No. 03 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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 (%)
604 Trastornos psiquiátricos						
605 Estado de confusión	606 3,9	607 3,9	608 3,8	609 1,9	610 0	611 0
612 Insomnio	613 17,6	614 2,0	615 15,4	616 0	617 2,0	618 0
619 Trastornos renales y urinarios						
620 Proteinuria	621 23,5	622 3,9	623 30,8	624 19,2	625 14,0	626 2,0
⁶²⁷ Disfunción renal ⁶	628 5,9	629 5,9	630 9,6	631 5,8	632 2,0	633 2,0
634 Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos						
635 Tos	636 39,2	637 0	638 17,2	639 1,9	640 30,0	641 0
642 Disfonía	643 19,6	644 0	645 36,5	646 0	647 4,0	648 0
649 Disnea	650 23,5	651 2,0	652 23,1	653 1,9	654 22,0	655 8,0
656 Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo						
657 Prurito	658 13,7	659 0	660 5,8	661 0	662 14,0	663 0
664 Exantema	665 17,6	666 0	667 15,4	668 0	669 22,0	670 0
671 Trastornos vasculares						
⁶⁷² Eventos hemorrágicos ⁷	673 33,3	674 5,9	675 28,8	676 1,9	677 28,0	678 2,0
⁶⁷⁹ Hipertensión ⁸	680 41,2	681 13,7	682 48,1	683 17,3	684 10,0	685 2,0

1. Incluye los siguientes términos: trombocitopenia, disminución del número de trombocitos
2. 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
3. Incluye los siguientes términos: estomatitis aftosa, estomatitis, glositis, úlcera bucal, mucositis.
4. Incluye los siguientes términos: dolor bucal, glosodinia, dolor bucofaríngeo

Acta No. 03 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



5. Incluye los siguientes términos: hipercolesterolemia, aumento de los niveles de colesterol en sangre
6. Incluye los siguientes términos: insuficiencia prerrenal aguda, disfunción renal, insuficiencia renal aguda, necrosis tubular renal.
7. 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
8. 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)

Acta No. 03 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



	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
Clasificación por sistema y órgano Término preferente				
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)
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)

Acta No. 03 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



	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
Clasificación por sistema y órgano Término preferente				
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
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.

Acta No. 03 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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

Acta No. 03 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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 $\mu\text{mol/L}$), 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 $\mu\text{mol/L}$ 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 multidroga 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 $\mu\text{mol/L}$).



Inducción del transportador y de la enzima metabolizadora de fármacos

El tratamiento de los hepatocitos humanos cultivados con hasta 3 $\mu\text{mol/L}$ de Lenvatinib aumentó ligeramente la actividad de la enzima CYP3A ($\leq 1,54$ veces) y la expresión del ARNm de CYP3A4 ($\leq 1,65$ 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 $\mu\text{mol/L}$ 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

Acta No. 03 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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, se debe reanudar el tratamiento a una dosis reducida tal como se indica en la Tabla 1.

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
686 Dosis diaria recomendada	687 24 mg una vez al día por vía oral	688 Dos cápsulas de 10 mg más una cápsula de 689 4 mg
690 Primera reducción de la dosis	691 20 mg una vez al día por vía oral	692 Dos cápsulas de 10 mg
693 Segunda reducción de la dosis	694 14 mg una vez al día por vía oral	695 Una cápsula de 10 mg más una cápsula de 696 4 mg
697 Tercera reducción de la dosis	⁶⁹⁸ 10 mg una vez al día por vía oral ^b	699 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

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

Acta No. 03 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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)
700 Primera aparición ^c	701 Interrumpir hasta que mejore a grado 0-1 o valor inicial ^d	702 8 mg (dos cápsulas de 4 mg) una vez al día por vía oral	703 4 mg (una cápsula de 4 mg) una vez al día por vía oral
704 Segunda aparición (la misma reacción o nueva reacción)	705 Interrumpir hasta que mejore a grado 0-1 o valor inicial ^d	706 4 mg (una cápsula de 4 mg) una vez al día por vía oral	707 4 mg (una cápsula de 4 mg) cada dos días por vía oral
708 Tercera aparición (la misma reacción o nueva reacción)	709 Interrumpir hasta que mejore a grado 0-1 o valor inicial ^d	710 4 mg (una cápsula de 4 mg) cada dos días por vía oral	711 Suspender
Toxicidades potencialmente mortales (Grado 4): Suspender ^e			

Acta No. 03 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- a Iniciar un tratamiento médico para las náuseas, los vómitos o la diarrea antes de interrumpir el tratamiento o reducir la dosis.
- b Reducir la dosis sucesivamente en función del nivel de dosis previo (12 mg, 8 mg, 4 mg o 4 mg cada 2 días)
- c Toxicidad hematológica o proteinuria-no se requiere ajustar la dosis en la primera aparición
- d El tratamiento puede reiniciarse cuando la toxicidad hematológica o la proteinuria mejoren a grado 2
- e Se excluyen las anormalidades 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

Acta No. 03 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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

Acta No. 03 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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 presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2018013128 emitido mediante Acta No. 14 de 2018, numeral 3.1.1.2, con el fin de dar respuesta a los requerimientos y continuar con el proceso de aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia.

- Evaluación farmacológica
- Declaración de nueva entidad química, con protección de datos bajo el decreto 2085 de 2002.
- Inserto versión 1_Basado en CCDS-V09Apr-2018 allegado mediante radicado No. 20181266904

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada y dado que el interesado no presentó respuesta satisfactoria al requerimiento de allegar información sobre la justificación del beneficio en la calidad de vida de los participantes en las indicaciones propuestas de acuerdo al concepto del Acta No. 14 de 2018 SEMNNIMB, numeral 3.1.1.2., la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora

Acta No. 03 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La salud
es de todos

Minsalud

recomienda negar el producto de la referencia en cáncer de tiroides y carcinoma de células renales.

La Sala recomienda aprobar la evaluación farmacológica para el producto de la referencia, únicamente con la siguiente información:

Composición:

Cada cápsula dura contiene Lenvatinib mesilato 4,9 mg equivalente a Lenvatinib 4,0 mg

Cada cápsula dura contiene Lenvatinib mesilato 12,25 mg equivalente a Lenvatinib 10,0 mg

Forma farmacéutica: Cápsulas duras

Indicaciones:

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

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

Acta No. 03 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

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





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.

Acta No. 03 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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.

Acta No. 03 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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

Acta No. 03 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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.

Embarazo

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.

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.**

Acta No. 03 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La salud
es de todos

Minsalud

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

Acta No. 03 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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 (%)
712 Trastornos de la sangre y del sistema linfático				
713 Trombocitopenia ¹	714 13,8	715 1,9	716 2,3	717 0
718 Linfopenia ²	719 10,7	720 2,3	721 4,6	722 0,8
723 Infarto esplénico	724 0,8	725 0	726 0	727 0
728 Trastornos cardíacos				
729 Disminución de la fracción de eyección	730 5,4	731 1,1	732 0,8	733 0
734 Infarto de miocardio ^{3,‡}	735 1,1	736 1,1	737 0,8	738 0,8
739 Insuficiencia cardíaca	740 0,8	741 0	742 0	743 0
744 Trastornos endócrinos				
745 Hipotiroidismo	746 5,4	747 0	748 0	749 0
750 Trastornos gastrointestinales				

Acta No. 03 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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 (%)
751 Diarrea	752 67,4	753 9,2	754 16,8	755 0
756 Náuseas	757 46,7	758 2,3	759 25,2	760 0,8
761 Estomatitis ⁴	762 41,0	763 4,6	764 8,4	765 0
766 Vómitos	767 35,6	768 1,9	769 14,5	770 0
771 Dolor abdominal ⁵	772 31,4	773 2,3	774 10,7	775 0,8
776 Estreñimiento	777 28,7	778 0,4	779 15,3	780 0,8
781 Dolor bucal ⁶	782 24,9	783 1,1	784 2,3	785 0
786 Sequedad de boca	787 16,9	788 0,4	789 8,4	790 0
791 Dispepsia	792 13,0	793 0,4	794 3,8	795 0
796 Flatulencia	797 6,1	798 0	799 0,8	800 0
801 Fístula anal	802 1,1	803 0,4	804 0	805 0
806 Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración				
807 Fatiga	808 42,5	809 4,6	810 24,4	811 1,5
812 Astenia	813 25,3	814 6,1	815 13,0	816 2,3
817 Edema periférico	⁸¹⁸ 20,7	819 0,4	820 7,6	821 0
822 Malestar	823 5,4	824 0	825 0	826 0
827 Trastornos hepatobiliares				
828 Lesión hepatocelular/hepatitis ⁷	829 1,1	830 0,8	831 0	832 0
833 Infecciones e infestaciones				
834 Infección de las vías urinarias	835 11,5	836 1,1	837 5,3	838 0
839 Absceso perineal	840 0,8	841 0,8	842 0	843 0
844 Exploraciones complementarias				
845 Pérdida de peso	846 51,3	847 13,4	848 14,5	849 0,8
850 Prolongación del intervalo QT en el electrocardiograma	851 8,8	852 1,5	853 1,5	854 0
855 Aumento de la alanina aminotransferasa	856 7,7	857 1,5	858 0	859 0
860 Aumento de creatinina sérica	861 7,3	862 0	863 1,5	864 0
865 Aumento de la aspartato aminotransferasa	866 6,9	867 1,9	868 1,5	869 0
870 Aumento de la hormona estimulante de la tiroides en sangre	871 6,5	872 0	873 0	874 0
875 Aumento de la fosfatasa	876 6,1	877 0,8	878 2,3	879 0,8

Acta No. 03 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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 (%)
alcalina sérica				
880 Aumento de urea sérica	881 3,1	882 0	883 0	884 0
885 Función hepática anormal	886 2,3	887 0,4	888 0	889 0
890 Aumento de la bilirrubina sérica	891 1,9	892 0	893 0	894 0
895 Aumento de la γ -glutamyl-transferasa	896 1,5	897 0,8	898 0,8	899 0
900 Trastornos del metabolismo y de la nutrición				
901 Disminución del apetito	902 54,4	903 6,9	904 18,3	905 0,8
906 Hipopotasemia	907 13,8	908 3,4	909 3,8	910 0
911 Hipocalcemia	912 12,6	913 5,0	914 0	915 0
916 Hipoalbuminemia	917 9,6	918 0,4	919 1,5	920 0
921 Deshidratación	922 8,8	923 2,3	924 2,3	925 0,8
926 Hipomagnesemia ⁸	927 6,5	928 0,4	929 1,5	930 0
931 Hipercolesterolemia ⁹	932 5,0	933 0,4	934 0	935 0
936 Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo				
937 Artralgia	938 26,1	939 0,4	940 6,9	941 0,8
942 Mialgia	943 19,2	944 1,5	945 4,6	946 0
947 Lumbalgia	948 17,6	949 1,9	950 9,2	951 0
952 Dolor musculoesquelético	953 16,1	954 0,4	955 8,4	956 0,8
957 Dolor en las extremidades	958 15,3	959 1,1	960 6,9	961 1,5
962 Trastornos del sistema nervioso				
963 Cefalea	964 38,3	965 3,1	966 11,5	967 0,8
968 Disgeusia	969 18,0	970 0	971 3,1	972 0
973 Mareos	974 15,3	975 0,4	976 9,2	977 0
978 Monoparesia	979 1,1	980 0,8	981 0	982 0
983 Accidente cerebrovascular	984 0,8	985 0,4	986 0	987 0
988 Accidente isquémico transitorio	989 0,8	990 0	991 0	992 0
993 Síndrome de leucoencefalopatía posterior reversible	994 0,4	995 0	996 0	997 0
998 Trastornos psiquiátricos				
999 Insomnio	1000 11,9	1001 0	1002 3,1	1003 0

Acta No. 03 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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 (%)
1004 Trastornos renales y urinarios	1005	1006	1007	1008
1009 Proteinuria	1010 33,7	1011 10,7	1012 3,1	1013 0
1014 renal ^{‡,10} Disfunción	1015 5,0	1016 2,7	1017 0,8	1018 0,8
1019 renal Insuficiencia	1020 1,9	1021 0,4	1022 0	1023 0
1024 Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos				
1025 Disfonía	1026 31,4	1027 1,1	1028 5,3	1029 0
1030 Tos	1031 23,8	1032 0	1033 17,6	1034 0
1035 Embolia pulmonar [‡]	1036 3,1	1037 3,1	1038 1,5	1039 1,5
1040 Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo				
1041 Síndrome de eritrodisestesia palmoplantar	1042 32,2	1043 3,4	1044 0,8	1045 0
1046 Exantema	1047 18,8	1048 0,4	1049 1,5	1050 0
1051 Alopecia	1052 12,3	1053 0	1054 5,3	1055 0
1056 Hiperqueratosis	1057 6,9	1058 0	1059 1,5	1060 0
1061 Eritema palmar	1062 1,1	1063 0	1064 0	1065 0
1066 Trastornos vasculares				
1067 Hemorragia ^{‡, 11}	1068 34,9	1069 1,5	1070 18,3	1071 3,1
¹⁰⁷² Hipertensión ¹²	1073 72,8	1074 44,4	1075 16,0	1076 3,8
1077 Hipotensión	1078 8,8	1079 1,5	1080 2,3	1081 0

13. Incluye los siguientes términos: trombocitopenia, disminución del número de trombocitos
14. Incluye los siguientes términos: linfopenia, disminución del número de linfocitos
15. Incluye los siguientes términos: infarto agudo de miocardio, infarto de miocardio
16. Incluye los siguientes términos: estomatitis aftosa, estomatitis, glositis, úlcera bucal, mucositis
17. 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
18. Incluye los siguientes términos: dolor bucal, glosodinia, dolor bucofaríngeo
19. Incluye los siguientes términos: lesión hepática medicamentosa, lesión hepática colestásica, esteatosis hepática

Acta No. 03 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



20. Incluye los siguientes términos: hipomagnesemia, disminución de los niveles de magnesio en sangre
 21. Incluye los siguientes términos: hipercolesterolemia y aumento de los niveles de colesterol en sangre
 22. Incluye los siguientes términos: insuficiencia prerrenal aguda, disfunción renal, insuficiencia renal aguda, necrosis tubular renal.
 23. Incluye los siguientes términos: epistaxis, hematuria, contusión, sangrado gingival, hematoquecia, hemorragia pulmonar, hemorragia vaginal, hemorragia rectal, hematoma, hemorragia hemorroidal, hemorragia laríngea, 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
 24. 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

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 irresecable. 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 (%)
1082 Trastornos de la sangre y del sistema linfático						
1083 Anemia	1084 17,6	1085 7,8	1086 7,7	1087 1,9	1088 26,0	1089 12,012
¹⁰⁹⁰ Trombocitopenia ¹	1091 9,8	1092 5,9	1093 1,9	1094 0	1095 8,0	1096 0
1097 Trastornos endócrinos						
1098 Hipotiroidismo	1099 23,5	1100 0	1101 36,5	1102 1,9	1103 2,0	1104 0
1105 Trastornos gastrointestinales						
¹¹⁰⁶ Dolor abdominal ²	1107 39,2	1108 3,9	1109 32,7	1110 3,8	1111 8,0	1112 0
1113 Estreñimiento	1114 11,8	1115 0	1116 36,5	1117 0	1118 18,0	1119 0
1120 Diarrea	1121 84,3	1122 19,6	1123 71,2	1124 11,5	1125 34,0	1126 2,0
1127 Dispepsia	1128 11,8	1129 0	1130 11,5	1131 1,9	1132 12,0	1133 0
1134 Náuseas	1135 43,1	1136 5,9	1137 61,5	1138 7,7	1139 16,0	1140 0
¹¹⁴¹ Inflamación bucal ³	1142 39,2	1143 0	1144 26,9	1145 1,9	1146 50,0	1147 4,0
¹¹⁴⁸ Dolor bucal ⁴	1149 17,6	1150 0	1151 13,5	1152 0	1153 4,00	1154 0
1155 Vómitos	1156 47,1	1157 7,8	1158 38,5	1159 3,8	1160 12,0	1161 0
1162 Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración						
1163 Astenia	1164 25,5	1165 3,9	1166 15,4	1167 1,9	1168 6,0	1169 2,0
1170 Fatiga	1171 51,0	1172 11,8	1173 40,4	1174 7,7	1175 32,0	1176 0
1177 Deterioro del estado de salud física general	1178 3,9	1179 3,9	1180 0	1181 0	1182 0	1183 0
1184 Edema	1185 29,	1186 0	1187 17,	1188 0	1189 18,	1190 0

Acta No. 03 de 2019 SEMNNIMB
 EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
 ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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 (%)
periférico	4		3		0	
1191 Pirexia	119221,6	11932,0	11949,6	11950	119610,0	11972,0
1198 Infecciones e infestaciones						
1199 Nasofaringitis	120011,8	12010	12027,7	12030	120412,0	12050
1206 Exploraciones complementarias						
1207 Aumento de la hormona estimulante de la tiroides en sangre	120813,7	12090	12103,8	12110	12122,0	12130
1214 Aumento de la lipasa	12157,8	12163,9	121711,5	12187,7	12196,0	12204,0
1221 Pérdida de peso	122231,4	12232,0	122450,0	12255,8	12268,0	12270
1228 Trastornos del metabolismo y de la nutrición						
1229 Disminución del apetito	123052,9	12315,9	123257,7	12333,8	123418,0	12350
1236 Deshidratación	12379,8	12385,9	12391,9	12400	12412,0	12420
1243 Hipercolesterolemia ⁵	124435,3	12452,0	124611,5	12471,9	124816,0	12490
1250 Hiperglucemia	125115,7	12520	12535,8	12540	125524,0	125610,0
1257 Hipertrigliceridemia	125835,3	12599,8	126013,5	12613,8	126224,0	12638,0
1264 Hipocalcemia	12657,8	12663,9	12675,8	12680	12694,0	12700
1271 Hipopotasemia	127213,7	12733,9	12741,9	12751,9	12762,0	12770
1278 Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo						
1279 Artralgia	128029,4	12810	128225,0	12830	128414,0	12850
1286 Lumbalgia	128721,6	12883,9	128921,2	12900	129114,0	12920

Acta No. 03 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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 (%)
1293 Dolor torácico musculoesquelético	1294 17,6	1295 2,0	1296 15,4	1297 3,8	1298 4,0	12990
1300 Dolor en las extremidades	1301 11,8	1302 0	1303 11,5	1304 1,9	1305 6,0	13060
1307 Trastornos del sistema nervioso						
1308 Cefalea	1309 17,6	1310 2,0	1311 26,9	1312 5,8	1313 10,0	1314 2,0
1315 Trastornos psiquiátricos						
1316 Estado de confusión	1317 3,9	1318 3,9	1319 3,8	1320 1,9	1321 0	1322 0
1323 Insomnio	1324 17,6	1325 2,0	1326 15,4	1327 0	1328 2,0	1329 0
1330 Trastornos renales y urinarios						
1331 Proteinuria	1332 23,5	1333 3,9	1334 30,8	1335 19,2	1336 14,0	1337 2,0
¹³³⁸ Disfunción renal ⁶	1339 5,9	1340 5,9	1341 9,6	1342 5,8	1343 2,0	1344 2,0
1345 Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos						
1346 Tos	1347 39,2	1348 0	1349 17,2	1350 1,9	1351 30,0	1352 0
1353 Disfonía	1354 19,6	1355 0	1356 36,5	1357 0	1358 4,0	1359 0
1360 Disnea	1361 23,5	1362 2,0	1363 23,1	1364 1,9	1365 22,0	1366 8,0
1367 Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo						
1368 Prurito	1369 13,7	1370 0	1371 5,8	1372 0	1373 14,0	1374 0
1375 Exantema	1376 17,6	1377 0	1378 15,4	1379 0	1380 22,0	1381 0
1382 Trastornos vasculares						
¹³⁸³ Eventos hemorrágicos ⁷	1384 33,3	1385 5,9	1386 28,8	1387 1,9	1388 28,0	1389 2,0
¹³⁹⁰ Hipertensión ⁸	1391 41,	1392 13,	1393 48,	1394 17,	1395 10,0	1396 2,0

Acta No. 03 de 2019 SEMNNIMB
 EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
 ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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 (%)
	2	7	1	3		

9. Incluye los siguientes términos: trombocitopenia, disminución del número de trombocitos
10. 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
11. Incluye los siguientes términos: estomatitis aftosa, estomatitis, glositis, úlcera bucal, mucositis.
12. Incluye los siguientes términos: dolor bucal, glosodinia, dolor bucofaríngeo
13. Incluye los siguientes términos: hipercolesterolemia, aumento de los niveles de colesterol en sangre
14. Incluye los siguientes términos: insuficiencia prerrenal aguda, disfunción renal, insuficiencia renal aguda, necrosis tubular renal.
15. 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
16. 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 [≥ 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 ≥ 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 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)
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)

Acta No. 03 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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
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 -glutamyltransferasa	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
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.

Acta No. 03 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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).

Acta No. 03 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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 Cmax 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 multidroga 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 ($\leq 1,54$ veces) y la expresión del ARNm de CYP3A4 ($\leq 1,65$ 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 – 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)

Acta No. 03 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



1397 Primera aparición ^c	1398 Interrumpir hasta que mejore a grado 0-1 o valor inicial ^d	1399 8 mg (dos cápsulas de 4 mg) una vez al día por vía oral	1400 4 mg (una cápsula de 4 mg) una vez al día por vía oral
1401 Segunda aparición (la misma reacción o nueva reacción)	1402 Interrumpir hasta que mejore a grado 0-1 o valor inicial ^d	1403 4 mg (una cápsula de 4 mg) una vez al día por vía oral	1404 4 mg (una cápsula de 4 mg) cada dos días por vía oral
1405 Tercera aparición (la misma reacción o nueva reacción)	1406 Interrumpir hasta que mejore a grado 0-1 o valor inicial ^d	1407 4 mg (una cápsula de 4 mg) cada dos días por vía oral	1408 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 mejoren a grado 2</p> <p>e Se excluyen las anomalías de laboratorio que no se consideran potencialmente mortales, las cuales deben tratarse como grado 3.</p>			

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

Acta No. 03 de 2019 SEMNNIMB
 EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
 ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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

Acta No. 03 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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	3. Suspender la administración de Lenvatinib 4. 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

Acta No. 03 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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.

Acta No. 03 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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

Norma farmacológica: 6.0.0.0.N10

Adicionalmente, la Sala recomienda negar el inserto puesto que no se ajusta al presente concepto en las indicaciones y posología.

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

La Sala recomienda aprobar el plan de gestión de riesgos (PGR) versión 1 del producto lenvima.

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

3.2. MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS COMPETIDORES (Registro Sanitario Nuevo)

3.2.1 KANJINTI®

Expediente : 20156891
Radicado : 20181269714
Fecha : 28/12/2018
Interesado : Amgen Biotecnologica S.A.S.

Acta No. 03 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Composición:

Cada vial contiene 150 mg o 420 mg de Trastuzumab, anticuerpo monoclonal IgG1 humanizado producido por células de mamífero (Ovario de hámster chino) cultivadas en suspensión y purificadas por cromatografía de afinidad e intercambio iónico incluyendo inactivación viral específica y procedimientos de eliminación.

La solución reconstituida de Kanjinti contiene 21 mg/mL de Trastuzumab.

Forma farmacéutica:

Polvo para concentrado para solución para infusión.

Polvo liofilizado de color blanco a amarillo pálido.

Indicaciones:

Cáncer de mama

Cáncer de mama metastásico (CMM)

Kanjinti 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 contra su enfermedad metastásica;
- en politerapia con paclitaxel o docetaxel en los que no hayan recibido previamente quimioterapia contra su enfermedad metastásica;
- en politerapia con un inhibidor de la aromatasa en los que presenten CMM con positividad de receptores hormonales.

Cáncer de mama precoz (CMP)

Kanjinti está indicado para el tratamiento del cáncer de mama precoz (incipiente) HER2- positivo:

- tras cirugía, quimioterapia (neoadyuvante o adyuvante) y radioterapia (si procede);
- tras quimioterapia adyuvante con doxorubicina y ciclofosfamida, en combinación con paclitaxel o docetaxel;
- en combinación con quimioterapia adyuvante consistente en docetaxel y carboplatino;

Acta No. 03 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- en combinación con quimioterapia neoadyuvante seguida de Kanjinti adyuvante en el cáncer de mama localmente avanzado (incluido el cáncer inflamatorio) o tumores > 2 cm de diámetro.

Cáncer gástrico avanzado (CGA)

Kanjinti en combinación con capecitabina o 5-fluorouracilo IV y un derivado del platino está indicado como tratamiento de pacientes con adenocarcinoma del estómago o de la unión gastroesofágica HER2-positivo que no hayan recibido previamente tratamiento anticanceroso de su enfermedad metastásica.

Contraindicaciones:

Kanjinti está contraindicado en pacientes con antecedentes de hipersensibilidad a Trastuzumab o a cualquiera de los excipientes.

Precauciones y advertencias:

El tratamiento con Kanjinti debe iniciarse únicamente bajo la supervisión de un médico especializado en el tratamiento de pacientes oncológicos.

Reacciones relacionadas con la infusión o la administración

Tras la administración de Trastuzumab se han observado reacciones relacionadas con la infusión (RRIs) y reacciones relacionadas con la administración (RRAs). Es posible que, desde el punto de vista clínico, resulte difícil distinguir las RRIs y las RRAs de las reacciones de hipersensibilidad. La premedicación puede reducir el riesgo de las RRIs y de RRAs. Entre las RRIs y las RRAs graves que se han notificado con la administración de Trastuzumab se encuentran las siguientes: disnea, hipotensión, sibilancias, broncospasmo, taquicardia, saturación de oxígeno reducida y dificultad respiratoria, taquiarritmia supraventricular y urticaria.

Se debe vigilar a los pacientes para detectar posibles RRIs y RRAs. La interrupción de la infusión IV puede ayudar a controlar dichos síntomas; la infusión se puede reanudar cuando remitan los síntomas. Estos síntomas pueden tratarse con un analgésico y antipirético, como la meperidina (petidina) o paracetamol, o con un antihistamínico, como la difenhidramina. Las reacciones graves se han tratado satisfactoriamente con medidas de apoyo, como la administración de oxígeno, agonistas adrenérgicos β y corticosteroides. En raras ocasiones, estas reacciones han tenido un desenlace mortal. Los pacientes que padecen disnea en reposo debido

Acta No. 03 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



al cáncer avanzado o a enfermedades concomitantes pueden tener mayor riesgo de sufrir una reacción mortal a la infusión. Por ello hay que tratar a estos pacientes con extrema precaución, sopesando en cada caso los riesgos y los posibles beneficios.

Reacciones pulmonares:

Se han descrito eventos pulmonares graves con el uso de Trastuzumab por vía IV después de la comercialización. Estos eventos a veces tienen un desenlace mortal y pueden formar parte de una RRI o ser una reacción retardada. Asimismo, se han referido casos de neumopatía intersticial, como infiltrados pulmonares, síndrome de dificultad respiratoria aguda, neumonía, neumonitis, derrame pleural, dificultad respiratoria, edema pulmonar agudo e insuficiencia respiratoria.

Entre los factores de riesgo asociados a la neumopatía intersticial se encuentran la administración previa o concomitante de otras terapias antineoplásicas asociadas a la neumopatía intersticial, como los taxanos, la gemcitabina, la vinorelbina y la radioterapia. Los pacientes con disnea en reposo debida a complicaciones del cáncer avanzado o a enfermedades concomitantes pueden tener mayor riesgo de eventos pulmonares. Por consiguiente, no se debe administrar Kanjinti a estos pacientes.

Disfunción cardíaca:

Consideraciones generales

Los pacientes tratados con Trastuzumab pueden tener mayor riesgo de sufrir una insuficiencia cardíaca congestiva (ICC) (clase II-IV de la clasificación de la New York Heart Association [NYHA]) o una disfunción cardíaca asintomática. Estos eventos se han observado en pacientes tratados con Trastuzumab en monoterapia o en combinación con taxanos después de una quimioterapia que contenía antraciclinas (doxorubicina o epirubicina). Su intensidad puede ser moderada o grave, y se ha asociado con el fallecimiento. Además, se debe tener especial precaución al tratar a pacientes con riesgo cardíaco elevado (por ejemplo: pacientes con hipertensión arterial, arteriopatía coronaria documentada, insuficiencia cardíaca congestiva (ICC), disfunción diastólica, edad avanzada).

Las simulaciones del modelo farmacocinético (FC) poblacional indican que Trastuzumab puede persistir en la circulación hasta 7 meses después de suspender el tratamiento con Kanjinti. Los pacientes que reciben antraciclinas tras interrumpir el tratamiento con Kanjinti posiblemente tienen también un mayor riesgo de disfunción

Acta No. 03 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



cardíaca. En la medida de lo posible, los médicos evitarán la terapia con antraciclinas hasta 7 meses después de concluida la administración de Kanjinti. Si se utilizan antraciclinas, se controlará estrechamente la función cardíaca del paciente.

Los pacientes aptos para el tratamiento con Kanjinti, sobre todo los que hayan recibido previamente alguna antraciclina, deben someterse a una evaluación cardíaca inicial que comprenda la anamnesis y la exploración física, electrocardiograma (ECG), ecocardiograma o ventriculografía isotópica (MUGA). El seguimiento clínico puede facilitar la identificación de los pacientes que desarrollen una disfunción cardíaca, incluidos los signos y síntomas de ICC. La evaluación del estado cardíaco, tal como se realiza antes de comenzar el tratamiento, se repetirá cada 3 meses durante el mismo y cada 6 meses tras su finalización, hasta que hayan transcurrido 24 meses desde la última administración de Kanjinti.

Si el porcentaje de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) cae 10 puntos respecto al valor inicial o hasta un valor $< 50\%$, se suspenderá la administración de Kanjinti y se repetirá la evaluación de la FEVI en un plazo de 3 semanas aproximadamente. Si la FEVI no mejora o incluso empeora, o si el paciente ha presentado una ICC importante desde el punto de vista clínico, se planteará decididamente la suspensión de Kanjinti, a no ser que se considere que los beneficios superan a los riesgos en el paciente afectado.

Se debe controlar con mayor frecuencia (por ejemplo, cada 6-8 semanas) a los pacientes que presenten una disfunción cardíaca asintomática. Si muestran una reducción mantenida de la función ventricular izquierda pero siguen estando asintomáticos, el médico debe plantearse la posibilidad de suspender el tratamiento si no se evidencia ningún beneficio clínico con Kanjinti.

No se ha estudiado prospectivamente la seguridad de la reanudación o la continuación del tratamiento con Trastuzumab en pacientes que hayan sufrido una disfunción cardíaca. Si durante el tratamiento con Kanjinti desarrolla el paciente una insuficiencia cardíaca sintomática, se debe administrar el tratamiento habitual para esta afección. En los ensayos clínicos fundamentales, la mayoría de los pacientes con insuficiencia cardíaca o disfunción cardíaca asintomática mejoraron con el tratamiento habitual de la insuficiencia cardíaca, consistente en un inhibidor de la enzima de conversión de la angiotensina (IECA) o un bloqueante de los receptores de la angiotensina y un bloqueante adrenérgico β . La mayoría de los pacientes con

Acta No. 03 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



síntomas cardíacos que mostraban signos del beneficio clínico de Trastuzumab prosiguieron el tratamiento sin sufrir nuevos eventos cardíacos clínicos.

Cáncer de mama metastásico (CMM)

No debe administrarse concomitantemente Kanjinti y antraciclinas en el tratamiento del CMM.

Cáncer de mama precoz (CMP)

En las pacientes con CMP, la evaluación del estado cardíaco, tal como se realiza antes de comenzar el tratamiento, se repetirá cada 3 meses durante el mismo y cada 6 meses tras su conclusión, hasta que hayan transcurrido 24 meses desde la última administración de Kanjinti. Se recomienda prolongar la vigilancia de las pacientes que reciban quimioterapia con antraciclinas, evaluando su estado una vez al año hasta que hayan transcurrido 5 años desde la última administración de Kanjinti, o durante más tiempo si se observa un descenso continuo de la FEVI.

Se excluyó de los estudios clínicos con Trastuzumab como tratamiento adyuvante del cáncer de mama a las pacientes con antecedentes de infarto de miocardio, angina de pecho que requiriese medicación, insuficiencia cardíaca congestiva (clase II-IV según la clasificación de la NYHA) o antecedentes de esta afección, otras miocardiopatías, arritmia cardíaca que precisara medicación, valvulopatía cardíaca clínicamente significativa, hipertensión arterial mal controlada (podían participar las pacientes con hipertensión arterial controlada con la medicación habitual) o derrame pericárdico con efectos hemodinámicos.

Tratamiento adyuvante

Kanjinti y las antraciclinas no deben administrarse concomitantemente en el tratamiento adyuvante.

En pacientes con CMP se observó un aumento de la incidencia de episodios cardíacos sintomáticos y asintomáticos cuando Trastuzumab IV se administró después de la quimioterapia con antraciclinas, en comparación con la administración con un régimen sin antraciclinas, como el docetaxel y el carboplatino. La incidencia fue más pronunciada cuando Trastuzumab se administró concomitantemente con taxanos que cuando se administró de forma secuencial con taxanos.

Acta No. 03 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Independientemente del régimen utilizado, la mayoría de los eventos cardíacos sintomáticos tuvieron lugar en los 18 primeros meses.

Los factores de riesgo de eventos cardíacos identificados en cuatro estudios a gran escala del uso en el tratamiento adyuvante fueron los siguientes: edad avanzada (> 50 años), FEVI inicial baja y en descenso (< 55%), FEVI baja antes o después de iniciar el tratamiento con paclitaxel, el tratamiento con Trastuzumab y uso previo o concomitante de antihipertensores. En pacientes que recibieron Trastuzumab tras concluir la quimioterapia adyuvante, el riesgo de disfunción cardíaca se asoció a una elevada dosis acumulada de antraciclinas administrada antes de comenzar el tratamiento con Trastuzumab y a un índice de masa corporal (IMC) alto (IMC > 25 kg/m²).

Tratamiento neoadyuvante-adyuvante

En pacientes con CMP aptas para recibir tratamiento neoadyuvante-adyuvante se usará Kanjinti junto con antraciclinas con precaución, y siempre y cuando no hayan recibido quimioterapia previamente. La dosis acumulada máxima de los regímenes terapéuticos con antraciclinas en dosis bajas no debe sobrepasar los 180 mg/m² (doxorubicina) o 360 mg/m² (epirubicina).

Si la paciente ha recibido concomitantemente antraciclinas en dosis bajas y Kanjinti como tratamiento neoadyuvante, no se debe administrar ninguna quimioterapia antineoplásica adicional después de la cirugía.

La experiencia clínica en el tratamiento neoadyuvante-adyuvante es limitada en pacientes mayores de 65 años.

Alcohol bencílico

El alcohol bencílico, utilizado como conservante en el agua bacteriostática para inyectables de los viales multidosis de 420 mg, se ha asociado con toxicidad en recién nacidos y niños de hasta 3 años. Cuando se vaya a administrar Kanjinti a un paciente con hipersensibilidad conocida al alcohol bencílico, se debe reconstituir con agua para inyectables y utilizar una sola dosis por vial de Kanjinti. Se desechará el contenido que no se haya utilizado.

Reacciones adversas:

Resumen del perfil de seguridad

Acta No. 03 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Entre las reacciones adversas más graves y/o frecuentes comunicadas hasta la fecha con el uso de Trastuzumab se encuentran disfunción cardíaca, reacciones relacionadas con la infusión, hematotoxicidad (en particular neutropenia), infecciones y eventos adversos pulmonares.

Tabla de reacciones adversas

En esta sección, se definen las siguientes categorías de frecuencia: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$), muy raras ($< 1/10.000$), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Dentro de cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad.

En la Tabla 1 se presentan las reacciones adversas notificadas en relación con el uso de Trastuzumab intravenoso, solo o en combinación con quimioterapia, en ensayos clínicos pivotaes y en la fase de poscomercialización.

Todos los términos incluidos se basan en los porcentajes más altos observados en los ensayos clínicos pivotaes.

Tabla 1: Reacciones Adversas Notificadas con Trastuzumab Intravenoso en Monoterapia o en Combinación con Quimioterapia en los Ensayos Clínicos Pivotaes y en la Poscomercialización

Sistema de clasificación de órganos	Reacción adversa	Frecuencia
Infecciones e infestaciones	Infeción	Muy frecuentes
	Nasofaringitis	Muy frecuentes
	Sepsis neutropénica	Frecuentes
	Cistitis	Frecuentes
	Herpes zoster	Frecuentes
	Gripe	Frecuentes
	Sinusitis	Frecuentes
	Infeción cutánea	Frecuentes
	Rinitis	Frecuentes
	Infeción del tracto respiratorio superior	Frecuentes
	Infeción del tracto urinario	Frecuentes
	Erisipela	Frecuentes
	Celulitis	Frecuentes

Acta No. 03 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Sistema de clasificación de órganos	Reacción adversa	Frecuencia
	Faringitis	Frecuentes
	Sepsis	Poco frecuentes
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incl. Quistes y pólipos)	Progresión de la neoplasia maligna	Frecuencia no conocida
	Progresión de la neoplasia	Frecuencia no conocida
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Neutropenia febril	Muy frecuentes
	Anemia	Muy frecuentes
	Neutropenia	Muy frecuentes
	Disminución del recuento de células blancas/Leucopenia	Muy frecuentes
	Trombocitopenia	Muy frecuentes
	Hipoprotrombinemia	Frecuencia no conocida
	Trombocitopenia inmune	Frecuencia no conocida
Trastornos del sistema inmunológico	Hipersensibilidad	Frecuentes
	+Reacción anafiláctica	Frecuencia no conocida
	+Shock anafiláctico	Frecuencia no conocida
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Disminución de peso/Pérdida de peso	Muy frecuentes
	Anorexia	Muy frecuentes
	Hipercalemia	Frecuencia no conocida
Trastornos psiquiátricos	Insomnio	Muy frecuentes
	Ansiedad	Frecuentes
	Depresión	Frecuentes
	Alteración del pensamiento	Frecuentes
Trastornos del sistema nervioso	¹ Temblor	Muy frecuentes
	Vértigo	Muy frecuentes
	Cefalea	Muy frecuentes
	Parestesia	Muy frecuentes
	Disgeusia	Muy frecuentes
	Neuropatía periférica	Frecuentes
	Hipertonía	Frecuentes
	Somnolencia	Frecuentes
	Ataxia	Frecuentes
	Paresia	Raras
	Edema cerebral	Frecuencia no conocida
Trastornos oculares	Conjuntivitis	Muy frecuentes
	Aumento del lagrimeo	Muy frecuentes
	Sequedad ocular	Frecuentes
	Papiloedema	Frecuencia no conocida

Acta No. 03 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Sistema de clasificación de órganos	Reacción adversa	Frecuencia
	Hemorragia retinal	Frecuencia no conocida
Trastornos del oído y del laberinto	Sordera	Poco frecuentes
Trastornos cardiacos	¹ Disminución de la presión sanguínea	Muy frecuentes
	¹ Aumento de la presión sanguínea	Muy frecuentes
	¹ Latido irregular del corazón	Muy frecuentes
	¹ Palpitaciones	Muy frecuentes
	¹ Aleteo cardiaco	Muy frecuentes
	Disminución de la fracción de eyección*	Muy frecuentes
	+Falla cardiaca (congestiva)	Frecuentes
	+ ¹ Taquiarritmia supraventricular	Frecuentes
	Cardiomiopatía	Frecuentes
	Derrame pericárdico	Poco frecuentes
	Shock cardiogénico	Frecuencia no conocida
	Pericarditis	Frecuencia no conocida
	Bradycardia	Frecuencia no conocida
	Ritmo de galope	Frecuencia no conocida
Trastornos vasculares	Sofocos	Muy frecuentes
	+ ¹ Hipotensión	Frecuentes
	Vasodilatación	Frecuentes
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	+ ¹ Sibilancia	Muy frecuentes
	+Disnea	Muy frecuentes
	Tos	Muy frecuentes
	Epistaxis	Muy frecuentes
	Rinorrea	Muy frecuentes
	+Neumonía	Frecuentes
	Asma	Frecuentes
	Alteración pulmonar	Frecuentes
	+Derrame pleural	Frecuentes
	Neumonitis	Raras
	+Fibrosis pulmonar	Frecuencia no conocida
	+Dificultad respiratoria	Frecuencia no conocida
	+Fallo respiratorio	Frecuencia no conocida
	+Infiltración pulmonar	Frecuencia no conocida
	+Edema pulmonar agudo	Frecuencia no conocida
	+Síndrome de dificultad respiratoria aguda	Frecuencia no conocida
	+Broncoespasmo	Frecuencia no conocida

Acta No. 03 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Sistema de clasificación de órganos	Reacción adversa	Frecuencia
	+Hipoxia	Frecuencia no conocida
	+Descenso en la saturación de oxígeno	Frecuencia no conocida
	Edema laríngeo	Frecuencia no conocida
	Ortopnea	Frecuencia no conocida
	Edema pulmonar	Frecuencia no conocida
	Enfermedad pulmonar intersticial	Frecuencia no conocida
Trastornos	Diarrea	Muy frecuentes
	Vómitos	Muy frecuentes
	Náuseas	Muy frecuentes
	¹ Inflamación labial	Muy frecuentes
	Dolor abdominal	Muy frecuentes
	Dispepsia	Muy frecuentes
	Estreñimiento	Muy frecuentes
	Estomatitis	Muy frecuentes
	Hemorroides	Frecuentes
	Xerostomía	Frecuentes
Trastornos hepatobiliares	Lesión traumática hepatocelular	Frecuentes
	Hepatitis	Frecuentes
	Dolor a la palpación del hígado	Frecuentes
	Ictericia	Raras
	Fallo hepático	Frecuencia no conocida
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Eritema	Muy frecuentes
	Rash	Muy frecuentes
	¹ Inflamación facial	Muy frecuentes
	Alopecia	Muy frecuentes
	Alteración de las uñas	Muy frecuentes
	Síndrome de eritrodisestesia	Muy frecuentes
	Acné	Frecuentes
	Xerodermia	Frecuentes
	Equimosis	Frecuentes
	Hiperhidrosis	Frecuentes
	Erupción maculopapular	Frecuentes
	Prurito	Frecuentes
	Onicoclasia	Frecuentes
	Dermatitis	Frecuentes
Urticaria	Poco frecuentes	
Angioedema	Frecuencia no conocida	
Trastornos	Artralgia	Muy frecuentes

Acta No. 03 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Sistema de clasificación de órganos	Reacción adversa	Frecuencia
musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	[†] Tensión muscular	Muy frecuentes
	Mialgia	Muy frecuentes
	Artritis	Frecuentes
	Dolor de espalda	Frecuentes
	Dolor óseo	Frecuentes
	Espasmos musculares	Frecuentes
	Dolor de cuello	Frecuentes
	Dolor en una extremidad	Frecuentes
Trastornos renales y urinarios	Trastorno renal	Frecuentes
	Glomerulonefritis membranosa	Frecuencia no conocida
	Glomerulonefropatía	Frecuencia no conocida
	Fallo renal	Frecuencia no conocida
Embarazo, puerperio y enfermedades perinatales	Oligohidramnios	Frecuencia no conocida
	Hipoplasia renal	Frecuencia no conocida
	Hipoplasia pulmonar	Frecuencia no conocida
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	Inflamación de la mama /mastitis	Frecuentes
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de la administración	Astenia	Muy frecuentes
	Dolor torácico	Muy frecuentes
	Escalofrío	Muy frecuentes
	Fatiga	Muy frecuentes
	Síntomas gripales	Muy frecuentes
	Reacción relacionada con la infusión	Muy frecuentes
	Dolor	Muy frecuentes
	Pirexia	Muy frecuentes
	Inflamación de la mucosa	Muy frecuentes
	Edema periférico	Muy frecuentes
	Malestar	Frecuentes
Edema	Frecuentes	
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos	Contusión	Frecuentes

[†] Indica reacciones adversas reportadas que han sido asociadas a un desenlace de muerte.

¹ Indica reacciones adversas reportadas que han sido en su mayoría asociadas con reacciones relacionadas con la infusión. Los porcentajes específicos para estas reacciones no están disponibles.

Acta No. 03 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



* Observado con la quimioterapia combinada seguida de antraciclinas y combinado con taxanos.

Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

Disfunción cardíaca

La insuficiencia cardíaca congestiva (NYHA Clase II-IV) es una reacción adversa común a Trastuzumab y se ha asociado a un desenlace de muerte. Se han observado signos y síntomas de disfunción cardíaca tales como disnea, ortopnea, aumento de la tos, edema pulmonar, galope S3 o disminución de la fracción de eyección ventricular en los pacientes tratados con Trastuzumab.

En 3 ensayos clínicos pivotaes de Trastuzumab adyuvante administrado en combinación con quimioterapia, la incidencia de disfunción cardíaca grado 3/4 (concretamente insuficiencia cardíaca congestiva sintomática) fue similar a la de los pacientes que recibieron quimioterapia sola (i.e. no recibieron Trastuzumab) y en pacientes a los que se les administró Trastuzumab secuencialmente después de un taxano (0,3%-0,4%). La tasa fue mayor en los pacientes a los que se les administró Trastuzumab simultáneamente con un taxano (2,0%). En el tratamiento neoadyuvante, la experiencia de la administración simultánea de Trastuzumab con esquemas de antraciclinas a dosis bajas es limitada.

Cuando se administró Trastuzumab tras terminar la quimioterapia adyuvante, se observó fallo cardíaco NYHA clase III-IV en un 0,6% de los pacientes en el grupo de un año después de una mediana de seguimiento de 12 meses. En el estudio BO16348, después de una mediana de seguimiento de 8 años, la incidencia de ICC grave (NYHA Clase III y IV) tras 1 año de tratamiento en el brazo de Trastuzumab fue de 0,8%, y la tasa de disfunción ventricular izquierda asintomática y sintomática leve fue de 4,6%.

La reversibilidad de la ICC grave (definida como una secuencia de al menos dos valores consecutivos de FEVI \geq 50% después de un evento) fue evidente para el 71,4% de los pacientes tratados con Trastuzumab. La reversibilidad de la disfunción ventricular izquierda asintomática y sintomática leve se demostró para el 79,5% de las pacientes. Aproximadamente un 17% de los eventos relacionados con disfunción cardíaca, ocurrieron después de terminar con Trastuzumab.

En los ensayos pivotaes en metástasis de Trastuzumab intravenoso, la incidencia de alteración cardíaca varió entre 9% y 12% cuando se dio en combinación con paclitaxel comparado con 1% a 4% para paclitaxel solo. En monoterapia, la incidencia fue 6% a

Acta No. 03 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



9%. La tasa mayor de disfunción cardíaca se observó en los pacientes que estaban recibiendo Trastuzumab simultáneamente con antraciclinas/ciclofosfamida (27%), y fue significativamente mayor que con antraciclinas/ciclofosfamida sola (7% a 10%). En un ensayo posterior con monitorización prospectiva de la función cardíaca, la incidencia de ICC sintomática fue de 2,2% en los pacientes que estaban recibiendo Trastuzumab y docetaxel, comparado con 0% en los pacientes que recibían solo docetaxel.

La mayoría de los pacientes (79%) que desarrollaron disfunción cardíaca en estos ensayos experimentaron una mejoría después de recibir el estándar de tratamiento para la ICC.

Reacciones a la infusión, reacciones de tipo alérgico e hipersensibilidad

Se estima que aproximadamente el 40% de los pacientes tratados con Trastuzumab presentarán alguna reacción relacionada con la infusión. Sin embargo, la mayoría de estas reacciones son de intensidad leve a moderada (sistema de graduación NCI-CTC) y tienden a ocurrir al inicio del tratamiento, i.e. en la primera, segunda o tercera infusión, reduciéndose su frecuencia en las infusiones posteriores. Estas reacciones incluyen escalofríos, fiebre, disnea, hipotensión, sibilancias, broncoespasmo, taquicardia, disminución de la saturación de oxígeno, dificultad respiratoria, rash, náuseas, vómitos y cefalea. La tasa de reacciones relacionadas a la infusión de todos los niveles varía entre los ensayos dependiendo de la indicación, metodología de la recolección de datos y si Trastuzumab fue administrado simultáneamente con quimioterapia o como monoterapia.

Las reacciones anafilácticas graves que requieren intervención inmediata adicional, pueden ocurrir durante la primera o segunda infusión de Trastuzumab y han sido asociadas con un desenlace de muerte. Se han observado reacciones anafilactoides en casos aislados.

Hematotoxicidad

Muy frecuentemente ocurre neutropenia febril, leucopenia, anemia, trombocitopenia y neutropenia. No se conoce la frecuencia de aparición de la hipoprotrombinemia. El riesgo de neutropenia puede verse ligeramente incrementado cuando Trastuzumab se administra con docetaxel seguido de un tratamiento con antraciclina.

Reacciones pulmonares

Acta No. 03 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Se producen reacciones adversas pulmonares graves con el uso de Trastuzumab y se han asociado a un desenlace mortal. Estas incluyen entre otras: infiltrados pulmonares, síndrome de dificultad respiratoria aguda, neumonía, neumonitis, derrame pleural, dificultad respiratoria, edema pulmonar agudo e insuficiencia respiratoria.

Inmunogenicidad

En el estudio (BO22227) neoadyuvante-adyuvante del CMP, a una mediana de seguimiento superior a 70 meses, el 10,1% (30/296) de los pacientes tratados con Trastuzumab intravenoso desarrollaron anticuerpos frente a Trastuzumab. Se detectaron anticuerpos anti-Trastuzumab neutralizantes en muestras posteriores a las iniciales en 2 de 30 pacientes del brazo de Trastuzumab intravenoso.

No se conoce la relevancia clínica de estos anticuerpos. La presencia de anticuerpos anti-Trastuzumab no tiene impacto en la farmacocinética, la eficacia (determinada por la respuesta patológica completa [pCR, por sus siglas en inglés] y la supervivencia libre de eventos [EFS, por sus siglas en inglés]) y la seguridad determinada por la aparición de reacciones relacionadas con la administración (RRAs) de Trastuzumab intravenoso.

No hay datos disponibles de inmunogenicidad para Trastuzumab en cáncer gástrico.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del sistema nacional de notificación.

Sobredosis

No hay experiencia de sobredosis en ensayos clínicos con humanos. En los ensayos clínicos no se han administrado dosis superiores a 10 mg/kg de Trastuzumab solo. En un ensayo clínico en pacientes con cáncer gástrico metastásico, se ha estudiado una dosis de mantenimiento de 10 mg/kg cada tres semanas (q3w por sus siglas en inglés) tras una dosis de inicio de 8 mg/kg. Hasta este límite, las dosis fueron bien toleradas.

Acta No. 03 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Interacciones:

Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

No se han realizado estudios formales de interacciones de medicamentos. No se han observado interacciones clínicamente significativas entre Trastuzumab y los medicamentos concomitantes usados en los ensayos clínicos.

La administración de docetaxel, carboplatino o anastrozol con Trastuzumab no pareció afectar la farmacocinética de Trastuzumab.

La exposición a paclitaxel y doxorubicina (y sus principales metabolitos 6- α hidroxil-paclitaxel, AP, y doxorubicinol, DOL) no se alteró por la presencia de Trastuzumab.

Sin embargo, Trastuzumab podría aumentar la exposición total de un metabolito de la doxorubicina, (7-deoxi-13 dihidro-doxorubicinona, D7D). La bioactividad de D7D y el impacto clínico del aumento de este metabolito no estaba claro. No se observó ningún efecto de doxorubicina y paclitaxel sobre la farmacocinética de Trastuzumab.

Los resultados de un subestudio de la farmacocinética de capecitabina y cisplatino administrados con o sin Trastuzumab sugirieron que la exposición a los metabolitos bioactivos de capecitabina (p. ej., 5-FU) no estaba afectada por la administración concomitante de cisplatino, ni por la administración concomitante de cisplatino más Trastuzumab.

Sin embargo, la capecitabina por sí misma mostró concentraciones más altas y una semivida mayor cuando se combinaba con Trastuzumab. Los datos también sugirieron que la farmacocinética de cisplatino no estaba afectada por el uso concomitante de capecitabina ni por el uso concomitante de capecitabina más Trastuzumab.

Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

Se debe evitar Kanjinti durante el embarazo a menos que el beneficio potencial para la madre supere el riesgo potencial para el feto. En el periodo poscomercialización se han notificado casos de retraso del crecimiento renal y/o insuficiencia renal en el feto, asociado con oligohidramnios, algunos asociados con hipoplasia pulmonar fetal mortal, en mujeres embarazadas en tratamiento con Trastuzumab. Se debe advertir a

Acta No. 03 de 2019 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



las mujeres en edad fértil que utilicen métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento con Kanjinti y durante 7 meses después de finalizar el tratamiento. Si se produjera un embarazo, se debe advertir a la paciente, acerca de la posibilidad de daño fetal. Si se trata a una mujer embarazada con Kanjinti, o si una paciente queda embarazada durante el tratamiento con Kanjinti o durante los 7 meses posteriores a la última dosis de Kanjinti, es recomendable realizar un seguimiento estrecho por un equipo multidisciplinario. No se conoce si Trastuzumab puede afectar la capacidad reproductiva. No se ha evidenciado alguna alteración de la fertilidad o daño al feto en los estudios de reproducción en animales.

Lactancia

Se desconoce si Trastuzumab se secreta en la leche humana. Dado que la IgG1 humana se secreta en la leche humana, y el potencial de daño para el niño es desconocido, se debe evitar la lactancia durante el tratamiento con Kanjinti y durante los 7 meses después de la última dosis.

Fertilidad

No hay datos disponibles de la fertilidad.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Trastuzumab puede tener una influencia menor sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. Se advertirá a los pacientes que sufran síntomas relacionados con la infusión que no deben conducir ni utilizar máquinas hasta que desaparezcan los síntomas.

Vía de administración: Intravenosa

Dosificación y Grupo etario:

Es obligatorio realizar el test para estudiar el HER2 antes de iniciar la terapia. El tratamiento con Kanjinti únicamente debe iniciarse por un especialista con experiencia en la administración de quimioterapia citotóxica y únicamente debe ser administrado por un profesional sanitario.

La formulación de Kanjinti intravenoso no está prevista para la administración subcutánea y se debe administrar solamente mediante infusión intravenosa.

Acta No. 03 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Para evitar errores de medicación, es importante comprobar las etiquetas de los viales para asegurar que el medicamento que se está preparando y administrando es Kanjinti (Trastuzumab) y no KADCYLA® (Trastuzumab emtansina).

La dosis de inicio de Kanjinti se debe administrar como infusión intravenosa durante 90 minutos. No administrar como pulso o bolo intravenoso. La infusión intravenosa de Kanjinti debe ser administrada por un profesional sanitario entrenado en el manejo de anafilaxis y con un kit de emergencia disponible. Si la dosis de inicio es bien tolerada, las dosis siguientes pueden administrarse en infusión de 30 minutos.

Se debe observar a los pacientes durante al menos seis horas desde el comienzo de la primera infusión y durante dos horas desde el comienzo de las siguientes infusiones, para detectar síntomas tales como fiebre y escalofríos u otros síntomas relacionados con la infusión. La interrupción de la infusión puede ayudar a controlar estos síntomas. Puede reanudarse la infusión cuando los síntomas disminuyan.

Cáncer de mama metastásico

Pauta semanal

Dosis de inicio: La dosis de inicio recomendada de Kanjinti es de 4 mg/kg de peso corporal administrada en una infusión IV durante 90 minutos.

Dosis de mantenimiento: La dosis IV semanal de mantenimiento recomendada de Kanjinti es de 2 mg/kg de peso corporal, comenzando una semana después de la dosis de inicio.

Pauta alternativa cada 3 semanas

La dosis IV de inicio recomendada es de 8 mg/kg de peso corporal. La dosis de mantenimiento recomendada es de 6 mg/kg de peso corporal administrada en infusión IV durante 90 minutos, cada tres semanas, comenzando tres semanas después de la dosis de inicio.

Administración en combinación con paclitaxel o docetaxel

En los estudios pivotaes de Trastuzumab, el paclitaxel o el docetaxel fue administrado el día siguiente tras la dosis de inicio de Trastuzumab (para información

Acta No. 03 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



acerca de las dosis, ver la información para prescribir de paclitaxel o docetaxel) e inmediatamente tras las dosis siguientes de Trastuzumab si la dosis precedente de Trastuzumab fue bien tolerada.

Administración en combinación con un inhibidor de la aromatasa

En un estudio pivotal de Trastuzumab, se administró Trastuzumab junto con anastrozol desde el día 1. No hubo restricciones acerca de cómo administrar en el tiempo Trastuzumab y anastrozol (para información acerca de la dosis, ver la información para prescribir de anastrozol o de otros inhibidores de la aromatasa).

Cáncer de mama precoz

Pauta semanal y cada 3 semanas

En la pauta cada tres semanas la dosis de inicio recomendada de Kanjinti es de 8 mg/kg de peso corporal. La dosis de mantenimiento recomendada de Kanjinti es de 6 mg/kg de peso corporal cada tres semanas, comenzando tres semanas después de la dosis de inicio.

En la pauta semanal se debe administrar una dosis (inicial de 4 mg/kg seguida de 2 mg/kg cada semana) de forma concomitante con paclitaxel tras quimioterapia con doxorubicina y ciclofosfamida.

Cáncer gástrico avanzado

Pauta cada 3 semanas

La dosis de inicio recomendada es de 8 mg/kg de peso corporal. La dosis de mantenimiento recomendada es de 6 mg/kg de peso corporal cada tres semanas, comenzando tres semanas después de la dosis de inicio.

Duración del tratamiento

- Los pacientes con CMM deben ser tratados con Kanjinti hasta progresión de la enfermedad.

Acta No. 03 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- Los pacientes con CMP deben ser tratados con Kanjinti durante 1 año o hasta recaída de la enfermedad, lo que ocurra primero; no se recomienda prolongar el tratamiento en CMP más de un año.
- Los pacientes con CGA deben ser tratados con Kanjinti hasta progresión de la enfermedad.

Dosis omitidas

Si al paciente no se le ha administrado alguna de las dosis de Kanjinti y ha transcurrido una semana o menos, debe administrársele tan pronto como sea posible la dosis habitual de mantenimiento (pauta semanal: 2 mg/kg; pauta cada 3 semanas: 6 mg/kg). No hay que esperar al siguiente ciclo planeado. Las dosis de mantenimiento posteriores (pauta semanal: 2 mg/kg; pauta cada 3 semanas: 6 mg/kg) se deben administrar 7 días o 21 días después, de acuerdo con la pauta semanal o con la pauta cada tres semanas, respectivamente.

Si al paciente no se le ha administrado alguna de las dosis de Kanjinti y ha transcurrido más de una semana, debe volver a administrársele la dosis inicial durante aproximadamente 90 minutos (pauta semanal: 4 mg/kg; pauta cada 3 semanas: 8 mg/kg) tan pronto como sea posible. Las dosis de mantenimiento posteriores de Kanjinti (pauta semanal: 2 mg/kg; pauta cada 3 semanas: 6 mg/kg respectivamente) se deben administrar 7 días o 21 días después, de acuerdo con la pauta semanal o con la pauta cada tres semanas, respectivamente.

Reducción de dosis

Durante los ensayos clínicos no se efectuó ninguna reducción de dosis de Trastuzumab. Los pacientes pueden continuar la terapia durante los periodos reversibles de mielosupresión inducida por quimioterapéuticos, pero deben ser cuidadosamente monitorizados para detectar posibles complicaciones debidas a neutropenia durante estos periodos. Se deben considerar las instrucciones específicas sobre la reducción o retrasos de la dosis de la quimioterapia.

Si el porcentaje de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) desciende ≥ 10 puntos respecto al valor inicial Y hasta por debajo del 50%, el tratamiento debe ser suspendido y repetir la evaluación de la FEVI después de aproximadamente 3 semanas. Si la FEVI no ha mejorado o ha disminuido más, o si se ha desarrollado

Acta No. 03 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



insuficiencia cardíaca congestiva (ICC) sintomática se debe considerar seriamente interrumpir el tratamiento con Kanjinti, a menos que los beneficios para un paciente concreto sean considerados mayores que los riesgos. Tales pacientes deben ser derivados para su evaluación y seguimiento por un cardiólogo.

Poblaciones especiales

No se han realizado estudios farmacocinéticos específicos en pacientes de edad avanzada ni en pacientes con insuficiencia renal o hepática. En un análisis farmacocinético de la población, la edad y la insuficiencia renal no afectaban la biodisponibilidad de Trastuzumab.

Población pediátrica

No hay un uso relevante de Trastuzumab en la población pediátrica. No se ha estudiado la seguridad y la eficacia de Trastuzumab en la población pediátrica.

Incompatibilidades

Este medicamento no debe mezclarse o diluirse con otros, excepto con los mencionados en la sección de Reconstitución.

No diluir con soluciones de glucosa ya que causa agregación de la proteína.

Precauciones especiales de conservación

Conservar en refrigeración (de 2°C a 8°C).

Para las condiciones de conservación tras la apertura del medicamento, ver sección de Reconstitución.

Solución reconstituida

- Viales de 150 mg y 420 mg de un solo uso

Tras la reconstitución con agua estéril para inyección, la solución reconstituida es física y químicamente estable durante 48 horas de 2°C a 8°C. Cualquier resto de solución reconstituida debe ser descartado.

Acta No. 03 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Las soluciones de Kanjinti para infusión intravenosa son física y químicamente estables en bolsas de cloruro de polivinilo, polietileno o polipropileno que contengan solución inyectable de 9 mg/mL (0,9%) de cloruro de sodio, durante 24 horas a temperatura no superior a 30°C.

Desde un punto de vista microbiológico, la solución reconstituida y la solución para infusión de Kanjinti deben ser empleadas inmediatamente. El producto no está diseñado para ser conservado tras la reconstitución y dilución a menos que estas tengan lugar en condiciones asépticas controladas y validadas. Si no se emplea inmediatamente, el tiempo de conservación en uso y las condiciones de dicha conservación serán responsabilidad del usuario.

La solución reconstituida no se debe congelar.

- Viales de 420 mg de varios usos

Después de la reconstitución con agua bacteriostática para inyección la solución reconstituida de Kanjinti 420 mg, es estable por 28 días si se almacena de 2°C a 8°C en un refrigerador. Luego de 28 días, toda solución reconstituida restante se debe descartar.

Kanjinti debe reconstituirse con agua estéril para inyección cuando vaya a administrarse a un paciente con hipersensibilidad conocida al alcohol bencílico. Si Kanjinti se reconstituye con agua estéril para inyección, sólo se debe usar una dosis por vial y la porción que no se haya utilizado deberá ser descartada.

Las soluciones de Kanjinti para infusión intravenosa son física y químicamente estables en bolsas de cloruro de polivinilo, polietileno o polipropileno que contengan solución inyectable de 9 mg/mL (0,9%) de cloruro de sodio, durante 24 horas a temperatura no superior a 30°C.

La solución reconstituida no se debe congelar.

Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Se deben emplear métodos asépticos adecuados.

Acta No. 03 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Reconstitución

Kanjinti se debe manejar cuidadosamente durante la reconstitución. La producción de espuma excesiva durante la reconstitución o la agitación de la solución reconstituida puede causar problemas con la cantidad de Kanjinti que se pueda extraer del vial.

- Instrucciones para reconstitución del vial de 150 mg de un solo uso

Cada vial de Kanjinti se reconstituye con 7,2 mL de agua estéril para inyección (no suministrada). Esto produce una solución de 7,4 mL para uso en una dosis única que contiene alrededor de 21 mg/mL de Trastuzumab, a un pH de aproximadamente 6,1. Se debe evitar el empleo de otros disolventes para reconstitución.

- Instrucciones para reconstitución del vial de 420 mg de un solo uso

Cada vial de Kanjinti se reconstituye con 20 mL de agua estéril para inyección (no suministrada). Esto produce una solución de 21 mL para uso en una dosis única que contiene alrededor de 21 mg/mL de Trastuzumab, a un pH de aproximadamente 6,1. Se debe evitar el empleo de otros disolventes para reconstitución.

- Instrucciones para reconstitución del vial de 420 mg de varios usos

Cada vial de Kanjinti se reconstituye con 20 mL de agua bacteriostática para inyección que contiene alcohol bencílico al 1,1% (suministrada). Esto produce una solución de 21 mL para uso en una dosis múltiple que contiene alrededor de 21 mg/mL de Trastuzumab, a un pH de aproximadamente 6,1. Se debe evitar el empleo de otros disolventes para reconstitución, excepto agua estéril para inyección en pacientes con hipersensibilidad conocida al alcohol bencílico.

Instrucciones para reconstitución

1) Con una jeringa estéril, inyecte lentamente el volumen apropiado (como se indica abajo) de agua estéril para inyección (vial de un solo uso) y agua bacteriostática para inyección (vial de varios usos) en el vial que contiene Kanjinti liofilizado, dirigiendo el flujo hacia el liofilizado.

2) Mueva el vial en círculos con suavidad para ayudar la reconstitución. ¡NO LO AGITE!

Acta No. 03 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La formación de una ligera espuma tras la reconstitución es usual. Deje el vial en reposo durante aproximadamente 5 minutos. Kanjinti reconstituido es una solución transparente de incolora a amarillo pálido y debe estar esencialmente exenta de partículas visibles.

Dilución de la solución reconstituida

Se determinará el volumen de solución requerida:

- con base en la dosis inicial de 4 mg de Trastuzumab/kg de peso corporal o dosis semanales subsiguientes de 2 mg de Trastuzumab/kg de peso corporal:

$$\text{Volumen (mL)} = \frac{\text{Peso corporal (kg)} \times \text{dosis (4 mg/kg dosis inicial o 2 mg/kg para dosis de mantenimiento)}}{21 \text{ (mg/mL, concentración de la solución reconstituida)}}$$

- con base en la dosis inicial de 8 mg de Trastuzumab/kg de peso corporal o dosis cada 3 semanas de 6 mg de Trastuzumab/kg de peso corporal:

$$\text{Volumen (mL)} = \frac{\text{Peso corporal (kg)} \times \text{dosis (8 mg/kg dosis inicial o 6 mg/kg para dosis de mantenimiento)}}{21 \text{ (mg/mL, concentración de la solución reconstituida)}}$$

La cantidad apropiada de solución se deberá extraer del vial y añadirse a una bolsa de infusión que contenga 250 mL de cloruro de sodio al 0,9%. No se deben emplear soluciones de glucosa. La bolsa debe invertirse suavemente para mezclar la solución y evitar la formación de espuma. Antes de su administración, los medicamentos parenterales deben ser inspeccionados visualmente para detectar partículas y decoloración. Se debe administrar la infusión inmediatamente después de haber sido preparada. Si la dilución es aséptica, puede conservarse 24 horas (no conservar por encima de 30°C).

La eliminación del medicamento no utilizado o materiales de deshecho se realizará de acuerdo con la normativa local.

No se han observado incompatibilidades entre Kanjinti y bolsas de cloruro de polivinilo, polietileno o polipropileno.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Historial comercial: El producto está aprobado por la EMA

Acta No. 03 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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

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

En cuanto al plan de gestión de riesgos, la Sala considera que revisada la versión 1.0 del PGR, solicita fortalecer el plan de gestión del riesgo con estrategias de farmacovigilancia activa que contemple la monitorización de los riesgos descritos, con el fin de proteger y promover la salud de la población.

3.2.2 RITOXEN 10 mg/ mL

Expediente : 20103488
Radicado : 20181129767 / 20181264844
Fecha : 21/12/2018
Interesado : Exeltis S.A.S.

Composición:

Cada vial de 10mL contiene 100mg de Rituximab
Cada vial de 50 mL contiene 500 mg de Rituximab

Forma farmacéutica: Solución concentrada para infusión

Indicaciones:

Linfoma No-Hodgkin (LNH):

- En pacientes con Linfoma No-Hodgkin Folicular estadios III-IV que no hayan sido tratados previamente, Rituximab está indicado en combinación con quimioterapia.
- En pacientes con Linfoma Folicular que hayan respondido al tratamiento de inducción, Rituximab está indicado para el tratamiento de mantenimiento.

Acta No. 03 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- En pacientes con Linfoma No-Hodgkin folicular estadios III-IV que son quimiorresistentes o están en su segunda o posterior recidiva tras la quimioterapia, Rituximab está indicado como monoterapia.
 - En pacientes con Linfoma No-Hodgkin Difuso de Celulas B Grandes CD20 positivas, Rituximab está indicado en combinación con quimioterapia CHOP (Ciclofosfamida, Doxorubicina, Vincristina, Prednisolona).
- Leucemia linfática crónica (LLC)
- Pacientes que no hayan sido tratados previamente o que estén en recidiva o hayan sido refractarios a un tratamiento previo, Rituximab esta indicado en combinación con quimioterapia. Es limitada la evidencia sobre la eficacia y seguridad del tratamiento con Rituximab en pacientes previamente tratados con anticuerpos monoclonales, Rituximab incluido (ya sea solo o acompañado de quimioterapia).

Artritis reumatoidea (AR)

- En pacientes adultos con artritis reumatoidea activa grave que hayan presentado una respuesta inadecuada o intolerancia a otros fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FAMES), incluyendo uno o más tratamientos con inhibidores del factor de necrosis tumoral
- Rituximab en combinación con Metotrexato (MTX) está indicado para el tratamiento. Rituximab ha demostrado reducir la tasa de progresión del daño articular medido con rayos-X y mejorar la función física, cuando se administra en combinación con Metotrexato.

Granulomatosis de Wegener (GW) y Poliangeítis Microscópica (PAM)

- En pacientes adultos con estas patologías, Rituximab está indicado en combinación con glucocorticoides.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al principio activo o a cualquiera de sus excipientes o a las proteínas murinas.

Contraindicaciones para el uso en Linfoma No-Hodgkin y Leucemia Linfática Crónica

- Infecciones graves y activas
- Pacientes en un estado inmunocomprometido grave.

Contraindicaciones para el uso en Artritis Reumatoidea.

- Insuficiencia cardiaca grave (clase IV de la New York Heart Association) o enfermedades cardiacas graves no controladas.

Acta No. 03 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Precauciones y advertencias:

- Leucoencefalopatía Multifocal Progresiva (LMP):

Todos los pacientes tratados con Rituximab deben recibir información para estar alertados sobre el riesgo potencial de infecciones, incluyendo la Leucoencefalopatía Multifocal Progresiva, situación que debe considerarse y evaluarse y ante la confirmación se deberá suspender el tratamiento con Rituximab.

El uso de Rituximab puede asociarse con un mayor riesgo de LMP. Los pacientes deben ser monitorizados a intervalos regulares para detectar cualquier nuevo signo o síntoma neurológico, así como cualquier empeoramiento que pueda indicar LMP. Si se sospechase que el paciente sufre LMP, debe suspenderse la administración de Rituximab hasta que se haya descartado dicha posibilidad. El médico debe evaluar a los pacientes para determinar si los síntomas son indicativos de alteración neurológica, y si es así, si estos síntomas son indicativos de LMP, en este caso valora interconsulta con neurólogo. Considerar, además de la evaluación, la realización de imagen como resonancia magnética preferiblemente con contraste, un análisis del LCR para detectar ADN del virus JC y repetir las evaluaciones neurológicas.

El médico debe estar especialmente alerta a los síntomas indicativos de LMP, que el paciente pueda no advertir (por ejemplo, síntomas cognitivos, neurológicos o psiquiátricos). Se le debe aconsejar al paciente que informe a su cuidador, acerca de su tratamiento, ya que ellos pueden detectar síntomas de los cuales el paciente no es consciente. Si el paciente desarrolla LMP, se debe suspender el tratamiento con Rituximab permanentemente y se debe considerar discontinuar o reducir cualquier quimioterapia concurrente o terapia inmunosupresora. Se ha observado estabilización o mejora del desenlace clínico, en pacientes inmunocomprometidos con LMP, tras la reconstitución del sistema inmune. Se desconoce si la detección precoz de LMP y la cesación del tratamiento con Rituximab pueden llevar a una estabilización similar o a una mejoría del desenlace clínico.

-Reacciones a la infusión:

Debe tratarse a los pacientes que tienen mayor riesgo de desarrollar Síndrome de Liberación de Citoquinas muy grave, extremando las precauciones durante el tratamiento. Las reacciones de infusión causadas por Rituximab podrían ser severas, incluso fatales. Las reacciones severas, en general ocurren durante la primera infusión entre los 30 y 120 minutos, las mismas incluyen urticaria, hipotensión, angioedema, broncoespasmo, infiltrados pulmonares, síndrome de distrés respiratorio, infarto de miocardio, fibrilación ventricular, shock cardiogénico, eventos anafiláctoides o muerte.

Acta No. 03 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Los pacientes en riesgo serían aquellos pacientes con gran masa tumoral o con un elevado número de células tumorales circulantes ($> 25.000/\text{mm}^3$) como los pacientes con Leucemia Linfática Crónica (LLC) y los pacientes con condiciones cardíacas o pulmonares preexistentes.

Se debe premedicar con paracetamol y antihistamínicos, en AR con glucocorticoides. Estos pacientes deben monitorizarse muy estrechamente durante la primera infusión y se debe considerar reducir la velocidad de la primera infusión o un fraccionamiento de la dosis durante más de dos días en el primer ciclo y algún ciclo posterior si el recuento de linfocitos es aun elevado. En caso necesario instituir tratamiento médico necesario (por ej. glucocorticoides, epinefrina, broncodilatadores u oxígeno).

-El Síndrome de liberación de citoquinas grave:

Se caracteriza por disnea grave, frecuentemente acompañada de broncoespasmo e hipoxia, además de fiebre, escalofrío, rigidez, urticaria y angioedema.

Este síndrome puede estar asociado con algunas características del Síndrome de lisis tumoral tales como hiperuricemia, hiperpotasemia, hipocalcemia, hiperfosfatemia, insuficiencia renal aguda, elevación de la lactato dehidrogenasa (LDH) y puede estar asociado con insuficiencia respiratoria aguda y muerte. La insuficiencia respiratoria aguda puede estar acompañada de infiltración intersticial o edema pulmonar, visibles a la exploración radiológica torácica.

El síndrome se manifiesta frecuentemente dentro de la primera o segunda hora después de iniciar la primera infusión. Los pacientes con antecedentes de insuficiencia pulmonar o con infiltración tumoral pulmonar, pueden tener un riesgo mayor de mal pronóstico y deben aumentarse las precauciones durante su tratamiento. En aquellos pacientes que desarrollen Síndrome de Liberación de Citoquinas Grave se debe interrumpir la infusión inmediatamente y deben recibir tratamiento sintomático de choque. Se sugiere hidratar apropiadamente (IV), administrar agentes antipruriginosos y monitorear estrechamente función renal. Dado que a la mejoría inicial de los síntomas clínicos puede seguir una recidiva, se debe monitorizar estrechamente a estos pacientes hasta que el Síndrome de lisis tumoral y la infiltración pulmonar se hayan resuelto o hayan sido descartados. Una vez resueltos completamente los signos y síntomas, raramente se repite el Síndrome de liberación de citoquinas en tratamientos posteriores. En el 77% de los pacientes tratados con Rituximab se han observado reacciones adversas relacionadas con la infusión (incluyendo el Síndrome de liberación de citoquinas acompañado de hipotensión y broncoespasmo en el 10% de los pacientes). Generalmente, estos

Acta No. 03 de 2019 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



síntomas son reversibles tras la interrupción de la infusión de Rituximab y la administración de un antipirético, un antihistamínico y ocasionalmente oxígeno, solución salina intravenosa o broncodilatadores, y, en caso de necesidad, glucocorticoides.

Se han notificado casos de reacciones de hipersensibilidad, incluyendo anafilácticas, después de la administración intravenosa de proteínas. A diferencia del Síndrome de liberación de citoquinas, las reacciones de hipersensibilidad verdaderas se presentan típicamente durante los primeros minutos de la infusión. Conviene disponer para uso inmediato de medicamentos utilizados para combatir las reacciones de hipersensibilidad, es decir, adrenalina, antihistamínicos y glucocorticoides, por si ocurriera una reacción alérgica durante la administración de Rituximab. Las manifestaciones clínicas de anafilaxia pueden parecerse a las del Síndrome de liberación de citoquinas anteriormente descrito. Las reacciones atribuibles a la hipersensibilidad se han notificado menos frecuentemente que las atribuidas a la liberación de citoquinas.

Además de las reacciones notificadas en algunos hubo casos de infarto de miocardio, fibrilación auricular, edema pulmonar y trombocitopenia reversible aguda. Dado que se puede producir hipotensión durante la infusión con Rituximab, se debe considerar interrumpir los tratamientos antihipertensivos 12 horas antes de dicha infusión.

Reacciones mucocutáneas severas

En pacientes tratados con Rituximab podrían presentarse reacciones mucocutáneas, en algunos casos con desenlace fatal. Estas reacciones incluyen pánfigo paraneoplásico, Síndrome de Stevens- Johnson, dermatitis liquenoide, dermatitis vesiculobulosa, necrólisis epidérmica tóxica. Estas reacciones han tenido un inicio variable que incluyó reportes con inicio el primer día de exposición al fármaco. Discontinuar esta medicación en pacientes que experimenten reacciones cutáneo mucosas severas. La seguridad de la Re administración a pacientes que han experimentado este tipo de eventos, no ha sido determinada.

-Reactivación de virus de hepatitis B

En pacientes tratados con drogas del grupo de los anticuerpos citolíticos dirigidos a CD20, como Rituximab, puede reactivarse el virus de Hepatitis B resultando en ciertos casos en hepatitis fulminante, falla hepática y muerte.

Fueron reportados casos en pacientes con antígeno de superficie positivo (Ag HBs +) y también en pacientes con antígeno de superficie negativo (AgHBs -) pero con

Acta No. 03 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



anticuerpos anti core positivo (anti HBc+). La reactivación también sucedió en pacientes que parecían no tener resuelta la infección por Hepatitis B (por ejemplo: antígeno de superficie negativo, anti core positivo y anticuerpos anti HBs positivo). Se define reactivación al incremento abrupto en la replicación del virus de hepatitis B manifestada por un rápido incremento del nivel de ADN VHB sérico o detección de AgHBs en una persona con AgHBs previo negativo y anticore positivo (anti-HBc+). La reactivación del virus es seguida a menudo por hepatitis, es decir incremento de los niveles de transaminasas. En ciertos casos severos podría ocurrir incremento de niveles de bilirrubina, insuficiencia hepática y muerte. Antes de iniciar tratamiento con Rituximab evaluar en todos los pacientes infección por hepatitis B, solicitando AgHBs y antiHBc. En aquellos pacientes con evidencia de infección previa (AgHBs positivo, más alta del nivel de anticuerpos o AgHBs negativo, pero con antiHBc positivo) solicitar interconsulta con un infectólogo, hepatólogo o médico experto para el seguimiento del caso y valoración de terapia antiviral antes o durante el tratamiento con Rituximab. A los pacientes con evidencia de infección por hepatitis B actual o previa seguirlos clínicamente y con laboratorio en búsqueda de reactivación del virus durante el tratamiento con Rituximab y durante varios meses luego. Se han reportado casos de reactivación hasta 24 meses luego de finalizado el tratamiento con Rituximab. En aquellos pacientes que durante el tratamiento con Rituximab desarrollan reactivación del virus, discontinuar inmediatamente el tratamiento y cualquier quimioterapia concomitante e instituir el tratamiento adecuado. No existen datos suficientes sobre la seguridad de reanudar el tratamiento con Rituximab en pacientes que tuvieron reactivación de VHB, esta debe ser discutida entre médicos con experiencia en el manejo de la hepatitis B, una vez resulta la reactivación.

-Trastornos cardiacos

Se han notificado casos de angina de pecho, arritmias cardiacas tales como flutter/aleteo y fibrilación auricular, insuficiencia cardiaca y/o infarto de miocardio en pacientes tratados con Rituximab. Por lo tanto, se deben monitorizar cuidadosamente los pacientes con antecedentes de enfermedad cardiaca y/o cardiotoxicidad asociada con la quimioterapia.

-Toxicidad hematológica

Se deben realizar recuentos de sangre total en forma regular, incluyendo recuento de neutrófilos y plaquetas, durante el tratamiento con Rituximab, antes de cada ciclo. En el tratamiento combinado con quimioterapia obtener hemograma complete semanal a mensualmente y más frecuentemente en pacientes que desarrollan citopenias. Aunque Rituximab con monoterapia no tiene efecto mielosupresor, se recomienda

Acta No. 03 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



prudencia antes de aplicar el tratamiento a pacientes con un recuento de neutrófilos $< 1,5 \times 10^9/L$ y/o plaquetas $< 75 \times 10^9/L$, puesto que la experiencia clínica en esta población es limitada. Rituximab se ha utilizado en pacientes sometidos a trasplante autólogo de medula ósea y en otros grupos de riesgo con una función de la medula ósea presumiblemente reducida, sin que haya inducido mielotoxicidad. Se deben realizar recuentos de sangre total en forma regular, incluyendo recuento de neutrófilos y plaquetas, durante el tratamiento con Rituximab.

-Infecciones

Durante el tratamiento con Rituximab o luego de la finalización del mismo pueden producirse infecciones graves e incluso mortales bacterianas o fúngicas e incluso aparición o reactivación de infecciones virales, estas fueron reportadas en pacientes con hipogamaglobulinemia. Las infecciones reportadas incluyeron citomegalovirus, herpes simple, parvovirus B19, varicela zoster, virus del Nilo, hepatitis B. Descontinúe el producto en infecciones serias e instituya el tratamiento antimicrobiano apropiado. Rituximab no debe ser administrado a pacientes con infecciones graves activas (por ej. tuberculosis, sepsis e infecciones oportunistas). El médico debe tener especial precaución cuando considere el uso de Rituximab en pacientes con antecedentes de infecciones crónicas o recurrentes o en unas condiciones subyacentes que puedan provocar una mayor predisposición a infecciones.

El tratamiento con Rituximab no debe iniciarse en pacientes con infecciones activas severas. Se han notificado casos de reactivación de hepatitis B, en pacientes tratados con Rituximab que incluyeron casos de hepatitis fulminante con fallecimiento.

Se han notificado casos muy raros de Leucoencefalopatía Multifocal Progresiva (LMP), durante el uso post comercialización de Rituximab. La mayoría de los pacientes habían recibido este anticuerpo monoclonal en combinación con quimioterapia o como parte de un trasplante de células madre hematopoyéticas. En pacientes con LNH y LLC no se ha estudiado la seguridad de la inmunización con vacunas de virus vivos después de recibir tratamiento con Rituximab, por tanto, no se recomienda la vacunación con virus vivos. Los pacientes tratados con Rituximab pueden recibir vacunas inactivadas, sin embargo, con las vacunas inactivadas los porcentajes de respuesta pueden ser menores.

-Inmunizaciones

Debe examinarse el estado de vacunación de los pacientes y seguir las guías actuales de vacunación antes del tratamiento con Rituximab. En pacientes con AR la vacunación debe haberse completado por lo menos 4 semanas antes de iniciar el tratamiento con Rituximab.

Acta No. 03 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



No se ha estudiado la seguridad de la inmunización con vacunas de virus vivos después de recibir tratamiento con Rituximab. Por lo tanto, no esta recomendada la vacunación con vacunas de virus vivos durante el tratamiento con Rituximab o mientras haya depleción de células B periféricas. Los pacientes con AR tratados con Rituximab pueden recibir vacunas inactivadas, sin embargo, con las vacunas inactivadas el porcentaje de respuesta puede ser menor.

-Obstrucción intestinal y perforación

Dolor abdominal, obstrucción intestinal y perforación en algunos casos desencadenando la muerte, pueden ocurrir en pacientes en tratamiento con Rituximab en combinación con quimioterapia. Evaluar exhaustivamente al paciente que consulta por dolor abdominal

-Toxicidad renal

Toxicidad renal severa, incluso fatal puede suceder luego de la administración de Rituximab en pacientes con LNH, esta se vio en pacientes con Síndrome de lisis tumoral y en pacientes con LNH en tratamiento conjunto con cisplatino. Esta combinación es desaconsejada. Monitorizar cercanamente buscando signos de falla renal y discontinuar la terapia con Rituximab ante aumento de creatinina u oliguria.

-Artritis reumatoidea, Granulomatosis de Wegener (GW) y Poliangeítis Microscópica (PAM):

No se recomienda Rituximab en poblaciones con Artritis Reumatoidea que no han sido tratados previamente con metotrexato (MTX), ya que no se ha establecido una relación riesgo /beneficio favorable.

-Uso concomitante/secuencial con otros fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FAMEs)

No está recomendado el uso concomitante de Rituximab y otros tratamientos antirreumáticos distintos a los incluidos en la indicación y la posología de Artritis Reumatoidea. Existen datos limitados en los ensayos clínicos para evaluar totalmente la seguridad del uso secuencial de otros FAMEs (incluidos los inhibidores del TNF y otros biológicos) tras la terapia con Rituximab. Los datos disponibles indican que la incidencia de infección clínicamente relevante no cambia cuando estas terapias se utilizan en pacientes previamente tratados con Rituximab, sin embargo, los pacientes deben ser estrechamente monitorizados para ver signos de infección si se utilizan agentes biológicos o FAMEs después del tratamiento con Rituximab.

Acta No. 03 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La administración concomitante de inmunosupresores que no sean corticosteroides, existiendo depleción periférica de células B después del tratamiento con Rituximab, no ha sido estudiada aun en pacientes con Granulomatosis de Wegener (GW) o Poliangeítis Microscópica (PAM).

-Neoplasias malignas

Los fármacos inmunomoduladores pueden aumentar el riesgo de neoplasias malignas. En base a la limitada experiencia con Rituximab en pacientes con Artritis Reumatoidea, los datos existentes no parecen sugerir un aumento del riesgo de neoplasias malignas. Sin embargo, no se puede excluir un posible riesgo de desarrollo de tumores sólidos en este momento. En los pacientes con Granulomatosis de Wegener (GW) o Poliangeítis Microscópica (PAM), se deben realizar hemogramas completos y recuentos de plaquetas durante intervalos de 2 a 4 meses durante el tratamiento con Rituximab. La duración de las citopenias causadas por el Rituximab se pueden extender durante meses más allá del periodo de tratamiento.

-Retratamiento de pacientes con Granulomatosis de Wegener (GW) y Poliangeítis Microscópica (PAM)

Existen datos limitados sobre la seguridad y eficacia de Rituximab en ciclos posteriores

-Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar maquinas

Aunque no se han realizado estudios de los efectos de Rituximab sobre la capacidad para conducir y utilizar maquinas, aunque la actividad farmacológica y las reacciones adversas notificadas hasta la fecha no indican que tales efectos sean probables.

Reacciones adversas:

Experiencia en Linfoma No-Hodgkin y Leucemia Linfática Crónica

Las reacciones adversas al medicamento observadas con mayor frecuencia fueron las reacciones relacionadas con la infusión que ocurrieron en la mayoría de los pacientes durante la primera infusión. La incidencia de los síntomas relacionados con la infusión disminuyo sustancialmente con las posteriores infusiones y fue menor del 1 % después de 8 dosis de Rituximab.

Durante los ensayos clínicos en pacientes con LNH, aproximadamente el 30- 55% de los pacientes experimentaron reacciones infecciosas (en su mayoría bacterianas y virales) y en los estudios de LLC del 30- 50% de los pacientes.

Acta No. 03 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Las reacciones adversas graves al medicamento, notificadas u observadas con mayor frecuencia fueron:

- Reacciones relacionadas con la infusión (incluyendo Síndrome de liberación de citoquinas, Síndrome de lisis tumoral).
- Infecciones.
- Eventos cardiovasculares.
- Otras reacciones adversas graves notificadas incluyen reactivación de la hepatitis B y LMP.

Las reacciones adversas enumeradas a continuación se definen como: muy frecuente (>1/10); frecuentes (> 1/100 a < 1/10); poco frecuentes (> 1/1000 a < 1/100), raras (> 1/10000 a <1/1000) y muy raras < 1/10000). Las reacciones adversas al medicamento identificadas solo durante los estudios de post comercialización, y cuya frecuencia no puede ser estimada, se definen como "frecuencia no conocidas".

Infecciones

Muy frecuentes: Infecciones bacterianas, virales, bronquitis.

Frecuentes: Sepsis, neumonía, infección febril, herpes zoster, infección del tracto respiratorio, infección por hongos, infecciones de etiología desconocida, bronquitis aguda, sinusitis, hepatitis B

Raras: Infecciones virales graves.

Trastornos hematopoyéticos:

Muy frecuentes: Neutropenia, leucopenia, neutropenia febril, trombocitopenia.

Frecuentes: Anemia, pancitopenia, granulocitopenia,

Poco frecuentes: Trastornos en la coagulación, anemia aplásica, anemia hemolítica, linfadenopatía.

Muy Raras: Aumento transitorio de niveles séricos de IgM.

Frecuencia no conocida: Neutropenia tardía.

Trastornos del sistema inmunológico:

Muy frecuentes: Reacciones relacionadas con infusión, angioedema.

Frecuentes: Hipersensibilidad. Raras: Anafilaxia.

Muy Raras: Síndrome de lisis tumoral, Síndrome de liberación de citoquinas.

Frecuencia no conocida: Trombocitopenia grave relacionada con infusión.

Trastornos del metabolismo y de la nutrición:

Acta No. 03 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Frecuentes: Hiperglucemia, pérdida de peso, edema periférico, edema facial, aumento de LDH, hipocalcemia.

Raras: Anafilaxia.

Trastornos psiquiátricos:

Poco Frecuentes: Depresión, nerviosismo.

Trastornos neurológicos:

Frecuentes: Parestesia, hipoestesia, agitación, insomnio, vasodilatación, vértigo, ansiedad.

Poco frecuentes: Disgeusia.

Muy Raras: Neuropatía periférica con parálisis del nervio facial.

Frecuencia no conocida: Neuropatía craneal, pérdida de otros sentidos.

Trastornos de los sentidos:

Frecuentes: Lagrimeo, conjuntivitis, tinnitus, dolor de oído.

Muy Raras: Pérdida grave de visión.

Frecuencia no conocida: Pérdida de audición.

Trastornos cardiacos:

Frecuentes: Infarto de miocardio, arritmia, fibrilación auricular, taquicardia, trastornos cardiacos.

Poco frecuentes: Insuficiencia del ventrículo izquierdo, taquicardia supraventricular, taquicardia ventricular, angina, isquemia miocárdica, bradicardia.

Raras: Acontecimientos cardiacos graves.

Muy Raras: Insuficiencia cardiaca.

Trastornos vasculares:

Frecuentes: Hipertensión, hipotensión ortostática, hipotensión.

Muy Raras: Vasculitis (cutáneas mayormente), vasculitis leucocitoclástica.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos:

Frecuentes: Broncoespasmo, enfermedad respiratoria, dolor torácico, disnea, aumento de tos, rinitis.

Poco frecuentes: Asma, bronquitis obliterante, alteración pulmonar, hipoxia.

Raras: Afección pulmonar intersticial.

Muy Raras: Insuficiencia respiratoria.

Frecuencia no conocida: Infiltración pulmonar.

Acta No. 03 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Trastornos gastrointestinales:

Muy Frecuentes: Nauseas

Frecuentes: Vómitos, diarrea, dolor abdominal, disfagia, estomatitis, estreñimiento, dispepsia, anorexia.

Poco frecuentes: Aumento abdominal.

Muy Raras: Perforación gastrointestinal.

Trastornos de piel y tejido subcutáneo:

Muy Frecuentes: Prurito, erupción, alopecia.

Frecuentes: Urticaria, sudoración, sudores nocturnos, trastornos de piel.

Muy Raras: Reacciones graves de la piel bullosa, necrólisis epidérmica tóxica.

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo:

Frecuentes: Hipertonía, mialgia, artralgia, dolor de espalda, dolor de cuello, dolor.

Trastornos renales y urinarios:

Muy raras: Insuficiencia renal.

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración:

Muy Frecuentes: Fiebre, escalofríos.

Frecuentes: Dolor del tumor, rubefacción, malestar general, síndrome catarral, fatiga, temblores, insuficiencia multiorgánica.

Poco Frecuentes: Dolor en el sitio de infusión.

Exploraciones complementarias:

Muy frecuentes: Niveles de IgG bajos.

Los siguientes eventos han sido notificados como eventos adversos durante los estudios clínicos, sin embargo, fueron notificados con una incidencia menor o similar en el brazo de Rituximab comparado con el brazo control: hematotoxicidad, infección, neutropenia, infección en el tracto urinario, trastorno sensorial, fiebre.

Reacciones Relacionadas con la Infusión

Los signos y síntomas indican que más del 50% de los pacientes en los ensayos clínicos sufrieron reacciones relacionadas con la infusión, que en su mayoría se observaron durante la primera infusión, generalmente durante las primeras dos horas. Estos síntomas incluyeron principalmente fiebre, escalofríos y rigidez. Otros síntomas incluyeron dolor en el lugar de infusión, rubor, angioedema, broncoespasmo, vómitos,

Acta No. 03 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



náuseas, urticaria/rash, fatiga, cefalea, irritación de garganta, rinitis, prurito, dolor, taquicardia, hipertensión, hipotensión, disnea, dispepsia, astenia y características del síndrome de lisis tumoral. Las reacciones graves relacionadas con la infusión (como broncoespasmo, hipotensión) ocurrieron en hasta 12% de los casos. Además, en algunos casos las reacciones notificadas fueron infarto de miocardio, fibrilación auricular, edema pulmonar y trombocitopenia aguda reversible.

Se notificaron con menor frecuencia o frecuencia desconocida, exacerbación de las patologías cardíacas preexistentes, tales como angina de pecho o insuficiencia cardíaca congestiva o acontecimientos cardíacos graves (insuficiencia cardíaca, infarto de miocardio, fibrilación auricular), edema pulmonar, insuficiencia multiorgánica, síndrome de lisis tumoral, síndrome de liberación de citoquinas, insuficiencia renal e insuficiencia respiratoria. La incidencia de síntomas relacionados con la infusión disminuye considerablemente en las infusiones siguientes y es menor al 1% de los pacientes en el octavo ciclo del tratamiento con Rituximab.

Infecciones

Rituximab indujo la depleción de células B en el 70- 80% de los pacientes, pero se asoció con una disminución de las inmunoglobulinas séricas solamente en una minoría de pacientes. En los estudios clínicos los pacientes tratados con Rituximab presentaron una mayor incidencia de infecciones localizadas de Candida, así como de herpes zoster. Se notificaron infecciones graves en aproximadamente el 4% de los pacientes tratados con Rituximab como monoterapia. Comparando un tratamiento de mantenimiento con Rituximab de hasta dos años de duración con un grupo de control se notificaron frecuencias más elevadas de las infecciones globales, incluyendo infecciones de grado 3 o 4. No se observó toxicidad acumulada en términos de infecciones notificadas durante los dos años del periodo de mantenimiento. Además, en los pacientes tratados con Rituximab, se han notificado otras infecciones virales graves, ya sean nuevas, reactivaciones o exacerbaciones, algunas de las cuales fueron mortales. La mayoría de los pacientes habían recibido Rituximab en combinación con quimioterapia o como parte de un trasplante de células madre hematopoyéticas.

Ejemplos de estas infecciones virales graves son las causadas por los virus de la familia herpes (Citomegalovirus, Virus de la Varicela Zoster y Virus Herpes Simple), virus JC (Leucoencefalopatía Multifocal Progresiva [LMP]) y el virus de la hepatitis C. Se han notificado en ensayos clínicos, casos de muerte por LMP tras progresión de la enfermedad y retratamiento. Se han notificado casos de reactivación de la hepatitis B,

Acta No. 03 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



la mayoría de los cuales aparecieron en pacientes que recibieron Rituximab en combinación con quimioterapia citotóxica.

En pacientes con LLC en recidiva o refractaria, la incidencia de infección de hepatitis B (reactivación o infección primaria), grado 3-4, fue 2% en R-FC frente a 0% en FC.

Se ha observado una progresión del Sarcoma de Kaposi en pacientes expuestos a Rituximab con Sarcoma de Kaposi preexistente. Estos casos ocurrieron en indicaciones no aprobadas y la mayoría de los pacientes eran VIH positivos.

Reacciones adversas de tipo hematológico:

En los ensayos clínicos con Rituximab como monoterapia administrado durante 4 semanas, las anomalías hematológicas que aparecieron en una minoría de pacientes fueron, en general, leves y reversibles. Se notificaron casos graves de neutropenia (grado 3/4) en un 4,2%, anemia en un 1,1% y trombocitopenia en el 1,7 % de los pacientes. Durante el tratamiento de mantenimiento con Rituximab de hasta dos años se notificó una mayor incidencia de casos de leucopenia (grado 3/4, 5% vs 2%) y neutropenia (grado 3/4, 10% vs 4%) comparado con el brazo de observación. La incidencia de trombocitopenia fue baja (grado 3/4, < 1 %) y no hubo diferencias entre los brazos del tratamiento. En aproximadamente la mitad de los pacientes, con datos disponibles sobre la recuperación de células B, después del final del tratamiento de inducción con Rituximab, se necesitaron 12 meses o más para que se recuperaran los valores normales de células B.

Durante los ciclos de tratamiento de los ensayos con Rituximab en combinación con quimioterapia se notificaron con mayor frecuencia comparada con la quimioterapia sola los siguientes eventos: leucopenia neutropenia y pancitopenia. Sin embargo, esta mayor incidencia de neutropenia en pacientes tratados con Rituximab y quimioterapia no se asoció con una mayor incidencia de infecciones en comparación con pacientes tratados solo con quimioterapia. Los estudios en pacientes con LLC previamente no tratados que están en recaída o refractarios, han demostrado que hasta en el 25% de los pacientes tratados con R-FC (Fludarabina & Ciclofosfamida la neutropenia se prolongó (definida como que el recuento de neutrófilos permanece por debajo de $1 \times 10^9/l$ entre los días 24 y 42 después de la última dosis) o fue de aparición tardía (definida como recuento de neutrófilos por debajo de $1 \times 10^9/l$ tras los 42 días después de la última dosis en pacientes que no tuvieron neutropenia prolongada o que se recuperaron antes del día 42) tras el tratamiento en el grupo de Rituximab más FC. No se notificaron diferencias para la incidencia de anemia. Se notificaron algunos

Acta No. 03 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



casos de neutropenia tardía ocurridos tras más de 4 semanas después de la última infusión con Rituximab.

En los ensayos de LLC en primera línea en el estadio C de la clasificación de Binet los pacientes en el brazo de Rituximab experimentaron mayor número de reacciones adversas frente al brazo de quimioterapia. En el estudio de LLC en recidiva o refractaria, fue notificada trombocitopenia grado 3/4 en el 11% de pacientes en grupo Rituximab quimioterapia comparado con el 9% de los pacientes en el grupo quimioterapia. En estudios con Rituximab en pacientes con macroglobulinemia de Waldenstrom se han observado aumentos transitorios de los niveles séricos de IgM tras el inicio del tratamiento que pueden estar asociados con hiperviscosidad y síntomas relacionados. El aumento transitorio de IgM generalmente descendió hasta por lo menos el nivel basal en un periodo de 4 meses.

Reacciones cardiovasculares:

Durante los ensayos clínicos con Rituximab como monoterapia, se notificaron reacciones cardiovasculares en el 18,8% de los pacientes, siendo hipotensión e hipertensión las reacciones más frecuentemente notificadas. Se notificaron casos de arritmia de grado 3 ó 4 (incluyendo taquicardia ventricular y supraventricular) y de angina de pecho durante la infusión.

Durante el tratamiento de mantenimiento, la incidencia de los trastornos cardíacos de grado 3/4 fue comparable entre los pacientes tratados Rituximab y el brazo de observación. Los eventos cardíacos se notificaron como reacciones adversas graves (fibrilación auricular, infarto de miocardio, insuficiencia del ventrículo izquierdo, isquemia miocárdica) en el 3% de los pacientes tratados con Rituximab en comparación con <1% de los pacientes del brazo de observación.

En los ensayos que evalúan Rituximab en comparación con quimioterapia, la incidencia de arritmias cardíacas de grado 3/4, fundamentalmente arritmia supraventricular como taquicardia y flutter/fibrilación auricular, fue mayor en el grupo de Rituximab quimioterapia comparado con el grupo de quimioterapia. Todas estas arritmias estuvieron relacionadas con la infusión de Rituximab o asociadas con condiciones propensas como fiebre, infección, infarto agudo de miocardio o enfermedad preexistente respiratoria y cardiovascular. No se observaron diferencias entre los grupos de Rituximab - quimioterapia y quimioterapia en la incidencia de otras reacciones cardíacas de grado 3/4, incluido insuficiencia cardíaca, trastorno miocárdico y trastorno de las arterias coronarias.

Acta No. 03 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Sistema respiratorio:

Se han notificado casos de enfermedad pulmonar intersticial con resultado de muerte.

Trastornos neurológicos:

Durante el periodo de tratamiento, cuatro pacientes (2%) tratados con R-
quimioterapia, todos con factores de riesgo cardiovascular, sufrieron accidentes
cerebrovasculares tromboembólicos durante el primer ciclo de tratamiento. No hubo
diferencias en la incidencia de otros trastornos tromboembólicos entre los grupos de
tratamiento. En contraste, tres pacientes (1.5%) tuvieron eventos cerebrovasculares
en el grupo de CHOP, todos ellos ocurridos durante el periodo de seguimiento.

En LLC, la incidencia global de los trastornos del sistema nervioso de grado 3/4
fueron muy infrecuentes, tanto en estudios de primera Línea de tratamiento como en
estudios de recidiva o refractarios. Han sido notificados casos de Síndrome de
Encefalopatía Posterior Reversible (SEPR)/ Síndrome Leucoencefalopatía Posterior
Reversible (SLPR). Los signos y síntomas incluyen alteraciones en la visión, dolor de
cabeza, convulsiones y alteración del estado mental con o sin hipertensión asociada.
El diagnóstico de SEPR/SLPR debe confirmarse mediante técnicas de imagen
cerebral. En los casos notificados se han reconocido factores de riesgo para
SEPR/SLPR, incluyendo enfermedad subyacente, hipertensión, terapia
inmunosupresora y/o quimioterapia.

Trastornos gastrointestinales:

En pacientes con Linfoma No Hodgkin tratados con Rituximab, se han observado
casos de perforación gastrointestinal, que en algunos casos causaron la muerte. En la
mayoría de estos casos se administró Rituximab en combinación con quimioterapia.

Niveles de IgG:

En los ensayos clínicos que evaluaban el tratamiento de mantenimiento con
Rituximab en pacientes con Linfoma Folicular en recaída o refractario luego de la
inducción la mediana de los niveles de IgG estaba por debajo del límite inferior de la
normalidad tanto en el grupo de observación como en el de Rituximab. En el grupo de
observación, la mediana del nivel de IgG aumento posteriormente por encima del
límite inferior de la normalidad, pero se mantuvo constante en el grupo de Rituximab.
La proporción de pacientes con niveles IgG por debajo del límite inferior de la
normalidad fue aproximadamente del 60% en el grupo de Rituximab durante los 2
años de tratamiento, mientras que en el grupo de observación descendió (36%
después de 2 años).

Acta No. 03 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Sub poblaciones de pacientes - Rituximab como monoterapia en Linfoma No-Hodgkin y Leucemia Linfática Crónica:

Pacientes de edad avanzada (>65 años): La incidencia de reacciones adversas al medicamento de todos los grados y las reacciones adversas al medicamento grado 3/4 fueron similares en pacientes de edad avanzada en comparación con pacientes más jóvenes (<65 años).

Enfermedad voluminosa o Bulky: Existe una mayor incidencia en las reacciones adversas al medicamento de grado 3/4 en pacientes con enfermedad Bulky que en pacientes sin enfermedad Bulky. La incidencia de reacciones adversas al medicamento de cualquier grado fue similar en estos dos grupos.

Retratamiento: El porcentaje de pacientes que notificaron reacciones adversas al medicamento en el retratamiento con ciclos posteriores de Rituximab fue similar al porcentaje de pacientes que notificaron reacciones adversas al medicamento de cualquier grado y reacciones adversas al medicamento de grado 3/4 para el tratamiento inicial.

Sub poblaciones de pacientes- Rituximab como terapia de combinación en Linfoma No-Hodgkin y Leucemia Linfática Crónica:

Pacientes de edad avanzada (>65 años): En los pacientes con LLC no tratados previamente o en recidiva o refractarios, la incidencia de eventos adversos sanguíneos y linfáticos de grado 3/4 fue más elevada en pacientes de edad avanzada comparados con pacientes más jóvenes (< 65 años).

Experiencia en Artritis Reumatoidea

Las reacciones adversas enumeradas a continuación se definen como: muy frecuentes (>1/10); frecuentes (> 1/100 a < 1/10); poco frecuentes (>1/1.000 a < 1/100), raras (> 1/10.000 a < 1/1.000) Y muy raras < 1/10.000).

Las reacciones adversas más frecuentes y que se consideraron atribuibles a la administración de Rituximab consistieron en reacciones a la infusión. El total de las incidencias de reacciones relacionadas con la infusión en los ensayos clínicos fue del 23% en la primera infusión y disminuyó en las sucesivas infusiones. Las reacciones graves relacionadas con la infusión fueron poco frecuentes (0,5% de los pacientes) y en su mayoría en el ciclo inicial. Además de las reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos, se han notificado, durante la comercialización de Rituximab,

Acta No. 03 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Leucoencefalopatía Multifocal Progresiva (LMP) y reacciones tipo enfermedad del suero.

Infecciones

Muy frecuentes: Infección del tracto respiratorio superior, infección del tracto urinario.

Frecuentes: Bronquitis, sinusitis, tina pedis.

Muy poco frecuentes: LMP, reactivación de hepatitis B.

Trastornos hematopoyéticos

Muy poco frecuentes: Reacciones tipo enfermedad del suero.

Trastornos cardiacos

Raras: Angina de pecho, fibrilación auricular, insuficiencia cardiaca, infarto de miocardio.

Muy poco frecuentes: Aleteo auricular.

Trastornos del sistema inmunológico

Muy frecuentes: Reacciones relacionadas con la infusión (hipertensión, náuseas, erupción, fiebre, prurito, urticaria, irritación de garganta, sensación de sofoco, hipotensión, rinitis, rigidez, taquicardia, fatiga, dolor oro faríngeo, edema periférico, eritema.

Poco frecuentes: Reacciones relacionadas con la infusión como edema generalizado, broncoespasmo, sibilancias, edema laríngeo, edema angioneurótico, prurito generalizado, anafilaxis, reacción anafilactoide, hiperglucemia, pérdida de peso, edema periférico, edema facial, aumento de LDH, hipocalcemia.

Trastornos del metabolismo y nutrición

Frecuentes: Hipercolesterolemia

Trastornos del sistema nervioso

Muy frecuentes: Cefalea.

Frecuentes: Parestesia, migraña, mareos, ciática.

Trastornos de piel y tejido subcutáneo.

Frecuentes: Alopecia.

Trastornos psiquiátricos

Frecuentes: depresión, ansiedad

Acta No. 03 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Trastornos gastrointestinales

Frecuentes: Dispepsia, diarrea, reflujo gastroesofágico, úlceras en la boca, dolor en la parte superior del abdomen.

Trastornos musculoesqueléticos

Frecuentes: Artralgia/dolor musculoesquelético, osteoartritis, bursitis.

Múltiples Ciclos de Tratamiento

Ciclos múltiples de tratamiento muestran un perfil de reacciones adversas al medicamento similar al observado tras la primera exposición. La incidencia de todas las reacciones adversas al medicamento tras la primera exposición a Rituximab fue más alta durante los 6 primeros meses y disminuyó posteriormente. Esto se explica porque las reacciones relacionadas con la infusión (más frecuentes durante el primer ciclo de tratamiento). La exacerbación de artritis reumatoidea y las infecciones fueron más frecuentes en los primeros seis meses de tratamiento.

Reacciones relacionadas con la infusión

Las reacciones adversas más frecuentes presentadas en los estudios clínicos fueron las reacciones relacionadas con la infusión. El 36% de los pacientes tratados con Rituximab experimentaron al menos una reacción relacionada con la infusión, de estas la mayoría fue luego de la primera infusión. La incidencia de reacción relacionada con la infusión disminuye en las sucesivas infusiones. Experimentaron una reacción grave relacionada con la infusión menos del 1% de los pacientes. No hubo CTC (Criterios de Toxicidad Comunes) grado 4 de reacciones relacionadas con la infusión, ni muertes debido a reacciones relacionadas con la infusión en los ensayos clínicos. La proporción de casos CTC grado 3, y de reacciones relacionadas con la infusión que condujeron a retirar el medicamento, disminuyó con cada ciclo y fueron raras a partir del ciclo 3. La premedicación con glucocorticoides redujo significativamente la incidencia y la gravedad de las reacciones relacionadas con la infusión. Durante la comercialización han sido notificadas reacciones graves relacionadas con la infusión con resultado de muerte.

Infecciones

La incidencia total de infecciones se aproximó a 94 por 100 paciente año en los pacientes tratados con Rituximab. Las infecciones fueron predominantemente de leves a moderadas y afectaron mayoritariamente al tracto respiratorio superior y al tracto urinario. La incidencia de infecciones que fueron graves o requirieron antibióticos IV, fueron del 4 por 100 paciente-año. La incidencia de infecciones graves

Acta No. 03 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



no mostro un incremento significativo tras múltiples ciclos con Rituximab. Las infecciones del tracto respiratorio inferior (incluyendo neumonía) han sido notificadas con la misma incidencia en el brazo de Rituximab comparando con el brazo control. Se han notificado casos de Leucoencefalopatía Multifocal Progresiva que produjeron la muerte tras el uso de Rituximab para el tratamiento de enfermedades autoinmunes. Estas enfermedades incluyen Artritis Reumatoidea y otras afecciones autoinmunes para las que Rituximab no está autorizado, incluyendo Lupus Eritematoso Sistémico (LES) y vasculitis. En pacientes con Linfoma No-Hodgkin que recibieron Rituximab en combinación con quimioterapia citotóxica, se han notificado casos de reactivación de hepatitis B. La reactivación de la hepatitis B ha sido también notificada muy raramente en pacientes con Artritis Reumatoidea que recibían Rituximab.

Cardiovascular

Se notificaron eventos cardiacos graves con una incidencia del 1,3 por 100 paciente-años de los pacientes tratados con Rituximab comparado con el 1,3 por 100 paciente-año de los pacientes tratados con placebo. La proporción de los pacientes que experimentaron eventos cardiacos (todos o graves) no aumento en los ciclos múltiples.

Anomalías de laboratorio

Se observo hipogamaglobulinemia (IgG o IgM por debajo del límite inferior de normalidad) en pacientes con artritis reumatoidea tratados con Rituximab. No se observó un incremento en la tasa general de infecciones o infecciones serias después del desarrollo de hipogamaglobulinemia. Se observaron eventos de neutropenia asociados con el tratamiento con Rituximab en los ensayos clínicos en pacientes con artritis reumatoidea después del primer ciclo de tratamiento, la mayoría de los cuales fueron transitorios y de intensidad leve o moderada. La neutropenia puede producirse varios meses después de la administración de Rituximab.

En los periodos controlados con placebo de los ensayos clínicos, el 0,94% (13/1382) de los pacientes tratados con Rituximab y el 0,27% (2/731) de los pacientes tratados con placebo desarrollaron neutropenia grave (grado 3 o 4). En estos estudios, las tasas de neutropenia grave fueron de 1,06 y 0,53/100 paciente-años después del primer ciclo de tratamiento, respectivamente; y de 0,97 y 0,88/100 paciente-año después de ciclos múltiples de tratamiento respectivamente. Por lo tanto, la neutropenia puede ser considerada solamente una reacción adversa para el primer ciclo. El tiempo hasta el inicio de la neutropenia fue variable. En los ensayos clínicos, la neutropenia no se asoció con un incremento observado en las infecciones graves, y

Acta No. 03 de 2019 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



la mayoría de los pacientes continuaron recibiendo ciclos adicionales de Rituximab después de episodios de neutropenia.

En el periodo de post comercialización, rara vez se notificaron eventos de neutropenia, incluyendo neutropenia con inicio tardío grave y persistente, algunos de los cuales estaban asociados con infecciones fatales.

Experiencia en Granulomatosis de Wegener (GW) y Poliangeítis Microscópica (PAM)
En un ensayo clínico llevados a cabo en pacientes con granulomatosis de Wegener y poliangeítis microscópica, se observaron las siguientes reacciones adversas que ocurrieron en >10% hasta el 6° mes: infecciones, náuseas, diarrea, cefalea, espasmos musculares, artralgias, anemia, leucocitopenia, edema periférico, fatiga, insomnio, aumento de ALT, tos, epistaxis, disnea, hipertensión, reacciones relacionadas con la infusión, erupciones cutáneas.

De ellas destacamos las reacciones relacionadas con la infusión (cualquier evento adverso producido dentro de las 24 horas siguientes a la infusión y considerado por los investigadores como relacionado con la infusión) se observaron en 12% de los 99 pacientes tratados con Rituximab mientras que el 11% de los 98 pacientes del grupo de ciclofosfamida presentaron este evento. Las reacciones relacionadas con la infusión fueron síndrome de liberación de citoquinas, rubefacción, irritación de garganta y temblor. En el grupo de Rituximab, la proporción de pacientes que experimentaron una reacción relacionada con la infusión fue del 12%, 5%, 4% y 1% después de la primera, segunda, tercera y cuarta infusión, respectivamente. Los pacientes fueron premedicados con antihistamínicos y paracetamol antes de cada infusión de Rituximab y estaban medicados con corticosteroides que pueden haber mitigado o enmascarado una reacción relacionada con la infusión; sin embargo, no existe suficiente evidencia para determinar si la premedicación disminuye la frecuencia o la gravedad de la reacción relacionada con la infusión.

Las infecciones fueron otro de los eventos más reportados, durante 6 meses, el 62% (61/99) de los pacientes del grupo tratados con Rituximab experimentaron una infección de cualquier tipo, comparado con el 47% (46/98) de los pacientes del grupo tratados con ciclofosfamida. Las infecciones más comunes en el grupo tratado con Rituximab fueron infecciones en las vías respiratorias superiores, infecciones del tracto urinario y herpes zoster.

Acta No. 03 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La incidencia de infecciones graves fue del 11 % en los pacientes tratados con Rituximab y el 10% en el grupo de pacientes tratados con ciclofosfamida, con tasas de alrededor de 25 y 28 de cada 100 paciente-años, respectivamente. La infección grave más común fue la neumonía.

Retratamiento en pacientes con granulomatosis de Wegener (GW) y poliangeítis microscópica (PAM).

En el ensayo con controlador activo, doble ciego, se permitió la administración de ciclos subsiguientes de Rituximab en pacientes que manifestaron una recaída de la enfermedad. Los escasos datos descartan cualquier conclusión con respecto a la seguridad de ciclos subsiguientes de Rituximab en pacientes con GW y PAM.

Inmunogenicidad

El 23% de los pacientes con Granulomatosis de Wegener (GW) y Poliangeítis Microscópica (PAM), tratados con Rituximab y seguidos durante 18 meses, tuvieron resultados positivos para HACA (anticuerpos humanos antiquméricos). No es clara su relevancia clínica en estos pacientes, parece similar a las descritas previamente en poblaciones con vasculitis asociadas a ANCA.

Anomalías de laboratorio

En estos pacientes con GW y PAM tratados con Rituximab en ensayos clínicos, se observaron hipogamaglobulinemia (IgA, IgG o IgM por debajo del límite inferior de normalidad). En un estudio clínico doble ciego, controlado con activo, aleatorizado, multicéntrico, de no inferioridad de Rituximab en pacientes con Granulomatosis de Wegener y Poliangeítis Microscópica, el 24% de los pacientes en el grupo de Rituximab (ciclo único) y el 23% de los pacientes en el grupo de ciclofosfamida desarrollaron CTC (Criterios de Toxicidad Comunes) grado 3 o neutropenia severa.

En pacientes tratados con Rituximab la neutropenia no estuvo asociada con un incremento observado en infecciones serias. El efecto de ciclos múltiples de Rituximab en el desarrollo de la neutropenia en pacientes con Granulomatosis de Wegener y Poliangeítis Microscópica no ha sido estudiado en ensayos clínicos.

Interacciones:

Actualmente existen datos limitados sobre las posibles interacciones medicamentosas con Rituximab. En pacientes con LLC la administración concomitante de Rituximab y Fludarabina o Ciclofosfamida, no parece tener efectos sobre la farmacocinética de

Acta No. 03 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



estos. Además, no hay un efecto aparente de la Fludarabina y Ciclofosfamida sobre la farmacocinética del Rituximab. La coadministración con Metotrexato no modifica la farmacocinética de Rituximab en los pacientes con Artritis Reumatoidea. Los pacientes con títulos de anticuerpos humanos antimurinos o antiquméricos (HAMA/HACA) pueden sufrir reacciones alérgicas o de hipersensibilidad al ser tratados con otros anticuerpos monoclonales terapéuticos o de diagnóstico. En pacientes con Artritis Reumatoidea, 283 pacientes recibieron un tratamiento secuencial con un FAME biológico después de Rituximab. Durante el tratamiento con Rituximab, la incidencia de infecciones clínicamente relevantes en estos pacientes fue de 6.01 por cien paciente/ año, comparado con 4.97 por cien paciente/ año tras el tratamiento con el FAME biológico.

Vía de administración: Intravenosa

Dosificación y Grupo etario:

Ritoxen es una solución concentrada que debe ser diluida previamente a su administración por infusión endovenosa. No se debe administrar en pulso o bolo endovenoso (I.V).

Las infusiones de Ritoxen deben realizarse bajo estrecha supervisión de un médico experto y en un entorno que disponga en forma inmediata de un equipo completo de reanimación.

Antes de cada infusión premedicar con un antipirético y un antihistamínico. Por ejemplo paracetamol y difenhidramina.

En pacientes con artritis reumatoidea administrar metilprednisolona o equivalente corticoideo 30 minutos previos a la infusión, para reducir la frecuencia y la gravedad de las reacciones relativas a la infusión.

Se debe considerar la premedicación con glucocorticoides si Rituximab no se va a administrar en combinación con quimioterapia que incluya glucocorticoides para el tratamiento del linfoma no Hodgkin y leucemia linfática crónica.

En pacientes con Granulomatosis (GW) y con poliangeítis microscópica (PAM), administrar glucocorticoides con Rituximab.

En pacientes con Leucemia Linfocítica crónica considerar profilaxis de neumonía por *Pneumocystis jiroveci* y anti herpéticos, y luego de 12 meses al tratamiento.

Acta No. 03 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



También considerar profilaxis para neumonía por *Pneumocystis jiroveci* en pacientes con GW y PAM durante el tratamiento con Rituximab y luego de 6 meses de la última infusión

Modo de Administración

Primera infusión:

La velocidad inicial recomendada para la infusión es de 50 mg/hora, después de los primeros 30 minutos, en ausencia de toxicidad, se puede incrementar de a 50 mg/hora cada 30 minutos, hasta un máximo de 400 mg/hora.

Infusiones siguientes:

Comenzar la infusión a una velocidad inicial de 100mg/hora, pudiendo incrementarse, en ausencia de toxicidad por la infusión, de a 100 mg/hora cada 30 minutos, hasta un máximo de 400 mg/hora.

La solución preparada de Rituximab debe administrarse como infusión intravenosa, empleando una vía específica. Las soluciones preparadas no deben administrarse en infusión rápida o en bolo I.V.

Los pacientes deben ser estrictamente monitorizados para detectar el inicio de un síndrome de liberación de citoquinas. Se debe interrumpir inmediatamente la infusión en aquellos pacientes que muestren evidencia de reacciones graves, especialmente disnea grave, broncoespasmo o hipoxia. En los pacientes con linfoma no-Hodgkin se debe evaluar posteriormente la evidencia de síndrome de lisis tumoral incluyendo pruebas de laboratorio adecuadas, y la evidencia de infiltración pulmonar por radióloga torácica. En ningún paciente debe reiniciarse la infusión hasta la remisión completa de todos los síntomas, y normalización de los valores de laboratorio y de los resultados de la radióloga torácica. A partir de ese momento, la infusión puede reiniciarse inicialmente como máximo a la mitad de la velocidad de la infusión previa. Si se presentasen por segunda vez las mismas reacciones adversas graves, se debe considerar seriamente, y caso por caso, la decisión de finalizar el tratamiento. Las reacciones relacionadas con la infusión de grado leve o moderado se resuelven generalmente reduciendo la velocidad de infusión. La velocidad de infusión puede incrementarse cuando mejoren los síntomas

Instrucciones para la preparación de la dilución:

Acta No. 03 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Ritoxen se suministra en viales monodosis, apirogenos, estériles, sin conservantes. Cada mililitro de solución concentrada de Ritoxen contiene 10 miligramos de Rituximab.

Emplear técnicas asépticas y materiales estériles descartables en la preparación de la dilución. Calcular y extraer la cantidad necesaria de Ritoxen y diluirla dentro de una bolsa de infusión que contenga una solución uso inyectable acuosa de cloruro de sodio 9 mg/ml (0,9%) o de una solución de uso inyectable acuosa de D-glucosa al 5%, hasta una concentración calculada de Rituximab de 1 a 4 mg/ml. Para mezclar y homogeneizar la solución diluida de Ritoxen, invertir suavemente la bolsa para evitar que se forme espuma, efectuar este mezclado varias veces hasta visualizar que la solución diluida de Rituximab es homogénea.

La solución diluida preparada para infusión intravenosa debe ser empleada inmediatamente.

Precauciones especiales de conservación, eliminación y otras manipulaciones:

Se debe tener precaución para asegurar la esterilidad de las soluciones preparadas. El medicamento no contiene ningún conservante antimicrobiano ni agentes bacteriostáticos, por lo que se deben mantener las técnicas asépticas. Antes de la administración, los medicamentos parenterales se deben siempre inspeccionar visualmente por si contienen partículas o presentan alteraciones de color.

Desde un punto de vista microbiológico, la solución diluida preparada para infusión endovenosa debe ser empleada inmediatamente.

Si no se usa de forma inmediata, el tiempo de almacenamiento y conservación hasta su uso y las condiciones antes de su empleo son responsabilidad del usuario y no debieran ser superiores a las 24 horas, conservándola entre 2 a 8°C en refrigeración y únicamente se deberá utilizar si la dilución se ha realizado bajo condiciones asépticas controladas y validadas.

El remanente que queda de la solución concentrada, una vez extraída la cantidad a utilizar en la dilución, desde un punto de vista microbiológico también debe descartarse, será responsabilidad del usuario haber hecho la extracción observando estrictas condiciones asépticas para poder conservarlo en las condiciones indicadas para un próximo uso.

Acta No. 03 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizara de acuerdo con la normativa local.

Este medicamento no debe ser utilizado después de la fecha de vencimiento indicada en el envase.

Este medicamento debe ser usado exclusivamente bajo prescripción y vigilancia médica y no puede repetirse sin nueva receta médica.

Dosificación y Grupo Etario:

Ajuste de dosis durante el tratamiento

Cuando Rituximab se administre en combinación con quimioterapia, y sea necesario reducir la dosis de esta última, se deben aplicar las reducciones de dosis estándares de la misma, pero no se recomiendan reducciones de dosis de Rituximab.

Linfoma No-Hodgkin Folicular

La dosis sugerida es de $375\text{mg}/\text{m}^2$ de superficie corporal, según el siguiente esquema:

a) Terapia Combinada:

Inducción: en pacientes con Linfoma Folicular que no hayan sido previamente tratados, o en pacientes en recidiva o refractarios se sugiere inducción con $375\text{mg}/\text{m}^2$ de superficie corporal de Rituximab por ciclo, hasta 8 ciclos, en combinación con quimioterapia.

Rituximab debe administrarse el día 1 de cada ciclo de quimioterapia, luego de la administración del glucocorticoide asociado a la quimioterapia, si correspondiera.

Terapia de mantenimiento para quienes respondieron a inducción:

En pacientes con Linfoma No-Hodgkin Folicular que no hayan sido tratados previamente, y que hayan respondido a la fase de inducción, Rituximab se sugiere un esquema con $375\text{mg}/\text{m}^2$ de superficie corporal, una vez cada dos meses (luego de 2 meses de la última dosis de la terapia de inducción), hasta la progresión de la enfermedad o hasta un período máximo de 2 años.

En pacientes con Linfoma No-Hodgkin Folicular en recaída o refractarios, la posología recomendada de Rituximab, luego de 3 meses de la última dosis de la inducción, es

Acta No. 03 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



375mg/m² de superficie corporal, una vez cada 3 meses, hasta progresión de la enfermedad o hasta un periodo máximo de dos años.

b) Monoterapia:

En pacientes adultos con Linfoma Folicular, en estadio III -IV en recaída o refractario la posología recomendada de Rituximab usado como monoterapia es de 375 mg/m² de superficie corporal administrada en forma de infusión IV una vez por semana durante cuatro semanas. En aquellos pacientes que hayan respondido a un tratamiento previo con Rituximab, la dosis sugerida es la misma a la anterior, es decir (375 mg/m² de superficie corporal) administrada en forma de infusión IV una vez por semana durante cuatro semanas.

Linfoma No-Hodgkin difuso de células B grandes

La dosis sugerida es de 375mg/m² de superficie corporal según el siguiente esquema: Rituximab debe usarse en combinación con quimioterapia CHOP. La posología recomendada es de 375mg/m² el primer día de cada ciclo de quimioterapia, durante ocho ciclos, tras la infusión IV del componente glucocorticoide del CHOP. No se han establecido la seguridad y eficacia de la combinación de Rituximab con otras quimioterapias en Linfoma No- Hodgkin difuso de células B grandes.

Leucemia Linfática Crónica (LLC)

La dosis sugerida es de 375mg/m² previo al inicio de Quimioterapia y luego 500mg/m² el día 1 de ciclos 2 a 6. En pacientes con LLC se recomienda una profilaxis con una adecuada hidratación y administración de uricostáticos 48 horas antes de comenzar la terapia para disminuir el riesgo del Síndrome de Lisis Tumoral.

Para todos los pacientes con LLC cuyo recuento de linfocitos sea > 25 x 10⁹/L se recomienda administrar 100 mg de prednisona/prednisolona intravenosa poco antes de la infusión con Rituximab para disminuir el riesgo y la gravedad de las reacciones agudas de la infusión y/o el síndrome de liberación de citoquinas.

La dosis recomendada de Rituximab en combinación con quimioterapia para pacientes no tratados previamente o que estén en recidiva o refractarios a un tratamiento previo es 375mg/m² de superficie corporal de superficie corporal administrada el día 0 del primer ciclo de tratamiento seguido de 500 mg/m² de superficie corporal el día 1 de los siguientes ciclos hasta llegar a 6 ciclos en total. La quimioterapia debe ser administrada después de la infusión de Rituximab.

Acta No. 03 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Artritis Reumatoidea

Los pacientes tratados con Rituximab deben recibir información acerca del riesgo de desarrollo de Leucoencefalopatía Multifocal Progresiva. Los pacientes deben haber recibido tratamiento con 100 mg de Metilprednisolona intravenosa 30 minutos antes de la infusión de Rituximab para reducir la incidencia y la gravedad de las reacciones relacionadas con la infusión. Antes de cada infusión de Rituximab se debe administrar siempre premedicación consistente en un analgésico/antipirético (ejemplo: paracetamol) y un antihistamínico (ejemplo: difenilhidramina).

En esta indicación cada ciclo de Rituximab se compone de dos infusiones intravenosas de 1.000 mg, separadas por dos semanas. Es decir, se sugiere una infusión IV con 1000mg de Rituximab, y dos semanas más tarde la segunda aplicación de la misma dosis. Ante la necesidad de aplicación posterior, no debiera hacerse antes de las 16 semanas, preferentemente luego de las 24 semanas del ciclo anterior.

Granulomatosis de Wegener (GW) y Poliangeítis Microscópica (PAM)

La dosis sugerida es de 375mg/m² de superficie corporal, una vez por semana, durante 4 semanas. La dosis recomendada de Rituximab para el tratamiento de la Granulomatosis de Wegener (GW) y Poliangeítis Microscópica (PAM) es de 375 mg/m² de superficie corporal, en infusión IV, una vez por semana, durante 4 semanas. Para tratar los síntomas graves de la vasculitis se recomienda administrar metilprednisolona, en una dosis de 1.000 mg/día I.V. durante 1 a 3 días, seguido de prednisona oral 1 mg/kg/día (sin exceder los 80 mg/día, reducidos progresivamente lo antes posible según el estado clínico) dentro de los 14 días previos al inicio de Rituximab y pueden continuarse durante y luego de del ciclo de 4 semanas de tratamiento con Rituximab.

La seguridad y eficacia del tratamiento con ciclos posteriores de Rituximab aún no se han establecido. Se recomienda para pacientes con Granulomatosis de Wegener (GW) y poliangeítis Microscópica (PAM) la prevención de la neumonía por Pneumocystis Jiroveci (PCP) durante el tratamiento y por lo menos durante los 6 meses siguientes a la última infusión con Rituximab.

Poblaciones Especiales

Acta No. 03 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



-Fertilidad /Embarazo: Se sabe que las inmunoglobulinas IgG atraviesan la barrera placentaria. No se han determinado los niveles de linfocitos B en recién nacidos de madres expuestas a Rituximab en ensayos clínicos. No existen datos suficientes ni controlados en mujeres embarazadas; sin embargo, se han notificado depleción transitoria de células B y linfocitopenia en algunos niños nacidos de madres expuestas a Rituximab durante el embarazo. Por estos motivos, Rituximab no debe administrarse a una mujer embarazada, a menos que el beneficio esperado supere el riesgo potencial.

Durante y hasta 12 meses después del tratamiento con Rituximab las mujeres en edad fértil deben usar métodos contraceptivos eficaces, debido al largo tiempo de permanencia de Rituximab en el organismo en pacientes con depleción de células B.

-Lactancia: Se desconoce si Rituximab se excreta en la leche materna, sin embargo, teniendo en cuenta que la IgG se excreta en la leche materna y que se ha detectado Rituximab en la leche de monas en periodo de lactancia, las mujeres no deben amamantar a sus hijos durante el tratamiento con Rituximab ni durante los 12 meses siguientes.

-Población pediátrica:

No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia de Rituximab en niños.

Condición de venta:

Venta con fórmula médica

Uso Institucional

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2018012471 emitido mediante Acta No. 12 de 2018, numeral 3.2.2.1, con el fin de dar respuesta a los requerimientos y continuar con el proceso de aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia.

- Evaluación farmacológica
- Inseto Versión 01, Diciembre 2017 allegado mediante radicado No. 20181264844

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, y dado que el interesado no presenta respuesta satisfactoria al concepto del Acta No. 12 de 2018 SEMNNIMB,

Acta No. 03 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



numeral 3.2.2.1., la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda negar la evaluación farmacológica para el producto de la referencia teniendo en cuenta que no da respuesta satisfactoria a los requerimientos de calidad.

3.4. MODIFICACIÓN DE INDICACIONES

3.4.1. MEDICAMENTOS DE SÍNTESIS

3.4.1.1. UNIRS - GOSERELINA

Radicado : 20191013016

Fecha : 25/01/2019

Interesado : Asociación colombiana de Hematología y Oncología

El interesado solicita a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora la evaluación de las siguientes indicaciones para el principio activo acetato de Goserelina, jeringa prellenada, jeringa para implante; 3.6 mg, 10.8 mg; por vía subcutánea, implante subcutáneo:

- Indicación: Prevención de menopausia temprana durante quimioterapia para cáncer de mama en estadio temprano.
Grupo etario: Adultos con cáncer de mama
Dosificación: 3.6mg SC cada 28 días

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

- **Indicación:** Prevención de menopausia temprana durante quimioterapia para cáncer de mama en estadio temprano.
Grupo etario: Adultos con cáncer de mama
Dosificación: 3.6mg SC cada 28 días
Precauciones y advertencias: La preservación de la función ovárica no está demostrada más allá de dos años.

Acta No. 03 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



3.4.1.2. UNIRS - VALGANCICLOVIR CLORHIDRATO

Radicado : 20191013016
Fecha : 25/01/2019
Interesado : Asociación colombiana de Hematología y Oncología

El interesado solicita a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora la evaluación de las siguientes indicaciones para el principio activo Valganciclovir clorhidrato, tabletas con o sin recubrimiento, que no modifiquen liberación del fármaco, 450 mg por vía oral:

- Indicación: Prevención y tratamiento de la infección por citomegalovirus en pacientes adultos sometidos a trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos.
Grupo etario: Adultos
Dosificación: 900mg cada 12 horas por dos semanas, 450mg cada 12 horas

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

- Indicación: Prevención y tratamiento de la infección por citomegalovirus en pacientes adultos sometidos a trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos.

Grupo etario: Adultos

Dosificación: 900mg cada 12 horas por dos semanas, 450mg cada 12 horas.

Adicionalmente, en advertencias debe incluir que el tratamiento preventivo se da cuando en el seguimiento posterior al trasplante se encuentran títulos de citomegalovirus, una vez, más de 10.000 copias; o dos veces, más de 5.000 copias.

3.4.1.3. UNIRS - CAPECITABINA

Radicado : 20191013016
Fecha : 25/01/2019

Acta No. 03 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Interesado : Asociación colombiana de Hematología y Oncología

El interesado solicita a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora la evaluación de las siguientes indicaciones para el principio activo Capecitabina, tabletas con o sin recubrimiento, que no modifiquen liberación del fármaco, 500 mg por vía oral:

- Indicación: Segunda línea en cáncer de colon - Adultos
Grupo etario: Adultos
Dosificación:
 - Capecitabina monoagente 1250 mg/m² días 1 a 14 cada 21 días
 - En combinación con Oxaliplatino 1000 mg/m² días 1 a 14 cada 21 días

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

- **Indicación: Segunda línea en cáncer de colon - Adultos**

Grupo etario: Adultos

Dosificación:

- **Capecitabina monoagente 1250 mg/m² días 1 a 14 cada 21 días**
- **En combinación con Oxaliplatino 1000 mg/m² días 1 a 14 cada 21 días**

3.4.1.4. UNIRS - LEVOFLOXACINA

Radicado : 20191013016

Fecha : 25/01/2019

Interesado : Asociación colombiana de Hematología y Oncología

El interesado solicita a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora la evaluación de las siguientes indicaciones para el principio activo Levofloxacin, tabletas con o sin recubrimiento, que no modifiquen liberación del fármaco, 500 mg por vía oral:

Acta No. 03 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- Indicación: Profilaxis neutropenia febril en terapias ablativas
Grupo etario: Adultos
Dosificación: Levofloxacin oral, 500mg día. Inicio días 1-3 antes de quimioterapia hasta resolución de neutropenia.

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

- **Indicación: Profilaxis neutropenia febril en terapias ablativas**

Grupo etario: Adultos

Dosificación: Levofloxacin oral, 500mg día. Inicio días 1-3 antes de quimioterapia hasta resolución de neutropenia.

**3.4.1.5. 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 / 20181258487
20181158809 / 20181268453
20181158811 / 20181268449
20181158814 / 20181268463
20181158818 / 20181268466

Fecha : 27/12/2018

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

Acta No. 03 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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

Acta No. 03 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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.

Acta No. 03 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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 presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2018013253 emitido mediante Acta No. 14 de 2018, numeral 3.1.2.2, con el fin de dar respuesta a los requerimientos y continuar con el proceso de aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia.

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

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. 14 de 2018 SEMNNIMB, numeral 3.1.2.2., y considera que se debe incluir en precauciones y advertencias lo siguiente:

Se han reportado casos de fibrosis retroperitoneal, infiltrados pulmonares, derrame pleural, engrosamiento pleural, pericarditis y valvulopatías con el uso de agentes dopaminérgicos derivados del ergot. Aunque estos eventos adversos se relacionan con compuestos relacionados con la estructura ergolina, se desconoce si este efecto puede ser producido por derivados no ergotamínico. Casos de posibles complicaciones fibróticas, incluida fibrosis peritoneal, fibrosis pleural y fibrosis pulmonar ha sido reportados en experiencia postmercadeo con tabletas de MIRAPEX, aunque la evidencia no es suficiente para establecer una relación de causalidad entre las tabletas de MIRAPEX y las complicaciones fibróticas, la contribución de este medicamento no ha sido completamente excluido.

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

Acta No. 03 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



3.4.1.6. VISIPAQUE 270 MG I / ML

Expediente : 19906441
Radicado : 20181266326
Fecha : 24/12/2018
Interesado : Ge Healthcare Colombia S.A.S.

Composición:

Cada mL de solución inyectable contiene Iodixanol 550 mg equivalente a Yodo 270 mg

Forma farmacéutica: Solución Inyectable

Indicaciones:

Medio de contraste para administración:

1. intraarterial para: angiografía (ventriculografía izquierda y arteriografía coronaria selectiva), arteriografía periférica, arteriografía visceral, arteriografía cerebral. (Aprobación mediante acta no. 04 del 2000, numeral 2.1.1)
2. intravenosa para: visualización en tomografía computarizada de cabeza y cuerpo y urografía excretora. (Aprobación mediante acta no. 04 del 2000, numeral 2.1.1)
3. administración intratecal (aprobación mediante acta no. 07 del 2001, numeral 2.6.1)
4. uso en pediatría para cardioangiografía, urografía y tomografía computarizada de cabeza y cuerpo. (Aprobación mediante acta no. 3 del 2002, numeral 2.7.7)
5. en cavidades corporales y gastrointestinal. (Aprobación mediante acta no. 49 del 2010, numeral 3.3.13)

Contraindicaciones:

Actas 4 de 2000 (2.1.1) acta 7 de 2001 (2.6.1) y acta 12 del 2002 (2.3.35) hipersensibilidad al medicamento. Embarazo.

-Precauciones y advertencias: se han presentado reportes pos-comercialización sobre casos de disfunción tiroidea tras la exposición al medio de contraste yodado (MCI), principalmente en neonatos.

Acta No. 03 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



-Se debe monitorear la función tiroidea en los neonatos expuestos a medios de contraste yodados (MCI).

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

Nuevas indicaciones

Medio de contraste para administración:

1. Intraarterial para angiografía (ventriculografía izquierda y arteriografía coronaria selectiva), arteriografía periférica, arteriografía visceral, arteriografía cerebral.
2. Intravenosa para visualización en tomografía computarizada de cabeza y cuerpo y urografía excretora.
3. Administración intratecal
4. Uso en pediatría para cardioangiografía, urografía y tomografía computarizada de cabeza y cuerpo.
5. En cavidades corporales (Histerosalpingografía y artrografía) y gastrointestinal.
6. Intravenoso: venografía

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

Nuevas indicaciones

Medio de contraste para administración:

1. Intraarterial para angiografía (ventriculografía izquierda y arteriografía coronaria selectiva), arteriografía periférica, arteriografía visceral, arteriografía cerebral.
2. Intravenosa para visualización en tomografía computarizada de cabeza y cuerpo y urografía excretora.
3. Administración intratecal

Acta No. 03 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



4. **Uso en pediatría para cardioangiografía, urografía y tomografía computarizada de cabeza y cuerpo.**

5. **En cavidades corporales (Histerosalpingografía y artrografía) y gastrointestinal.**

6. **Intravenoso: venografía**

3.4.1.7. CERAZETTE® TABLETAS RECUBIERTAS

Expediente : 19924192

Radicado : 20181267983

Fecha : 27/12/2018

Interesado : Merck Sharp & Dohme Colombia S.A.S.

Composición: Cada tableta recubierta contiene 0,075mg de Desogestrel

Forma farmacéutica: Tabletas recubiertas

Indicaciones:

Alternativo en anticoncepción oral, en particular si están contraindicados los estrógenos y en mujeres lactantes.

Contraindicaciones:

Embarazo conocido o sospechado. Trastorno tromboembólico venoso activo. Presencia o antecedentes de enfermedad hepática grave mientras los valores de la función hepática no se hayan normalizado. Tumores progestágeno dependientes. Hemorragia vaginal no diagnosticada. Hipersensibilidad a cualquiera de los componentes.

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

- Modificación de indicaciones
- Modificación de contraindicaciones
- Modificación de interacciones

Acta No. 03 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- Información para prescribir Versión 03-2016

Nuevas indicaciones:

Anticonceptivo

Nuevas contraindicaciones, precauciones o advertencias:

Contraindicaciones y Advertencias

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

Conocimiento o sospecha de embarazo.

Trastorno Tromboembólico venoso activo.

Presencia o antecedentes de enfermedad hepática severa mientras los valores de la función hepática no se hayan normalizado.

Conocimiento o sospecha de condiciones malignas sensibles a los esteroides sexuales.

Sangrado vaginal no diagnosticado.

Advertencias y precauciones especiales de uso

Advertencias

En presencia de cualquiera de las condiciones/factores de riesgo mencionados a continuación, los beneficios del uso de progestágenos deberán ser evaluados frente a los posibles riesgos para cada mujer en particular y considerados con la paciente antes de que decida comenzar a utilizar Cerazette. En el caso de agravamiento, exacerbación o aparición por primera vez de cualquiera de estas condiciones la mujer deberá comunicarse con su médico. El médico luego deberá decidir si discontinuar o no el uso de Cerazette.

En general, el riesgo de cáncer de mama aumenta con el avance de la edad. Durante el uso de anticonceptivos orales combinados (AOCs), el riesgo de diagnóstico de cáncer de mama aumenta ligeramente. Este mayor riesgo desaparece gradualmente dentro de los 10 años posteriores a la discontinuación del AO y no está relacionado con el tiempo de uso, sino con la edad de la mujer durante el uso del AO. Se calculó la cantidad esperada de casos diagnosticados cada 10.000 mujeres que usan AOs combinados (hasta 10 años después de su interrupción) con respecto a quienes nunca los utilizaron, durante el mismo periodo, para los respectivos grupos etarios y se presenta en la siguiente tabla.

Acta No. 03 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Tabla 1.

El riesgo en usuarias de anticonceptivos con progestágeno solo (POCs), como por ejemplo Cerazette, posiblemente es de una magnitud similar a la asociada con los AOCs. Sin embargo, para los POCs, la evidencia es menos concluyente. En comparación con el riesgo de tener cáncer de mama en algún momento, el mayor riesgo asociado con los AOCs es bajo. Los casos de cáncer de mama diagnosticados en usuarias de AOCs tienden a estar menos avanzados que en aquellas que no han utilizado AOCs. El mayor riesgo en usuarias de AOCs puede deberse a un diagnóstico más temprano, a los efectos biológicos de la píldora o a una combinación de ambos.

Debido a que no puede excluirse un efecto biológico de los progestágenos sobre el cáncer de hígado, en las mujeres con cáncer de hígado se deberá hacer una evaluación individual de la relación beneficio/riesgo.

Cuando ocurren trastornos agudos o crónicos de la función hepática, la mujer deberá ser referida a un especialista para un examen y asesoramiento.

Si se desarrolla hipertensión sostenida durante el uso de Cerazette, o si un aumento significativo de la presión arterial no responde adecuadamente al tratamiento antihipertensivo, se deberá considerar la discontinuación de Cerazette.

Los estudios epidemiológicos han asociado el uso de AOs combinados con una mayor incidencia de tromboembolismo venoso (TEV, trombosis venosa profunda y embolia pulmonar). Si bien se desconoce la relevancia clínica de este hallazgo para el Desogestrel utilizado como anticonceptivo en ausencia de un componente estrogénico, se deberá discontinuar el uso de Cerazette en el caso de una trombosis. También se deberá considerar la discontinuación de Cerazette en el caso de inmovilización prolongada debida a cirugía o enfermedad. Se deberá informar a las mujeres con antecedentes de tromboembolismo que existe posibilidad de recurrencia.

Si bien los progestágenos pueden afectar la resistencia periférica a la insulina y la tolerancia a la glucosa, no se ha demostrado la necesidad de alterar el régimen terapéutico en pacientes con diabetes que utilizan píldoras con progestágeno solo. Sin embargo, las pacientes diabéticas deberán ser observadas cuidadosamente durante los primeros meses de uso.

Acta No. 03 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



El tratamiento con Cerazette produce una disminución de los niveles séricos de estradiol, hasta un nivel que corresponde al de la fase folicular temprana. Hasta el momento se desconoce si dicha disminución tiene algún efecto clínicamente relevante sobre la densidad mineral ósea.

La protección de las píldoras tradicionales con solo progestágeno contra los embarazos ectópicos no es tan buena como la de los anticonceptivos orales combinados, la cual ha estado asociada con ovulaciones frecuentes durante el uso de píldoras de solo progestágeno. A pesar del hecho de que Cerazette inhibe consistentemente la ovulación, se deberá tener en cuenta un embarazo ectópico en el diagnóstico diferencial si la mujer presenta amenorrea o dolor abdominal.

Ocasionalmente puede ocurrir cloasma, en especial en mujeres con antecedentes de cloasma grávidico. Las mujeres con tendencia al cloasma deberán evitar la exposición al sol o a la radiación ultravioleta durante el uso de Cerazette.

Tanto durante el embarazo como con el uso de esteroides sexuales se han informado las siguientes condiciones, aunque no se ha establecido una asociación con el uso de progestágenos: ictericia y/o prurito relacionado con colestasis; formación de cálculos biliares; porfiria; lupus eritematoso sistémico; síndrome urémico hemolítico; corea de Sydenham; herpes gestacional; pérdida de la audición relacionada con otesclerosis; angioedema (hereditario).

Cerazette contiene menos de 65 mg de lactosa y por lo tanto no deberá ser administrado a pacientes con problemas hereditarios raros de intolerancia a la galactosa, deficiencia de lactasa de Lapp o mala absorción de glucosa-galactosa.

Examen médico/consultas: Antes de la prescripción se deberá realizar una historia clínica completa y se recomienda realizar un examen ginecológico completo para excluir un embarazo. También se deberán investigar los trastornos hemorrágicos, como la oligomenorrea y la amenorrea. El intervalo entre los controles depende de las circunstancias de cada caso individual. Si el producto prescrito pudiera incidir en una enfermedad latente o manifiesta, los exámenes de control deberán ser programados en consecuencia. A pesar del hecho de que Cerazette se toma de manera regular, pueden ocurrir alteraciones del sangrado. Si el sangrado es muy frecuente e irregular, se deberá considerar el uso de otro método anticonceptivo. Si los síntomas persisten, se deberá descartar una causa orgánica. El control de la amenorrea durante el tratamiento depende de si los comprimidos se han tomado o no de acuerdo con las

Acta No. 03 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



instrucciones y puede incluir una prueba de embarazo. En el caso de embarazo, se deberá interrumpir el tratamiento. Se deberá advertir a las pacientes que Cerazette no brinda protección contra el HIV (SIDA) ni otras infecciones de transmisión sexual.

Disminución de la eficacia: La eficacia de Cerazette puede ser reducida en el caso de omisión de tabletas, trastornos gastrointestinales o el uso de medicamentos concomitantes que disminuyen la concentración plasmática de Etonogestrel, el metabolito activo de Desogestrel.

Cambios en el patrón de sangrado vaginal: Durante el uso de un anticonceptivo con progestágeno solo, el sangrado vaginal puede volverse más frecuente o más prolongado en algunas mujeres, mientras que en otras el sangrado puede volverse incidental o estar totalmente ausente. Frecuentemente estos cambios son una razón para que las mujeres rechacen el método o no lo cumplan. La aceptación del patrón de sangrado puede mejorar si la mujer que ha elegido usar Cerazette es asesorada cuidadosamente en este sentido. La evaluación del sangrado vaginal deberá efectuarse sobre una base ad hoc y puede incluir un examen para excluir malignidad o embarazo.

Desarrollo folicular: Con todos los anticonceptivos hormonales en dosis bajas se produce desarrollo folicular y ocasionalmente el folículo puede continuar creciendo más allá del tamaño que alcanzaría en un ciclo normal. Por lo general, estos folículos agrandados desaparecen espontáneamente. Con frecuencia, son asintomáticos; en algunos casos están asociados con dolor abdominal leve. Raramente requieren intervención quirúrgica.

Efectos sobre la capacidad para conducir vehículos y operar maquinaria: Sobre la base del perfil farmacodinámico, se espera que la influencia de Cerazette sobre la capacidad para conducir vehículos y operar maquinaria sea mínima o inexistente.”

Nuevas interacciones

Interacción con otros productos medicinales y otras formas de interacción

Interacciones

Nota: La información para prescribir de medicamentos concomitantes debe ser consultada para identificar interacciones potenciales.

Acta No. 03 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Las interacciones entre los anticonceptivos orales y otros productos medicinales pueden resultar en sangrado inesperado y/o fracaso de la anticoncepción. En la literatura se informaron las siguientes interacciones (principalmente con anticonceptivos combinados pero en ocasiones también con anticonceptivos con progestágeno solo).

Metabolismo hepático: Pueden ocurrir interacciones con productos medicinales o herbales que inducen enzimas microsomales, específicamente Enzimas del Citocromo P450 (CYP), que pueden resultar en un aumento de la depuración reduciendo concentraciones plasmáticas de hormonas sexuales y puede disminuir la efectividad de anticonceptivos orales, incluyendo Cerazette. Estos productos incluyen fenitoína, fenobarbital, primidona, bosentan carbamazepina, rifampicina; y posiblemente también oxcarbazepina, rifabutina, topiramato, felbamato, griseofulvina, algunos inhibidores de la proteasa de VIH (Por ejemplo ritonavir, nelfinavir) inhibidores de la transcriptasa reversa no nucleósidos (por ejemplo efavirenz) y el remedio herbal: hierba de San Juan.

La inducción enzimática puede ocurrir después de algunos días de tratamiento. La inducción enzimática máxima se observa generalmente dentro de unas pocas semanas. Después de la discontinuación de la terapia, la inducción enzimática puede durar cerca de 28 días.

Cuando son coadministrados con anticonceptivos hormonales, muchas combinaciones de los inhibidores de la proteasa de VIH (Por ejemplo Nelfinavir) e inhibidores de la transcriptasa reversa no nucleósido (por ejemplo Nevirapina) y/o combinaciones con productos medicinales para el virus de la Hepatitis C (VHC) (por ejemplo Boceprevir, Telaprevir), pueden incrementar o disminuir las concentraciones plasmáticas de progestinas, incluyendo Etonogestrel, el metabolito activo de Desogestrel. El efecto neto de estos cambios puede ser clínicamente relevante en algunos casos.

Las mujeres que reciben tratamiento con cualquiera de estos productos medicinales o herbales que inducen enzimas hepáticas mencionados arriba deberán ser advertidas sobre la posible reducción de la eficacia de Cerazette. Un método anticonceptivo de barrera debe ser usado además de Cerazette durante la administración de productos medicinales que inducen enzimas hepáticas, y por 28 días después de la discontinuación de los mismos.

Acta No. 03 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Para mujeres en tratamiento a largo plazo con productos medicinales inductores de enzimas se deberá considerar el uso de un método anticonceptivo alternativo que no se vea afectado por los productos medicinales inductores de enzimas.

La administración concomitante de inhibidores CYP3A4 fuertes (por ejemplo Ketoconazol, itraconazol, claritromicina) o moderados (por ejemplo Fluconazol, diltiazem, eritromicina) puede incrementar las concentraciones séricas de progestinas, incluyendo Etonogestrel, el metabolito activo de Desogestrel.

Durante el tratamiento con carbón medicinal puede disminuir la absorción del esteroide de la tableta, y por lo tanto también la eficacia anticonceptiva. En dicho caso, se aplica la recomendación para omisión de tabletas.

Los anticonceptivos hormonales pueden interferir con el metabolismo de otros medicamentos. En consecuencia, las concentraciones plasmáticas y tisulares pueden aumentar (por ej., ciclosporina) o disminuir (por ejemplo lamotrigina).

Pruebas de laboratorio: Los datos obtenidos con los AOCs han revelado que los esteroides anticonceptivos pueden incidir en los resultados de ciertas pruebas de laboratorio, incluidos los parámetros bioquímicos de la función hepática, tiroidea, suprarrenal y renal, los niveles séricos de proteínas (transportadoras), por ej., globulina de unión a corticosteroides y fracciones de lípidos/lipoproteínas, los parámetros del metabolismo de los carbohidratos y los parámetros de coagulación y fibrinólisis. Los cambios generalmente se mantienen dentro del rango normal. Se desconoce en qué grado esto también se aplica a los anticonceptivos con progestágeno solo.

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 sustentar con estudios clínicos, la indicación: “Alternativo en anticoncepción oral, en particular si están contraindicados los estrógenos y en mujeres lactantes”, por cuanto lo allegado no lo controvierte.

Acta No. 03 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



3.4.1.8. ACECNOU 3 g

Expediente : 20084157
Radicado : 20181263974
Fecha : 21/12/2018
Interesado : Faes Farma S.A.S.

Composición:

Cada sobre de 8g contiene Fosfomicina trometamol 5,63g equivalente a fosfomicina base 3g

Forma farmacéutica: Granulados

Indicaciones:

Indicado en el tratamiento de infecciones agudas no complicadas de las vías urinarias bajas. Infecciones urinarias post-operatorias. Profilaxis y terapia de la cistitis postcoital. Profilaxis de las infecciones del tracto urinario en las intervenciones quirúrgicas y en las maniobras diagnósticas instrumentales.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad a cualquiera de los componentes. Su administración en casos de embarazo y lactancia se hará evaluando el riesgo/beneficio y bajo directo control médico. En caso de pacientes con diabetes mellitus se debe tener en cuenta que el producto contiene azúcar.

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

- Modificación de indicaciones
- Modificación de contraindicaciones
- Modificación de reacciones adversas
- Modificación de interacciones
- Inserto Versión 2018

Nuevas Indicaciones

Cistitis Bacteriana Aguda, episodios agudos de cistitis bacteriana recurrente, síndrome de vejiga uretral bacteriana aguda, uretritis no específica bacteriana.

Acta No. 03 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Bacteriuria asintomática significativa (el embarazo). Infecciones postoperatorias del tracto urinario. Prevención de las infecciones del tracto urinario después de una operación quirúrgica y de prácticas transuretrales diagnósticas.

Nuevas contraindicaciones, precauciones o advertencias

Contraindicaciones: Hipersensibilidad conocida al principio activo (fosfomicina trometamol) o a cualquiera de los excipientes. Pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina (Clcr) < 10 ml/min). Pacientes sometidos a hemodiálisis. Los niños menores de 12 años (sobres de 3 g).

Advertencias y precauciones especiales de empleo: Antes de la administración de fosfomicina se investigará en el paciente la posible existencia previa de manifestaciones de hipersensibilidad a la fosfomicina. Durante el tratamiento con fosfomicina pueden ocurrir reacciones de hipersensibilidad que potencialmente amenazan la vida, incluyendo anafilaxia y shock anafiláctico. Si se produce una reacción de este tipo fosfomicina nunca debe administrarse de nuevo y necesita tratamiento médico adecuado. Se informó de la diarrea asociada a antibióticos, con el uso de casi todos los agentes antibacterianos incluyendo fosfomicina y puede variar en severidad de la diarrea leve a colitis fatal. La diarrea, particularmente si es severa, persistente y/o con la presencia de sangre, durante o después del tratamiento con Acecnou (incluso varias semanas después del tratamiento), puede ser sintomático de la enfermedad causada por Clostridium difficile (CDAD). Por lo tanto es importante considerar este diagnóstico en pacientes en los que ha habido diarrea grave durante o después del tratamiento con Acecnou. Si CDAD se sospecha o confirma, se debe iniciar el tratamiento apropiado inmediatamente. Los medicamentos anti-peristálticos están contraindicados en esta situación clínica.

Insuficiencia renal: el aclaramiento de creatinina es mayor de 10 ml/min, las concentraciones urinarias de fosfomicina permanecen efectivas durante 48 horas después de una dosis normal.

Información importante sobre algunos de los ingredientes: Acecnou contiene sacarosa: utilizar con precaución en pacientes con intolerancia hereditaria para la fructosa, problemas de absorción de glucosa o galactosa, sacarasa-isomaltas; utilizar con precaución en pacientes con diabetes o que siguen una dieta baja en calorías. Acecnou contiene sacarina.

Nuevas reacciones adversas

Acta No. 03 de 2019 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Los efectos secundarios más comunes que se producen después de tomar una dosis única de fosfomicina trometamol implican el tracto gastrointestinal; causando principalmente diarrea. Estos efectos generalmente son autolimitados en duración y se resuelven espontáneamente.

Nuevas interacciones

La administración concomitante de metoclopramida reduce la absorción oral de fosfomicina. Otros fármacos que aumentan la motilidad gastrointestinal pueden producir efectos similares.

La administración concomitante de antiácidos o sales de calcio induce una reducción de los niveles de las concentraciones en plasma y orina de fosfomicina. La comida puede retrasar la absorción del principio activo de Acecnou, resultante ligera disminución de los niveles plasmáticos máximos y concentraciones urinarias. Por lo tanto es preferible tomar el medicamento con el estómago vacío o 2-3 horas después de las comidas.

Los problemas específicos relacionados con la alteración del INR. Numerosos casos de aumento de la actividad de los antagonistas de la vitamina K han sido reportados en pacientes tratados con antibióticos. Los factores de riesgo incluyen infección severa o inflamación, la edad y la mala salud general. En estas circunstancias, es difícil determinar si la alteración de INR es debido a la enfermedad infecciosa o su tratamiento. Sin embargo, algunas clases de antibióticos son más a menudo implicados y, en particular: las fluoroquinolonas, macrólidos, ciclinas, cotrimoxazol y algunas cefalosporinas.

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

- **Modificación de indicaciones**
- **Modificación de contraindicaciones**
- **Modificación de reacciones adversas**
- **Modificación de interacciones**
- **Inserto Versión 2018**

Nuevas Indicaciones

Cistitis Bacteriana Aguda, episodios agudos de cistitis bacteriana recurrente, síndrome de vejiga uretral bacteriana aguda, uretritis no específica bacteriana.

Acta No. 03 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Bacteriuria asintomática significativa (el embarazo). Infecciones postoperatorias del tracto urinario. Prevención de las infecciones del tracto urinario después de una operación quirúrgica y de prácticas transuretrales diagnósticas.

Nuevas contraindicaciones, precauciones o advertencias

Contraindicaciones: Hipersensibilidad conocida al principio activo (fosfomicina trometamol) o a cualquiera de los excipientes. Pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina (Clcr) < 10 ml/min). Pacientes sometidos a hemodiálisis. Los niños menores de 12 años (sobres de 3 g).

Advertencias y precauciones especiales de empleo: Antes de la administración de fosfomicina se investigará en el paciente la posible existencia previa de manifestaciones de hipersensibilidad a la fosfomicina. Durante el tratamiento con fosfomicina pueden ocurrir reacciones de hipersensibilidad que potencialmente amenazan la vida, incluyendo anafilaxia y shock anafiláctico. Si se produce una reacción de este tipo fosfomicina nunca debe administrarse de nuevo y necesita tratamiento médico adecuado. Se informó de la diarrea asociada a antibióticos, con el uso de casi todos los agentes antibacterianos incluyendo fosfomicina y puede variar en severidad de la diarrea leve a colitis fatal. La diarrea, particularmente si es severa, persistente y/o con la presencia de sangre, durante o después del tratamiento con Acecnou (incluso varias semanas después del tratamiento), puede ser sintomático de la enfermedad causada por *Clostridium difficile* (CDAD). Por lo tanto es importante considerar este diagnóstico en pacientes en los que ha habido diarrea grave durante o después del tratamiento con Acecnou. Si CDAD se sospecha o confirma, se debe iniciar el tratamiento apropiado inmediatamente. Los medicamentos anti-peristálticos están contraindicados en esta situación clínica.

Insuficiencia renal: el aclaramiento de creatinina es mayor de 10 ml/min, las concentraciones urinarias de fosfomicina permanecen efectivas durante 48 horas después de una dosis normal.

Información importante sobre algunos de los ingredientes: Acecnou contiene sacarosa: utilizar con precaución en pacientes con intolerancia hereditaria para la fructosa, problemas de absorción de glucosa o galactosa, sacarasa-isomaltas; utilizar con precaución en pacientes con diabetes o que siguen una dieta baja en calorías. Acecnou contiene sacarina.

Nuevas reacciones adversas

Acta No. 03 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Los efectos secundarios más comunes que se producen después de tomar una dosis única de fosfomicina trometamol implican el tracto gastrointestinal; causando principalmente diarrea. Estos efectos generalmente son autolimitados en duración y se resuelven espontáneamente.

Nuevas interacciones

La administración concomitante de metoclopramida reduce la absorción oral de fosfomicina. Otros fármacos que aumentan la motilidad gastrointestinal pueden producir efectos similares.

La administración concomitante de antiácidos o sales de calcio induce una reducción de los niveles de las concentraciones en plasma y orina de fosfomicina. La comida puede retrasar la absorción del principio activo de Acecnou, resultante ligera disminución de los niveles plasmáticos máximos y concentraciones urinarias. Por lo tanto es preferible tomar el medicamento con el estómago vacío o 2-3 horas después de las comidas.

Los problemas específicos relacionados con la alteración del INR. Numerosos casos de aumento de la actividad de los antagonistas de la vitamina K han sido reportados en pacientes tratados con antibióticos. Los factores de riesgo incluyen infección severa o inflamación, la edad y la mala salud general. En estas circunstancias, es difícil determinar si la alteración de INR es debido a la enfermedad infecciosa o su tratamiento. Sin embargo, algunas clases de antibióticos son más a menudo implicados y, en particular: las fluoroquinolonas, macrólidos, ciclinas, cotrimoxazol y algunas cefalosporinas.

3.4.1.9. ALIMTA® 100mg ALIMTA® 500mg

Expediente : 19998729 / 19951013
Radicado : 20181265317 / 20181265324
Fecha : 21/12/2018
Interesado : Eli Lilly Interamerica Inc

Composición:

Cada vial contiene Pemetrexed disodico heptahidratado 139,8 mg equivalente a Pemetrexed ácido 100mg

Cada vial contiene Pemetrexed disodico heptahidratado 713 mg equivalente a Pemetrexed ácido 100mg

Acta No. 03 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Forma farmacéutica: Polvo Liofilizado para reconstituir a Solución Inyectable

Indicaciones:

Mesotelioma

Alimta® en combinación con un agente platino está indicado para el tratamiento de pacientes con mesotelioma pleural maligno cuya enfermedad no es reseccable o que de cualquier modo no son candidatos a cirugía curativa.

Cáncer pulmonar a células no pequeñas, no escamosas - combinación con cisplatino. Alimta® en combinación con cisplatino, está indicado para el tratamiento en primera línea de pacientes con cáncer pulmonar a células no pequeñas no escamosas localmente avanzado o metastásico.

Cáncer pulmonar a células no pequeñas no escamosas - después de quimioterapia previa.

Alimta® está indicado como monoterapia para el tratamiento de pacientes con cáncer pulmonar a células no pequeñas no escamosas localmente avanzado a metastásico, después de quimioterapia previa.

Cáncer pulmonar a células no pequeñas no escamosas - mantenimiento.

Alimta® está indicado para el tratamiento de mantenimiento de pacientes con cáncer pulmonar a células no pequeñas no escamosas localmente avanzado o metastásico, excepto aquellos que tengan histología predominantemente de células escamosas, cuya enfermedad no ha progresado luego de cuatro ciclos de quimioterapia de primera línea con un agente platino.

Alimta® no está indicado para el tratamiento de pacientes con cáncer pulmonar a células no pequeñas escamosas.

Contraindicaciones:

El uso Alimta está contraindicada en pacientes con antecedentes de reacciones de hipersensibilidad severa al pemetrex o a cualquiera de los excipientes que componen la fórmula. Durante el tratamiento con Alimta se debe interrumpir la lactancia materna. Administración concomitante de la vacuna de la fiebre amarilla.

Acta No. 03 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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 CDS09SEP12 PTC v2.0 (11Mar15)
- Información para prescribir Versión CDS09SEP12 PTC v2.0 (11Mar15)

Nuevas indicaciones

Mesotelioma pleural maligno:

Alimta® en combinación con cisplatino, está indicado para el tratamiento de pacientes con mesotelioma pleural maligno no resecable que no han recibido quimioterapia previamente.

Cáncer de pulmón no microcítico:

Alimta® en combinación con cisplatino, está indicado para el tratamiento en primera línea de pacientes con cáncer de pulmón no microcítico localmente avanzado o metastásico, salvo aquellos que tengan una histología predominantemente de célula escamosa.

Alimta® en monoterapia está indicado como tratamiento de mantenimiento de pacientes con cáncer de pulmón no microcítico localmente avanzado o metastásico, salvo aquellos que tengan histología predominantemente de célula escamosa, cuya enfermedad no ha progresado inmediatamente después de un régimen quimioterápico basado en un platino.

Alimta® en monoterapia está indicado para el tratamiento en segunda línea de pacientes con cáncer de pulmón no microcítico localmente avanzado o metastásico, salvo aquellos que tengan histología predominantemente de célula escamosa.

Alimta® no está indicado para el tratamiento de pacientes con cáncer pulmonar a células no pequeñas escamosas.

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

Acta No. 03 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- **Modificación de indicaciones**
- **Inserto Versión CDS09SEP12 PTC v2.0 (11Mar15)**
- **Información para prescribir Versión CDS09SEP12 PTC v2.0 (11Mar15)**

Nuevas indicaciones

Mesotelioma pleural maligno:

Alimta® en combinación con cisplatino, está indicado para el tratamiento de pacientes con mesotelioma pleural maligno no resecable que no han recibido quimioterapia previamente.

Cáncer de pulmón no microcítico:

Alimta® en combinación con cisplatino, está indicado para el tratamiento en primera línea de pacientes con cáncer de pulmón no microcítico localmente avanzado o metastásico, salvo aquellos que tengan una histología predominantemente de célula escamosa.

Alimta® en monoterapia está indicado como tratamiento de mantenimiento de pacientes con cáncer de pulmón no microcítico localmente avanzado o metastásico, salvo aquellos que tengan histología predominantemente de célula escamosa, cuya enfermedad no ha progresado inmediatamente después de un régimen quimioterápico basado en un platino.

Alimta® en monoterapia está indicado para el tratamiento en segunda línea de pacientes con cáncer de pulmón no microcítico localmente avanzado o metastásico, salvo aquellos que tengan histología predominantemente de célula escamosa.

Alimta® no está indicado para el tratamiento de pacientes con cáncer pulmonar a células no pequeñas escamosas.

3.4.1.10. DAKTARIN CREMA DERMATOLÓGICA

Expediente : 1980477
Radicado : 20181268788
Fecha : 28/12/2018
Interesado : Janssen Cilag S.A.

Acta No. 03 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La salud
es de todos

Minsalud

Composición:

Cada crema tópica de 100 g contiene 2 g de Nitrato de Miconazol

Forma farmacéutica: Crema tópica

Indicaciones: Antimicótico de uso tópico

Contraindicaciones:

No debe aplicarse sobre lesiones abiertas

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 indicaciones
- Inserto versión Agosto 22 de 2015
- Información para prescribir versión Agosto 22 de 2015

Nueva dosificación

Posología y Administración

Posología

Aplicar un poco de crema sobre la lesión 2 veces al día.

La duración de la terapia varía de 2 a 6 semanas dependiendo de la localización y severidad de la lesión.

El tratamiento se debe continuar al menos una semana después que hayan desaparecido todos los signos y síntomas.

Administración

Para uso tópico.

Frotar la crema en la piel con su dedo hasta que haya penetrado completamente en la piel.

Nuevas indicaciones

Infecciones de la piel debido a dermatofitos u levaduras, y otros hongos como: Tiña capitis, corporis, manum, barba, cruris, pedis (pie de atleta).

Acta No. 03 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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

- **Modificación de dosificación**
- **Modificación de indicaciones**
- **Inserto versión Agosto 22 de 2015**
- **Información para prescribir versión Agosto 22 de 2015**

Nueva dosificación Posología y Administración

Posología

Aplicar un poco de crema sobre la lesión 2 veces al día.

La duración de la terapia varía de 2 a 6 semanas dependiendo de la localización y severidad de la lesión.

El tratamiento se debe continuar al menos una semana después que hayan desaparecido todos los signos y síntomas.

Administración

Para uso tópico.

Frotar la crema en la piel con su dedo hasta que haya penetrado completamente en la piel.

Nuevas indicaciones

Infecciones de la piel debido a dermatofitos u levaduras, y otros hongos como: Tiña capitis, corporis, manum, barba, cruris, pedis (pie de atleta).

3.4.1.11. XELJANZ® 5 mg

Expediente : 20059967
Radicado : 20191000895
Fecha : 03/01/2019
Interesado : Pfizer S.A.S.

Acta No. 03 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Composición:

Cada tableta recubierta contiene citrato de Tofacitinib 8,078mg equivalente a Tofacitinib 5 mg

Forma farmacéutica: Tableta recubierta

Indicaciones:

Xeljanz® (Tofacitinib) está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con artritis reumatoide moderada a severamente activa que han presentado respuesta inadecuada a uno o más fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (DMARDS).

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al medicamento. No debe ser usado en combinación con fármacos modificadores de la enfermedad reumatoidea de origen biológico o inmunosupresores potentes tales como azatioprina y ciclosporina. Precauciones y advertencias: infecciones serias: se han reportado infecciones serias y algunas veces fatales debidas a patógenos bacterianos, micobacterianos, fúngicas invasivas, virales y otras infecciones oportunistas en pacientes con artritis reumatoide que estaban recibiendo inmunomoduladores, incluidos DMARDS Y Xeljanz® tuberculosis: antes de la administración de Xeljanz® los pacientes deberán evaluarse y someterse a prueba para determinar si presentan infección latente o activa. Reactivación viral: se ha reportado reactivación viral con el tratamiento con DMARDS y en los estudios clínicos de Xeljanz® se observaron casos de reactivación del virus herpes (por ejemplo herpes zóster). Se desconoce el impacto de Xeljanz® sobre la reactivación de la hepatitis viral crónica. Los pacientes que fueron hallados positivos para hepatitis B o C fueron excluidos para los ensayos clínicos. Neoplasias malignas y trastorno linfoproliferativo: existe posibilidad de que Xeljanz® afecte las defensas del huésped contra las neoplasias malignas. Se desconoce el impacto del tratamiento con Xeljanz® sobre el desarrollo y curso de las neoplasias malignas, sin embargo se observaron neoplasias malignas en los estudios clínicos. Perforaciones gastrointestinales: los eventos de perforación gastrointestinal se han reportado en los ensayos clínicos con pacientes con artritis reumatoide, aunque se desconoce el papel de la inhibición de la JAK en estos eventos. Parámetros de laboratorio: linfocitos: los recuentos de linfocitos menores de 500 células/mm³ estuvieron asociados con aumento de la incidencia de infecciones tratadas y serias. No se recomienda iniciar tratamiento con Xeljanz® en pacientes con bajo recuento de linfocitos. Neutrófilos: el tratamiento con Xeljanz® se asoció con aumento de la incidencia de neutropenia

Acta No. 03 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



(menos de 2000 células/mm³) en comparación con placebo. No se recomienda iniciar el tratamiento con Xeljanz® en pacientes con recuento bajo de neutrófilos. Hemoglobina: no se recomienda iniciar el tratamiento con Xeljanz® en pacientes con valores bajos de hemoglobina. Lípidos: el tratamiento con Xeljanz® fue asociado con el aumento de los parámetros de lípidos como por ejemplo el colesterol total, el colesterol de lipoproteínas de baja densidad (LDL) y el colesterol de lipoproteínas de alta densidad (HDL). Vacunaciones: no se encuentra disponible ningún dato sobre la respuesta a la vacunación o a la transmisión secundaria de infección a través de vacunas vivas a pacientes que estaban recibiendo Xeljanz®. Se recomienda que las vacunas vivas no se administren concurrentemente con Xeljanz®. Pacientes con insuficiencia renal: no se requiere ningún ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada. Pacientes con insuficiencia hepática: no se requiere ningún ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve. Combinación con otras terapias AR: no se ha estudiado Xeljanz® y su utilización debe evitarse en pacientes con AR combinado con DMARDS biológicos.

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 indicaciones
- Modificación de contraindicaciones
- Modificación de reacciones adversas
- Modificación de interacciones
- Inserto versión 17.0 del 29 de mayo de 2018
- Información para prescribir versión 17.0 del 29 de mayo de 2018

Nueva dosificación
Posología y métodos de administración.
Posología.

No se ha estudiado Xeljanz® combinado con DMARDS biológicos como por ejemplo antagonistas del factor de necrosis tumoral (FNT), antagonistas de los receptores de interleuquinas-1, antagonistas de los receptores de interleuquinas-6 (RIL-6), anticuerpos monoclonales anti-CD20 y moduladores selectivos de coestimulación e inmunosupresores potentes como azatioprina, ciclosporina y tacrolimus y deberá

Acta No. 03 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



evitarse su consumo debido a la posibilidad de aumentar la inmunosupresión y el riesgo de infecciones.

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

Método de Administración.

Xeljanz® / Xeljanz® XR se administran por vía oral, con o sin alimentos.

Trague las tabletas de XELJANZ XR enteras e intactas. No las rompa, divida ni mastique.

Posología para Artritis Reumatoide.

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

Xeljanz®

La dosis recomendada de Xeljanz® es de 5 mg administrada dos veces al día.

Xeljanz® XR

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

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

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

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

Posología para Artritis Psoriásica.

(Indicación en evaluación de su Despacho radicado bajo No. 20181108945 de 31 de Mayo de 2018)

Xeljanz®.

La dosis recomendada de Xeljanz® es de 5 mg administrado dos veces al día en combinación con DMARD sintéticos convencionales (DMARDsc).

Toda la información proporcionada en esta sección para la indicación de artritis psoriásica se aplica a Xeljanz® 5 mg dos veces al día.

Acta No. 03 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Xeljanz® XR.

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

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

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

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

Posología en Colitis Ulcerativa

La dosis recomendada de XELJANZ para pacientes adultos con colitis ulcerativa de actividad moderada a grave es de 10 mg por vía oral dos veces al día para la inducción durante al menos 8 semanas y de 5 mg dos veces al día para el mantenimiento.

Descontinuar la terapia de inducción en pacientes que no muestran evidencia de beneficio terapéutico en la semana 16.

Para los pacientes refractarios, como los que fallaron en la terapia previa con antagonistas del TNF, se debe considerar la continuación de la dosis de 10 mg dos veces al día.

Los pacientes que no logran mantener el beneficio terapéutico con XELJANZ 5 mg dos veces al día pueden beneficiarse de un aumento de XELJANZ 10 mg administrado dos veces al día.

Ajustes de la Dosis debido a Alteraciones de Laboratorio.

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

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

Tabla 1: Ajustes de la Dosis para Linfopenia.

Acta No. 03 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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

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

Tabla 2: Ajustes de la dosis para Neutropenia

Recuento absoluto de neutrófilos (RAN) bajo	
Valor de Laboratorio (células/mm ³)	Recomendación
RAN > 1000	Mantener la dosis.
RAN 500-1000	Para pacientes que reciben Xeljanz® 5 mg dos veces al día interrumpir la administración de Xeljanz®. Cuando el RAN sea > 1000 reanudar el tratamiento con Xeljanz® 5 mg dos veces al día. Para pacientes que reciben Xeljanz® XR 11 mg una vez al día, interrumpir la administración de Xeljanz® XR. Cuando el RAN sea > 1000 reanude el tratamiento con Xeljanz® XR 11 mg una vez al día.
RAN < 500 (Confirmado mediante repetición de la prueba).	Interrumpa la administración de Xeljanz® / Xeljanz® XR.

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



Tabla 3: Ajustes de la Dosis para Anemia.

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

Poblaciones Especiales.

Insuficiencia Renal.

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

En pacientes con insuficiencia renal severa, la dosis recomendada de Xeljanz® es 5 mg una vez al día. Recomendaciones específicas para cada indicación son proporcionadas a continuación.

Artritis Reumatoide.

No se requieren ajustes de la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve. En insuficiencia renal moderada a severa, para pacientes en tratamiento con Xeljanz® 5mg dos veces al día, reducir la dosis a 5mg una vez al día, y para pacientes con XELJANZ® XR 11mg una vez al día, cambiar a 5mg una vez al día. La dosis de Xeljanz® no debe superar los 5 mg una vez al día, en pacientes con insuficiencia renal moderada a severa (incluyendo, pero no limitado a pacientes sometidos a hemodiálisis). En pacientes bajo tratamiento con hemodiálisis, la dosis debe ser administrada después de la sesión. Si la dosis fue administrada antes de la sesión de hemodiálisis, no se recomienda la administración de una dosis complementaria.

Artritis Psoriásica.

(Indicación en evaluación de su Despacho radicado bajo No. 20181108945 de 31 de Mayo de 2018)

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

Colitis ulcerativa.

Acta No. 03 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



No se requiere ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada. En pacientes con insuficiencia renal grave (incluidos, entre otros, los sometidos a hemodiálisis), la dosis recomendada de XELJANZ es de 5 mg dos veces al día cuando la dosis indicada en presencia de función renal normal es de 10 mg dos veces al día, y la dosis recomendada es de 5 mg una vez al día cuando la dosis indicada en presencia de función renal normal es de 5 mg dos veces al día.

Insuficiencia Hepática.

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

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

En pacientes con insuficiencia hepática moderada, la dosis recomendada es Xeljanz® 5 mg una vez al día.

Artritis Reumatoide.

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

Artritis Psoriásica.

(Indicación en evaluación de su Despacho radicado bajo No. 20181108945 de 31 de Mayo de 2018)

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

Colitis Ulcerativa.

No se requiere ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve. XELJANZ no debe utilizarse en pacientes con insuficiencia hepática grave. En pacientes con insuficiencia hepática moderada, la dosis recomendada de XELJANZ es de 5 mg dos veces al día cuando la dosis indicada en presencia de función hepática normal es de 10 mg dos veces al día, y la dosis recomendada es de 5 mg una vez al día cuando la dosis indicada en presencia de La función hepática normal es de 5 mg dos veces al día.

Acta No. 03 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Pacientes con Artritis Reumatoide, Artritis Psoriásica, y Colitis Ulcerativa que Reciben Inhibidores del Citocromo P450 (CYP3A4) y del Citocromo 2C19 (CYP2C19).

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

Artritis Reumatoide.

La dosis de Xeljanz® no debe superar los 5 mg una vez al día, en pacientes que están recibiendo inhibidores potentes del citocromo P450 (CYP) 3A4 (por ejemplo ketoconazol). En pacientes que están recibiendo uno o más medicamentos concomitantes que produzcan tanto inhibición moderada de CYP3A4 como inhibición potente de CYP2C19 (por ejemplo fluconazol) la dosis de Xeljanz® no debe superar los 5 mg una vez al día

La coadministración de Xeljanz® con inductores potentes de CYP3A4 (por ejemplo rifampicina) puede producir pérdida o reducción de la respuesta clínica. No se recomienda la coadministración de inductores potentes de CYP3A4 con Xeljanz®.

Artritis Psoriásica.

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

Colitis Ulcerativa

En pacientes que reciben inhibidores potentes de CYP3A4 (por ejemplo, ketoconazol) o uno o más medicamentos concomitantes que producen inhibición moderada de CYP3A4 y potente inhibición de CYP2C19 (por ejemplo, fluconazol), la dosis de XELJANZ debe reducirse a 5 mg dos veces al día si el paciente toma 10 mg dos veces al día, y la dosis de XELJANZ debe reducirse a 5 mg una vez al día si el paciente toma 5 mg dos veces al día.

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

Acta No. 03 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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

Pacientes Ancianos (≥ 65 años).

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

Población Pediátrica:

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

Nuevas indicaciones

Indicaciones Terapéuticas.

Artritis Reumatoide.

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

Artritis Psoriásica.

(Indicación en evaluación de su Despacho radicado bajo No. 20181108945 de 31 de Mayo de 2018)

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

Colitis Ulcerativa.

XELJANZ (Tofacitinib) está indicado para la inducción y el mantenimiento del tratamiento en pacientes adultos con colitis ulcerativa (CU) de actividad moderada a grave, con respuesta inadecuada, pérdida de respuesta o intolerancia a los corticosteroides, azatioprina (AZA), 6 mercaptopurina (6-MP)) o antagonistas del factor de necrosis tumoral (FNT).

Nuevas contraindicaciones, precauciones o advertencias

Acta No. 03 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Contraindicaciones.

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

Advertencias y Precauciones Especiales de Administración.

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

Toda la información provista en esta sección para la indicación de colitis ulcerativa es aplicable a XELJANZ 5 mg dos veces al día y a XELJANZ 10 mg dos veces al día.

Infecciones Serias.

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

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

Acta No. 03 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



han recibido o han viajado a áreas de tuberculosis endémica o micosis endémica o presentan condiciones subyacentes que pueden predisponerlos a infecciones.

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

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

Tuberculosis.

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

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

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

Acta No. 03 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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

Reactivación Viral.

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

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

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

Los riesgos y beneficios del tratamiento con Xeljanz® / Xeljanz® XR deben considerarse antes de comenzar la terapia en pacientes que actualmente tienen, o han tenido según sus antecedentes, neoplasias malignas excepto cáncer de piel no melanoma (CPNM) tratado de forma satisfactoria o al considerar continuar la administración de Xeljanz® / Xeljanz® XR a pacientes que han desarrollado una neoplasia maligna. Existe la posibilidad de que Xeljanz® / Xeljanz® XR afecte las defensas del huésped contra neoplasias malignas.

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

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

Artritis Reumatoide.

Acta No. 03 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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

Artritis Psoriásica.

(Indicación en evaluación de su Despacho radicado bajo No. 20181108945 de 31 de Mayo de 2018)

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

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

Colitis ulcerativa.

En los estudios de inducción y mantenimiento controlados con placebo para la colitis Ulcerativa, no hubo neoplasias malignas (excluyendo NMSC) en ningún grupo de XELJANZ. En toda la experiencia del tratamiento con XELJANZ para la colitis

Acta No. 03 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Ulcerativa, se notificaron neoplasias malignas (excluyendo NMSC) con una tasa de incidencia general de 0,5 eventos por cada 100 pacientes-años.

Cáncer de piel no melanocítico.

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

Perforaciones Gastrointestinales.

Se han reportado eventos de perforación gastrointestinal en ensayos clínicos en pacientes con artritis reumatoide, aunque se desconoce el papel de la inhibición de la JAK en estos eventos. Los eventos reportados fueron principalmente perforación diverticular, peritonitis, absceso abdominal y apendicitis. En los ensayos clínicos en artritis reumatoidea, la tasa de incidencia de la perforación gastrointestinal en todos los estudios (Fase 1, Fase 2, Fase 3 y de extensión a largo plazo) para todos los grupos de tratamiento y todas las dosis fue 0,11 eventos por 100 pacientes-año con el tratamiento con Xeljanz®. Los eventos fueron principalmente reportados como perforación diverticular, peritonitis, acceso abdominal y apendicitis. Todos los pacientes que desarrollaron perforaciones gastrointestinales estaban tomando concomitantemente antiinflamatorios no esteroides (AINE) y/o corticoesteroides. Se desconoce la contribución relativa de estos medicamentos concomitantes con respecto a Xeljanz® para el desarrollo de perforaciones gastrointestinales. La tasa de incidencia en los ensayos clínicos de psoriasis fue de 0,09 eventos/100 pacientes-año. La tasa de incidencia en los ensayos clínicos de artritis psoriásica (Fase 3 y extensión a largo plazo) fue de 0,13 pacientes con eventos por cada 100 pacientes-año con la terapia con Xeljanz®.

En los estudios de inducción controlados con placebo para la colitis ulcerativa, la perforación gastrointestinal (todos los casos) ocurrió en 2 (0.2%) pacientes tratados con XELJANZ 10 mg dos veces al día y en 2 (0.9%) pacientes que recibieron placebo. En el estudio de mantenimiento de Fase 3 para La colitis Ulcerativa, la perforación gastrointestinal (todos los casos) no se informó en pacientes tratados con XELJANZ y se informó en 1 paciente tratado con placebo.

Xeljanz® / Xeljanz® XR debe utilizarse con precaución en pacientes que pueden estar en mayor riesgo de sufrir una perforación gastrointestinal (por ejemplo pacientes con

Acta No. 03 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



antecedentes de diverticulitis). Los pacientes que presentan nuevos síntomas abdominales deben evaluarse inmediatamente para identificar de manera temprana si existe perforación gastrointestinal.

Hipersensibilidad.

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

Parámetros de Laboratorio.

Linfocitos:

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

Neutrófilos:

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

Lípidos:

El tratamiento con Xeljanz® se asoció con aumentos de los parámetros de lípidos como por ejemplo el colesterol total, el colesterol de lipoproteínas de baja densidad

Acta No. 03 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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

Vacunas.

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

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

Acta No. 03 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Pacientes con Insuficiencia Renal.

No se requiere ningún ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve. En insuficiencia renal moderada a severa, para pacientes en tratamiento con Xeljanz® 5mg dos veces al día, reducir la dosis a 5mg una vez al día, y para pacientes con XELJANZ® XR 11mg una vez al día, cambiar a 5mg una vez al día. La dosis de Xeljanz® no debe superar los 5 mg una vez al día, en pacientes con insuficiencia renal severa o moderada.

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

Pacientes con Insuficiencia Hepática.

Combinación con Otras Terapias.

Artritis reumatoide.

No se ha estudiado Xeljanz® / Xeljanz® XR y su administración debe evitarse en pacientes con AR en combinación con DMARDs biológicos tales como antagonistas del TNF, antagonistas de RIL-1, antagonistas de RIL-6, anticuerpos monoclonales anti-CD20 y los moduladores selectivos coestimulación e inmunosupresores potentes como azatioprina y ciclosporina debido a la posibilidad de aumento de la inmunosupresión y el riesgo mayor de infección.

Artritis Psoriásica.

(Indicación en evaluación de su Despacho radicado bajo No. 20181108945 de 31 de Mayo de 2018)

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

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

Acta No. 03 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Colitis ulcerativa.

XELJANZ no se ha estudiado y debe evitarse su uso en pacientes con colitis ulcerativa en combinación con agentes biológicos como los antagonistas del TNF y vedolizumab, y / o inmunosupresores potentes como la azatioprina, 6 mercaptopurina, tacrolimus y ciclosporina debido a la posibilidad de un aumento Inmunosupresión y aumento del riesgo de infección.

General.

Específico de Xeljanz® XR.

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

Nuevas reacciones adversas

Artritis Reumatoide.

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

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

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

Acta No. 03 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Un total de 6194 pacientes (de las Fases 1, 2, 3 y de los estudios de extensión a largo plazo) recibieron un tratamiento con cualquier dosis de Xeljanz® de una duración media de 3,13 años, con 19.405,8 pacientes-años de exposición total acumulada al medicamento basándose en más de 8 años de exposición continua a Xeljanz®.

Artritis Psoriásica.

(Indicación en evaluación de su Despacho radicado bajo No. 20181108945 de 31 de Mayo de 2018)

Se estudió Xeljanz® 5mg dos veces al día y 10 mg dos veces al día en dos ensayos clínicos de Fase 3 doble ciego en pacientes con artritis psoriásica activa (PsA).

El Estudio de PsA-I tuvo una duración de 12 meses e incluyó a 422 pacientes que tuvieron una respuesta inadecuada a un DMARDsc y que no se habían tratado previamente con un DMARD biológico inhibidor de TNF (TNFi). El Estudio de PsA-I incluyó un período controlado con placebo de 3 meses y también incluyó adalimumab 40 mg por vía subcutánea una vez cada 2 semanas durante 12 meses. El Estudio de PsA-II tuvo una duración de 6 meses e incluyó a 394 pacientes que tuvieron una respuesta inadecuada a al menos un TNFi aprobado. El Estudio de PsA-II incluyó un período controlado con placebo de 3 meses. A todos los pacientes en los ensayos clínicos debieron recibir tratamiento con una dosis estable de un DMARDsc [la mayoría recibió metotrexato (el 78,2%)]. En los ensayos clínicos de Fase 3, se aleatorizó a los pacientes y se trataron con Xeljanz® 5 mg dos veces al día (238 pacientes) o Xeljanz® 10 mg dos veces al día (236 pacientes). La población del estudio aleatorizada y tratada con Xeljanz® (474 pacientes) incluyó a 45 (9,5%) pacientes de 65 años o más y 66 (13,9%) pacientes con diabetes en el período inicial.

Se realizó un ensayo clínico adicional, abierto, a largo plazo que incluyó a 680 pacientes con artritis psoriásica que originalmente participaron en uno de los 2 ensayos clínicos controlados doble ciego. Los pacientes que participaron en este ensayo clínico abierto se trataron inicialmente con Xeljanz® 5 mg dos veces al día, A inicio del mes 1, se permitió un aumento escalonado de la dosis a Xeljanz® 10 mg dos veces al día a discreción del investigador; también se permitió una posterior reducción de la dosis a 5 mg dos veces al día. Esto limita la interpretación de los datos de seguridad a largo plazo con respecto a la dosis.

De los 783 pacientes (a partir del 10 de mayo de 2016) que recibieron dosis de Xeljanz® de 5 mg dos veces al día o 10 mg dos veces al día en ensayos clínicos de artritis psoriásica, 665 recibieron tratamiento durante 6 meses o más, de los cuales

Acta No. 03 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



437 recibieron tratamiento durante un año o más de los cuales 44 recibieron tratamiento durante 24 meses o más.

Colitis Ulcerativa.

Los siguientes datos de seguridad se basaron en 4 estudios aleatorios, doble ciego, controlados con placebo: 2 estudios de inducción de fase 3 de diseño idéntico (UC I y UC II), un estudio de mantenimiento de fase 3 (UC III) y Estudio de inducción fase 2 de una dosis (UC V). Los pacientes con colitis Ulcerativa de actividad moderada a severa se inscribieron en los estudios de inducción de Fase 2 y Fase 3. En los estudios de inducción, los pacientes aleatorizados recibieron tratamiento con XELJANZ 10 mg dos veces al día (938 pacientes combinados) o placebo (282 pacientes combinados) por arriba a 8 semanas. 358 pacientes que completaron el Estudio UC I o el Estudio UC II y lograron una respuesta clínica ingresaron al Estudio UC III. En el Estudio UC III, los pacientes fueron aleatorizados, de modo que 198 pacientes recibieron XELJANZ 5 mg dos veces al día, 196 pacientes recibieron XELJANZ 10 mg dos veces al día, y 198 pacientes recibieron placebo hasta 52 semanas. Se prohibió el uso concomitante de inmunosupresores o productos biológicos durante estos estudios. Se permitieron dosis estables concomitantes de corticosteroides orales en los estudios de inducción, con disminución gradual de corticosteroides hasta la interrupción obligatoria dentro de las 15 semanas de ingresar al estudio de mantenimiento. Además de los estudios de inducción y mantenimiento, la seguridad a largo plazo fue evaluado en un estudio de extensión a largo plazo de etiqueta abierta (Estudio UC IV).

Experiencia de los Ensayos Clínicos.

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

En los estudios de inducción y mantenimiento, en todos los grupos de tratamiento, las categorías más comunes de reacciones adversas serias en pacientes con Colitis Ulcerativa fueron infecciones y desordenes intestinales.

Artritis Reumatoide.

Las reacciones adversas más frecuentemente reportadas durante los primeros 3 meses en los ensayos clínicos controlados (que ocurrieron en $\geq 2\%$ los pacientes

Acta No. 03 de 2019 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



tratados con monoterapia con Xeljanz® o con politerapia con DMARDs) fueron dolor de cabeza, infecciones de las vías respiratorias superiores, nasofaringitis, hipertensión, náuseas y diarrea.

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

Artritis Psoriásica.

(Indicación en evaluación de su Despacho radicado bajo No. 20181108945 de 31 de Mayo de 2018)

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

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

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

Colitis Ulcerativa.

Las reacciones adversas que ocurrieron en por lo menos el 2% de los pacientes que recibían Xeljanz® 10 mg dos veces al día y por lo menos 1% más grande que las observadas en pacientes recibiendo placebo en los estudios de inducción (Estudio UC-I, estudio UC-II y estudio UC-V) fueron: incremento en fosfoquinasa sérica, nasofaringitis, pirexia y dolor de cabeza.

Acta No. 03 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



En los estudios de inducción y mantenimiento, en todos los grupos de tratamiento, las categorías más comunes de reacciones adversas serias fueron desordenes gastrointestinales e infecciones, y la reacción adversa seria fue el empeoramiento de la colitis ulcerativa.

En los estudios clínicos controlados para la colitis ulcerativa, 1 caso de cáncer de mama fue reportado en un paciente tratado con placebo y no se observaron casos de canceres solidos o linfomas en los pacientes tratados con Xeljanz®. También se observaron neoplasias en el estudio de extensión a largo plazo en pacientes con colitis ulcerativa tratados con Xeljanz®, incluyendo canceres sólidos y linfomas.

En los estudios de inducción y mantenimiento, la razón más frecuente para la discontinuación del estudio fue el empeoramiento de la colitis ulcerativa. Excluyendo las discontinuaciones debidas al empeoramiento de la colitis ulcerativa, la proporción de pacientes que descontinuaron el tratamiento debido a las reacciones adversas fue menor del 5% en cualquiera de los grupos de tratamiento de Xeljanz® o placebo en estos estudios.

En general, el perfil de seguridad observado en pacientes con colitis ulcerativa tratados con Xeljanz® fue consistente con el perfil de seguridad de Xeljanz® para las demás indicaciones.

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

Tabla 4: Reacciones Adversas para Xeljanz®.



Clase de Sistema de Organos	Frecuente ≥1/100 a <1/10	Poco frecuente ≥1/1.000 a <1/100	Rara ≥1/10.000 a <1/1.000	Muy Rara	Frecuencia desconocida
Infecciones e infestaciones	Neumonía , Oripe , Herpes zóster Infección del tracto urinario , Sinusitis , Bronquitis, Faringitis Nasofaringitis	Tuberculosis Difteria Riñonitis , Celulitis , Herpes simple Gastroenteritis viral , Infección viral	Septicemia Urosepsisemia ^b Tuberculosis diseminada, Escaritis necrotizante ^b , Bacteriemia ^b , Bacteriemia estafilocócica ^b , Neumonía por <i>Pneumocystis jiroveci</i> ^b , Neumonía neumocócica ^b Neumonía bacteriana Encefalitis ^b Infección micobacteriana atípica ^b , Infección por citomegalovirus. Artritis bacterial ^a .	Tuberculosis del sistema nervioso central ^b , Meningitis criptocócica ^b Infección por <i>Mycobacterium avium complex</i> ^b .	
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incluidos quistes y pólipos)		Cánceres de piel no melanocítico ^a			
Trastornos sanguíneos y del sistema linfático	Anemia	Leucopenia , Linfopenia, Neutropenia			
Trastornos del sistema inmune					Hipersensibilidad al medicamento ^a Angioedema ^a Urticaria ^a
Trastornos metabólicos y nutricionales		Dislipidemia Deshidratación Hiperlipidemia			
Trastornos Psiquiátricos		Insomnio			
Trastornos del Sistema Nervioso	Dolor de Cabeza	Parestesia			

Clase de Sistema de Organos	Frecuente ≥1/100 a <1/10	Poco frecuente ≥1/1.000 a <1/100	Rara ≥1/10.000 a <1/1.000	Muy Rara	Frecuencia desconocida
Trastornos Vasculares	Hipertensión				
Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino	Tos	Disnea Congestión de los senos			
Trastornos Gastrointestinales	Dolor abdominal Vómito Diarrea Náuseas, Gastritis , Disepepsia				
Trastornos Hepatobiliares		Esteatosis hepática			
Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo	Erupción	Eritema Prurito			
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo	Artralgia	Dolor musculoesquelético , Inflamación de las articulaciones. Tendinitis,			
Trastornos generales y condiciones en el sitio de administración	Pirexia , Edema periférico , Fatiga.				
Investigaciones	Aumento de peso Aumento de creatinina fosfoquinasa sanguínea.	Aumento de enzimas hepáticas, Aumento de transaminasas, Alteración de las pruebas de la función hepática, incremento creatinina sérica Aumento de las lipoproteínas de baja densidad: Aumento de gamma-glutamilttransferasa, Aumento de colesterol en sangre Aumento de peso			
Lesión, intoxicación y complicaciones del procedimiento		Esguince de ligamento ^c Esguince muscular			

^a Las frecuencias están en basadas en datos agrupados de ensayos clínicos aleatorizados fase 3.
^b Las reacciones adversas al medicamento solamente han sido reportadas en los estudios de abiertos de extensión a largo plazo; sin embargo la frecuencia de estas reacciones adversas en los ensayos clínicos aleatorizados fase 3 fueron estimadas.
^c La frecuencia de la artritis bacterial es determinada por medio de frecuencias combinadas para términos preferidos de artritis bacterial y artritis infecciosa.

Infecciones Generales.

Artritis Reumatoide.

Acta No. 03 de 2019 SEMNNIMB
 EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
 ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Artritis Psoriásica.

(Indicación en evaluación de su Despacho radicado bajo No. 20181108945 de 31 de Mayo de 2018)

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

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

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

Colitis Ulcerativa.

En los estudios de inducción aleatorizados Fase 2/3 de 8 semanas, las proporciones de pacientes con infecciones fueron 21.1% para Xeljanz® 10 mg dos veces al día comparado con 15.2% para el placebo. En el estudio de mantenimiento aleatorizado Fase 3 de 52 semanas, la proporción de pacientes con infecciones fue 35.9% para Xeljanz® 5 mg dos veces al día, 39.8% para Xeljanz® 10 mg dos veces al día y 24.2% para placebo. En la experiencia de tratamiento completo con Xeljanz® en el programa de colitis ulcerativa, la incidencia general de infección fue 65.7 eventos por 100 pacientes-años (involucrando 47.0% de los pacientes). La infección más común fue nasofaringitis, ocurriendo en 16.8% de los pacientes.

Infecciones Graves.

Artritis Reumatoide.

Acta No. 03 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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

Artritis Psoriásica.

(Indicación en evaluación de su Despacho radicado bajo No. 20181108945 de 31 de Mayo de 2018)

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

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

Colitis Ulcerativa.

En los estudios de inducción aleatorios de fase 2/3 de 8 semanas, la proporción de pacientes con infecciones graves en pacientes tratados con XELJANZ 10 mg dos veces al día fue del 0,9% (8 pacientes) en comparación con el 0,0% en pacientes tratados con placebo. En el estudio de mantenimiento, aleatorizado de 52 semanas Fase 3, las tasas de incidencia de infecciones graves en pacientes tratados con XELJANZ 5 mg dos veces al día (1.35 eventos por 100 pacientes / año) y en pacientes tratados con XELJANZ 10 mg dos veces al día (0.64 eventos por 100 pacientes / año) no fueron más altas en comparación con el placebo (1,94 eventos por 100 pacientes / año) .376 La tasa de incidencia de infecciones graves en toda la experiencia de tratamiento con XELJANZ en pacientes con colitis Ulcerativa fue de 2,05 eventos por cada 100 pacientes / año. No hubo agrupación aparente en tipos específicos de infecciones graves.

Reactivación viral.

En los estudios clínicos de Xeljanz®, los pacientes japoneses y coreanos parecen tener una mayor tasa de herpes zoster que aquella observada en otras poblaciones. Experiencia clínica en pacientes con artritis reumatoide, sin tratamiento previo con metotrexato.

Acta No. 03 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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

Pruebas de Laboratorio.

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

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

Artritis Reumatoide.

Linfocitos.

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

En la población de seguridad a largo plazo, las disminuciones confirmadas en los recuentos de linfocitos por debajo de 500 células/mm³ ocurrieron en el 1,3% de los pacientes para las dosis de 5 mg dos veces al día y 10 mg dos veces al día combinadas.

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

Neutrófilos.

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

Acta No. 03 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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

Pruebas de Enzimas Hepáticas

Artritis Reumatoide.

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

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

En el estudio de monoterapia de Fase 3 (0 a 24 meses), se observaron aumentos de la ALT >3x LMN en el 7,1%, 3,0% y 3,0% de los pacientes que recibían metotrexato, Xeljanz® 5 mg y 10 mg dos veces al día, respectivamente. En este estudio, se observaron aumentos de la ALT >3x LMN en el 3,3%, 1,6% y 1,5% de los pacientes que recibían metotrexato, Xeljanz® 5 mg y 10 mg dos veces al día, respectivamente.

En la parte controlada de los estudios de fase 3 con DMARDs concomitantes (0 a 3 meses), se observaron elevaciones de la ALT >3 veces el LSN en el 0.9%, 1.24% y 1.14% de los pacientes que recibían placebo, Xeljanz® 5 mg y 10 mg dos veces al día, respectivamente. En estos estudios, se observaron elevaciones de la AST >3 veces el LSN en el 0,72%, 0,5% y 0,31% pacientes que estaban recibiendo placebo, Xeljanz® 5 mg y 10 mg dos veces al día, respectivamente.

Lípidos.

Las elevaciones de los parámetros de los lípidos (colesterol total, colesterol LDL, colesterol HDL, triglicéridos) fueron evaluadas primero un mes después del inicio del

Acta No. 03 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



tratamiento con Xeljanz® en los ensayos clínicos controlados doble ciego. Se observaron aumentos en este punto del tiempo y permanecieron estables de ahí en adelante.

Artritis Reumatoide.

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

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

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

Nuevas interacciones

Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción.

Interacciones que afectan la utilización de Xeljanz® / Xeljanz® XR.

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

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

La administración concomitante con metotrexato (15 mg a 25 mg de MTX una vez a la semana) no afectó la farmacocinética de Tofacitinib. La coadministración de ketoconazol, un inhibidor fuerte de CYP3A4, con una única dosis de Tofacitinib aumentó el ABC y C_{max} en un 103% y un 16%, respectivamente. La coadministración de fluconazol, un inhibidor moderado de CYP3A4 y fuerte inhibidor de CYP2C19, aumentó el ABC y C_{max} de Tofacitinib en un 79% y un 27%, respectivamente. La

Acta No. 03 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



coadministración de tacrolimus (Tac), un inhibidor leve de CYP3A4, aumentó el ABC de Tofacitinib en un 21% y disminuyó la C_{max} de Tofacitinib en un 9%. La coadministración de ciclosporina (CsA), un inhibidor moderado de CYP3A4, aumentó el ABC de Tofacitinib en un 73% y disminuyó la C_{max} de Tofacitinib en 17%. La administración combinada de dosis múltiples de Tofacitinib con estos inmunosupresores potentes no se ha estudiado en pacientes con artritis reumatoide. La coadministración de rifampicina, un inductor fuerte de CYP3A4, disminuyó el ABC y C_{max} de Tofacitinib en un 84% y un 74%, respectivamente.

Potencial de Xeljanz® para influir en la farmacocinética de otros medicamentos.

Los estudios in vitro indican que Tofacitinib no inhibe o induce significativamente la actividad de los principales CYP humanos que metabolizan medicamentos (CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, y CYP3A4) a concentraciones que superan 80 veces la C_{max} total en el estado estable de una dosis de 5 mg y 10 mg dos veces al día en artritis reumatoide y artritis psoriásica. Estos resultados in vitro fueron confirmados mediante un estudio humano de interacción de medicamentos que no mostró cambios en la farmacocinética de midazolam, un sustrato altamente sensible de CYP3A4, cuando se coadministraba con Tofacitinib.

Los estudios in vitro indican que Tofacitinib no inhibe significativamente la actividad de los principales 5'-difosfo-glucuronosiltransferasas uridina metabolizadoras de fármacos humanos (UGTs), [UGT1A1, UGT1A4, UGT1A6, UGT1A9 y UGT2B7] a concentraciones superiores a 250 veces del estado total estacionario y libre de C_{max} de una dosis de 5 mg y 10 mg dos veces al día en pacientes con artritis reumatoidea, artritis psoriásica y colitis ulcerativa.

Los datos in vitro indican que también es baja la capacidad que posee el Tofacitinib para inhibir a transportadores como la glucoproteína P, polipéptido transportador de aniones orgánicos, y los transportadores orgánicos aniónicos y catiónicos en concentraciones terapéuticas.

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

La coadministración de Tofacitinib con metotrexato en dosis de 15 mg a 25 mg una vez a la semana disminuyó el ABC y la C_{max} de metotrexato en un 10% y un 13%

Acta No. 03 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



respectivamente. El grado de disminución en la exposición a metotrexato no justifica modificaciones individualizadas a las dosis de metotrexato.

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

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

Población pediátrica.

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:

Nueva dosificación

Posología y métodos de administración.

Posología.

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

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

Acta No. 03 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Método de Administración.

Xeljanz® / Xeljanz® XR se administran por vía oral, con o sin alimentos.

Trague las tabletas de XELJANZ XR enteras e intactas. No las rompa, divida ni mastique.

Posología para Artritis Reumatoide.

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

Xeljanz®

La dosis recomendada de Xeljanz® es de 5 mg administrada dos veces al día.

Xeljanz® XR

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

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

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

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

Posología para Artritis Psoriásica.

(Indicación en evaluación de su Despacho radicado bajo No. 20181108945 de 31 de Mayo de 2018)

Xeljanz®.

La dosis recomendada de Xeljanz® es de 5 mg administrado dos veces al día en combinación con DMARD sintéticos convencionales (DMARDsc).

Acta No. 03 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Toda la información proporcionada en esta sección para la indicación de artritis psoriásica se aplica a Xeljanz® 5 mg dos veces al día.

Xeljanz® XR.

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

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

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

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

Posología en Colitis Ulcerativa

La dosis recomendada de XELJANZ para pacientes adultos con colitis ulcerativa de actividad moderada a grave es de 10 mg por vía oral dos veces al día para la inducción durante al menos 8 semanas y de 5 mg dos veces al día para el mantenimiento.

Descontinuar la terapia de inducción en pacientes que no muestran evidencia de beneficio terapéutico en la semana 16.

Acta No. 03 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Para los pacientes refractarios, como los que fallaron en la terapia previa con antagonistas del TNF, se debe considerar la continuación de la dosis de 10 mg dos veces al día.

Los pacientes que no logran mantener el beneficio terapéutico con XELJANZ 5 mg dos veces al día pueden beneficiarse de un aumento de XELJANZ 10 mg administrado dos veces al día.

Ajustes de la Dosis debido a Alteraciones de Laboratorio.

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

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

Tabla 1: Ajustes de la Dosis para Linfopenia.

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

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

Tabla 2: Ajustes de la dosis para Neutropenia

Recuento absoluto de neutrófilos (RAN) bajo	
Valor de Laboratorio (células/mm ³)	Recomendación
RAN > 1000	Mantener la dosis.
RAN 500-1000	Para pacientes que reciben Xeljanz® 5 mg dos veces al día



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

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

Tabla 3: Ajustes de la Dosis para Anemia.

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

Poblaciones Especiales.

Insuficiencia Renal.

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

En pacientes con insuficiencia renal severa, la dosis recomendada de Xeljanz® es 5 mg una vez al día. Recomendaciones específicas para cada indicación son proporcionadas a continuación.

Artritis Reumatoide.

Acta No. 03 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



No se requieren ajustes de la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve. En insuficiencia renal moderada a severa, para pacientes en tratamiento con Xeljanz® 5mg dos veces al día, reducir la dosis a 5mg una vez al día, y para pacientes con XELJANZ® XR 11mg una vez al día, cambiar a 5mg una vez al día. La dosis de Xeljanz® no debe superar los 5 mg una vez al día, en pacientes con insuficiencia renal moderada a severa (incluyendo, pero no limitado a pacientes sometidos a hemodiálisis). En pacientes bajo tratamiento con hemodiálisis, la dosis debe ser administrada después de la sesión. Si la dosis fue administrada antes de la sesión de hemodiálisis, no se recomienda la administración de una dosis complementaria.

Artritis Psoriásica.

(Indicación en evaluación de su Despacho radicado bajo No. 20181108945 de 31 de Mayo de 2018)

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

Colitis ulcerativa.

No se requiere ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada. En pacientes con insuficiencia renal grave (incluidos, entre otros, los sometidos a hemodiálisis), la dosis recomendada de XELJANZ es de 5 mg dos veces al día cuando la dosis indicada en presencia de función renal normal es de 10 mg dos veces al día, y la dosis recomendada es de 5 mg una vez al día cuando la dosis indicada en presencia de función renal normal es de 5 mg dos veces al día.

Insuficiencia Hepática.

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

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

Acta No. 03 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



En pacientes con insuficiencia hepática moderada, la dosis recomendada es Xeljanz® 5 mg una vez al día.

Artritis Reumatoide.

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

Artritis Psoriásica.

(Indicación en evaluación de su Despacho radicado bajo No. 20181108945 de 31 de Mayo de 2018)

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

Colitis Ulcerativa.

No se requiere ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve. XELJANZ no debe utilizarse en pacientes con insuficiencia hepática grave. En pacientes con insuficiencia hepática moderada, la dosis recomendada de XELJANZ es de 5 mg dos veces al día cuando la dosis indicada en presencia de función hepática normal es de 10 mg dos veces al día, y la dosis recomendada es de 5 mg una vez al día cuando la dosis indicada en presencia de La función hepática normal es de 5 mg dos veces al día.

Pacientes con Artritis Reumatoide, Artritis Psoriásica, y Colitis Ulcerativa que Reciben Inhibidores del Citocromo P450 (CYP3A4) y del Citocromo 2C19 (CYP2C19).

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

Acta No. 03 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Recomendaciones específicas para cada indicación son proporcionadas a continuación

Artritis Reumatoide.

La dosis de Xeljanz® no debe superar los 5 mg una vez al día, en pacientes que están recibiendo inhibidores potentes del citocromo P450 (CYP) 3A4 (por ejemplo ketoconazol). En pacientes que están recibiendo uno o más medicamentos concomitantes que produzcan tanto inhibición moderada de CYP3A4 como inhibición potente de CYP2C19 (por ejemplo fluconazol) la dosis de Xeljanz® no debe superar los 5 mg una vez al día

La coadministración de Xeljanz® con inductores potentes de CYP3A4 (por ejemplo rifampicina) puede producir pérdida o reducción de la respuesta clínica. No se recomienda la coadministración de inductores potentes de CYP3A4 con Xeljanz®.

Artritis Psoriásica.

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

Colitis Ulcerativa

En pacientes que reciben inhibidores potentes de CYP3A4 (por ejemplo, ketoconazol) o uno o más medicamentos concomitantes que producen inhibición moderada de CYP3A4 y potente inhibición de CYP2C19 (por ejemplo, fluconazol), la dosis de XELJANZ debe reducirse a 5 mg dos veces al día si el paciente toma 10 mg dos veces al día, y la dosis de XELJANZ debe reducirse a 5 mg una vez al día si el paciente toma 5 mg dos veces al día.

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

Acta No. 03 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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

Pacientes Ancianos (≥65 años).

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

Población Pediátrica:

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

Nuevas indicaciones

Indicaciones Terapéuticas.

Artritis Reumatoide.

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

Artritis Psoriásica.

Xeljanz® / Xeljanz® XR (tofacitinib) adultos con artritis psoriásica activa que no han respondido o son intolerantes a MTX o algún otro agente antirreumáticos modificadores de la enfermedad (DMARDs).

Colitis Ulcerativa.

XELJANZ (Tofacitinib) está indicado para la inducción y el mantenimiento del tratamiento en pacientes adultos con colitis ulcerativa (CU) de actividad moderada a grave, con respuesta inadecuada, pérdida de respuesta o intolerancia a los corticosteroides, azatioprina (AZA), 6 mercaptopurina (6-MP)) o antagonistas del factor de necrosis tumoral (FNT).

Acta No. 03 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Nuevas contraindicaciones, precauciones o advertencias

Contraindicaciones.

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

Advertencias y Precauciones Especiales de Administración.

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

Toda la información provista en esta sección para la indicación de colitis ulcerativa es aplicable a XELJANZ 5 mg dos veces al día y a XELJANZ 10 mg dos veces al día.

Infecciones Serias.

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

Acta No. 03 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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

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

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

Tuberculosis.

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

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

Acta No. 03 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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

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

Reactivación Viral.

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

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

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

Acta No. 03 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Los riesgos y beneficios del tratamiento con **Xeljanz® / Xeljanz® XR** deben considerarse antes de comenzar la terapia en pacientes que actualmente tienen, o han tenido según sus antecedentes, neoplasias malignas excepto cáncer de piel no melanoma (CPNM) tratado de forma satisfactoria o al considerar continuar la administración de **Xeljanz® / Xeljanz® XR** a pacientes que han desarrollado una neoplasia maligna. Existe la posibilidad de que **Xeljanz® / Xeljanz® XR** afecte las defensas del huésped contra neoplasias malignas.

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

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

Artritis Reumatoide.

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

Artritis Psoriásica.

(Indicación en evaluación de su Despacho radicado bajo No. 20181108945 de 31 de Mayo de 2018)

Acta No. 03 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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

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

Colitis ulcerativa.

En los estudios de inducción y mantenimiento controlados con placebo para la colitis Ulcerativa, no hubo neoplasias malignas (excluyendo NMSC) en ningún grupo de XELJANZ. En toda la experiencia del tratamiento con XELJANZ para la colitis Ulcerativa, se notificaron neoplasias malignas (excluyendo NMSC) con una tasa de incidencia general de 0,5 eventos por cada 100 pacientes-años.

Cáncer de piel no melanocítico.

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

Perforaciones Gastrointestinales.

Se han reportado eventos de perforación gastrointestinal en ensayos clínicos en pacientes con artritis reumatoide, aunque se desconoce el papel de la inhibición de la JAK en estos eventos. Los eventos reportados fueron principalmente perforación diverticular, peritonitis, absceso abdominal y



apendicitis. En los ensayos clínicos en artritis reumatoidea, la tasa de incidencia de la perforación gastrointestinal en todos los estudios (Fase 1, Fase 2, Fase 3 y de extensión a largo plazo) para todos los grupos de tratamiento y todas las dosis fue 0,11 eventos por 100 pacientes-año con el tratamiento con Xeljanz®. Los eventos fueron principalmente reportados como perforación diverticular, peritonitis, acceso abdominal y apendicitis. Todos los pacientes que desarrollaron perforaciones gastrointestinales estaban tomando concomitantemente antiinflamatorios no esteroides (AINE) y/o corticoesteroides. Se desconoce la contribución relativa de estos medicamentos concomitantes con respecto a Xeljanz® para el desarrollo de perforaciones gastrointestinales. La tasa de incidencia en los ensayos clínicos de psoriasis fue de 0,09 eventos/100 pacientes-año. La tasa de incidencia en los ensayos clínicos de artritis psoriásica (Fase 3 y extensión a largo plazo) fue de 0,13 pacientes con eventos por cada 100 pacientes-año con la terapia con Xeljanz®.

En los estudios de inducción controlados con placebo para la colitis ulcerativa, la perforación gastrointestinal (todos los casos) ocurrió en 2 (0.2%) pacientes tratados con XELJANZ 10 mg dos veces al día y en 2 (0.9%) pacientes que recibieron placebo. En el estudio de mantenimiento de Fase 3 para La colitis Ulcerativa, la perforación gastrointestinal (todos los casos) no se informó en pacientes tratados con XELJANZ y se informó en 1 paciente tratado con placebo.

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

Hipersensibilidad.

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

Acta No. 03 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Parámetros de Laboratorio.

Linfocitos:

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

Neutrófilos:

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

Lípidos:

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

Acta No. 03 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Vacunas.

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

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

Acta No. 03 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Pacientes con Insuficiencia Renal.

No se requiere ningún ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve. En insuficiencia renal moderada a severa, para pacientes en tratamiento con **Xeljanz®** 5mg dos veces al día, reducir la dosis a 5mg una vez al día, y para pacientes con **XELJANZ® XR** 11mg una vez al día, cambiar a 5mg una vez al día. La dosis de **Xeljanz®** no debe superar los 5 mg una vez al día, en pacientes con insuficiencia renal severa o moderada.

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

Pacientes con Insuficiencia Hepática.

Combinación con Otras Terapias.

Artritis reumatoide.

No se ha estudiado **Xeljanz®** / **Xeljanz® XR** y su administración debe evitarse en pacientes con AR en combinación con DMARDs biológicos tales como antagonistas del TNF, antagonistas de RIL-1, antagonistas de RIL-6, anticuerpos monoclonales anti-CD20 y los moduladores selectivos coestimulación e inmunosupresores potentes como azatioprina y ciclosporina debido a la posibilidad de aumento de la inmunosupresión y el riesgo mayor de infección.

Artritis Psoriásica.

(Indicación en evaluación de su Despacho radicado bajo No. 20181108945 de 31 de Mayo de 2018)

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

Acta No. 03 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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

Colitis ulcerativa.

XELJANZ no se ha estudiado y debe evitarse su uso en pacientes con colitis ulcerativa en combinación con agentes biológicos como los antagonistas del TNF y vedolizumab, y / o inmunosupresores potentes como la azatioprina, 6 mercaptopurina, tacrolimus y ciclosporina debido a la posibilidad de un aumento Inmunosupresión y aumento del riesgo de infección.

General.

Específico de Xeljanz® XR.

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

Nuevas reacciones adversas

Artritis Reumatoide.

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

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

Acta No. 03 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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

Un total de 6194 pacientes (de las Fases 1, 2, 3 y de los estudios de extensión a largo plazo) recibieron un tratamiento con cualquier dosis de Xeljanz® de una duración media de 3,13 años, con 19.405,8 pacientes-años de exposición total acumulada al medicamento basándose en más de 8 años de exposición continua a Xeljanz®.

Artritis Psoriásica.

(Indicación en evaluación de su Despacho radicado bajo No. 20181108945 de 31 de Mayo de 2018)

Se estudió Xeljanz® 5mg dos veces al día y 10 mg dos veces al día en dos ensayos clínicos de Fase 3 doble ciego en pacientes con artritis psoriásica activa (PsA).

El Estudio de PsA-I tuvo una duración de 12 meses e incluyó a 422 pacientes que tuvieron una respuesta inadecuada a un DMARDsc y que no se habían tratado previamente con un DMARD biológico inhibidor de TNF (TNFi). El Estudio de PsA-I incluyó un período controlado con placebo de 3 meses y también incluyó adalimumab 40 mg por vía subcutánea una vez cada 2 semanas durante 12 meses. El Estudio de PsA-II tuvo una duración de 6 meses e incluyó a 394 pacientes que tuvieron una respuesta inadecuada a al menos un TNFi aprobado. El Estudio de PsA-II incluyó un período controlado con placebo de 3 meses. A todos los pacientes en los ensayos clínicos debieron recibir tratamiento con una dosis estable de un DMARDsc [la mayoría recibió metotrexato (el 78,2%)]. En los ensayos clínicos de Fase 3, se aleatorizó a los pacientes y se trataron con Xeljanz® 5 mg dos veces al día (238 pacientes) o Xeljanz® 10 mg dos veces al día (236 pacientes). La población del estudio aleatorizada y tratada con Xeljanz® (474 pacientes) incluyó a 45 (9,5%) pacientes de 65 años o más y 66 (13,9%) pacientes con diabetes en el período inicial.

Acta No. 03 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Se realizó un ensayo clínico adicional, abierto, a largo plazo que incluyó a 680 pacientes con artritis psoriásica que originalmente participaron en uno de los 2 ensayos clínicos controlados doble ciego. Los pacientes que participaron en este ensayo clínico abierto se trataron inicialmente con Xeljanz® 5 mg dos veces al día, A inicio del mes 1, se permitió un aumento escalonado de la dosis a Xeljanz® 10 mg dos veces al día a discreción del investigador; también se permitió una posterior reducción de la dosis a 5 mg dos veces al día. Esto limita la interpretación de los datos de seguridad a largo plazo con respecto a la dosis.

De los 783 pacientes (a partir del 10 de mayo de 2016) que recibieron dosis de Xeljanz® de 5 mg dos veces al día o 10 mg dos veces al día en ensayos clínicos de artritis psoriásica, 665 recibieron tratamiento durante 6 meses o más, de los cuales 437 recibieron tratamiento durante un año o más de los cuales 44 recibieron tratamiento durante 24 meses o más.

Colitis Ulcerativa.

Los siguientes datos de seguridad se basaron en 4 estudios aleatorios, doble ciego, controlados con placebo: 2 estudios de inducción de fase 3 de diseño idéntico (UC I y UC II), un estudio de mantenimiento de fase 3 (UC III) y Estudio de inducción fase 2 de una dosis (UC V). Los pacientes con colitis Ulcerativa de actividad moderada a severa se inscribieron en los estudios de inducción de Fase 2 y Fase 3. En los estudios de inducción, los pacientes aleatorizados recibieron tratamiento con XELJANZ 10 mg dos veces al día (938 pacientes combinados) o placebo (282 pacientes combinados) por arriba a 8 semanas. 358 pacientes que completaron el Estudio UC I o el Estudio UC II y lograron una respuesta clínica ingresaron al Estudio UC III. En el Estudio UC III, los pacientes fueron aleatorizados, de modo que 198 pacientes recibieron XELJANZ 5 mg dos veces al día, 196 pacientes recibieron XELJANZ 10 mg dos veces al día, y 198 pacientes recibieron placebo hasta 52 semanas. Se prohibió el uso concomitante de inmunosupresores o productos biológicos durante estos estudios. Se permitieron dosis estables concomitantes de corticosteroides orales en los estudios de inducción, con disminución gradual de corticosteroides hasta la interrupción obligatoria dentro de las 15 semanas de ingresar al estudio de mantenimiento. Además de los estudios de inducción y mantenimiento, la seguridad a largo plazo fue evaluado en un estudio de extensión a largo plazo de etiqueta abierta (Estudio UC IV).

Acta No. 03 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Experiencia de los Ensayos Clínicos.

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

En los estudios de inducción y mantenimiento, en todos los grupos de tratamiento, las categorías más comunes de reacciones adversas serias en pacientes con Colitis Ulcerativa fueron infecciones y desordenes intestinales.

Artritis Reumatoide.

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

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

Artritis Psoriásica.

(Indicación en evaluación de su Despacho radicado bajo No. 20181108945 de 31 de Mayo de 2018)

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

Acta No. 03 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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

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

Colitis Ulcerativa.

Las reacciones adversas que ocurrieron en por lo menos el 2% de los pacientes que recibían Xeljanz® 10 mg dos veces al día y por lo menos 1% más grande que las observadas en pacientes recibiendo placebo en los estudios de inducción (Estudio UC-I, estudio UC-II y estudio UC-V) fueron: incremento en fosfoquinasa sérica, nasofaringitis, pirexia y dolor de cabeza.

En los estudios de inducción y mantenimiento, en todos los grupos de tratamiento, las categorías más comunes de reacciones adversas serias fueron desordenes gastrointestinales e infecciones, y la reacción adversa seria fue el empeoramiento de la colitis ulcerativa.

En los estudios clínicos controlados para la colitis ulcerativa, 1 caso de cáncer de mama fue reportado en un paciente tratado con placebo y no se observaron casos de canceres solidos o linfomas en los pacientes tratados con Xeljanz®. También se observaron neoplasias en el estudio de extensión a largo plazo en pacientes con colitis ulcerativa tratados con Xeljanz®, incluyendo canceres sólidos y linfomas.

En los estudios de inducción y mantenimiento, la razón más frecuente para la discontinuación del estudio fue el empeoramiento de la colitis ulcerativa. Excluyendo las discontinuaciones debidas al empeoramiento de la colitis ulcerativa, la proporción de pacientes que descontinuaron el tratamiento debido a las reacciones adversas fue menor del 5% en cualquiera de los grupos de tratamiento de Xeljanz® o placebo en estos estudios.

Acta No. 03 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



En general, el perfil de seguridad observado en pacientes con colitis ulcerativa tratados con Xeljanz® fue consistente con el perfil de seguridad de Xeljanz® para las demás indicaciones.

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

Tabla 4: Reacciones Adversas para Xeljanz®.

Clase de Sistema de Órganos	Frecuente $\geq 1/100$ a $< 1/10$	Poco frecuente $\geq 1/1.000$ a $< 1/100$	Rara $\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$	Muy Rara	Frecuencia desconocida
Infecciones e infestaciones	Neumonía , Gripe , Herpes zóster , Infección del tracto urinario , Sinusitis , Bronquitis , Faringitis , Nasofaringitis	Tuberculosis Diverticulitis Pielonefritis , Celulitis , Herpes simple Gastroenteritis viral , Infección viral	Septicemia Urosepticemia ^b Tuberculosis diseminada , Fascitis necrotizante ^b Bacteriemia ^b Bacteriemia estafilocócica ^b Neumonía por <i>Pneumocystis jirovecii</i> ^b Neumonía neumocócica ^b Neumonía bacteriana Encefalitis ^b Infección micobacteriana atípica ^b Infección por citomegalovirus Artritis bacterial ^c	Tuberculosis del sistema nervioso central ^d Meningitis criptocócica ^b Infección por <i>Mycobacterium avium complex</i> ^b	
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incluidos quistes y pólipos)		Cánceres de piel no melanocítico. ^a			
Trastornos sanguíneos y del sistema linfático	Anemia	Leucopenia , Linfopenia , Neutropenia			
Trastornos del sistema inmune					Hipersensibilidad al medicamento ^a Angioedema ^a Urticaria ^a
Trastornos metabólicos y nutricionales		Dislipidemia Deshidratación Hiperlipidemia			
Trastornos Psiquiátricos		Insomnio			
Trastornos del Sistema Nervioso	Dolor de Cabeza	Parestesia			

Acta No. 03 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Clase de Sistema de Organos	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	Frecuencia desconocida
Trastornos Vasculares	Hipertensión				
Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino	Tos	Disnea Congestión de los senos			
Trastornos Gastrointestinales	Dolor abdominal Vómito Diarrea Náuseas, Gastritis, Dispepsia				
Trastornos Hepatobiliares		Esteatosis hepática			
Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo	Erupción	Eritema Prurito			
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo	Artralgia	Dolor musculoesquelético Inflamación de las articulaciones. Tendinitis.			
Trastornos generales y condiciones en el sitio de administración	Pirexia, Edema periférico, Fatiga.				
Investigaciones	Aumento de peso Aumento de creatinina fosfoquinasa sanguínea.	Aumento de enzimas hepáticas, Aumento de transaminasas, Alteración de las pruebas de la función hepática, incremento creatinina sérica, Aumento de las lipoproteínas de baja densidad: Aumento de gamma-glutamilttransferasa, Aumento de colesterol en sangre Aumento de peso			
Lesión, intoxicación y complicaciones del procedimiento		Esguince de ligamento ² Esguince muscular			

¹Las frecuencias están en basadas en datos agrupados de ensayos clínicos aleatorizados fase 3.
²Las reacciones adversas al medicamento solamente han sido reportadas en los estudios de abiertos de extensión a largo plazo; sin embargo la frecuencia de estas reacciones adversas en los ensayos clínicos aleatorizados fase 3 fueron estimadas.
³La frecuencia de la artritis bacterias es determinada por medio de frecuencias combinadas para términos preferidos de artritis bacterias y artritis infecciosa.

Infecciones Generales.

Artritis Reumatoide.

Artritis Psoriásica.

(Indicación en evaluación de su Despacho radicado bajo No. 20181108945 de 31 de Mayo de 2018)

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

Acta No. 03 de 2019 SEMNNIMB
 EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
 ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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

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

Colitis Ulcerativa.

En los estudios de inducción aleatorizados Fase 2/3 de 8 semanas, las proporciones de pacientes con infecciones fueron 21.1% para Xeljanz® 10 mg dos veces al día comparado con 15.2% para el placebo. En el estudio de mantenimiento aleatorizado Fase 3 de 52 semanas, la proporción de pacientes con infecciones fue 35.9% para Xeljanz® 5 mg dos veces al día, 39.8% para Xeljanz® 10 mg dos veces al día y 24.2% para placebo. En la experiencia de tratamiento completo con Xeljanz® en el programa de colitis ulcerativa, la incidencia general de infección fue 65.7 eventos por 100 pacientes-años (involucrando 47.0% de los pacientes). La infección más común fue nasofaringitis, ocurriendo en 16.8% de los pacientes.

Infecciones Graves.

Artritis Reumatoide.

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

Artritis Psoriásica.

(Indicación en evaluación de su Despacho radicado bajo No. 20181108945 de 31 de Mayo de 2018)

Acta No. 03 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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

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

Colitis Ulcerativa.

En los estudios de inducción aleatorios de fase 2/3 de 8 semanas, la proporción de pacientes con infecciones graves en pacientes tratados con XELJANZ 10 mg dos veces al día fue del 0,9% (8 pacientes) en comparación con el 0,0% en pacientes tratados con placebo. En el estudio de mantenimiento, aleatorizado de 52 semanas Fase 3, las tasas de incidencia de infecciones graves en pacientes tratados con XELJANZ 5 mg dos veces al día (1.35 eventos por 100 pacientes / año) y en pacientes tratados con XELJANZ 10 mg dos veces al día (0.64 eventos por 100 pacientes / año) no fueron más altas en comparación con el placebo (1,94 eventos por 100 pacientes / año) .376 La tasa de incidencia de infecciones graves en toda la experiencia de tratamiento con XELJANZ en pacientes con colitis Ulcerativa fue de 2,05 eventos por cada 100 pacientes / año. No hubo agrupación aparente en tipos específicos de infecciones graves.

Reactivación viral.

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

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

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

Acta No. 03 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Pruebas de Laboratorio.

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

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

Artritis Reumatoide.

Linfocitos.

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

En la población de seguridad a largo plazo, las disminuciones confirmadas en los recuentos de linfocitos por debajo de 500 células/mm³ ocurrieron en el 1,3% de los pacientes para las dosis de 5 mg dos veces al día y 10 mg dos veces al día combinadas.

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

Neutrófilos.

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

Acta No. 03 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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

Pruebas de Enzimas Hepáticas

Artritis Reumatoide.

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

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

En el estudio de monoterapia de Fase 3 (0 a 24 meses), se observaron aumentos de la ALT >3x LMN en el 7,1%, 3,0% y 3,0% de los pacientes que recibían metotrexato, Xeljanz® 5 mg y 10 mg dos veces al día, respectivamente. En este estudio, se observaron aumentos de la ALT >3x LMN en el 3,3%, 1,6% y 1,5% de los pacientes que recibían metotrexato, Xeljanz® 5 mg y 10 mg dos veces al día, respectivamente.

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



estaban recibiendo placebo, Xeljanz® 5 mg y 10 mg dos veces al día, respectivamente.

Lípidos.

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

Artritis Reumatoide.

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

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

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

Nuevas interacciones

Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción.

Interacciones que afectan la utilización de Xeljanz® / Xeljanz® XR.

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

Acta No. 03 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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

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

Potencial de Xeljanz® para influir en la farmacocinética de otros medicamentos.

Los estudios *in vitro* indican que Tofacitinib no inhibe o induce significativamente la actividad de los principales CYP humanos que metabolizan medicamentos (CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, y CYP3A4) a concentraciones que superan 80 veces la C_{max} total en el estado estable de una dosis de 5 mg y 10 mg dos veces al día en artritis reumatoide y artritis psoriásica. Estos resultados *in vitro* fueron confirmados mediante un estudio humano de interacción de medicamentos que no mostró cambios en la farmacocinética de midazolam, un sustrato altamente sensible de CYP3A4, cuando se coadministraba con Tofacitinib.

Los estudios *in vitro* indican que Tofacitinib no inhibe significativamente la actividad de los principales 5'-difosfo-glucuronosiltransferasas uridina metabolizadoras de fármacos humanos (UGTs), [UGT1A1, UGT1A4, UGT1A6, UGT1A9 y UGT2B7] a concentraciones superiores a 250 veces del estado total estacionario y libre de C_{max} de una dosis de 5 mg y 10 mg dos veces al día en pacientes con artritis reumatoidea, artritis psoriásica y colitis ulcerativa.

Acta No. 03 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Los datos *in vitro* indican que también es baja la capacidad que posee el Tofacitinib para inhibir a transportadores como la glucoproteína P, polipéptido transportador de aniones orgánicos, y los transportadores orgánicos aniónicos y catiónicos en concentraciones terapéuticas.

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

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

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

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

Población pediátrica.

Se han realizado estudios únicamente con adultos.

La Sala considera que el inserto y la información para prescribir deben ajustarse al presente concepto.

3.4.1.12. NIMESULIDA 100 mg TABLETAS

Expediente : 19989812
Radicado : 20181260258

Acta No. 03 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La salud
es de todos

Minsalud

Fecha : 18/12/2018
Interesado : Laboratorio Franco Colombiano Lafrancol S.A.S.

Composición:
Cada tableta contiene 100mg de Nimesulida

Forma farmacéutica: Tableta

Indicaciones:
Antiinflamatorio no esteroide.

Contraindicaciones:

Contraindicaciones: Nimesulida tabletas por 100mg no se debe usar en las siguientes condiciones: niños menores de 12 años; embarazo y lactancia. Hipersensibilidad al principio activo o a sus excipientes. Broncoespasmo, rinitis aguda, pólipos nasales y edema angioneurótico. Reacciones alérgicas conocidas o sospechadas a ácido acetil-salicílico o anti-inflamatorios no esteroideos. Úlcera péptica, sangrado gastrointestinal y antecedente de enfermedad ácido-peptica. Disfunción ventricular izquierda, hipertensión, insuficiencia cardíaca congestiva severa y enfermedad coronaria. Cirugía de derivación arterial coronaria (bypass). enfermedad cerebro-vascular. Disfunción hepática severa. Hipertensión arterial no controlada; disfunción renal; trastornos de la coagulación sanguínea. Advertencias: tercer trimestre del embarazo y lactancia. Alergia a sulfonamidas y productos relacionados. Insuficiencia renal grave (depuración de creatinina < 30 ml/min) insuficiencia hepática moderada, hiperlipidemia, diabetes, fumadores, enfermedad arterial periférica. Se recomienda que se debe iniciar tratamiento con las dosis más bajas. El uso concomitante con el ácido acetil-salicílico (ASA) incrementa el riesgo de úlcera gastrointestinal y sus complicaciones. Teniendo en cuenta que no ha podido clarificarse adecuadamente la prevalencia de su toxicidad hepática, el medicamento debe continuar en un programa de farmacovigilancia estricto. En tratamientos prolongados monitorear pruebas hepáticas.

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 vía de administración

Acta No. 03 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

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





- Modificación de grupo etario
- Modificación de indicaciones
- Modificación de contraindicaciones
- Modificación de reacciones adversas
- Modificación de interacciones
- Inserto versión 01
- Información para prescribir versión 01

Nueva dosificación

Se recomiendan dosis de una tableta de 100 mg cada 12 horas. No administrar por más de 10 días y/o en niños menores de 12 años

Nueva vía de administración

Oral

Nuevo grupo etario

No administrar por más de 10 días y/o en niños menores de 12 años

Nuevas indicaciones

Antiinflamatorio no esteroideo indicado para el manejo de dolor agudo y dismenorrea

Nuevas contraindicaciones, precauciones o advertencias.

Contraindicaciones: Nimesulida tabletas por 100 mg no se debe usar en las siguientes condiciones: niños menores de 12 años; embarazo y lactancia. Hipersensibilidad al principio activo o a sus excipientes. Broncoespasmo, rinitis aguda, pólipos nasales y edema angioneurótico. Reacciones alérgicas conocidas o sospechadas a ácido acetilsalicílico o antiinflamatorios no esteroideos. Úlcera péptica, sangrado gastrointestinal y antecedente de enfermedad ácido-péptica. Disfunción ventricular izquierda, Hipertensión, Insuficiencia cardíaca congestiva severa y enfermedad coronaria. Cirugía de derivación arterial coronaria (bypass). Enfermedad cerebrovascular. Problemas hepáticos o gastrointestinales. Hipertensión arterial no controlada; disfunción renal; trastornos de la coagulación sanguínea.

Precauciones y Advertencias: Alergia a sulfonamidas y productos relacionados. Insuficiencia renal grave (depuración de creatinina < 30 ml/min), insuficiencia hepática moderada, hiperlipidemia, diabetes, fumadores, enfermedad arterial periférica. Se recomienda que se debe iniciar tratamiento con las dosis más bajas. El uso concomitante con el ácido acetilsalicílico (asa) incrementa el riesgo de úlcera

Acta No. 03 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



gastrointestinal y sus complicaciones. En tratamientos prolongados monitorear pruebas hepáticas.

Nuevas reacciones adversas

Se ordenan las frecuencias estimadas para reacciones adversas de acuerdo con el siguiente criterio: Comunes ($\geq 1/100$ y $< 10/100$), poco comunes ($\geq 0.1/100$, $< 1/100$), raras ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); Muy raras $< 1/1.000$, frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Comunes: Diarrea, náusea, vómito, elevación de las enzimas hepáticas (transaminasas)

Poco Comunes: Mareo, hipertensión, disnea, estreñimiento, flatulencia, gastritis, prurito, rash, sudoración aumentada, edema.

Raras: Anemia, eosinofilia, hipersensibilidad, hiperkalemia, ansiedad, nerviosismo, pesadillas, visión borrosa, taquicardia, hemorragia, fluctuación de la presión arterial, flushing, eritema, dermatitis, disuria, hematuria, retención urinaria, malestar y astenia.

Muy raras: Trombocitopenia, purpura, pancitopenia, anafilaxia, cefalea, somnolencia, encefalopatía (Síndrome Reyé), trastornos visuales, vértigo, asma, broncoespasmo, dolor abdominal dispepsia, estomatitis, melenas, sangrado gastrointestinal, ulceración y perforación duodenal, ulceración y perforación gástrica, hepatitis, hepatitis fulminante (incluyendo casos fatales), ictericia, colestasis, urticaria, edema angioneurótico, edema facial, eritema multiforme, síndrome Steven Johnson, necrólisis tóxica epidérmica, falla renal. Oliguria, nefritis intersticial e hipotermia

Nuevas interacciones:

Los pacientes deberán ser vigilados muy rigurosamente si al mismo tiempo se están administrando otras sustancias que tienen tolerancia gástrica limitada. El uso simultáneo de nimesulida y fármacos anticoagulantes hacen aumentar el efecto de estos últimos.

No debe administrarse juntamente con agentes potencialmente hepatotóxicos.

Debe evitarse el uso de nimesulida en pacientes que están bajo tratamiento con medicamentos que contienen ácido clavulánico o dentro de los dos meses de haber sido tratado con estos medicamentos.

La administración simultánea de litio con nimesulida, provoca un aumento de los niveles plasmáticos de litio. A causa del elevado índice de unión de nimesulida con las proteínas plasmáticas, los pacientes que reciben simultáneamente hidantoínas e hipoglucemiantes orales del tipo de los sulfamídicos deberán ser vigilados rigurosamente.

Acta No. 03 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La ingesta con alimentos no interfiere con la absorción ni con la biodisponibilidad del fármaco.

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. 34 del 2018 SEM, numeral 3.3.1. Adicionalmente, dada la información a la luz del estado del arte la Sala retira de la norma farmacológica el principio activo nimesulida.

3.4.1.15 NIMESULIDA 1% SUSPENSION

Expediente : 19989962
Radicado : 20181263085
Fecha : 20/12/2018
Interesado : Laboratorios Franco Colombiano Lafranco S.A.S.

Composición:
Cada 100 mL de suspensión contiene 1g de Nimesulida

Forma farmacéutica: Suspensión

Indicaciones: Antiinflamatorio no esteroide.

Contraindicaciones: Nimesulida suspensión al 1% no se debe usar en las siguientes condiciones: niños menores de 12 años; embarazo y lactancia. Hipersensibilidad al principio activo o a sus excipientes. Broncoespasmo, rinitis aguda, pólipos nasales y edema angioneurótico. Reacciones alérgicas conocidas o sospechadas a ácido acetil-salicílico o anti-inflamatorios no esteroideos. Úlcera péptica, sangrado gastrointestinal y antecedente de enfermedad ácido-peptica. Disfunción ventricular izquierda, hipertensión, insuficiencia cardíaca congestiva severa y enfermedad coronaria. Cirugía de derivación arterial coronaria (bypass). enfermedad cerebro-vascular. Disfunción hepática severa. Hipertensión arterial no controlada; disfunción renal; trastornos de la coagulación sanguínea. Advertencias: tercer trimestre del embarazo y lactancia. Alergia a sulfonamidas y productos relacionados. Insuficiencia renal grave (depuración de creatinina < 30 ml/min) insuficiencia hepática moderada, hiperlipidemia, diabetes, fumadores, enfermedad arterial periférica. Se recomienda que se debe iniciar tratamiento con las dosis más bajas. El uso concomitante con el ácido acetil-salicílico (ASA) incrementa el riesgo de úlcera gastrointestinal y sus

Acta No. 03 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



complicaciones. Teniendo en cuenta que no ha podido clarificarse adecuadamente la prevalencia de su toxicidad hepática, el medicamento debe continuar en un programa de farmacovigilancia estricto. En tratamientos prolongados monitorear pruebas hepáticas".

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 vía de administración
- Modificación de grupo etario
- Modificación de indicaciones
- Modificación de contraindicaciones
- Modificación de reacciones adversas
- Modificación de interacciones
- Inserto versión 01
- Información para prescribir versión 01

Nueva dosificación

No administrar por más de 10 días y/o en niños menores de 12 años.

Pacientes mayores de 12 años: 10 ml cada 12 horas. Un mililitro de suspensión equivale a 10 mg de Nimesulida.

Nueva vía de administración

Oral. Agítese antes de usar.

Nuevo grupo etario

No administrar por más de 10 días y/o en niños menores de 12 años.

Nuevas indicaciones

Antiinflamatorio no esteroideo indicado para el manejo de dolor agudo.

Nuevas contraindicaciones, precauciones o advertencias

Contraindicaciones: Nimesulida suspensión no se debe usar en las siguientes condiciones: niños menores de 12 años; embarazo y lactancia. Hipersensibilidad al principio activo o a sus excipientes. Broncoespasmo, rinitis aguda, pólipos nasales y edema angioneurótico. Reacciones alérgicas conocidas o sospechadas a ácido

Acta No. 03 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



acetilsalicílico o antiinflamatorios no esteroideos. Úlcera péptica, sangrado gastrointestinal y antecedente de enfermedad ácido-péptica. Disfunción ventricular izquierda, Hipertensión, Insuficiencia cardíaca congestiva severa y enfermedad coronaria. Cirugía de derivación arterial coronaria (bypass). Enfermedad cerebrovascular. Problemas hepáticos o gastrointestinales. Hipertensión arterial no controlada; disfunción renal; trastornos de la coagulación sanguínea. Precauciones y Advertencias: Alergia a sulfonamidas y productos relacionados. Insuficiencia renal grave (depuración de creatinina < 30 ml/min), insuficiencia hepática moderada, hiperlipidemia, diabetes, fumadores, enfermedad arterial periférica. Se recomienda que se debe iniciar tratamiento con las dosis más bajas. El uso concomitante con el ácido acetilsalicílico (asa) incrementa el riesgo de úlcera gastrointestinal y sus complicaciones. En tratamientos prolongados monitorear pruebas hepáticas.

Nuevas reacciones adversas

Se ordenan las frecuencias estimadas para reacciones adversas de acuerdo con el siguiente criterio: Comunes ($\geq 1/100$ y $< 10/100$), poco comunes ($\geq 0.1/100$, $< 1/100$), raras ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); Muy raras $< 1/1.000$, frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Comunes: Diarrea, náusea, vómito, elevación de las enzimas hepáticas (transaminasas)

Poco Comunes: Mareo, hipertensión, disnea, estreñimiento, flatulencia, gastritis, prurito, rash, sudoración aumentada, edema.

Raras: Anemia, eosinofilia, hipersensibilidad, hiperkalemia, ansiedad, nerviosismo, pesadillas, visión borrosa, taquicardia, hemorragia, fluctuación de la presión arterial, flushing, eritema, dermatitis, disuria, hematuria, retención urinaria, malestar y astenia.

Muy raras: Trombocitopenia, púrpura, pancitopenia, anafilaxia, cefalea, somnolencia, encefalopatía (Síndrome Reyé), trastornos visuales, vértigo, asma, broncoespasmo, dolor abdominal dispepsia, estomatitis, melenas, sangrado gastrointestinal, ulceración y perforación duodenal, ulceración y perforación gástrica, hepatitis, hepatitis fulminante (incluyendo casos fatales), ictericia, colestasis, urticaria, edema angioneurótico, edema facial, eritema multiforme, síndrome Steven Johnson, necrólisis tóxica epidérmica, falla renal. Oliguria, nefritis intersticial e hipotermia.

Nuevas interacciones

Los pacientes deberán ser vigilados muy rigurosamente si al mismo tiempo se están administrando otras sustancias que tienen tolerancia gástrica limitada. El uso

Acta No. 03 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



simultáneo de Nimesulida y fármacos anticoagulantes hacen aumentar el efecto de estos últimos.

No debe administrarse juntamente con agentes potencialmente hepatotóxicos.

Debe evitarse el uso de Nimesulida en pacientes que están bajo tratamiento con medicamentos que contienen ácido clavulánico o dentro de los dos meses de haber sido tratado con estos medicamentos.

La administración simultánea de litio con Nimesulida, provoca un aumento de los niveles plasmáticos de litio. A causa del elevado índice de unión de Nimesulida con las proteínas plasmáticas, los pacientes que reciben simultáneamente hidantoínas e hipoglucemiantes orales del tipo de los sulfamídicos deberán ser vigilados rigurosamente.

La ingesta con alimentos no interfiere con la absorción ni con la biodisponibilidad del fármaco.

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. 34 del 2018 SEM, numeral 3.3.1. Adicionalmente, dada la información a la luz del estado del arte la Sala retira de la norma farmacológica el principio activo nimesulida.

**3.4.1.13. REVOLADE® TABLETAS 25mg
REVOLADE® TABLETAS 50mg**

Expediente : 20019167 / 20019264
Radicado : 20181265660 / 20181265662
Fecha : 21/12/2018
Interesado : Novartis De Colombia S.A.

Composición:

Cada tableta recubierta contiene Eltrombopag olamina equivalente a 25 mg de Eltrombopag

Cada tableta recubierta contiene Eltrombopag olamina equivalente a 50 mg de Eltrombopag

Forma farmacéutica: Tabletas recubiertas

Indicaciones:

Del expediente 20019167

Acta No. 03 de 2019 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



El Eltrombopag esta indicado para aumentar el recuento de plaquetas y reducir o prevenir hemorragias en los pacientes con purpura trombocitopenica inmunitaria (idiopatica) (pti) cronica previamente tratada.

El Eltrombopag esta indicado para el tratamiento de la trombocitopenia en pacientes con infeccion cronica por el virus de la hepatitis c (hcv) para:

„h permitir el inicio del tratamiento con interferon.

„h optimizar el tratamiento con interferon.

„h el Eltrombopag esta indicado para el tratamiento de las citopenias en pacientes con anemia aplasica severa (aas) que han tenido una respuesta insuficiente al tratamiento inmunodepresor.

Del expediente 20019264

Nuevas indicaciones:

Revolade está indicado para el tratamiento de pacientes adultos y pediátricos (mayores de 1 año de edad) con trombocitopenia inmunitaria (TPI) de al menos 6 meses de duración desde el diagnóstico para aumentar el número de plaquetas y reducir o prevenir la hemorragia.

Revolade está indicado en pacientes con infección crónica por el virus de la hepatitis c (VHC) para el tratamiento de la trombocitopenia a efectos de:

O permitir el inicio del tratamiento con interferón;

O optimizar el tratamiento con interferón.

Revolade está indicado para el tratamiento de las citopenias en pacientes con anemia aplásica severa (AAS) que han respondido de forma insuficiente al tratamiento inmunodepresor.

Contraindicaciones:

Del expediente 20019167

Hipersensibilidad al principio activo o a cualquiera de sus excipientes.

Del expediente 20019264

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al principio activo o a cualquiera de sus excipientes.

Advertencias y precauciones:

Acta No. 03 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



No se ha demostrado la eficacia ni la seguridad del Eltrombopag en otros trastornos trombocitopénicos, como la trombocitopenia secundaria a quimioterapia y los síndromes mielodisplásicos (SMD).

Hepatotoxicidad: la administración de Eltrombopag puede causar anomalías de laboratorio hepatobiliares, hepatotoxicidad grave y lesión hepática potencialmente mortal.

En los estudios clínicos que se llevaron a cabo en pacientes adultos y pediátricos (de 1 a 17 años) con pti crónica tratados con Eltrombopag se observaron aumentos en los valores séricos de alanina-aminotransferasa (alt), aspartato-aminotransferasa (ast) y bilirrubina indirecta.

Estas anomalías fueron en su mayoría leves (grado 1-2) y reversibles, y no se acompañaron de síntomas de importancia clínica que indicaran un deterioro de la función hepática. En dos estudios comparativos con placebo en adultos con pti crónica se notificaron eventos adversos de elevación de la alt en el 5,7% de los pacientes del grupo del Eltrombopag y en el 4,0% de los pacientes del grupo del placebo. En dos estudios comparativos con placebo en pacientes pediátricos (de 1 a 17 años) con pti crónica se notificaron elevaciones de la alt 3 veces el límite superior del intervalo normal (3 x lsn) en el 4,7% de los pacientes del grupo del Eltrombopag y en el 0% de los pacientes del grupo del placebo.

En dos estudios clínicos comparativos en pacientes trombocitopénicos con infección por el hcv se notificaron valores de alt o ast 3 x lsn en el 34% de los pacientes del grupo del Eltrombopag y en el 38% del grupo del placebo. La administración de Eltrombopag en combinación con peginterferón/ribavirina se asocia a hiperbilirrubinemia indirecta. En total, se notificaron valores de bilirrubina total $\geq 1,5$ x lsn en el 76% de los pacientes del grupo del Eltrombopag y en el 50% del grupo del placebo.

Deben medirse las concentraciones séricas de ALT, AST y bilirrubina antes de iniciar el tratamiento con Eltrombopag, cada dos semanas durante la fase de ajuste de dosis y mensualmente una vez alcanzada una dosis estable. En presencia de hiperbilirrubinemia, se debe analizar la bilirrubina fraccionada. En caso de anomalías en las pruebas de función hepática, es necesario repetir los análisis en el plazo de tres a cinco días. Si las alteraciones se confirman, se harán pruebas de función hepática de control hasta que los resultados se normalicen, se estabilicen o vuelvan a los valores iniciales. Se debe interrumpir el tratamiento con Eltrombopag si aumentan

Acta No. 03 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



los valores de $alt \geq 3 \times Isn$ en pacientes con función hepática normal o $3 \times$ valor inicial (o $>5 \times Isn$, el valor que sea menor) en pacientes con elevación de las transaminasas antes del tratamiento y si el aumento es:

Progresivo,

Persiste durante al menos cuatro semanas, o

Se acompaña de hiperbilirrubinemia directa, o

Se acompaña de síntomas clínicos de lesión hepática o de signos de descompensación hepática.

La administración de Eltrombopag a pacientes con hepatopatía debe hacerse con precaución. En los pacientes con pti y disfunción hepática, el tratamiento con el Eltrombopag debe comenzar con una dosis más baja.

Descompensación hepática (administración junto con interferón)

Durante el tratamiento con interferón alfa, los pacientes con infección crónica por el hcv y cirrosis corren el riesgo de sufrir descompensación hepática, que en algunos casos puede llegar a ser mortal. En dos estudios clínicos comparativos en pacientes trombocitopénicos con infección por el hcv que recibieron Eltrombopag para conseguir el recuento de plaquetas necesario para el tratamiento antiviral, las observaciones toxicológicas indicativas de descompensación hepática fueron más frecuentes en el grupo del Eltrombopag (13%) que en el grupo del placebo (7%).

El riesgo de descompensación hepática fue mayor en los pacientes con hipoalbuminemia ($< 3,5 \text{ g/l}$) o una puntuación inicial ≥ 10 en el índice meld (model for end-stage liver disease). Los pacientes con estas características deben ser objeto de una vigilancia estrecha para detectar signos y síntomas de descompensación hepática. Consúltense los criterios de suspensión del tratamiento en la información general para la prescripción del interferón.

En caso de que se suspenda el tratamiento antiviral por descompensación hepática, deberá suspenderse también el tratamiento con Eltrombopag.

Complicaciones trombóticas o tromboembólicas

Una cifra de plaquetas por encima del intervalo normal supone un riesgo teórico de complicaciones trombóticas o tromboembólicas. En los ensayos clínicos en pacientes con pti se han observado eventos tromboembólicos con cifras bajas y normales de plaquetas.

En los pacientes con factores de riesgo conocidos de tromboembolia (como el factor v leiden, la deficiencia de atiii o el síndrome antifosfolípido), la administración de

Acta No. 03 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Eltrombopag debe hacerse con precaución. Se hará un seguimiento estrecho del recuento de plaquetas y, si supera los valores deseados, se valorará la posibilidad de reducir la dosis o suspender el tratamiento con Eltrombopag.

En estudios en adultos con pti se observaron 21 eventos trombóticos o tromboembólicos (ete) en 17 de 446 pacientes (3,8%). Estos ete consistieron en: embolia (incluida la embolia pulmonar), trombosis venosa profunda, accidente isquémico transitorio, infarto de miocardio, accidente cerebrovascular (acv) isquémico y sospecha de déficit neurológico prolongado y reversible de origen isquémico.

El Eltrombopag no debe usarse en pacientes con disfunción hepática (puntuación \geq 5 en la escala de child-pugh) a menos que el beneficio esperado justifique el riesgo identificado de trombosis venosa portal. Cuando el tratamiento se considere oportuno, la administración de Eltrombopag a pacientes con disfunción hepática debe hacerse con precaución.

En dos estudios comparativos en pacientes trombocitopénicos con infección por el hcv que recibieron tratamiento con interferón, presentaron ete 31 de los 955 pacientes (3%) tratados con Eltrombopag y 5 de los 484 pacientes (1%) del grupo del placebo. El ete más frecuente en los dos grupos de tratamiento fue la trombosis venosa portal (1% de los pacientes del grupo del Eltrombopag y menos del 1% de los pacientes del grupo del placebo). No se observó una relación temporal específica entre el comienzo del tratamiento y la aparición de los ete. La mayoría de los ete se resolvieron y no motivaron la suspensión del tratamiento antiviral.

En un estudio comparativo en pacientes con trombocitopenia y hepatopatía crónica (n = 288, población de seguridad) sometidos a procedimientos invasivos programados, el riesgo de trombosis venosa portal aumentó en los pacientes tratados con 75 mg de Eltrombopag una vez al día durante 14 días.

Presentaron ete seis de los 143 adultos (4%) con hepatopatía crónica que recibieron Eltrombopag (todos en el sistema venoso portal) y dos de los 145 pacientes (1%) del grupo del placebo (uno en el sistema venoso portal y el otro un infarto de miocardio). Cinco pacientes tratados con Eltrombopag presentaron un ete en los 14 días siguientes a la última dosis de Eltrombopag y con un recuento de plaquetas $> 200.000/\mu\text{L}$.

Acta No. 03 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



El Eltrombopag no está indicado para el tratamiento de la trombocitopenia en pacientes con hepatopatía crónica que se estén preparando para un procedimiento invasivo.

Hemorragia después de suspender el tratamiento con Eltrombopag.

En la mayoría de los pacientes, el recuento de plaquetas vuelve a los valores iniciales en el plazo de dos semanas desde la suspensión del tratamiento con Eltrombopag, lo cual aumenta el riesgo de hemorragia y en algunos casos provoca efectivamente hemorragias. Tras la interrupción del tratamiento con Eltrombopag se debe hacer un seguimiento semanal del recuento de plaquetas durante cuatro semanas.

Neoplasias malignas y progresión de neoplasias malignas

Existe la preocupación teórica de que los agonistas del tpo-r puedan estimular la progresión de neoplasias malignas hematopoyéticas preexistentes, como los smd. En los ensayos clínicos en adultos con pti (n = 493) o infección por el hcv (n = 1439) no se detectaron diferencias en cuanto a la incidencia de neoplasias malignas en general, y hematológicas en particular, entre los pacientes tratados con placebo y los tratados con Eltrombopag. Esto coincide con la información de las investigaciones preclínicas en las que la incubación de líneas celulares de smd, de diversas leucemias y de tumores sólidos (colon, próstata, ovario y pulmón) con Eltrombopag no dio lugar a una proliferación de células malignas.

Cataratas

En los estudios toxicológicos del Eltrombopag en roedores se observaron cataratas. Se recomienda vigilar la posible aparición de cataratas.

En estudios comparativos en pacientes trombocitopénicos con infección por el hcv que recibieron tratamiento con interferón (n = 1439), el 8% de los pacientes del grupo del Eltrombopag y el 5% de los del grupo del placebo presentaron cataratas de nueva aparición o empeoramiento de cataratas ya existentes al inicio.

Mujeres con posibilidad de quedar embarazadas, embarazo, lactancia y fecundidad:

Fecundidad

En ratas, la administración de dosis de Eltrombopag equivalentes al doble y al triple, respectivamente, de la exposición clínica humana determinada mediante el auc no afectó la fecundidad de machos y hembras.

Embarazo

Acta No. 03 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



En estudios en ratas y conejos gestantes, el Eltrombopag no fue teratógeno, pero causó una baja incidencia de costillas cervicales (malformación fetal) y una disminución del peso fetal con dosis que fueron tóxicas para la madre.

No se han realizado estudios comparativos adecuados sobre el uso de Eltrombopag en mujeres embarazadas. Se desconoce el efecto que pueda tener el Eltrombopag en el embarazo humano. El Eltrombopag solo debe utilizarse durante el embarazo si el beneficio esperado justifica el posible riesgo para el feto.

Lactancia

Se desconoce si el Eltrombopag pasa a la leche humana. El Eltrombopag solo debe utilizarse durante la lactancia si el beneficio esperado para la madre justifica el posible riesgo para el lactante.

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 indicaciones
- Modificación de contraindicaciones
- Modificación de reacciones adversas
- Información para prescribir y/o Inserto (NPI) Ref. No. N/A de fecha de distribución 24 de julio de 2018
- Declaración sucinta (NSS) Ref. No. N/A de fecha de distribución 24 de julio de 2018

Nueva dosificación:

El esquema posológico de Revolade debe individualizarse en función del número de plaquetas del paciente.

Población destinataria general

Trombocitopenia inmunitaria

Se debe utilizar la dosis más baja de Revolade con la cual se logre y mantenga una cifra de plaquetas $\geq 50\ 000/\mu\text{l}$. Los ajustes de la dosis se hacen en función de la respuesta plaquetaria. No se debe utilizar Revolade para normalizar el número de plaquetas. En los estudios clínicos, la cifra de plaquetas aumentó habitualmente entre

Acta No. 03 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



1 y 2 semanas después de comenzar el tratamiento con Revolade y disminuyó entre 1 y 2 semanas después de suspenderlo.

Esquema posológico inicial

Adultos y pacientes pediátricos de 6 a 17 años

La dosis inicial recomendada de Revolade es de 50 mg una vez al día.

En los pacientes con TPI adultos y pediátricos de 6 a 17 años de ascendencia asiática (como chinos, japoneses, taiwaneses, coreanos o tailandeses), la dosis inicial de Revolade debe ser de 25 mg una vez al día (véase el apartado FARMACOLOGÍA CLÍNICA - Poblaciones especiales).

Pacientes pediátricos de 1 a 5 años

La dosis inicial recomendada de Revolade es de 25 mg una vez al día.

En los pacientes con TPI pediátricos de 1 a 5 años de ascendencia asiática (como chinos, japoneses, taiwaneses, coreanos o tailandeses), la dosis inicial de Revolade debe ser de 25 mg una vez al día (véase el apartado FARMACOLOGÍA CLÍNICA - Poblaciones especiales).

Monitorización y ajuste de la dosis

Adultos y pacientes pediátricos de 1 a 17 años

Después de empezar el tratamiento con Revolade, se debe ajustar la dosis a fin de alcanzar y mantener una cifra de plaquetas $\geq 50\ 000/\mu\text{l}$, lo que sea necesario para reducir el riesgo de hemorragia. No se debe sobrepasar la dosis diaria de 75 mg.

Durante el tratamiento con Revolade es necesario realizar regularmente pruebas hematológicas y de la función hepática, y la dosis debe modificarse en función de la cifra de plaquetas, según se indica en la Tabla 1. Durante el tratamiento con Revolade, también se debe hacer un hemograma completo semanal, que incluya el recuento de plaquetas y frotis de sangre periférica, hasta que el número de plaquetas se estabilice ($\geq 50\ 000/\mu\text{l}$ durante al menos 4 semanas). Posteriormente se debe hacer un hemograma completo mensual, que incluya el recuento de plaquetas y frotis de sangre periférica.

Tabla 1 Ajuste de la dosis de Revolade en pacientes con TPI

Acta No. 03 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Número de plaquetas	Ajuste de la dosis o respuesta
< 50 000/ μ l después de al menos 2 semanas de tratamiento	Aumentar en 25 mg la dosis diaria hasta un máximo de 75 mg/d.#
\geq 200 000/ μ l a \leq 400 000/ μ l	Disminuir en 25 mg la dosis diaria. Esperar 2 semanas para evaluar el efecto de este ajuste de la dosis y de cada ajuste posterior.*
> 400 000/ μ l	Interrumpir el tratamiento con Revolade y aumentar la frecuencia de los controles del número de plaquetas a 2 veces por semana. Una vez que el número de plaquetas sea < 150 000/ μ l, reanudar el tratamiento con una dosis diaria más baja.*

En los pacientes que estén recibiendo 25 mg de Revolade en días alternos, aumentar la dosis a 25 mg una vez al día.

* En los pacientes que estén recibiendo 25 mg de Revolade una vez al día, considerar una reducción de la dosis a 12,5 mg una vez al día o bien a 25 mg en días alternos.

El ajuste posológico habitual, ya sea un aumento o una disminución, es de 25 mg una vez al día. Sin embargo, en algunos pacientes puede ser necesario combinar comprimidos de distintas dosis farmacéuticas en días diferentes o reducir la frecuencia de administración.

Después de cada ajuste de la dosis de Revolade, se debe controlar el número de plaquetas como mínimo una vez por semana durante 2 o 3 semanas. Para observar el efecto del ajuste de la dosis en la respuesta plaquetaria del paciente antes de considerar un nuevo aumento de la dosis hay que esperar al menos 2 semanas. En pacientes con cirrosis hepática (disfunción hepática) de cualquier grado, se debe esperar 3 semanas antes de aumentar la dosis (véase el apartado POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN - Poblaciones especiales - Disfunción hepática).

Acta No. 03 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Cuando se cambie de formulación entre los comprimidos recubiertos y el polvo para suspensión oral deberá vigilarse el número de plaquetas cada semana durante 2 semanas.

Suspensión del tratamiento

Adultos y pacientes pediátricos de 1 a 17 años

Si después de 4 semanas de tratamiento con 75 mg de Revolade una vez al día el número de plaquetas no alcanza un nivel suficiente como para evitar hemorragias de importancia clínica, se debe suspender el tratamiento.

Trombocitopenia asociada a hepatitis C crónica (VHC)

Cuando se administre Revolade en combinación con antivirales, deben consultarse los detalles relativos a la administración de estos medicamentos en la correspondiente información completa para la prescripción.

Se debe utilizar la dosis más baja de Revolade con la cual se logre y mantenga una cifra de plaquetas que permita iniciar y optimizar el tratamiento antiviral. Los ajustes de la dosis se harán en función de la respuesta plaquetaria. No se debe utilizar Revolade para normalizar el número de plaquetas. En los estudios clínicos, la cifra de plaquetas aumenta habitualmente en la primera semana de tratamiento con Revolade.

Esquema posológico inicial

Adultos

La dosis inicial de Revolade debe ser de 25 mg una vez al día.

En los pacientes con infección crónica por el VHC de ascendencia asiática (como chinos, japoneses, taiwaneses, coreanos o tailandeses), la dosis inicial de Revolade debe ser de 25 mg una vez al día (véase el apartado FARMACOLOGÍA CLÍNICA - Poblaciones especiales).

Monitorización y ajuste de la dosis

La dosis de Revolade debe ajustarse mediante incrementos de 25 mg cada 2 semanas según sea necesario hasta alcanzar el número de plaquetas requerido para iniciar el tratamiento antiviral (véase la Tabla 2). Antes de empezar el tratamiento antiviral, se debe controlar la cifra de plaquetas cada semana.

Acta No. 03 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Durante el tratamiento antiviral, se debe ajustar la dosis de Revolade según sea necesario para evitar una reducción de la dosis de peginterferón. También debe vigilarse el número de plaquetas semanalmente hasta que se estabilice. Posteriormente se debe hacer un hemograma completo mensual, que incluya el recuento de plaquetas y frotis de sangre periférica.

No se debe exceder la dosis de 100 mg de Revolade una vez al día.

Consúltense las instrucciones específicas para la administración de peginterferón α o ribavirina en la información para la prescripción correspondiente.

Tabla 2 Ajuste de la dosis de Revolade en pacientes con VHC durante el tratamiento antiviral

Número de plaquetas	Ajuste de la dosis o respuesta
< 50 000/ μ l después de al menos 2 semanas de tratamiento	Aumentar en 25 mg la dosis diaria hasta un máximo de 100 mg/d.
\geq 200 000/ μ l a \leq 400 000/ μ l	Disminuir en 25 mg la dosis diaria. Esperar 2 semanas para evaluar el efecto de este ajuste de la dosis y de cada ajuste posterior.*
> 400 000/ μ l	Interrumpir el tratamiento con Revolade y aumentar la frecuencia de los controles del número de plaquetas a 2 veces por semana. Una vez que el número de plaquetas sea < 150 000/ μ l, reanudar el tratamiento con una dosis diaria más baja.*

* En los pacientes que estén recibiendo 25 mg de Revolade una vez al día, considerar una reducción de la dosis a 12,5 mg una vez al día o bien a 25 mg en días alternos.

Suspensión del tratamiento

En los pacientes con infección por el VHC de genotipo 1, 4 o 6 que no logren una respuesta virológica a la semana 12, se debe considerar la posibilidad de suspender el tratamiento con Revolade independientemente de la decisión de continuar o no el tratamiento con interferón. Si al cabo de 24 semanas de tratamiento el ARN del VHC sigue siendo detectable, se suspenderá el tratamiento con Revolade.

Acta No. 03 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La administración de Revolade deberá finalizar cuando se suspenda el tratamiento antiviral. También se debe suspender el tratamiento con Revolade si la respuesta plaquetaria es excesiva (como se indica en la Tabla 2) o si aparecen anomalías importantes en las pruebas de la función hepática.

Tratamiento de primera línea de la anemia aplásica severa

Revolade debe instaurarse al mismo tiempo que el tratamiento inmunodepresor estándar.

No se debe sobrepasar la dosis inicial de Revolade.

Esquema posológico inicial

Pacientes adultos y adolescentes de 12 a 17 años

La dosis inicial recomendada de Revolade es de 150 mg una vez al día durante 6 meses.

En los pacientes adultos y adolescentes con AAS de ascendencia asiática (como chinos, japoneses, taiwaneses, coreanos o tailandeses), la dosis inicial de Revolade debe ser de 75 mg una vez al día durante 6 meses.

Pacientes pediátricos de 6 a 11 años

La dosis inicial recomendada de Revolade es de 75 mg una vez al día durante 6 meses.

En los pacientes pediátricos de 6 a 11 años con AAS de ascendencia asiática (como chinos, japoneses, taiwaneses, coreanos o tailandeses), la dosis inicial de Revolade debe ser de 37,5 mg una vez al día durante 6 meses.

Pacientes pediátricos de 2 a 5 años

La dosis inicial recomendada de Revolade es de 2,5 mg/kg una vez al día durante 6 meses.

En los pacientes pediátricos de 2 a 5 años con AAS de ascendencia asiática (como chinos, japoneses, taiwaneses, coreanos o tailandeses), la dosis inicial de Revolade debe ser de 1,25 mg/kg una vez al día durante 6 meses.

Tabla 3 Posología del tratamiento inmunodepresor estándar administrado con Revolade en el ensayo pivotal (véase el apartado ESTUDIOS CLÍNICOS)

Fármaco	Dosis administrada en el ensayo pivotal
---------	---

Acta No. 03 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Fármaco	Dosis administrada en el ensayo pivotal
Inmunoglobulina antitimocítica equina (h-ATG)	40 mg/kg/d, según el peso corporal real, administrados por vía intravenosa los días 1 a 4 del período de tratamiento de 6 meses.
Ciclosporina* (dosis terapéutica para 6 meses de tratamiento, del día 1 al mes 6, con dosis ajustadas para obtener una C_{\min} terapéutica ideal de entre 200 y 400 µg/l)	<p>Pacientes de 12 años en adelante: 3 mg/kg (según el peso corporal real) administrados por vía oral cada 12 horas (dosis diaria total de 6 mg/kg/d) durante 6 meses a partir del día 1 (inclusive).</p> <p>Pacientes mayores de 20 años con índice de masa corporal superior a 35 o pacientes de 12 a 20 años con índice de masa corporal superior al percentil 95: 3 mg/kg (según el peso corporal normalizado)# administrados por vía oral cada 12 horas (dosis diaria total de 6 mg/kg/d) durante 6 meses a partir del día 1 (inclusive).</p> <p>Pacientes pediátricos de 2 a 11 años: 6 mg/kg (según el peso corporal real) administrados por vía oral cada 12 horas (dosis diaria total de 12 mg/kg/d) durante 6 meses a partir del día 1 (inclusive).</p> <p>Pacientes con índice de masa corporal superior al percentil 95: 6 mg/kg (según el peso corporal normalizado)# administrados por vía oral cada 12 horas (dosis diaria total de 12 mg/kg/d) durante 6 meses a partir del día 1 (inclusive).</p>
Ciclosporina (dosis de mantenimiento, del mes 6 al mes 24)	<p>Pacientes con respuesta hematológica en el mes 6: Dosis fija diaria de 2 mg/kg por vía oral durante 18 meses más.</p>
<p>* Es posible que se tenga que ajustar la dosis de ciclosporina para alcanzar la concentración mínima ideal recomendada arriba cuando la ciclosporina se usa junto con otros tratamientos; véase la información para la prescripción correspondiente de la ciclosporina.</p> <p># Punto intermedio entre el peso corporal ideal y el peso corporal real.</p>	

Monitorización y ajuste de la dosis de Eltrombopag

A lo largo del tratamiento con Revolade, se deben llevar a cabo análisis de hematología clínica y pruebas de la función hepática con regularidad.

Acta No. 03 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La pauta posológica de Revolade se modificará en función de las cifras de plaquetas, tal y como se expone en la Tabla 4.

En la Tabla 5 se resumen las recomendaciones de reducción posológica, interrupción temporal o suspensión definitiva de Revolade para el tratamiento de las anomalías de la función hepática o los eventos tromboembólicos.

Tabla 4 Ajuste de la dosis de Revolade en el tratamiento de primera línea de la anemia aplásica severa

Número de plaquetas	Ajuste de la dosis o respuesta
> 200 000/ μ l a \leq 400 000/ μ l	Disminuir la dosis diaria en 25 mg cada 2 semanas hasta la dosis más baja que mantenga el número de plaquetas en \geq 50 000/ μ l. En pacientes pediátricos menores de 12 años, disminuir la dosis en 12,5 mg.*
> 400 000/ μ l	Suspender el tratamiento con Revolade durante una semana. Cuando el número de plaquetas sea < 200 000/ μ l, reanudar el tratamiento con Revolade con una dosis diaria 25 mg menor (o 12,5 mg menor en los pacientes pediátricos menores de 12 años).*
* En los pacientes que estén recibiendo 25 mg de Revolade una vez al día, considerar una reducción de la dosis a 12,5 mg una vez al día o bien a 25 mg en días alternos.	

Tabla 5 Modificaciones posológicas recomendadas en caso de anomalías de la función hepática o eventos tromboembólicos

Evento	Recomendación
--------	---------------

Acta No. 03 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Evento	Recomendación
Anomalías en las pruebas de función hepática	<p>Aumento de la alanina-transaminasa (ALT) > 6 x LSN: Suspender el tratamiento con Revolade. Cuando la ALT sea < 5 x límite superior de la normalidad (LSN), reanudar el tratamiento con Revolade con la misma dosis.</p> <p>Aumento de la ALT > 6 x LSN después de la reanudación de Revolade (no atribuible a otros factores determinantes, como la enfermedad del suero, la sepsis o el uso de antimicóticos azólicos): Determinar la ALT como mínimo cada 3 o 4 días.</p> <p>Si la ALT se mantiene en > 6 x LSN al repetir los análisis sanguíneos: Suspender el tratamiento con Revolade. Cuando la ALT sea < 5 x LSN, reanudar el tratamiento con Revolade con una dosis diaria 25 mg menor que la anterior.</p> <p>Si con la dosis reducida reaparece una ALT > 6 x LSN: Reducir la dosis diaria de Revolade en 25 mg hasta que la ALT sea < 5 x LSN.</p> <p>No se dispone de datos sobre modificaciones posológicas en caso de anomalías de la función hepática en pacientes pediátricos. Si el médico lo considera pertinente, debe contemplarse una modificación posológica proporcional a la de los adultos (p. ej., 12,5 mg).</p>
Eventos tromboembólicos	<p>Trombosis venosa profunda, embolia pulmonar, accidente isquémico transitorio (AIT) o ictus, o infarto de miocardio en cualquier momento del tratamiento con Revolade: Suspender el tratamiento con Revolade pero mantener la h-ATG y la ciclosporina. Si el número de plaquetas supera las 50 000/μl en el momento de la trombosis, se recomienda administrar enoxaparina u otro anticoagulante idóneo (si está indicado desde el punto de vista clínico) hasta que dicho número disminuya a menos de 20 000/μl o hasta terminar un tratamiento anticoagulante estándar de 3 a 6 meses.</p>

Suspensión del tratamiento

Acta No. 03 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La duración total del tratamiento con Revolade es de 6 meses.

También se debe suspender el tratamiento con Revolade si la respuesta plaquetaria es excesiva (véase la Tabla 4) o si aparecen ciertos eventos adversos (véase la Tabla 5).

Anemia aplásica severa refractaria

Esquema posológico inicial

Adultos

La dosis inicial de Revolade debe ser de 50 mg una vez al día.

En los pacientes con AAS de ascendencia asiática (como chinos, japoneses, taiwaneses, coreanos o tailandeses), la dosis inicial de Revolade debe ser de 25 mg una vez al día (véase el apartado FARMACOLOGÍA CLÍNICA - Poblaciones especiales).

Monitorización y ajuste de la dosis

Es necesario ajustar la dosis, habitualmente hasta 150 mg, para conseguir la respuesta hematológica, que puede tardar hasta 16 semanas en manifestarse después de iniciar el tratamiento con Revolade (véase el apartado ESTUDIOS CLÍNICOS). La dosis de Revolade debe ajustarse mediante incrementos de 50 mg cada 2 semanas según sea necesario hasta alcanzar el número de plaquetas requerido $\geq 50\ 000/\mu\text{l}$. No se debe exceder la dosis de 150 mg una vez al día. Durante el tratamiento con Revolade, se deben realizar regularmente pruebas hematológicas y hepáticas; la posología se debe ajustar en función de la cifra de plaquetas, según se indica en la Tabla 6.

Tabla 6 Ajuste de la dosis de Revolade en pacientes con anemia aplásica severa

Número de plaquetas	Ajuste de la dosis o respuesta
< 50 000/ μl después de al menos 2 semanas de tratamiento	Aumentar en 50 mg la dosis diaria hasta un máximo de 150 mg/d. En los pacientes de ascendencia asiática o con disfunción hepática que estén recibiendo 25 mg una vez al día, aumentar la dosis a

Acta No. 03 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



	50 mg al día antes del incremento de 50 mg.
$\geq 200\ 000/\mu\text{l}$ a $\leq 400\ 000/\mu\text{l}$ en cualquier momento	Disminuir en 50 mg la dosis diaria. Esperar 2 semanas para evaluar el efecto de este ajuste de la dosis y de cada ajuste posterior.
$> 400\ 000/\mu\text{l}$	Suspender la administración de Revolade al menos una semana. Una vez que el número de plaquetas sea $< 150\ 000/\mu\text{l}$, reanudar el tratamiento con una dosis 50 mg menor.
$> 400\ 000/\mu\text{l}$ después de 2 semanas de tratamiento con la dosis más baja de Revolade.	Suspender el tratamiento con Revolade.

Retirada gradual en caso de respuesta en las tres series hemáticas (eritrocitos, leucocitos y plaquetas)

Una vez que se alcance una cifra de plaquetas $> 50\ 000/\mu\text{l}$, una cifra de hemoglobina $> 10\ \text{g/dl}$ en ausencia de transfusión de eritrocitos y una cifra absoluta de neutrófilos (CAN) $> 1 \times 10^9/\text{l}$ durante más de 8 semanas, se debe reducir la dosis de Revolade hasta en un 50%. Si después de 8 semanas de tratamiento con la dosis reducida las cifras permanecen estables, se debe suspender la administración de Revolade y se deben hacer hemogramas de control. Si el número de plaquetas disminuye hasta valores $< 30\ 000/\mu\text{l}$, la cifra de hemoglobina hasta $< 9\ \text{g/dl}$ o la CAN hasta $< 0,5 \times 10^9/\text{l}$, se podrá reanudar la administración de Revolade a la dosis previa.

Suspensión del tratamiento

Si al cabo de 16 semanas de tratamiento no se ha obtenido una respuesta hematológica, se debe suspender la administración de Revolade. Si se observan anomalías citogenéticas nuevas, se debe considerar la posibilidad de suspender el tratamiento. Se debe suspender el tratamiento con Revolade si la respuesta plaquetaria es excesiva (como se indica en la Tabla 6) o si aparecen anomalías importantes en las pruebas de la función hepática.

Acta No. 03 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Poblaciones especiales (todas las indicaciones terapéuticas)

Disfunción renal

No es necesario ajustar la dosis en los pacientes con disfunción renal. Sin embargo, debido a la escasa experiencia clínica, el tratamiento con Revolade debe administrarse con cautela y monitorización estrecha a los pacientes con disfunción renal (véase el apartado FARMACOLOGÍA CLÍNICA - Poblaciones especiales).

Disfunción hepática

En los pacientes con TPI y cirrosis hepática (disfunción hepática, puntuación ≥ 5 en la escala de Child-Pugh), el tratamiento con Revolade debe administrarse con cautela y monitorización estrecha (véanse los apartados ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES y FARMACOLOGÍA CLÍNICA - Poblaciones especiales).

Si se considera imprescindible utilizar Revolade en pacientes con TPI y disfunción hepática, la dosis inicial será de 25 mg una vez al día. Una vez empezado el tratamiento en los pacientes con disfunción hepática, hay que esperar 3 semanas antes de aumentar la dosis de Revolade.

La dosis inicial de Revolade en los pacientes con hepatitis C crónica y disfunción hepática y en los pacientes con AAS refractaria y disfunción hepática es de 25 mg una vez al día (véase el apartado FARMACOLOGÍA CLÍNICA - Poblaciones especiales).

En un ensayo clínico realizado en pacientes con AAS sin tratamiento inmunodepresor definitivo anterior se excluyó de la participación a aquellos que tuvieran valores iniciales de AST/ALT $> 5 \times$ LSN. En los pacientes que reciben tratamiento de primera línea con Revolade y presentan disfunción hepática, es necesario determinar la dosis inicial teniendo en cuenta las consideraciones clínicas, la tolerabilidad y la monitorización estrecha de la función hepática.

Pacientes pediátricos (menores de 18 años)

No se ha confirmado la seguridad ni la eficacia de Revolade en pacientes con TPI pediátricos menores de 1 año, con infección crónica por VHC, con AAS refractaria ni en pacientes menores de 2 años con AAS no tratada anteriormente con tratamiento inmunodepresor definitivo (véanse los apartados REACCIONES ADVERSAS y ESTUDIOS CLÍNICOS).

Acta No. 03 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Pacientes geriátricos (mayores de 65 años)

Los datos sobre la administración de Revolade a pacientes mayores de 65 años son escasos. En los estudios clínicos de Revolade no se observaron diferencias de importancia clínica en la seguridad del fármaco entre los pacientes mayores de 65 años y los pacientes más jóvenes. En otros informes clínicos tampoco se han señalado diferencias de respuesta entre los pacientes de edad avanzada y pacientes más jóvenes, aunque no se puede descartar la posibilidad de que algunos pacientes de edad avanzada sean más sensibles al fármaco (véase el apartado FARMACOLOGÍA CLÍNICA - Poblaciones especiales).

Modo de administración

Revolade debe administrarse al menos 2 horas antes o 4 horas después del consumo de productos como los antiácidos, los derivados lácteos o los suplementos minerales que contengan cationes polivalentes (p. ej., aluminio, calcio, hierro, magnesio, selenio y zinc) (véase el apartado INTERACCIONES - Interacciones con fármacos, alimentos sólidos o líquidos).

Revolade puede tomarse con alimentos con un bajo contenido de calcio (< 50 mg) o preferiblemente sin calcio (véase el apartado INTERACCIONES - Interacciones con fármacos, alimentos sólidos o líquidos).

Nuevas indicaciones

Revolade está indicado:

- para el tratamiento de pacientes adultos y pediátricos (mayores de 1 año de edad) con trombocitopenia inmunitaria (TPI) previamente tratada de al menos 6 meses de duración desde el diagnóstico para aumentar el número de plaquetas y reducir o prevenir la hemorragia;
- en pacientes con infección crónica por el virus de la hepatitis C (VHC) para el tratamiento de la trombocitopenia a efectos de:
 - permitir el inicio del tratamiento con interferón,
 - optimizar el tratamiento con interferón;
- en combinación con el tratamiento inmunodepresor estándar, para el tratamiento de primera línea de pacientes adultos o pediátricos de 2 años en adelante que presentan anemia aplásica severa (AAS) para el tratamiento de las citopenias en pacientes con AAS que han respondido de forma insuficiente al tratamiento inmunodepresor.

Acta No. 03 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Nuevas Contraindicaciones, precauciones o advertencias

Advertencias Y Precauciones

No se ha demostrado la eficacia ni la seguridad de Revolade en otros trastornos trombocitopénicos, como la trombocitopenia secundaria a la quimioterapia y los síndromes mielodisplásicos (SMD).

Hepatotoxicidad:

La administración de Revolade puede causar anomalías en las pruebas de la función hepatoiliar, hepatotoxicidad severa y lesión hepática potencialmente mortal.

Datos clínicos

En los estudios clínicos de pacientes adultos y pediátricos (de 1 a 17 años) con TPI que recibieron Revolade, se observaron aumentos en los valores séricos de ALT, aspartato-transaminasa (AST) y bilirrubina indirecta (véase el apartado REACCIONES ADVERSAS).

Estas anomalías fueron en su mayoría leves (grado 1-2) y reversibles, y no se acompañaron de síntomas de importancia clínica que indicaran un deterioro de la función hepática. En dos estudios comparativos con placebo en adultos con TPI se notificaron eventos adversos de elevación de la ALT en el 5,7% de los pacientes del grupo de Revolade y en el 4,0% de los pacientes del grupo del placebo. En dos estudios comparativos con placebo de pacientes pediátricos (de 1 a 17 años) con TPI, se notificaron elevaciones de la ALT ≥ 3 veces mayores que el LSN en el 4,7% de los pacientes del grupo de Revolade y en ninguno (el 0%) de los pacientes del grupo del placebo.

En dos estudios clínicos comparativos en pacientes trombocitopénicos con infección por el VHC se notificaron valores de ALT o AST de al menos el triple del LSN ($\geq 3 \times$ LSN) en el 34% de los pacientes del grupo de Revolade y en el 38% del grupo del placebo. La administración de Revolade en combinación con peginterferón/ribavirina se asocia a hiperbilirrubinemia indirecta. En términos generales, se notificaron valores de bilirrubina total $\geq 1,5 \times$ LSN en el 76% de los pacientes del grupo de Revolade y en el 50% del grupo del placebo.

En un ensayo clínico sin enmascaramiento, de un solo grupo, realizado en pacientes con AAS sin tratamiento inmunodepresor definitivo anterior que recibieron Revolade junto con h-ATG y ciclosporina, se notificaron casos de ALT o AST $> 3 \times$ LSN con

Acta No. 03 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



bilirrubina total $> 1,5 \times$ LSN en el 43,5% (40/92) de los pacientes. Ninguna de esas elevaciones provocó la suspensión definitiva del tratamiento.

En el estudio de fase II, de un solo grupo, sobre el tratamiento en monoterapia de pacientes con AAS refractaria, en el 5% de los pacientes se notificaron valores de ALT o AST $> 3 \times$ LSN acompañados de cifras de bilirrubina total (indirecta) $> 1,5 \times$ LSN. Se presentaron cifras de bilirrubina total $> 1,5 \times$ LSN en el 14% de los pacientes.

Ajuste de la dosis

En los pacientes con TPI, infección por el VHC y AAS refractaria deben determinarse las concentraciones séricas de ALT, AST y bilirrubina antes de iniciar el tratamiento con Revolade, cada 2 semanas durante la fase de ajuste de dosis y mensualmente una vez alcanzada una dosis estable. El Eltrombopag inhibe la UDP-glucuronosiltransferasa UGT1A1 y el polipéptido transportador de aniones orgánicos OATP1B1, lo cual puede provocar hiperbilirrubinemia indirecta. En presencia de hiperbilirrubinemia, se debe analizar la bilirrubina fraccionada. En caso de anomalías en las pruebas séricas de la función hepática, es necesario evaluarlas volviendo a repetir los análisis en un plazo de 3 a 5 días. Si las anomalías se confirman, se deben hacer pruebas séricas de la función hepática de control hasta que las anomalías se resuelvan, se estabilicen o regresen al nivel inicial. Se debe interrumpir el tratamiento con Revolade si los valores de ALT son $\geq 3 \times$ LSN (aumentan) en pacientes con función hepática normal, o son $\geq 3 \times$ valor inicial (o $> 5 \times$ LSN, lo que sea menor) en pacientes con elevación de las transaminasas antes del tratamiento, y si el aumento cumple cualquiera de las condiciones siguientes:

- es progresivo;
- persiste ≥ 4 semanas;
- se acompaña de hiperbilirrubinemia directa;
- se acompaña de síntomas clínicos de lesión hepática o signos de descompensación hepática.

Antes de instaurar Revolade para el tratamiento de primera línea de la anemia aplásica severa deben determinarse la ALT, la AST y la bilirrubina. Los aumentos de la ALT que aparezcan durante el tratamiento deben tratarse según las recomendaciones que figuran en la Tabla 5.

Se debe tener precaución cuando se administre Revolade a pacientes con hepatopatía. En los pacientes con TPI o AAS refractaria aquejados asimismo de



disfunción hepática, el tratamiento con Revolade debe comenzar con una dosis más baja (véase el apartado POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN - Disfunción hepática).

Lesión hepática severa

Se detectaron casos aislados de lesión hepática severa en los ensayos clínicos. El aumento de los parámetros analíticos hepáticos mejoró o se resolvió después de la interrupción temporal o la suspensión definitiva de Revolade. En un ensayo clínico realizado en pacientes con AAS sin tratamiento inmunodepresor definitivo anterior o con AAS refractaria no se identificaron casos de lesión hepática severa relacionada con Revolade, pero hay que tener en cuenta que el número de pacientes expuestos en esta indicación era reducido. Como en las indicaciones de AAS los pacientes reciben la máxima dosis autorizada (150 mg/d), y dada la naturaleza de la reacción, en esta población de pacientes podría aparecer una lesión hepática inducida por fármacos.

Descompensación hepática (administración junto con interferón)

Durante el tratamiento con interferón α , los pacientes con infección crónica por el VHC y cirrosis corren el riesgo de sufrir una descompensación hepática, que en algunos casos puede llegar a ser mortal. En dos estudios clínicos comparativos en pacientes trombocitopénicos con infección por el VHC, la descompensación hepática fue más frecuente en el grupo de Revolade (13%) que en el del placebo (7%). El riesgo de descompensación hepática fue mayor en los pacientes que al inicio del estudio tenían hipoalbuminemia ($< 3,5$ g/dl) o una puntuación ≥ 10 en el índice MELD (*Model for End-Stage Liver Disease*). Los pacientes con estas características deben ser objeto de una vigilancia estrecha para detectar los signos y síntomas de descompensación hepática. Consúltense los criterios de suspensión del tratamiento en la información general para la prescripción del interferón correspondiente. En caso de que se suspenda el tratamiento antiviral por una descompensación hepática, se suspenderá también el tratamiento con Revolade.

Complicaciones trombóticas o tromboembólicas

Una cifra de plaquetas superior al intervalo normal de valores presenta un riesgo teórico de complicaciones trombóticas o tromboembólicas. En los ensayos clínicos de Revolade en pacientes con TPI se han observado eventos tromboembólicos cuando el número de plaquetas era normal o bajo.

Se debe tener cautela a la hora de administrar Revolade a pacientes con factores conocidos de riesgo de tromboembolia (como el factor V Leiden, la deficiencia de ATIII o el síndrome antifosfolípido). Se hará un seguimiento estrecho del número de



plaquetas y, si supera los valores deseados, se estudiará la posibilidad de reducir la dosis o suspender el tratamiento con Revolade véase el apartado POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN).

En los estudios de adultos con TPI, se observaron 21 eventos trombóticos o tromboembólicos (ETE) en 17 de 446 pacientes (3,8%). Los ETE consistieron en: embolia (incluida la embolia pulmonar), trombosis venosa profunda, accidente isquémico transitorio, infarto de miocardio, ictus isquémico y presunto déficit neurológico prolongado y reversible de origen isquémico.

No se han señalado casos de ETE en el ensayo clínico con pacientes de AAS refractaria, pero hay que tener en cuenta que el número de pacientes expuestos en esta indicación era reducido. Como en la indicación de AAS los pacientes reciben la máxima dosis autorizada (150 mg/d) y dada la naturaleza de la reacción, no puede descartarse la aparición de ETE en esta población de pacientes.

Revolade no debe usarse en pacientes con disfunción hepática (puntuación ≥ 5 en la escala de Child-Pugh) a menos que el beneficio esperado justifique el riesgo identificado de trombosis venosa portal. Cuando el tratamiento se considere oportuno, se debe tener cautela a la hora de administrar Revolade a pacientes con disfunción hepática (véanse los apartados POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN y REACCIONES ADVERSAS - Disfunción hepática).

En dos estudios comparativos en pacientes trombocitopénicos con infección por el VHC que recibieron tratamiento con interferón, presentaron ETE 31 de los 955 pacientes (3%) tratados con Revolade y 5 de los 484 pacientes (1%) del grupo del placebo. El ETE más frecuente en ambos grupos de tratamiento fue la trombosis venosa portal (1% de los pacientes en el grupo de Revolade y $< 1\%$ de los pacientes en el grupo del placebo). No se observó una relación temporal específica entre el comienzo del tratamiento y la aparición de los ETE. La mayoría de los ETE se resolvieron y no motivaron la suspensión del tratamiento antiviral.

En un estudio comparativo en pacientes con trombocitopenia y hepatopatía crónica ($n = 288$, población de análisis de seguridad) sometidos a procedimientos invasivos programados, el riesgo de trombosis venosa portal aumentó en los pacientes tratados con 75 mg de Revolade una vez al día durante 14 días. Presentaron ETE 6 de los 143 adultos (4%) con hepatopatía crónica que recibieron Revolade (en todos los casos ETE del sistema venoso portal) y 2 de los 145 pacientes (1%) del grupo del placebo (uno en el sistema venoso portal y el otro sufrió un infarto de miocardio). En cinco de los (seis) pacientes tratados con Revolade que presentaron algún ETE el evento se

Acta No. 03 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



registró en los 14 días siguientes a la última dosis de Revolade y con una cifra de plaquetas superior a 200 000/ μ l.

Revolade no está indicado para el tratamiento de la trombocitopenia en pacientes con hepatopatía crónica que se estén preparando para un procedimiento invasivo.

Hemorragia posterior a la suspensión del tratamiento con Revolade:

En la mayoría de los pacientes con TPI o infección por el VHC, el número de plaquetas vuelve a los valores iniciales en las 2 semanas siguientes a la suspensión del tratamiento con Revolade (véase el apartado ESTUDIOS CLÍNICOS), lo cual aumenta el riesgo de hemorragia y en algunos casos puede producir hemorragias. Tras suspender el tratamiento con Revolade se debe hacer un seguimiento semanal de la cifra de plaquetas durante 4 semanas.

Neoplasias malignas y progresión de neoplasias malignas:

Existe un riesgo teórico de que los agonistas del TPO-R puedan estimular la progresión de neoplasias malignas hematológicas preexistentes, como los SMD. No se ha demostrado la efectividad ni la seguridad de Revolade para el tratamiento de la trombocitopenia debida a un SMD. Revolade no debe usarse fuera de los ensayos clínicos para el tratamiento de la trombocitopenia debida a un SMD.

Un ensayo clínico multicéntrico, aleatorizado, con doble enmascaramiento y comparativo con placebo realizado en pacientes afectados de SMD con trombocitopenia y riesgo intermedio-1, intermedio-2 o alto según el Sistema Pronóstico Internacional (IPSS), que recibieron azacitidina en combinación con Revolade o con placebo, se canceló por intrascendencia y aumento de progresión del SMD (por ejemplo, a LMA). Un total de 356 pacientes fueron aleatorizados en proporción 1:1 (179 en el grupo de Revolade y 177 en el del placebo) y estratificados mediante el IPSS en las categorías de riesgo intermedio-1 ($n = 64$ [36%]), intermedio-2 ($n = 79$ [44%]) y alto ($n = 36$ [20%]), en el grupo de Revolade, y de riesgo intermedio-1 ($n = 65$ [37%]), intermedio-2 ($n = 79$ [45%]) y alto ($n = 33$ [19%]), en el grupo del placebo. Los pacientes recibieron Revolade (en una dosis inicial de 200 mg una vez al día y luego hasta un máximo de 300 mg una vez al día), o bien el placebo, en combinación con azacitidina durante al menos seis ciclos. Según la evaluación centralizada, hubo 76 (42%) casos de supervivencia sin progresión en el grupo de Revolade y 67 (38%) en el del placebo. Siempre según la evaluación centralizada, evolucionaron a LMA 21 (12%) pacientes del grupo de Revolade y 10 (6%) pacientes del grupo del placebo. En el análisis final,

Acta No. 03 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



las cifras de supervivencia global favorecían al grupo del placebo: 57 (32%) pacientes murieron en el grupo de Revolade frente a 51 (29%) en el grupo del placebo.

Cataratas

En los estudios toxicológicos del Eltrombopag en roedores se observaron cataratas (véase el apartado DATOS SOBRE TOXICIDAD PRECLÍNICA).

En los estudios comparativos en pacientes trombocitopénicos con infección por el VHC que recibieron tratamiento con interferón ($n = 1439$), el 8% de los pacientes del grupo de Revolade y el 5% de los pacientes del grupo del placebo presentaron cataratas por primera vez o un empeoramiento de las cataratas iniciales preexistentes.

Se recomienda vigilar sistemáticamente la posible aparición de cataratas.

Interferencia con pruebas serológicas

El Eltrombopag tiene una coloración intensa y por ese motivo puede interferir algunas pruebas de laboratorio. Se ha notificado coloración del suero e interferencia con las pruebas de bilirrubina total y creatinina en pacientes que tomaban Revolade. Cuando los resultados analíticos y las observaciones clínicas no coincidan, la evaluación de los valores simultáneos de transaminasas puede contribuir a determinar la validez de las cifras bajas de bilirrubina total en presencia de ictericia clínica, y debe evaluarse la urea en sangre en caso de un valor inesperadamente alto de creatinina sérica. Otra forma de determinar la validez del resultado es probar a repetir el análisis con otro método.

Resumen del perfil toxicológico

Trombocitopenia inmunitaria en pacientes adultos y pediátricos

La seguridad de Revolade se evaluó tomando en consideración los estudios combinados comparativos con placebo y con doble enmascaramiento TRA100773A y B, TRA102537 (RAISE) y TRA113765, en los que 403 pacientes recibieron Revolade y 179 el placebo. y los datos procedentes de los estudios sin enmascaramiento finalizados TRA108057, TRA105325 (EXTEND) y TRA112940. Los pacientes recibieron el medicamento de estudio durante un máximo de 8 años (en EXTEND). Las reacciones adversas registradas en la población de los estudios sobre TPI en adultos se muestran en la Tabla 7.

Acta No. 03 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La seguridad de Revolade en pacientes pediátricos (de 1 a 17 años) con TPI previamente tratada se ha comprobado en dos estudios. El estudio PETIT2 (TRA115450) fue un ensayo aleatorizado y comparativo con placebo de dos partes, una con enmascaramiento doble y otra sin enmascaramiento. Los pacientes fueron aleatorizados en proporción de 2:1 para recibir Revolade ($n = 63$) o el placebo ($n = 29$) durante un máximo de 13 semanas en el período aleatorizado del estudio. El estudio PETIT (TRA108062) fue un ensayo aleatorizado y comparativo con placebo, de cohortes escalonadas y tres partes (dos sin enmascaramiento y una con doble enmascaramiento). Los pacientes fueron aleatorizados en proporción de 2:1 para recibir Revolade ($n = 44$) o el placebo ($n = 21$) durante un máximo de 7 semanas. Las reacciones adversas registradas adicionalmente en la población pediátrica de los estudios sobre TPI se muestran en la Tabla 8.

Trombocitopenia con infección por el VHC en pacientes adultos

Los estudios ENABLE 1 (TPL103922, $n = 716$) y ENABLE 2 (TPL108390, $n = 805$) fueron ensayos multicéntricos, aleatorizados, con doble enmascaramiento y comparativos con placebo en los que se evaluaron la eficacia y la seguridad de Revolade en pacientes trombocitopénicos con infección por el VHC que eran por lo demás aptos para empezar el tratamiento antiviral. La población para el análisis de la seguridad de los estudios del VHC incluía a todos los pacientes aleatorizados que recibieron el medicamento de estudio con enmascaramiento doble durante la segunda parte de los estudios ENABLE 1 ($n = 450$ en el grupo de Revolade y $n = 232$ en el del placebo) y ENABLE 2 ($n = 506$ en el grupo de Revolade y $n = 253$ en el del placebo). Se analizó a los pacientes conforme al tratamiento recibido (población total para el análisis de la seguridad tratada en régimen de doble enmascaramiento: $n = 955$ en el grupo de Revolade y $n = 484$ en el grupo del placebo).

Anemia aplásica severa en pacientes sin tratamiento inmunodepresor definitivo anterior

En un ensayo de cohortes secuenciales de un solo grupo (véase el apartado ESTUDIOS CLÍNICOS) se evaluó la seguridad de Revolade administrado en combinación con h-ATG y ciclosporina a pacientes con anemia aplásica severa que no habían recibido con anterioridad tratamiento inmunodepresor definitivo (es decir, ATG, alemtuzumab o ciclofosfamida en dosis altas). Se reclutaron 154 pacientes; 153 recibieron tratamiento, y de ellos 92 fueron incluidos en la cohorte en la que se instauró simultáneamente el tratamiento con Revolade, h-ATG y ciclosporina en las dosis y la pauta recomendadas (la pauta de la cohorte 3 del ensayo): hasta 150 mg de

Acta No. 03 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Revolade una vez al día entre el día 1 (D1) y el mes 6 (M6) en combinación con h-ATG administrada en los días 1 a 4 y ciclosporina durante 6 meses, y después dosis bajas de ciclosporina (dosis de mantenimiento) durante 18 meses más en el caso de pacientes que hubieran presentado respuesta hematológica en el mes 6. La exposición a Revolade en esta cohorte tuvo una duración mediana de 183 días; en el 83,7% de los pacientes, la exposición duró más de 12 semanas. En la Tabla 10 se presenta un resumen del perfil toxicológico.

Anemia aplásica severa refractaria en pacientes adultos

La seguridad de Revolade en la anemia aplásica severa refractaria se evaluó en un ensayo de un solo grupo de pacientes, sin enmascaramiento ($n = 43$), en el que 11 pacientes (26%) recibieron tratamiento durante más de 6 meses y 7 pacientes (16%) lo recibieron durante más de un año.

La mayoría de las reacciones adversas asociadas a Revolade fueron de intensidad leve o moderada, de aparición rápida y rara vez limitaron el tratamiento.

Resumen tabulado de las reacciones adversas de los ensayos clínicos

A continuación se enumeran las reacciones adversas de los ensayos clínicos según la clase de órgano, aparato o sistema del MedDRA y la frecuencia. Dentro de cada clase de órgano, aparato o sistema, las reacciones se clasifican por orden decreciente de frecuencia. También se indica la categoría de frecuencia de cada reacción adversa aplicando la siguiente convención (CIOMS III): muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$); infrecuentes ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); raras ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$) y muy raras ($< 1/10\ 000$).

Las reacciones adversas descritas en los pacientes que recibieron Revolade se presentan en la tabla siguiente.

Tabla 7 Reacciones adversas en la población de los estudios sobre TPI en adultos

Reacción adversa	Revolade %	Categoría de frecuencia
Infecciones e infestaciones		
Faringitis	3,7	Frecuente
Trastornos gastrointestinales		
Diarrea	11,6	Muy frecuente
Náuseas	11,1	Muy frecuente

Acta No. 03 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Reacción adversa	Revolade %	Categoría de frecuencia
Vómitos	7,4	Frecuente
Boca seca	1,0	Frecuente
Trastornos oculares		
Catarata	5,2	Frecuente
Trastornos hepatobiliares		
Alanina-transaminasa elevada	10,7	Muy frecuente
Hiperbilirrubinemia	9,9	Frecuente
Aspartato-transaminasa elevada	9,8	Frecuente
Lesión hepática inducida por fármacos	0,1	Infrecuente
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		
Alopecia	2,9	Frecuente
Erupción	1,7	Frecuente
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo		
Dolor de espalda	8,7	Frecuente
Dolor musculoesquelético (incl. dolor torácico musculoesquelético)	3,9	Frecuente
Mialgia	3,9	Frecuente
Trastornos vasculares		
Eventos tromboembólicos	4,7	Frecuente
Microangiopatía trombótica con insuficiencia renal aguda	0,1	Infrecuente

En los estudios pediátricos se observaron además las siguientes reacciones adversas.

Tabla 8 Reacciones adversas adicionales en la población de los estudios sobre TPI en pacientes pediátricos (de 1 a 17 años)

Acta No. 03 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Reacciones adversas	Revolade %	Categoría de frecuencia
Infecciones e infestaciones		
Infección del tracto respiratorio superior	55,1	Muy frecuente
Nasofaringitis	8,7	Frecuente
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		
Tos	14,0	Muy frecuente
Dolor orofaríngeo	9,7	Frecuente
Rinorrea	4,3	Frecuente
Trastornos gastrointestinales		
Dolor abdominal	26,4	Muy frecuente
Dolor dental	6,1	Frecuente
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración		
Pirexia	16,4	Muy frecuente

Tabla 9 Reacciones adversas en la población de los estudios sobre VHC Revolade en combinación con tratamiento antiviral con interferón.

Reacciones adversas	Revolade %	Categoría de frecuencia
Trastornos de la sangre y del sistema linfático		
Anemia	39,7	Muy frecuente
Trastornos del metabolismo y de la nutrición		
Apetito disminuido	16,8	Muy frecuente
Trastornos del sistema nervioso		
Cefalea	24,2	Muy frecuente
Trastornos oculares		
Catarata	3,2	Frecuente
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		
Tos	15,6	Muy frecuente
Trastornos gastrointestinales		
Náuseas	20,2	Muy frecuente
Diarrea	18,4	Muy frecuente
Trastornos hepato biliares		

Acta No. 03 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Hiperbilirrubinemia	16,9	Muy frecuente
Insuficiencia hepática	1,1	Frecuente
Lesión hepática inducida por fármacos	1,2	Frecuente
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		
Prurito	18,6	Muy frecuente
Alopecia	11,5	Muy frecuente
Erupción	3,6	Frecuente
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo		
Mialgia	12,5	Muy frecuente
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración		
Fatiga	28,6	Muy frecuente
Pirexia	29,4	Muy frecuente
Escalofríos	13,1	Muy frecuente
Astenia	17,0	Muy frecuente
Edema	10,1	Muy frecuente
Enfermedad de tipo gripal	17,4	Muy frecuente
Trastornos vasculares		
Eventos tromboembólicos (incl. trombosis de la vena porta)	3,3	Frecuente

Tabla 10 Reacciones adversas en la población de los estudios sobre AAS refractaria

Reacciones adversas	Revolade %	Categoría de frecuencia
Trastornos del sistema nervioso		
Cefalea	26,1	Muy frecuente
Trastornos oculares		
Catarata	2,3	Frecuente
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		
Dolor orofaríngeo	19,3	Muy frecuente
Tos	15,2	Muy frecuente
Rinorrea	7,0	Frecuente
Trastornos gastrointestinales		
Náuseas	30,7	Muy frecuente
Diarrea	19,2	Muy frecuente

Acta No. 03 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Reacciones adversas	Revolade %	Categoría de frecuencia
Dolor abdominal	16,6	Muy frecuente
Trastornos hepatobiliares		
Transaminasas elevadas	23,6	Muy frecuente
Hiperbilirrubinemia	7,1	Frecuente
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		
Erupción	5,2	Frecuente
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo		
Artralgia	14,6	Muy frecuente
Dolor en una extremidad	14,0	Muy frecuente
Espasmos musculares	9,3	Frecuente
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración		
Fatiga	32,1	Muy frecuente
Mareo	11,6	Muy frecuente
Pirexia	14,0	Muy frecuente

En el ensayo sobre AAS refractaria, sin enmascaramiento y con un solo grupo de pacientes, se evaluaron aspirados de la médula ósea de los pacientes en busca de anomalías citogenéticas. Se detectaron anomalías citogenéticas nuevas en 8 pacientes, 5 de los cuales presentaban alteraciones en el cromosoma 7.

Población con AAS sin tratamiento inmunodepresor definitivo anterior

La única reacción adversa a Revolade registrada en pacientes con AAS sin tratamiento inmunodepresor definitivo anterior y que no se había notificado ya en la población de los estudios sobre AAS refractaria es el cambio de color de la piel, incluida la hiperpigmentación de la piel (5,4%). En los pacientes con AAS sin tratamiento inmunodepresor definitivo anterior, los casos de bilirrubina elevada en sangre se notificaron con más frecuencia (17,4%) que en la población de los estudios sobre AAS refractaria (véase la Tabla 10).

En la cohorte tratada con Revolade entre el D1 y el M6, la proporción de anomalías de la función hepática nuevas o que empeoraban (grados 3 y 4 de los CTCAE) fue del 15,2% y el 2,2% para la AST, del 26,4% y el 4,3% para la ALT y del 12,1% y el 1,1% para la bilirrubina, respectivamente.

Pacientes pediátricos

Acta No. 03 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



El análisis de la seguridad de Revolade en pacientes pediátricos de 2 a 17 años se basa en los datos de 37 pacientes que participaron en el ensayo de cohortes secuenciales de un solo grupo: 2 que tenían entre 2 y 5 años, 12 que tenían entre 6 y 11 años y 23 que tenían entre 12 y 17 años. El perfil toxicológico observado en los pacientes pediátricos era similar al de la población general.

Anomalías citogenéticas

En el ensayo de un solo grupo de pacientes con AAS sin tratamiento inmunodepresor definitivo anterior, se evaluaron aspirados de la médula ósea de los pacientes en busca de anomalías citogenéticas. Para el conjunto de todas las cohortes del ensayo, en 15 de 153 pacientes (10%) se produjo una evolución clonal citogenética. De los 15 pacientes que tenían una anomalía citogenética, 7 presentaron la pérdida del cromosoma 7 (46 de las cuales se produjeron en el plazo de 6,1 meses); 4 pacientes presentaron aberraciones cromosómicas de importancia incierta, en 3 pacientes se apreció la deleción del cromosoma 13, que se considera un factor de buen pronóstico en la anemia aplásica, y un paciente fue sometido a una evaluación de seguimiento de la médula ósea a los 5 años que evidenció características de displasia con hiper celularidad relacionada con el posible desarrollo de SMD. En la cohorte tratada con Revolade entre el D1 y el M6, 7 pacientes presentaron una nueva anomalía citogenética, de los cuales 4 tenían la pérdida del cromosoma 7; y los 4 casos se produjeron en un plazo de 6,1 meses. No está claro si tales hallazgos se debieron a la enfermedad primaria, al tratamiento inmunodepresor o al tratamiento con Revolade,

Reacciones adversas de notificaciones espontáneas y casos publicados (de frecuencia desconocida)

Desde la comercialización de Revolade, se han notificado las reacciones adversas que se indican a continuación. Se trata de casos notificados espontáneamente y de eventos adversos graves procedentes de registros, estudios patrocinados por investigadores, estudios de farmacología clínica y estudios exploratorios en indicaciones no autorizadas. Dado que las reacciones se comunican de forma voluntaria a partir de una población de tamaño incierto, no es posible estimar de forma fiable su frecuencia, de modo que esta se considera «desconocida». Las reacciones adversas se enumeran según la clase de órgano, aparato o sistema del MedDRA.

Tabla 11 Reacciones adversas descritas desde la comercialización

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Acta No. 03 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Cambio de color de la
piel*

* En pacientes tratados con Revolade, se observó un cambio de color de la piel reversible (incluidas la hiperpigmentación y la coloración amarillenta de la piel) con dosis superiores a 100 mg por día. El cambio de color de la piel se observó especialmente en pacientes que recibían Revolade en indicaciones que requieren la administración de dosis elevadas del fármaco, como el síndrome mielodisplásico y la anemia aplásica severa.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos considera que el interesado debe allegar información clínica adicional con ensayos controlados con terapia inmunosupresora que permitan establecer el balance efectividad/seguridad del producto en la indicación propuesta, dado que la información aportada corresponde a un estudio en fase temprana (fase I/II) sin comparador, poca casuística y con sesgo en la interpretación del objetivo primario de respuesta hematológica completa a los 6 meses. La Sala considera que hay sesgo por no haber tenido en cuenta las terapias de transfusiones o factores de crecimiento recibidos durante ese período de tiempo.

3.4.1.14. ZYTIGA® TABLETAS RECUBIERTAS 500 mg

Expediente : 20105885
Radicado : 20181235209
Fecha : 16/11/2018
Interesado : Janssen Cilag S.A.

Composición:

Cada tableta contiene 500mg de Nucleo - Fase Intragranular: Abiraterona Acetato

Forma farmacéutica:

Tableta recubierta

Indicaciones:

Zytiga®, junto con prednisona o prednisolona, está indicado para: tratamiento de pacientes con cáncer de próstata metastásico resistente a la castración que no presenten síntomas o estos sean muy leves, tras no haber tenido éxito con el tratamiento de privación de andrógenos. El tratamiento del cáncer metastásico de próstata avanzado (cáncer de próstata resistente a la castración) en pacientes que han recibido quimioterapia previa con un taxano.

Acta No. 03 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Contraindicaciones:
Embarazo

Precauciones y advertencias:
Hipertensión, hipocalcemia y retención de líquidos a causa de un exceso de mineralocorticoides.

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 Marzo 21 de 2017
- Información para prescribir versión Marzo 21 de 2017

Nuevas indicaciones:

Zytiga® en combinación con prednisona o prednisolona, está indicado para:

- El tratamiento de pacientes con cáncer de próstata metastásico resistente a la castración (mCRPC, por sus siglas en inglés) que sean asintomáticos o levemente sintomáticos, tras el fracaso con el tratamiento de privación de andrógenos;
- El tratamiento del cáncer de próstata metastásico avanzado (cáncer de próstata resistente a la castración) en pacientes que han recibido quimioterapia previa conteniendo un taxano.

ZYTIGA® está indicado en combinación con prednisona o prednisolona y con terapia de privación de andrógenos (ADT, por sus siglas en inglés) para el tratamiento de cáncer de próstata metastásico de alto riesgo sin tratamiento hormonal previo (mHNCP, por sus siglas en inglés) o para el tratamiento de cáncer de próstata metastásico sensible a hormonas (mHSPC, por sus siglas en inglés) de diagnosticado reciente de alto riesgo.

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

Acta No. 03 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



3.4.2. MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS

3.4.2.1 BLINCYTO® 38,5 MCG/VIAL

Expediente : 20112074
Radicado : 20181265061
Fecha : 21/12/2018
Interesado : Amgen Biotecnologica S.A.S.

Composición:

Cada vial reconstituido de 3.08mL contiene Blinatumomab 38,5 µg

Forma farmacéutica: Polvo liofilizado para reconstituir a solución inyectable

Indicaciones:

Blinicyto está indicado para el tratamiento de adultos con leucemia linfoblástica aguda (LLA) de precursores de células B, cromosoma Philadelphia negativo, en recaída o refractaria.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad. Blincyto está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida a Blinatumomab u otro componente de la formulación del producto. Precauciones y advertencias: eventos neurológicos: se han observado eventos neurológicos en pacientes que reciben Blincyto. Los eventos neurológicos de grado 3 o superior (severos o que amenazan la vida) después del inicio de la administración de Blincyto incluyeron encefalopatía, convulsiones, trastornos del habla, alteraciones de la conciencia, confusión y desorientación, y alteraciones de la coordinación y el equilibrio. La mediana de tiempo hasta el inicio de un evento neurológico fue 9 días y la mayoría de los eventos se resolvieron y con poca frecuencia conllevaron a la interrupción del tratamiento con Blincyto. Se reportaron algunos eventos con un desenlace fatal. Existe experiencia limitada con Blincyto en pacientes con leucemia linfoblástica aguda (LLA) activa en el sistema nervioso central (SNC) o antecedentes de eventos neurológicos. Pacientes con antecedentes o presencia de patologías del SNC clínicamente relevantes fueron excluidos de los ensayos clínicos. Los pacientes que reciben Blincyto deben ser evaluados clínicamente para identificar signos y síntomas de eventos neurológicos. el manejo de estos signos y síntomas puede requerir interrupción temporal o definitiva de Blincyto. Infecciones: los pacientes con LLA están inmunocomprometidos y por ende en un mayor riesgo de infecciones

Acta No. 03 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



serias. En los pacientes que reciben Blincyto se han observado infecciones serias, que incluyen sepsis, neumonía, bacteriemia, infecciones oportunistas, e infecciones del sitio del catéter, algunas de éstas fueron de amenaza para la vida o fatales. Los pacientes con estado funcional según la escala del Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) mayor o igual a 2, experimentaron una mayor incidencia de infecciones serias comparado con los pacientes con estado funcional ECOG < 2. Existe experiencia limitada con Blincyto en pacientes con infección activa no controlada. Evaluar a los pacientes con relación a signos y síntomas de infección y tratarlos apropiadamente. El manejo de infecciones puede requerir interrupción temporal o definitiva de Blincyto. Blincyto debe prepararse por personal capacitado de manera apropiada en manipulaciones asépticas y mezcla de medicamentos oncológicos. la técnica aséptica debe ser estrictamente observada en el momento de preparar la solución para la infusión y al realizar el cuidado rutinario del catéter. Síndrome de liberación de citoquinas: el síndrome de liberación de citoquinas (SLC), que podría amenazar la vida o ser fatal, fue reportado en pacientes recibiendo Blincyto. Los eventos adversos serios que podrían estar asociados con SLC incluyen pirexia, astenia, cefalea, hipotensión, incremento de la bilirrubina total y náuseas; estos eventos conllevaron a la interrupción de Blincyto con poca frecuencia. En algunos casos, la coagulación intravascular diseminada (cid), el síndrome de fuga capilar (SFC) y la linfocitosis hemofagocítica/síndrome de activación macrofágica (LH/SAM) se han reportado en el contexto de SLC. Los pacientes deben ser evaluados cuidadosamente en busca de signos o síntomas de estos eventos. Para mitigar el riesgo de SLC es importante iniciar la administración de Blincyto (ciclo 1, días 1 a 7) a la dosis de inicio recomendada. El manejo de eventos de SLC puede requerir la interrupción temporal o permanente de Blincyto. Reacciones a la infusión: las reacciones asociadas a la infusión pueden ser clínicamente indistinguibles de las manifestaciones del síndrome de liberación de citoquinas (SLC). los pacientes deben ser observados cuidadosamente en busca de reacciones asociadas a la infusión, especialmente durante la primera infusión del primer ciclo, y tratados apropiadamente. El manejo de las reacciones asociadas a la infusión puede requerir la interrupción temporal o definitiva de Blincyto. Síndrome de lisis tumoral: el síndrome de lisis tumoral (SLT), que podría amenazar la vida o ser fatal, se ha observado en pacientes recibiendo Blincyto. Las medidas profilácticas adecuadas incluyendo hidratación deben utilizarse para la prevención del SLT durante el tratamiento con Blincyto. Los pacientes deben ser evaluados cuidadosamente en busca de signos o síntomas del SLT. El manejo de estos eventos puede requerir la interrupción temporal o definitiva de Blincyto. Neutropenia y neutropenia febril: la neutropenia y la neutropenia febril, incluyendo los casos que amenazan la vida, se han observado en pacientes

Acta No. 03 de 2019 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



recibiendo Blincyto. Se deben monitorizar los parámetros de laboratorio (incluyendo, pero no limitado a, el recuento de glóbulos blancos y el recuento absoluto de neutrófilos) durante la infusión con Blincyto y tratarse apropiadamente. Errores de medicación: se han observado errores de medicación con el tratamiento de Blincyto. Es muy importante que las instrucciones para la preparación (incluida la mezcla) y administración sean seguidas estrictamente para minimizar los errores de medicación (incluyendo dosis insuficientes y excesivas).elevación de las enzimas hepáticas: el tratamiento con Blincyto se ha asociado con las elevaciones transitorias de las enzimas hepáticas. La mayoría de estos eventos se observaron en la primera semana de inicio con Blincyto y no requirieron interrupción temporal o definitiva de blincyto.se debe monitorizar la alanina aminotransferasa (ALT), aspartato aminotransferasa (AST), la gamma glutamil transferasa (GGT), y la bilirrubina total en sangre antes de iniciar y durante el tratamiento con Blincyto. Pancreatitis: se ha reportado pancreatitis, que amenaza la vida o fatal, en pacientes recibiendo Blincyto en los ensayos clínicos y en el marco postcomercialización. la terapia con dosis altas de esteroides pudo haber contribuido en algunos casos a la pancreatitis.se debe evaluar aquellos pacientes que desarrollen signos y síntomas de pancreatitis. El manejo de pancreatitis puede requerir la interrupción temporal o definitiva de Blincyto. Leucoencefalopatía: se han observado cambios en las imágenes de resonancia magnética (IRM) craneales que presentan leucoencefalopatía en pacientes recibiendo Blincyto, especialmente en pacientes con tratamiento previo con irradiación craneal y quimioterapia antileucémica (incluyendo metotrexato sistémico a altas dosis o citarabina intratecal). Se desconoce la relevancia clínica de estos cambios en las imágenes.

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 grupo etario
- Modificación de indicaciones
- Modificación de contraindicaciones
- Modificación de reacciones adversas
- Modificación de interacciones
- Inserto versión 2 de diciembre 2018
- Información para prescribir versión 2 de diciembre 2018

Nueva dosificación

Acta No. 03 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Tratamiento de LLA de Precursores de Células B en Recaída o Refractaria

Se recomienda la hospitalización como mínimo durante los primeros 9 días del primer ciclo y durante los primeros 2 días del segundo ciclo. Para todos los siguientes inicios de ciclo y para el reinicio (p.ej., si el tratamiento es interrumpido por 4 o más horas), se recomienda la supervisión de un profesional de la salud o la hospitalización.

Las bolsas para infusión de Blincyto deben prepararse para su infusión durante 24 horas, 48 horas, 72 horas, o 96 horas.

Dosis

Blincyto se administra como una infusión intravenosa continua administrada a una velocidad de flujo constante utilizando una bomba de infusión. Un ciclo del tratamiento corresponde a 28 días (4 semanas) de infusión continua seguida por un intervalo libre de tratamiento de 14 días (2 semanas). Los pacientes pueden recibir 2 ciclos de tratamiento de inducción seguido de 3 ciclos adicionales del tratamiento de consolidación de Blincyto.

El tratamiento de mantenimiento de hasta 4 ciclos adicionales se puede suministrar después del tratamiento de consolidación.

Ver la Tabla 1 para la dosis diaria recomendada según el peso del paciente. Los pacientes que pesan más o igual a 45 kg reciben una dosis fija, y para los pacientes que pesan menos de 45 kg, la dosis se calcula mediante el área de superficie corporal (ASC) del paciente.

Tabla 1. Dosis Recomendada de Blincyto Para la LLA de Precursores de células B en Recaída o Refractaria

Ciclo	El peso del paciente es mayor o igual a 45 kg (Dosis fija)	El peso del paciente es menor a 45 kg (Dosis con base en la ASC)
Ciclo 1 de inducción		
Días 1-7	9 mcg/día	5 mcg/m ² /día (no exceder 9 mcg/día)
Días 8-28	28 mcg/día	15 mcg/m ² /día (no exceder 28 mcg/día)
Días 29-42	Intervalo de 14 días libre de	Intervalo de 14 días libre de

Acta No. 03 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



	tratamiento	tratamiento
Ciclo 2 de inducción		
Días 1-28	28 mcg/día	15 mcg/m ² /día (no exceder 28 mcg/día)
Días 29-42	Intervalo de 14 días libre de tratamiento	Intervalo de 14 días libre de tratamiento
Ciclos 3-5 de consolidación		
Días 1-28	28 mcg/día	15 mcg/m ² /día (no exceder 28 mcg/día)
Días 29-42	Intervalo de 14 días libre de tratamiento	Intervalo de 14 días libre de tratamiento
Ciclos 6-9 de terapia de mantenimiento		
Días 1-28	28 mcg/día	15 mcg/m ² /día (no exceder 28 mcg/día)
Días 29-84	Intervalo de 56 días libre de tratamiento	Intervalo de 56 días libre de tratamiento

Premedicación y Recomendaciones Médicas Adicionales

Se recomienda profilaxis con quimioterapia intratecal antes y durante el tratamiento con Blincyto para prevenir la recaída de LLA en sistema nervioso central.

Las recomendaciones de premedicación adicionales son las siguientes:

Grupo de Pacientes	Premedicación
Adultos	Premedicar con dexametasona 20 mg intravenosa 1 hora antes de la primera dosis de cada ciclo de Blincyto.
Pediátricos	Premedicar con dexametasona 10 mg/m ² (no exceder 20 mg) oral o intravenosa 6 a 12 horas antes de comenzar Blincyto (ciclo 1, día 1), seguido de premedicación con dexametasona 5 mg/m ² oral o intravenosa dentro de los 30 minutos del inicio de Blincyto (ciclo 1, día 1).

Tratamiento en la Fase Previa para Pacientes con Alta Carga Tumoral

Tratar con dexametasona (sin exceder 24 mg/día) aquellos pacientes con recuentos \geq 50% de blastos leucémicos en médula ósea o $>$ 15.000/microlitro de blastos leucémicos en sangre periférica.

Acta No. 03 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Ajustes de Dosis

Si la interrupción después de un evento adverso no es mayor a 7 días, continúe el mismo ciclo hasta completar un total de 28 días de infusión incluyendo los días previos y posteriores a la interrupción en ese ciclo. Si una interrupción debido a un evento adverso es mayor a 7 días, inicie un nuevo ciclo.

Toxicidad	Grado*	Pacientes que pesan 45 kg o más	Pacientes que pesan menos de 45 kg
Síndrome de Liberación de Citoquinas (SLC)	Grado 3	Interrumpa Blincyto hasta su resolución, luego reinicie Blincyto a 9 mcg/día. Escale a 28 mcg/día después de 7 días si la toxicidad no se vuelve a presentar.	Interrumpa Blincyto hasta su resolución, luego reinicie Blincyto a 5 mcg/m ² /día. Escale a 15 mcg/m ² /día después de 7 días si la toxicidad no se vuelve a presentar.
	Grado 4	Suspenda Blincyto permanentemente.	
Eventos Neurológicos	Convulsiones	Suspenda Blincyto de forma permanente si se presenta más de una convulsión.	

Acta No. 03 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Toxicidad	Grado*	Pacientes que pesan 45 kg o más	Pacientes que pesan menos de 45 kg
	Grado 3	Interrumpa Blincyto hasta no más del Grado 1 (leve) y por al menos 3 días, luego reinicie Blincyto a 9 mcg/día. Escalar a 28 mcg/día después de 7 días si la toxicidad no se vuelve a presentar. Para reiniciar, medique previamente con 24 mg de dexametasona y disminuya progresivamente durante 4 días. Como profilaxis secundaria, considere medicamentos anticonvulsivantes apropiados. Si la toxicidad se produjo con 9 mcg/día, o si la toxicidad requiere más de 7 días para resolverse, suspenda Blincyto permanentemente.	Interrumpa Blincyto hasta no más del Grado 1 (leve) y por al menos 3 días, luego reinicie Blincyto a 5 mcg/m ² /día. Escalar a 15 mcg/m ² /día después de 7 días si la toxicidad no se vuelve a presentar. Considere medicamentos anticonvulsivantes apropiados. Si la toxicidad se produjo con 5 mcg/m ² /día, o si la toxicidad requiere más de 7 días para resolverse, suspenda Blincyto permanentemente.
	Grado 4	Suspenda Blincyto permanentemente.	
Otras Reacciones Adversas Clínicamente Relevantes	Grado 3 (excluyendo infecciones)	Interrumpa Blincyto hasta no más de Grado 1 (leve), y luego reinicie Blincyto a 9 mcg/día. Escale a 28 mcg/día después de 7 días si la toxicidad no se vuelve a presentar.	Interrumpa Blincyto hasta no más de Grado 1 (leve), y luego reinicie Blincyto a 5 mcg/m ² /día. Escale a 15 mcg/m ² /día después de 7 días si la toxicidad no se vuelve a presentar.
	Grado 4	Considere suspender Blincyto permanentemente.	

Basado en los Criterios de Terminología Común para Eventos Adversos (CTCAE). Grado 3 es severo, y Grado 4 amenaza la vida.

Acta No. 03 de 2019 SEMNNIMB
 EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
 ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Consideraciones Especiales de Preparación

Es muy importante que se sigan las instrucciones para la preparación (incluyendo el mezclado) y la administración que se suministran en esta sección para reducir los errores en la medicación (incluyendo infradosis y sobredosis).

Cambio de la bolsa IV

La bolsa IV debe ser cambiada por un profesional de la salud por razones de esterilidad.

La elección entre 24 horas, 48 horas, 72 horas o 96 horas para la duración de la infusión la debe hacer el médico tratante considerando la frecuencia de los cambios de la bolsa de infusión.

Para la administración, reconstitución, y preparación de Blincyto:

Ver la sección infusión durante 24 horas, 48 horas, 72 horas o 96 horas utilizando Cloruro de Sodio al 0,9%.

Preparación Aséptica

Se debe observar estrictamente una técnica aséptica cuando se prepare la solución para infusión debido a que los viales de Blincyto no contienen conservantes antimicrobianos. Para evitar una contaminación accidental, prepare Blincyto de acuerdo a los estándares asépticos, que incluyen más no están limitados a:

- Realizarlo bajo condiciones asépticas por personal entrenado de acuerdo con las normas de buenas prácticas especialmente con respecto a la preparación aséptica de productos parenterales.
- Prepararlo en una cabina de flujo laminar o cámara de seguridad biológica teniendo en cuenta las precauciones estándar de la manipulación segura de agentes intravenosos.

Contenido del Empaque

1 empaque de Blincyto incluye 1 vial de Blincyto y 1 vial de Solución Estabilizante IV.

- No utilice la Solución Estabilizante IV para reconstituir Blincyto. Se suministra una Solución Estabilizante IV con el empaque de Blincyto y se utiliza para cubrir la bolsa IV antes de la adición de Blincyto reconstituido para evitar la adhesión de Blincyto a las bolsas IV y a los tubos IV.

Acta No. 03 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- Se puede requerir más de 1 empaque de Blincyto para preparar algunas de las dosis prescritas.

Información de Incompatibilidad

Blincyto es incompatible con dietilhexilftalato (DEHP, por sus siglas en inglés) debido a la posibilidad de formación de partículas, dando lugar a una solución turbia.

- Utilice bolsas de infusión/casetes de bombeo de poliolefina, PVC sin DEHP, o etilvinilacetato (EVA).
- Utilice tubos IV de poliolefina, PVC sin DEHP o EVA.

24 Horas, 48 Horas, 72 Horas o 96 Horas de Infusión de Blincyto

Administración

- Administre Blincyto como una infusión intravenosa continua a una tasa de flujo constante mediante una bomba de infusión. La bomba debe ser programable, bloqueable, no elastomérica, y debe tener una alarma.
- Las bolsas de infusión de Blincyto preparadas se deben infundir durante 24 horas, 48 horas, 72 horas, o 96 horas.
- El volumen inicial (270 mL) es mayor que el volumen administrado al paciente (240 mL) que se utilizará para purgar el tubo IV y para asegurar que el paciente reciba la dosis completa de Blincyto.
- Infunda la solución de Blincyto de acuerdo con las instrucciones de la etiqueta en la bolsa preparada a una de las siguientes tasas de infusión constantes:
 - Tasa de infusión de 10 mL/hora para una duración de 24 horas, ó
 - Tasa de infusión de 5 mL/hora para una duración de 48 horas
 - Tasa de infusión de 3,3 mL/hora para una duración de 72 horas
 - Tasa de infusión de 2,5 mL/hora para una duración de 96 horas
- La solución de Blincyto se debe administrar utilizando tubos IV que contengan un filtro en línea, estéril, no pirogénico, con baja unión a las proteínas, de 0,2 micras.
- Nota Importante: No lave la línea de infusión de Blincyto o el catéter intravenoso, especialmente cuando se estén cambiando las bolsas de infusión. Lavar cuando se están cambiando las bolsas o cuando se finaliza una infusión puede resultar en un exceso de dosificación y las complicaciones del mismo. Cuando se administre mediante un catéter venoso multilumen, Blincyto se debe infundir a través de un lumen exclusivo.
- Al final de la infusión, cualquier solución de Blincyto que no se utilizó en la bolsa IV y los tubos IV deben ser desechados conforme con los requisitos locales.

Reconstitución de Blincyto

Acta No. 03 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



1. Agregue 3 mL de Agua Estéril para Inyección libre de conservantes dirigiendo el agua a lo largo de las paredes del vial de Blincyto y no de forma directa en el polvo liofilizado (lo que resulta en una concentración final de Blincyto de 12,5 mcg/mL).
 - No reconstituya Blincyto con la Solución Estabilizante IV.
2. Gire suavemente con movimientos circulares el recipiente para evitar el exceso de espuma. No agitar.
3. Inspeccione visualmente la solución reconstituida para detectar partículas y alteración en la coloración durante la reconstitución y antes de la infusión. La solución resultante deberá ser entre transparente y ligeramente opalescente, entre incolora y ligeramente amarilla. No utilizar si la solución está turbia o precipitada.

Preparación de Bolsa de Infusión de Blincyto para Infusión en 24, 48, 72 o 96 Horas. Verifique la dosis prescrita y la duración de la infusión de cada bolsa de infusión de Blincyto. Para minimizar errores, utilice los volúmenes específicos descritos en las Tablas 2 a 4 para preparar la bolsa de infusión de Blincyto.

- Tabla 2 para pacientes que pesan 45 kg o más.
- Tablas 3 y 4 para pacientes que pesan menos de 45 kg.

1. Agregue asépticamente 270 mL de Cloruro de Sodio al 0,9% a la bolsa IV.
2. Transfiera asépticamente 5,5 mL de la Solución Estabilizante IV a la bolsa IV que contiene Cloruro de Sodio al 0,9%. Mezcle suavemente los contenidos de la bolsa para evitar la formación de espuma. Deseche el vial que contiene la Solución Estabilizante IV que no se utilizó.
3. Transfiera asépticamente Blincyto reconstituido en la bolsa IV que contiene Cloruro de Sodio al 0,9% y Solución Estabilizante IV. Mezcle suavemente los contenidos de la bolsa para evitar la formación de espuma.
 - Consulte las Tablas 2 a 4 para el volumen específico de Blincyto reconstituido.
4. Bajo condiciones asépticas, conecte el tubo IV a la bolsa IV con un filtro estéril en línea de 0,2 micras.
 - Asegúrese de que el tubo IV es compatible con la bomba de infusión.
5. Remueva el aire de la bolsa IV. Esto es particularmente importante cuando se utiliza una bomba de infusión ambulatoria. Purgue el tubo IV solo con la solución preparada para infusión. No lo purgue con Cloruro de Sodio al 0,9%.
6. Almacene entre 2°C a 8°C si no lo utiliza de forma inmediata.

Tabla 2. Para Pacientes que Pesan 45 kg o Más: Volúmenes para Agregar a la Bolsa IV

Acta No. 03 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Cloruro de Sodio al 0,9% (volumen inicial)			270 mL
Solución Estabilizante IV			5,5 mL
Dosis	Duración de la Infusión	Tasa de Infusión	Blincyto Reconstituido
9 mcg/día	24 horas	10 mL/hora	0,83 mL
	48 horas	5 mL/hora	1,7 mL
	72 horas	3,3 mL/hora	2,5 mL
	96 horas	2,5 mL/hora	3,3 mL ^a
28 mcg/día	24 horas	10 mL/hora	2,6 mL
	48 horas	5 mL/hora	5,2 mL ^a
	72 horas	3,3 mL/hora	8,0 mL ^b
	96 horas	2,5 mL/hora	10,7 mL ^c

- a. Se requieren 2 empaques de Blincyto para la preparación de una dosis de 9 mcg/día infundida durante 96 horas a una tasa de 2,5 mL/hora y dosis de 28 mcg/día durante 48 horas a una tasa de 5 mL/hora.
- b. Se requieren 3 empaques de Blincyto para la preparación de una dosis de 28 mcg/día infundida durante 72 horas a una tasa de 3,3 mL/hora.
- c. Se requieren 4 empaques de Blincyto para la preparación de una dosis de 28 mcg/día infundida durante 96 horas a una tasa de 2,5 mL/hora.

Tabla 3. Para Pacientes que Pesar Menos de 45 kg: Volúmenes para Agregar a la Bolsa IV para la Dosis de 5 mcg/m²/día

Cloruro de Sodio al 0,9% (volumen inicial)			270 mL	
Solución Estabilizante IV			5,5 mL	
Dosis	Duración de la Infusión	Tasa de Infusión	ASC (m ²)	Blincyto Reconstituido
5 mcg/m ² /día	24 horas	10 mL/hora	1,50 a 1,59	0,70 mL
			1,40 a 1,49	0,66 mL
			1,30 a 1,39	0,61 mL
			1,20 a 1,29	0,56 mL
			1,10 a 1,19	0,52 mL
			1,00 a 1,09	0,47 mL
			0,90 a 0,99	0,43 mL
			0,80 a 0,89	0,38 mL
			0,70 a 0,79	0,33 mL

Acta No. 03 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



5 mcg/m ² /día			0,60 a 0,69	0,29 mL	
			0,50 a 0,59	0,24 mL	
			0,40 a 0,49	0,20 mL	
	48 horas	5 mL/hora		1,50 a 1,59	1,4 mL
				1,40 a 1,49	1,3 mL
				1,30 a 1,39	1,2 mL
				1,20 a 1,29	1,1 mL
				1,10 a 1,19	1,0 mL
				1,00 a 1,09	0,94 mL
				0,90 a 0,99	0,85 mL
				0,80 a 0,89	0,76 mL
				0,70 a 0,79	0,67 mL
0,60 a 0,69				0,57 mL	
0,50 a 0,59	0,48 mL				
0,40 a 0,49	0,39 mL				
5 mcg/m ² /día	72 horas	3,3 mL/hora	1,50 a 1,59	2,1 mL	
			1,40 a 1,49	2,0 mL	
			1,30 a 1,39	1,8 mL	
			1,20 a 1,29	1,7 mL	
			1,10 a 1,19	1,6 mL	
			1,00 a 1,09	1,4 mL	
			0,90 a 0,99	1,3 mL	
			0,80 a 0,89	1,1 mL	
			0,70 a 0,79	1,0 mL	
			0,60 a 0,69	0,86 mL	
0,50 a 0,59	0,72 mL				
0,40 a 0,49	0,59 mL				
5 mcg/m ² /día	96 horas	2,5 mL/hora	1,50 a 1,59	2,8 mL	
			1,40 a 1,49	2,6 mL	
			1,30 a 1,39	2,4 mL	
			1,20 a 1,29	2,3 mL	
			1,10 a 1,19	2,1 mL	
			1,00 a 1,09	1,9 mL	
			0,90 a 0,99	1,7 mL	
			0,80 a 0,89	1,5 mL	
			0,70 a 0,79	1,3 mL	
			0,60 a 0,69	1,2 mL	
0,50 a 0,59	0,97 mL				

Acta No. 03 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



			0,40 a 0,49	0,78 mL
--	--	--	-------------	---------

Tabla 4. Para Pacientes que Pesan Menos de 45 kg: Volúmenes a Agregar en la Bolsa IV para la Dosis de 15 mcg/m²/día

Cloruro de Sodio al 0,9% (volumen inicial)			270 mL	
Solución Estabilizante IV			5,5 mL	
Dosis	Duración de la Infusión	Tasa de Infusión	ASC (m ²)	Blincyto Reconstituido
15 mcg/m ² /día	24 horas	10 mL/hora	1,50 a 1,59	2,1 mL
			1,40 a 1,49	2,0 mL
			1,30 a 1,39	1,8 mL
			1,20 a 1,29	1,7 mL
			1,10 a 1,19	1,6 mL
			1,00 a 1,09	1,4 mL
			0,90 a 0,99	1,3 mL
			0,80 a 0,89	1,1 mL
			0,70 a 0,79	1,00 mL
			0,60 a 0,69	0,86 mL
			0,50 a 0,59	0,72 mL
0,40 a 0,49	0,59 mL			
15 mcg/m ² /día	48 horas	5 mL/hora	1,50 a 1,59	4,2 mL ^a
			1,40 a 1,49	3,9 mL ^a
			1,30 a 1,39	3,7 mL ^a
			1,20 a 1,29	3,4 mL ^a
			1,10 a 1,19	3,1 mL ^a
			1,00 a 1,09	2,8 mL
			0,90 a 0,99	2,6 mL
			0,80 a 0,89	2,3 mL
			0,70 a 0,79	2,0 mL
			0,60 a 0,69	1,7 mL
			0,50 a 0,59	1,4 mL
			0,40 a 0,49	1,2 mL
15 mcg/m ² /día	72 horas	3,3 mL/hora	1,50 a 1,59	6,3 mL ^b
			1,40 a 1,49	5,9 mL ^b

Acta No. 03 de 2019 SEMNNIMB
 EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
 ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



15 mcg/m ² /día			1,30 a 1,39	5,5 mL ^c
			1,20 a 1,29	5,1 mL ^c
			1,10 a 1,19	4,7 mL ^c
			1,00 a 1,09	4,2 mL ^c
			0,90 a 0,99	3,8 mL ^c
			0,80 a 0,89	3,4 mL ^c
			0,70 a 0,79	3,0 mL ^c
			0,60 a 0,69	2,6 mL
			0,50 a 0,59	2,2 mL
			0,40 a 0,49	1,8 mL
15 mcg/m ² /día	96 horas	2,5 mL/hora	1,50 a 1,59	8,4 mL ^d
			1,40 a 1,49	7,9 mL ^d
			1,30 a 1,39	7,3 mL ^d
			1,20 a 1,29	6,8 mL ^d
			1,10 a 1,19	6,2 mL ^d
			1,00 a 1,09	5,7 mL ^d
			0,90 a 0,99	5,1 mL ^e
			0,80 a 0,89	4,6 mL ^e
			0,70 a 0,79	4,0 mL ^e
			0,60 a 0,69	3,4 mL ^e
			0,50 a 0,59	2,9 mL ^e
			0,40 a 0,49	2,3 mL

- Se requieren 2 empaques de Blincyto para la preparación de una dosis de 15 mcg/m²/día infundida durante 48 horas a una tasa de 5 mL/hora para pacientes con una ASC mayor a 1,09 m².
- Se requieren 3 empaques de Blincyto para la preparación de una dosis de 15 mcg/m²/día infundida durante 72 horas a una tasa de 3,3 mL/hora para pacientes con una ASC mayor a 1,39 m².
- Se requieren 2 empaques de Blincyto para la preparación de una dosis de 15 mcg/m²/día infundida durante 72 horas a una tasa de 3,3 mL/hora para pacientes con una ASC de 0,70 m² a 1,39 m².
- Se requieren 3 empaques de Blincyto para la preparación de una dosis de 15 mcg/m²/día infundida durante 96 horas a una tasa de 2,5 mL/hora para pacientes con una ASC mayor a 0,99 m².

Se requieren 2 empaques de Blincyto para la preparación de una dosis de 15 mcg/m²/día infundida durante 96 horas a una tasa de 2,5 mL/hora para pacientes con una ASC de 0,50 m² a 0,99 m².

Nuevo grupo etario

Acta No. 03 de 2019 SEMNNIMB
 EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
 ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Blincyto está indicado para el tratamiento de la leucemia linfoblástica aguda (LLA) de precursores de células B en recaída o refractaria.

Nuevas indicaciones

Blincyto está indicado para el tratamiento de la leucemia linfoblástica aguda (LLA) de precursores de células B en recaída o refractaria.

Nuevas precauciones o advertencias:

Eventos Neurológicos

Se han observado eventos neurológicos en pacientes que reciben Blincyto. Entre los pacientes que experimentaron un evento neurológico, la mediana del tiempo para el primer evento fue dentro de las 2 primeras semanas del tratamiento con Blincyto y la mayoría de los eventos se resolvieron. Infrecuentemente, un evento neurológico dio como resultado la suspensión del tratamiento. Los eventos neurológicos de Grado 3 o superior (severos o que amenazan la vida) después del inicio de la administración de Blincyto incluyeron encefalopatía, convulsiones, trastornos del habla, alteraciones de la conciencia, confusión y desorientación, y alteraciones de la coordinación y el equilibrio. Se reportaron algunos eventos con un desenlace fatal.

Existe experiencia limitada con Blincyto en pacientes con LLA (Leucemia Linfoblástica Aguda) activa en el sistema nervioso central (SNC) o antecedentes de eventos neurológicos. Pacientes con antecedentes o presencia de patologías del SNC clínicamente relevantes fueron excluidos de los ensayos clínicos.

Los pacientes que reciben Blincyto deben ser evaluados clínicamente para identificar signos y síntomas de eventos neurológicos. El manejo de estos signos y síntomas puede requerir interrupción temporal o suspensión de Blincyto.

Infecciones

Los pacientes con LLA están inmunocomprometidos y por ende en un mayor riesgo de infecciones serias. En los pacientes que reciben Blincyto se han observado infecciones serias, que incluyen sepsis, neumonía, bacteremia, infecciones oportunistas, e infecciones del sitio del catéter, algunas de éstas fueron de amenaza para la vida o fatales.

Existe experiencia limitada con Blincyto en pacientes con infección activa no controlada.

Acta No. 03 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Evalúe los pacientes con relación a signos y síntomas de infección y trátelos apropiadamente.

Blinicyto debe prepararse por personal entrenado de manera apropiada en manipulaciones asépticas y mezcla de medicamentos oncológicos. La técnica aséptica debe ser estrictamente observada en el momento de preparar la solución para la infusión y al realizar el cuidado rutinario del catéter.

Síndrome de Liberación de Citoquinas

El Síndrome de Liberación de Citoquinas (SLC), que podría amenazar la vida o ser fatal, fue reportado en pacientes recibiendo Blinicyto.

Los eventos adversos serios que podrían estar asociados con SLC incluyen pirexia, astenia, cefalea, hipotensión, incremento de la bilirrubina total y náusea; estos eventos conllevaron a la interrupción de Blinicyto con poca frecuencia. En algunos casos, la coagulación intravascular diseminada (CID), el síndrome de fuga capilar (SFC) y la linfocitosis hemofagocítica/síndrome de activación macrofágica (LH/SAM) se han reportado en el contexto de SLC. Los pacientes deben ser evaluados cuidadosamente en busca de signos o síntomas de estos eventos.

Para mitigar el riesgo de SLC es importante iniciar Blinicyto (ciclo 1, días 1 a 7) a la dosis de inicio recomendada en la Tabla 1. El manejo de eventos de SLC puede requerir la interrupción temporal o suspensión de Blinicyto.

Reacciones a la Infusión

Las reacciones asociadas a la infusión pueden ser clínicamente indistinguibles de las manifestaciones del síndrome de liberación de citoquinas (SLC).

Los pacientes deben ser observados cuidadosamente en busca de reacciones asociadas a la infusión, especialmente durante la primera infusión del primer ciclo, y tratados apropiadamente. El manejo de las reacciones asociadas a la infusión puede requerir la interrupción temporal o suspensión de Blinicyto.

Síndrome de Lisis Tumoral

El síndrome de lisis tumoral (SLT), que podría amenazar la vida o ser fatal, se ha observado en pacientes recibiendo Blinicyto.

Acta No. 03 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Las medidas profilácticas adecuadas incluyendo hidratación deben utilizarse para la prevención del SLT durante el tratamiento con Blincyto. Los pacientes deben ser evaluados cuidadosamente en busca de signos o síntomas del SLT. El manejo de estos eventos puede requerir la interrupción temporal o suspensión de Blincyto.

Neutropenia y Neutropenia Febril

La neutropenia y la neutropenia febril, incluyendo los casos que amenazan la vida, se han observado en pacientes recibiendo Blincyto. Se deben monitorizar los parámetros de laboratorio (incluyendo, pero no limitado, al recuento de glóbulos blancos y el recuento absoluto de neutrófilos) durante la infusión con Blincyto y tratarse apropiadamente.

Errores de Medicación

Se han observado errores de medicación con el tratamiento de Blincyto. Es muy importante que las instrucciones para la preparación (incluida la mezcla) y administración sean seguidas estrictamente para minimizar los errores de medicación (incluyendo sub-dosificación y sobredosis).

Elevación de las Enzimas Hepáticas

El tratamiento con Blincyto se ha asociado con las elevaciones transitorias de las enzimas hepáticas. La mayoría de estos eventos se observaron en la primera semana de inicio con Blincyto y no requirieron interrupción temporal o suspensión de Blincyto.

Se debe monitorizar la alanina aminotransferasa (ALT), aspartato aminotransferasa (AST), la gamma glutamil transferasa (GGT), y la bilirrubina total en sangre antes de iniciar y durante el tratamiento con Blincyto.

Pancreatitis

Se ha reportado pancreatitis, que amenaza la vida o fatal, en pacientes recibiendo Blincyto en los ensayos clínicos y en el marco poscomercialización. La terapia con dosis altas de esteroides pudo haber contribuido, en algunos casos, a la pancreatitis.

Se debe evaluar aquellos pacientes que desarrollen signos y síntomas de pancreatitis. El manejo de pancreatitis puede requerir la interrupción temporal o suspensión de Blincyto.

Leucoencefalopatía

Acta No. 03 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Se han observado cambios en las imágenes de resonancia magnética (IRM) craneales que presentan leucoencefalopatía en pacientes recibiendo Blincyto, especialmente en pacientes con tratamiento previo con irradiación craneal y quimioterapia antileucémica (incluyendo metotrexato sistémico a altas dosis o citarabina intratecal). Se desconoce la relevancia clínica de estos cambios en las imágenes.

Nuevas reacciones adversas

Pivotales

Leucemia Linfoblástica Aguda de Precursores de células B en Recaída o Refractaria en Pacientes Adultos

Las reacciones adversas descritas en la siguiente tabla reflejan la experiencia del estudio clínico en Fase III, aleatorizado, abierto en pacientes adultos con LLA de precursores de células B en recaída o refractaria con cromosoma Filadelfia negativo (Estudio 1).

La frecuencia se expresa en categoría CIOMS [ej., muy frecuente ($\geq 10\%$), frecuente ($\geq 1\%$ y $< 10\%$), no frecuente ($\geq 0.1\%$ y $< 1\%$), raro ($\geq 0.01\%$ y $< 0.1\%$), muy raro ($< 0.01\%$)].

Reacción Adversa	Blincyto (N = 267)					Quimioterapia de Cuidado Estándar (SOC, por sus siglas en inglés) (N = 109)			
	Frecuencia CIOMS	Cualquier Grado* n (%)	Grado 3-4* n (%)	Grado 5* n (%)	Eventos Serios n (%)	Cualquier Grado* n (%)	Grado 3-4* n (%)	Grado 5* n (%)	Eventos Serios n (%)
<i>Trastornos del sistema linfático y de la sangre</i>									
Anemia ¹	Muy frecuente	73 (27,3)	56 (21,0)	0 (0)	1 (0,4)	46 (42,2)	38 (34,9)	0 (0)	0 (0)
Neutropenia febril	Muy frecuente	64 (24,0)	57 (21,3)	0 (0)	23 (8,6)	43 (39,4)	38 (34,9)	0 (0)	12 (11,0)
Trombocitopenia ²	Muy frecuente	64 (24,0)	50 (18,7)	0 (0)	1 (0,4)	45 (41,3)	43 (39,4)	0 (0)	1 (0,9)
Neutropenia ³	Muy frecuente	62 (23,2)	56 (21,0)	0 (0)	2 (0,7)	42 (38,5)	38 (34,9)	0 (0)	2 (1,8)
Leucopenia ⁴	Frecuente	23 (8,6)	19 (7,1)	0 (0)	1 (0,4)	10 (9,2)	10 (9,2)	0 (0)	1 (0,9)
Leucocitosis ⁵	Frecuente	14 (5,2)	5 (1,9)	1 (0,4)	4 (1,5)	1 (0,9)	1 (0,9)	0 (0)	0 (0)
Linfadenopatía	Frecuente	6 (2,2)	1 (0,4)	0 (0)	1 (0,4)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Linfopenia ⁶	Frecuente	5 (1,9)	4 (1,5)	0 (0)	0 (0)	4 (3,7)	4 (3,7)	0 (0)	0 (0)
Histiocitosis hematofágica	Frecuente	4 (1,5)	4 (1,5)	0 (0)	3 (1,1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)



Reacción Adversa	Blincyto (N = 267)					Quimioterapia de Cuidado Estándar (SOC, por sus siglas en inglés) (N = 109)			
	Frecuencia CIOMS	Cualquier Grado* n (%)	Grado 3-4* n (%)	Grado 5* n (%)	Eventos Serios n (%)	Cualquier Grado* n (%)	Grado 3-4* n (%)	Grado 5* n (%)	Eventos Serios n (%)
<i>Trastornos cardíacos</i>									
Taquicardia ⁷	Muy frecuente	35 (13,1)	3 (1,1)	0 (0)	0 (0)	16 (14,7)	1 (0,9)	0 (0)	1 (0,9)
<i>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</i>									
Pirexia ⁸	Muy frecuente	161 (60,3)	19 (7,1)	0 (0)	16 (6,0)	49 (45,0)	5 (4,6)	0 (0)	1 (0,9)
Edema ⁹	Muy frecuente	46 (17,2)	3 (1,1)	0 (0)	1 (0,4)	19 (17,4)	1 (0,9)	0 (0)	0 (0)
Escalofríos	Frecuente	19 (7,1)	1 (0,4)	0 (0)	0 (0)	12 (11,0)	3 (2,8)	0 (0)	0 (0)
Dolor torácico ¹⁰	Frecuente	18 (6,7)	0 (0)	0 (0)	1 (0,4)	10 (9,2)	2 (1,8)	0 (0)	0 (0)
Dolor	Frecuente	16 (6,0)	6 (2,2)	0 (0)	0 (0)	6 (5,5)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
<i>Trastornos hepatobiliares</i>									
Hiperbilirrubinemia ¹¹	Frecuente	20 (7,5)	10 (3,7)	0 (0)	2 (0,7)	11 (10,1)	4 (3,7)	0 (0)	0 (0)
<i>Trastornos del sistema inmunológico</i>									
Síndrome de liberación de citoquinas	Muy frecuente	38 (14,2)	9 (3,4)	0 (0)	7 (2,6)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Hipersensibilidad	Frecuente	5 (1,9)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (0,9)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Tormenta de citoquinas	No frecuente	1 (0,4)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
<i>Infecciones e infestaciones</i>									
Infecciones patógenos no especificados	Muy frecuente	116 (43,4)	47 (17,6)	22 (8,2)	50 (18,7)	56 (51,4)	34 (31,2)	8 (7,3)	19 (17,4)
Trastornos infecciosos bacterianos	Muy frecuente	56 (21,0)	26 (9,7)	3 (1,1)	20 (7,5)	36 (33,0)	21 (19,3)	2 (1,8)	8 (7,3)
Trastornos infecciosos virales	Muy frecuente	43 (16,1)	7 (2,6)	0 (0)	4 (1,5)	17 (15,6)	1 (0,9)	0 (0)	1 (0,9)
Trastornos infecciosos fúngicos	Muy frecuente	34 (12,7)	12 (4,5)	5 (1,9)	10 (3,7)	18 (16,5)	9 (8,3)	3 (2,8)	8 (7,3)
<i>Lesión, intoxicación y complicaciones de procedimientos</i>									
Reacciones relacionadas con la infusión ¹²	Muy frecuente	91 (34,1)	9 (3,4)	0 (0)	0 (0)	9 (8,3)	1 (0,9)	0 (0)	0 (0)

Acta No. 03 de 2019 SEMNNIMB
 EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
 ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Reacción Adversa	Blincyto (N = 267)					Quimioterapia de Cuidado Estándar (SOC, por sus siglas en inglés) (N = 109)			
	Frecuencia CIOMS	Cualquier Grado* n (%)	Grado 3-4* n (%)	Grado 5* n (%)	Eventos Serios n (%)	Cualquier Grado* n (%)	Grado 3-4* n (%)	Grado 5* n (%)	Eventos Serios n (%)
Sobredosis	Frecuente	8 (3,0)	0 (0)	0 (0)	8 (3,0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Sobredosis accidental	Frecuente	3 (1,1)	3 (1,1)	0 (0)	3 (1,1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
<i>Investigaciones</i>									
Aumento de enzimas hepáticas ¹³	Muy frecuente	45 (16,9)	26 (9,7)	0 (0)	1 (0,4)	16 (14,7)	12 (11,0)	0 (0)	0 (0)
Disminución de inmunoglobinas ¹⁴	Frecuente	26 (9,7)	7 (2,6)	0 (0)	0 (0)	2 (1,8)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Aumento de peso	Frecuente	8 (3,0)	1 (0,4)	0 (0)	1 (0,4)	4 (3,7)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Aumento en la fosfatasa alcalina en sangre	Frecuente	7 (2,6)	3 (1,1)	0 (0)	0 (0)	4 (3,7)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
<i>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</i>									
Síndrome de lisis tumoral	Frecuente	10 (3,7)	8 (3,0)	0 (0)	3 (1,1)	1 (0,9)	1 (0,9)	0 (0)	0 (0)
<i>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo</i>									
Dolor de espalda	Muy frecuente	35 (13,1)	4 (1,5)	0 (0)	2 (0,7)	10 (9,2)	2 (1,8)	0 (0)	0 (0)
Dolor óseo	Muy frecuente	30 (11,2)	6 (2,2)	0 (0)	3 (1,1)	8 (7,3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Dolor en extremidad	Frecuente	25 (9,4)	3 (1,1)	0 (0)	0 (0)	8 (7,3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
<i>Trastornos del sistema nervioso</i>									
Cefalea	Muy frecuente	77 (28,8)	1 (0,4)	0 (0)	0 (0)	32 (29,4)	3 (2,8)	0 (0)	0 (0)
Temblor	Frecuente	26 (9,7)	1 (0,4)	0 (0)	1 (0,4)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Mareo	Frecuente	18 (6,7)	1 (0,4)	0 (0)	0 (0)	8 (7,3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Somnolencia	Frecuente	14 (5,2)	3 (1,1)	0 (0)	1 (0,4)	1 (0,9)	0 (0)	0 (0)	0 (0)

Acta No. 03 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Reacción Adversa	Blincyto (N = 267)					Quimioterapia de Cuidado Estándar (SOC, por sus siglas en inglés) (N = 109)			
	Frecuencia CIOMS	Cualquier Grado* n (%)	Grado 3-4* n (%)	Grado 5* n (%)	Eventos Serios n (%)	Cualquier Grado* n (%)	Grado 3-4* n (%)	Grado 5* n (%)	Eventos Serios n (%)
Parestesia	Frecuente	13 (4,9)	0 (0)	0 (0)	1 (0,4)	1 (0,9)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Hipoestesia	Frecuente	7 (2,6)	0 (0)	0 (0)	1 (0,4)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Deterioro de la memoria	Frecuente	5 (1,9)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Convulsiones	Frecuente	5 (1,9)	2 (0,7)	0 (0)	1 (0,4)	4 (3,7)	3 (2,8)	0 (0)	1 (0,9)
Afasia	Frecuente	4 (1,5)	1 (0,4)	0 (0)	3 (1,1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Trastorno cognitivo	Frecuente	4 (1,5)	2 (0,7)	0 (0)	1 (0,4)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Encefalopatía	Frecuente	4 (1,5)	4 (1,5)	0 (0)	4 (1,5)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Trastorno del habla	No frecuente	1 (0,4)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
<i>Trastornos psiquiátricos</i>									
Insomnio	Muy frecuente	28 (10,5)	1 (0,4)	0 (0)	0 (0)	10 (9,2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Estado de confusión	Frecuente	9 (3,4)	3 (1,1)	0 (0)	0 (0)	3 (2,8)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Desorientación	Frecuente	4 (1,5)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
<i>Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino</i>									
Tos	Muy frecuente	39 (14,6)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	6 (5,5)	0 (0)	0 (0)	0 (0)

Acta No. 03 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Reacción Adversa	Blincyto (N = 267)					Quimioterapia de Cuidado Estándar (SOC, por sus siglas en inglés) (N = 109)			
	Frecuencia CIOMS	Cualquier Grado* n (%)	Grado 3-4* n (%)	Grado 5* n (%)	Eventos Serios n (%)	Cualquier Grado* n (%)	Grado 3-4* n (%)	Grado 5* n (%)	Eventos Serios n (%)
Disnea ¹⁵	Frecuente	24 (9,0)	6 (2,2)	3 (1,1)	5 (1,9)	13 (11,9)	1 (0,9)	2 (1,8)	2 (1,8)
Tos productiva	Frecuente	11 (4,1)	1 (0,4)	0 (0)	0 (0)	1 (0,9)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
<i>Trastornos de la piel y tejido subcutáneo</i>									
Erupción ¹⁶	Muy frecuente	38 (14,2)	2 (0,7)	0 (0)	0 (0)	22 (20,2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
<i>Trastornos vasculares</i>									
Hipotensión ¹⁷	Muy frecuente	33 (12,4)	3 (1,1)	0 (0)	0 (0)	13 (11,9)	3 (2,8)	0 (0)	2 (1,8)
Hipertensión ¹⁸	Frecuente	18 (6,7)	5 (1,9)	0 (0)	0 (0)	9 (8,3)	2 (1,8)	0 (0)	0 (0)
Ruborización	Frecuente	6 (2,2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (0,9)	0 (0)	0 (0)	0 (0)

Calificación basada en los Criterios de Terminología Común para Eventos Adversos (CTCAE) del Instituto Nacional de Cáncer (NCI), versión 4.0.

1. Anemia incluye anemia y disminución de la hemoglobina.
2. Trombocitopenia incluye disminución del conteo de plaquetas y trombocitopenia.
3. Neutropenia incluye neutropenia y disminución del conteo de neutrófilos.
4. Leucopenia incluye leucopenia y disminución del conteo de glóbulos blancos.
5. Leucocitosis incluye leucocitosis y aumento del conteo de glóbulos blancos.
6. Linfopenia incluye disminución del conteo de linfocitos y linfopenia.
7. Taquicardia incluye taquicardia sinusal, taquicardia supraventricular, y taquicardia.
8. Pirexia incluye aumento de la temperatura corporal y pirexia.
9. Edema incluye edema facial, edema generalizado, edema, y edema periférico.
10. Dolor de pecho incluye molestias en el pecho, dolor de pecho, dolor de pecho musculoesquelético, y dolor de pecho no cardíaco.
11. Hiperbilirrubinemia incluye aumento de la bilirrubina en sangre e hiperbilirrubinemia.
12. Las reacciones relacionadas con la infusión es un término compuesto que incluye el término reacción relacionada con la infusión y los siguientes eventos que se presentan dentro de las primeras

Acta No. 03 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



48 horas de infusión y el evento que dura ≤ 2 días: pirexia, síndrome de liberación de citoquinas, hipotensión, mialgia, lesión renal aguda, hipertensión, y erupción eritematosa.

13. El aumento de las enzimas hepáticas incluye aumento de la alanina aminotransferasa, aumento de la aspartato aminotransferasa, aumento de gamma-glutamyl-transferasa, aumento de la enzima hepática, y aumento de las transaminasas.

14. La disminución de las inmunoglobulinas incluye disminución de la inmunoglobulina G en sangre, disminución de las globulinas, hipogammaglobulinemia, hipoglobulinemia, y disminución de las inmunoglobulinas.

15. Disnea incluye insuficiencia respiratoria aguda, disnea, disnea de esfuerzo, insuficiencia respiratoria, y sibilancias.

16. La erupción incluye eritema, erupción, erupción eritematosa, erupción generalizada, erupción macular, erupción maculopapular, y erupción pruriginosa.

17. La hipotensión incluye disminución de la presión arterial e hipotensión.

18. La hipertensión incluye aumento de la presión arterial e hipertensión.

El perfil de reacciones adversas en los pacientes tratados con Blincyto en este estudio fue similar en tipo a los que se observaron en los estudios en Fase I/II de un solo brazo; se observó Síndrome de Fuga Capilar en un paciente en el estudio en Fase II de un solo brazo (Estudio 2).

Leucemia Linfoblástica Aguda de Precursores de células B en Recaída o Refractaria en Pacientes Pediátricos

Las reacciones adversas en pacientes pediátricos tratados con Blincyto fueron similares en tipo a los que se observaron en pacientes adultos.

Las reacciones adversas que fueron observadas más frecuentemente en la población pediátrica comparados con la población adulta ($\geq 10\%$ de diferencia) (Estudio 1) fueron:

Reacción Adversa	Blincyto (N = 70)	
	Frecuencia CIOMS	Cualquier grado* n (%)
Trastornos sanguíneos y del Sistema linfático		
Anemia ¹	Muy frecuente	29 (41,4)
Trombocitopenia ²	Muy frecuente	24 (34,3)
Leucopenia ³	Muy frecuente	17 (24,3)
Trastornos generales y condiciones del sitio de administración		
Pirexia ⁴	Muy frecuente	56 (80)
Lesiones, sobredosis y complicaciones procedimentales		
Reacciones asociadas a la infusión ⁵	Muy frecuente	34 (48,6)
Investigaciones		

Acta No. 03 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Incremento del peso	Muy frecuente	12 (17,1)
Desórdenes vasculares		
Hipertensión ⁶	Muy frecuente	18 (25,7)

* Calificación basada en Criterios de Terminología Común para Eventos Adversos (CTCAE) del NCI versión 4.0.

1 Anemia incluye anemia y disminución de hemoglobina

2 Trombocitopenia incluye conteo plaquetario reducido y trombocitopenia

3 Leucopenia incluye leucopenia y conteo reducido de glóbulos blancos

4 Pirexia incluye temperatura corporal aumentada y pirexia

5 Reacciones asociadas a la infusión es un término compuesto que incluye reacción asociada a la infusión y eventos subsecuentes que ocurran en las 48 horas de infusión y eventos que duren hasta ≤ 2 días: pirexia, síndrome de liberación de citoquinas, hipotensión, mialgia, lesión renal aguda, hipertensión y erupción eritematosa.

6 Hipertensión incluye presión sanguínea aumentada e hipertensión.

Experiencia Posterior a la Comercialización

La frecuencia se expresa en categoría CIOMS [ej., muy frecuente ($\geq 10\%$), frecuente ($\geq 1\%$ y $< 10\%$), no frecuente ($\geq 0.1\%$ y $< 1\%$), raro ($\geq 0.01\%$ y $< 0.1\%$), muy raro ($< 0.01\%$)].

Reacción Adversa	Frecuencia	Naturaleza/Severidad/Seriedad
Trastornos gastrointestinales		
Pancreatitis	No frecuente	Se han reportado eventos serios, que amenazan la vida y fatales*.
Trastornos del sistema nervioso		
Trastornos de Nervios Craneales**	No frecuente	Se han notificado eventos serios.

* Ver Advertencias y Precauciones Especiales de Uso.

** Término del Grupo de Alto Nivel (HLGT, por sus siglas en inglés).

Inmunogenicidad

Al igual que con todas las proteínas terapéuticas, existe potencial de inmunogenicidad. La inmunogenicidad de Blincyto se ha evaluado utilizando tecnología de detección de inmunoensayo de electroquimioluminiscencia (ECL) para detección de anticuerpos de unión anti-*blinatumomab*. En aquellos pacientes cuyos sueros fueron positivos en el inmunoensayo, se realizó un ensayo biológico in vitro para detectar los anticuerpos neutralizantes.

En estudios clínicos de pacientes adultos tratados con Blincyto, menos del 2% tuvieron resultados positivos para anticuerpos anti-*blinatumomab*. De los pacientes que desarrollaron anticuerpos anti-*blinatumomab*, la mayoría tuvo actividad

Acta No. 03 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



neutralizante in vitro. La formación de anticuerpos antiblinatumomab puede afectar la farmacocinética de Blincyto.

No se detectaron anticuerpos antiblinatumomab en estudios clínicos de pacientes pediátricos con LLA en recaída o refractaria tratados con Blincyto.

En caso de sospechar formación de anticuerpos antiblinatumomab clínicamente significativa, contacte a Amgen Biotecnológica S.A.S., para discutir la prueba de anticuerpos.

La detección de la formación de anticuerpos antiblinatumomab es altamente dependiente de la sensibilidad y la especificidad del ensayo. Adicionalmente, la incidencia de positividad para anticuerpos observada (incluyendo anticuerpos neutralizantes) en un ensayo puede estar influenciada por múltiples factores, incluyendo la metodología del ensayo, el manejo de la muestra, el momento de recolección de la muestra, los medicamentos concomitantes, y la enfermedad subyacente. Por estas razones, la comparación de la incidencia de anticuerpos contra Blinatumomab con la incidencia de anticuerpos contra otros productos podría inducir a error.

Nuevas interacciones

Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción

No se han realizado estudios formales de interacción de medicamentos con Blincyto. No se espera que Blincyto afecte las actividades de la enzima CYP450.

Inmunización

No se ha estudiado la seguridad de la inmunización con vacunas de virus vivos durante o después de la terapia con Blincyto. No se recomienda la vacunación con vacunas de virus vivos durante al menos dos semanas antes de iniciar el tratamiento con Blincyto, durante el tratamiento, y hasta la recuperación del rango normal de linfocitos B posterior al último ciclo de Blincyto.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe allegar información clínica adicional, con mayor tamaño de muestra en pacientes pediátricos y adultos con

Acta No. 03 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



expresión del cromosoma Phy+, dado que lo allegado corresponde a estudios sin comparador con escaso número de pacientes.

3.4.2.2. BIFIDOLAC

Expediente : 19941145
Radicado : 2017110664
Fecha : 20/03/2018
Interesado : Laboratorios Chalver de Colombia S.A.

Composición:

Cada sobre por 1g contiene 170mg de Liofilizado tindalizado de lactobacillus acidophilus -equivalente a 500.000 millones de bacilos lácticos acidófilos liofilizados-

Forma farmacéutica: Polvo para reconstituir a suspensión oral

Indicaciones:

Coayuvante en la estabilizacion de la flora intestinal cuando esta alterada.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a cualquiera de los componentes.

Solicitud: El interesado presenta ante la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora recurso de reposición contra la Resolución No. 2017052651 emitido mediante Acta No. 03 de 2017, numeral 3.2.4.2 con el fin de:

1. que sea modificada la resolución No. 2017052651 del 12 de diciembre de 2017 en el sentido de que las indicaciones queden de la siguiente manera:

Indicaciones: Preventivo y coadyuvante en el tratamiento de la diarrea de diferentes etiologías y coadyuvante de la estabilización de la flora intestinal cuando está alterada, coadyuvante en el tratamiento de la diarrea en adultos e infantes en disturbios de la flora intestinal ocasionados por antibióticos.

2. que de igual manera se estudien para definir de fondo los documentos que se adjuntan al presente recurso (como parte del expediente), como argumento constitutivo del trámite de modificación de Registro Sanitario del producto Bifidolac, iniciando con el radicado 2017110664 del 3 de agosto de 2017.

Acta No. 03 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora ratifica el concepto del Acta No. 03 de 2017 SEMNNIMB, numeral 3.2.4.2., por cuanto no presenta información válida que permita evaluar favorablemente el producto en la profilaxis puesto que los estudios presentados corresponden a productos de composición diferente del producto de la referencia.

3.6. RENOVACIONES DE MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS

3.6.1. FRAGMIN® 2500 UI SOLUCION INYECTABLE

Expediente : 19905001
Radicado : 20181268157
Fecha : 27/12/2018
Interesado : Pfizer S.A.S.

Composición:

Cada jeringa prellenada con 0,2 mL de solución inyectable contiene 2500 UI de Dalteparina Sodica (Antifactor XA)

Forma farmacéutica: Solución Inyectable

Indicaciones:

1. Tratamiento de la trombosis venosa profunda aguda y el embolismo pulmonar.
2. Prevención de formación de coágulos en el sistema extracorporeal durante la hemodiálisis y la hemofiltración en pacientes con insuficiencia renal aguda o crónica.
3. Tromboprofilaxis en conjunción con cirugía.
4. Profilaxis de la trombosis venosa profunda en pacientes médicos (no quirúrgicos) que están en riesgo de complicaciones tromboembólicas debido a restricción severa de la movilidad durante enfermedad aguda.
5. Enfermedad arterial coronaria inestable (angina inestable e infarto miocárdico sin elevación-ST, conocido también como infarto miocárdico sin onda-Q).

Acta No. 03 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



6. El tratamiento extendido de tromboembolia venosa sintomática (VTE) destinado a prevenir la recurrencia de VTE (trombo embolismo venoso) en los enfermos de cáncer.

Contraindicaciones:

Historia confirmada o sospecha de trombocitopenia inducida por heparina, mediada inmunológicamente; trombocitopenia severa, sangrado activo clínicamente significativo; trastornos severos de coagulación y algunas púrpuras vasculares. Condiciones en las cuales existe peligro potencial de hemorragia o asociadas con tendencias potenciales de sangrado como la hemofilia.

Endocarditis séptica aguda o subaguda, lesión reciente, lesiones ulcerosas y tubo de drenaje continuo del estómago o del intestino delgado, procedimientos quirúrgicos del sistema nervioso central, ojos y/u oídos, hipersensibilidad a heparinas de bajo peso molecular o productos derivados del cerdo.

Debido a un mayor riesgo de sangrado, no se debe usar dosis altas en forma concomitante con anestesia espinal o epidural, u otros procedimientos que requieran punción espinal.

Precauciones y advertencias:

Advertencias

Cuando se emplea anestesia neuroaxial o punción espinal, el paciente corre el riesgo de desarrollar un hematoma epidural o espinal, que podría resultar en parálisis prolongada o permanente. El riesgo aumenta con el uso concomitante de medicamentos que afectan la hemostasia, como antiinflamatorios no esteroideos (AINEs), inhibidores plaquetarios u otros anticoagulantes.

Pueden suprimir la secreción suprarrenal de aldosterona generando hipercalemia. A largo plazo, riesgo de osteoporosis.

Precauciones

Síndrome de coagulación blanca, trombocitopenia, trastornos plaquetarios, adultos mayores, insuficiencia hepática o renal severa, hipertensión no controlada, retinopatía hipertensiva o diabética.

Considerar monitoreo de niveles Anti-Xa en pacientes que tienen mayor riesgo de sangrado o retrombosis, insuficiencia renal, bajo peso, obesidad mórbida, embarazadas y pediátricos.

Acta No. 03 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Las dosis altas se deben usar con precaución en postquirúrgicos recientes.
Precaución especial si se desarrolla trombocitopenia rápida o en un grado significativo durante su uso.

La Dalteparina no se puede usar en forma intercambiable (unidad por unidad) con otras heparinas.

Reacciones adversas:

Clasificación por órganos y sistemas	Frecuencia	Reacciones adversas
Trastornos del sistema hemolinfático	Frecuentes	Trombocitopenia moderada (tipo I), generalmente reversible durante el tratamiento
	Desconocida*	Trombocitopenia inducida por heparina mediada inmunológicamente (tipo II, con o sin complicaciones trombóticas asociadas)
Trastornos del sistema inmunológico	Infrecuentes	Hipersensibilidad
	Desconocida*	Reacciones anafilácticas
Trastornos del sistema nervioso	Desconocida*	Se han comunicado hemorragias intracraneales; algunas han sido mortales
Trastornos vasculares	Frecuentes	Hemorragia
Trastornos gastrointestinales	Desconocida*	Se han comunicado hemorragias retroperitoneales; algunas han sido mortales
Trastornos hepáticos y biliares	Frecuentes	Aumento transitorio de las transaminasas
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Raros	Necrosis cutánea, alopecia transitoria
	Desconocida*	Exantema
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Frecuentes	Hematoma subcutáneo en el lugar de inyección, dolor en el lugar de inyección
Lesiones, envenenamiento y complicaciones relativas al procedimiento	Desconocida*	Hematoma espinal o epidural.

*(no puede calcularse a partir de los datos disponibles)

Interacciones:

El uso concomitante de medicamentos que afectan la hemostasia, tales como agentes trombolíticos, otros anticoagulantes, medicamentos antiinflamatorios no-esteroides o inhibidores plaquetarios o dextranos, puede aumentar el efecto anticoagulante de la Dalteparina.

Dado que los AINEs y el ASA en dosis analgésicas/antiinflamatorias reducen la producción de prostaglandinas vasodilatadoras, y con ello el flujo sanguíneo renal y la excreción renal, se deberá tener especial cuidado al administrar Dalteparina de forma concomitante con AINEs o altas dosis de ASA en pacientes con insuficiencia renal.



Vía de administración:
Subcutánea, parenteral

Dosificación y Grupo etario:
Grupo etario: Población adulta

Dosificación:

General – NO ADMINISTRAR DALTEPARINA POR VÍA INTRAMUSCULAR.

Compatibilidad con Soluciones IV – La Dalteparina es compatible con soluciones isotónicas de cloruro de sodio (9 mg/mL) o glucosa isotónica (50 mg/mL) para infusión, en frascos de vidrio y envases plásticos.

1. Tratamiento de la Trombosis Venosa Profunda Aguda y el Embolismo Pulmonar
Administrar la Dalteparina subcutáneamente (SC), ya sea una sola inyección diaria o dos inyecciones diarias. Simultáneamente se puede iniciar anticoagulación con antagonistas de la vitamina K orales. Continuar el tratamiento combinado hasta que las pruebas del complejo de protrombina hayan alcanzado niveles terapéuticos (usualmente 5 días por lo menos). El tratamiento ambulatorio es factible, usando las mismas dosis recomendadas para el tratamiento en una institución médica.

- Administración una vez al día - 200 UI/kg de peso corporal total administrada por vía SC una vez al día, hasta máximo 18.000 UI. No es necesario el monitoreo del efecto anticoagulante.
- Administración dos veces al día – Como alternativa, se puede administrar una dosis de 100 UI/kg de peso corporal total administrada por vía SC, dos veces al día. Generalmente no es necesario monitorear el efecto anticoagulante, pero se debe considerar para poblaciones de pacientes específicas. Las muestras se deben tomar durante los niveles plasmáticos máximos (3 a 4 horas después de la inyección SC). Los niveles plasmáticos pico recomendados están entre 0,5 y 1,0 UI de anti-Xa/mL.

2. Prevención de la Formación de Coágulos en el Sistema Extra-Corporal Durante Hemodiálisis y Hemofiltración
Administrar la Dalteparina intravenosa (IV), seleccionando el régimen más apropiado entre los descritos a continuación.

Acta No. 03 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- Pacientes con insuficiencia renal crónica, o pacientes sin riesgo conocido de hemorragia – Estos pacientes requieren normalmente pocos ajustes de la dosis, y por lo tanto la monitorización frecuente de los niveles de anti-Xa no es necesaria para la mayoría de los pacientes. Las dosis recomendadas producen usualmente niveles plasmáticos entre 0,5 y 1,0 UI de anti-Xa/mL durante la diálisis.
- Hemodiálisis y hemofiltración hasta un máximo de 4 horas – Se puede administrar 30 a 40 UI/kg de peso corporal total por inyección de bolo IV, seguido por infusión IV de 10 a 15 UI/kg/hora, o una inyección IV única en bolo de 5.000 UI.
- Hemodiálisis y hemofiltración por más de 4 horas – Administrar 30 a 40 UI/kg de peso corporal total por inyección de bolo IV, seguido por infusión IV de 10 a 15 UI/kg/hora.
- Pacientes con insuficiencia renal aguda o pacientes con alto riesgo de hemorragia – Administrar 5 a 10 UI/kg de peso corporal total por inyección IV en bolo, seguido por infusión IV de 4 a 5 UI/kg/hora.

Los pacientes sometidos a hemodiálisis aguda, tienen un rango terapéutico más estrecho que los pacientes en hemodiálisis crónica, y se les debe implementar un monitoreo estricto de niveles anti-Xa. Los niveles plasmáticos recomendados están entre 0,2 a 0,4 UI de anti-Xa/mL.

3. Trombopprofilaxis en conjunción con Cirugía

Administrar la Dalteparina por vía subcutánea (SC). Generalmente no es necesario monitorizar el efecto anticoagulante. Si se realiza, se deben tomar las muestras durante los niveles plasmáticos máximos (3 a 4 horas después de una inyección SC). Las dosis recomendadas producen usualmente niveles plasmáticos pico entre 0,1 y 0,4 UI anti-Xa/mL.

Cirugía general – Seleccione el régimen apropiado de los que se listan a continuación.

- Pacientes en riesgo de complicaciones tromboembólicas – 2.500 UI SC dentro de las 2 horas anteriores a la cirugía y 2.500 UI SC cada mañana en el postoperatorio, hasta movilizar al paciente (generalmente 5 a 7 días o más).

Acta No. 03 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- Pacientes con factores de riesgo adicionales para tromboembolismo (por ej., malignidad) – Administre Dalteparina hasta que el paciente se ponga en movimiento (generalmente 5 a 7 días o más).
 - Inicio el día anterior a la cirugía – 5.000 UI SC la noche anterior a la cirugía. Después de la cirugía, 5.000 UI SC cada noche.
 - Inicio el día de la cirugía – 2.500 UI SC dentro de las 2 horas antes de la cirugía y 2.500 UI SC de 8 a 12 horas después, pero no antes de 4 horas después de finalizada la cirugía. Iniciar el día después de la cirugía, 5.000 UI SC cada mañana.
- Cirugía ortopédica (p.e. cirugía de reemplazo de cadera) -Administrar Dalteparina hasta por 5 semanas después de la cirugía, seleccionando uno de los regímenes listados a continuación.
 - Inicio preoperatorio: 5.000 UI SC, la noche antes de la cirugía. Después de la cirugía, 5.000 UI SC cada noche.
 - Inicio preoperatorio: El día de la cirugía – 2.500 UI SC dentro de las 2 horas antes de la cirugía y 2.500 UI SC de 8 a 12 horas después, pero no antes de 4 horas después del final de la cirugía. Iniciar el día después de la cirugía, 5.000 UI SC cada mañana.
 - Inicio postoperatorio – 2.500 UI SC 4 a 8 horas después de la cirugía, pero no antes de 4 horas después de finalizada la cirugía. El día después de la cirugía, iniciar 5.000 UI SC cada día.

4. Trombopprofilaxis en Pacientes con Movilidad Restringida

Administrar 5.000 UI de Dalteparina subcutáneamente (SC) una vez al día, generalmente durante 12 a 14 días o más, en pacientes con movilidad continuamente restringida. Generalmente no es necesario el monitoreo del efecto anticoagulante.

5. Enfermedad Arterial Coronaria Inestable (Angina Inestable e Infarto Miocárdico sin Elevación-ST)

Administrar Dalteparina en dosis de 120 UI/kg de peso corporal total subcutáneamente (SC) cada 12 horas, hasta una dosis máxima de 10.000 UI/ en 12

Acta No. 03 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



horas. A menos que esté contraindicado específicamente, los pacientes también deben recibir tratamiento concomitante con ácido acetilsalicílico (75 a 325 mg/día). Continuar el tratamiento hasta que el paciente esté clínicamente estable (generalmente 6 días por lo menos), o más si el médico lo considera beneficioso. Después de esto, se recomienda prolongar el tratamiento con una dosis fija de Dalteparina, hasta que se efectúe un procedimiento de revascularización (p.e. intervenciones percutáneas [Percutaneous Interventions-PCI] o injerto de puentes coronarios [Coronary artery bypass graft- CABG]). El período de tratamiento total no debe exceder 45 días. La dosis de Dalteparina se selecciona según el peso y género del paciente:

- Para mujeres que pesen menos de 80 Kg y hombres que pesen menos de 70 kg, administrar 5.000 UI SC cada 12 horas.
- Para mujeres que pesen por lo menos 80 kg y hombres que pesen por lo menos 70 kg, administrar 7.500 UI SC cada 12 horas.

Generalmente no es necesario monitorear el efecto anticoagulante, pero debe considerarse en poblaciones específicas de pacientes. Las muestras se deben tomar durante los niveles plasmáticos máximos (3 a 4 horas después de una inyección SC). Los niveles pico recomendados están entre 0,5 y 1,0 UI de anti-Xa/mL.

6. Tratamiento extendido de trombo embolismo venoso (TEV) sintomático para reducir la recurrencia de TEV en pacientes con cáncer

- Mes 1 – Administrar la Dalteparina en dosis de 200 UI/kg peso corporal total subcutáneamente (SC) una vez al día, durante los primeros 30 días de tratamiento. La dosis diaria total no debe exceder 18.000 UI al día.
- Meses 2-6 – La Dalteparina se debe administrar en una dosis de aproximadamente 150 UI/kg subcutáneamente, una vez al día, usando jeringas de dosis única y la Tabla 1 presentada a continuación.

Tabla 1: Determinación de la Dosificación de los meses 2-6

Peso Corporal (kg)	Dosis de Dalteparina (UI)
≤56	7500
57 a 68	10.000
69 a 82	12.500
83 a 98	15.000
≥99	18.000

Acta No. 03 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Disminuciones de la dosis en trombocitopenia inducida por quimioterapia:

Trombocitopenia – En caso de trombocitopenia inducida por quimioterapia, con recuentos de plaquetas $<50.000/\text{mm}^3$, se debe interrumpir la Dalteparina hasta que el recuento plaquetario vuelva a estar por encima de $50.000/\text{mm}^3$.

Para recuentos de plaquetas entre 50.000 y $100.000/\text{mm}^3$, la dosis de Dalteparina se debe reducir de 17% a 33% de la dosis inicial, dependiendo del peso del paciente (Tabla 2). Cuando el recuento plaquetario se recupere a $\geq 100.000/\text{mm}^3$, se debe reinstaurar la dosis completa de Dalteparina.

Tabla 2: Disminución de la Dosis de Dalteparina por Trombocitopenia 50.000 - $100.000/\text{mm}^3$

Peso Corporal (kg)	Dosis de Dalteparina Programada (UI)	Dosis de Dalteparina Disminuida (UI)	Media de la Dosis Disminuida (%)
≤ 56	7500	5000	33
57 a 68	10,000	7500	25
69 a 82	12,500	10,000	20
83 a 98	15,000	12,500	17
≥ 99	18,000	15,000	17

Insuficiencia renal – En el caso de insuficiencia renal significativa, definida como un nivel de creatinina $>3 \times \text{LIN}$, la dosis de Dalteparina debe ser ajustada para mantener un nivel terapéutico anti-Xa de 1 UI/mL (rango 0,5-1,5 UI/mL), medido 4-6 horas después de la inyección de Dalteparina. Si el nivel de anti-Xa está por debajo o por encima del rango terapéutico, la dosis de Dalteparina se debe aumentar o disminuir, respectivamente, en el contenido de una jeringa y se debe repetir la medición de anti-Xa después de 3-4 nuevas dosis. Este ajuste de la dosis se debe repetir, hasta alcanzar el nivel terapéutico de anti-Xa.

Población pediátrica – No se han establecido la seguridad y eficacia de la Dalteparina sódica en niños.

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

Acta No. 03 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



los siguientes puntos con el fin de continuar con el proceso de renovación de Registro Sanitarios para el producto de la referencia.

- Evaluación farmacológica
- Información para prescribir allegado mediante radicado No. 20181268157

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

En cual alplan de gestión de riesgos, revisada la versión 1.0 del PGR, se solicita Incluir en el inserto la información concerniente a Toxicidad de alcohol bencílico, en concordancia en lo estipulado en la Medida de Minimización del Riesgo allegada.

3.6.2. FRAGMIN ® 5000 UI SOLUCIÓN INYECTABLE

Expediente : 19904162
Radicado : 20181267359
Fecha : 26/12/2018
Interesado : Pfizer S.A.S.

Composición:

Cada jeringa prellenada con 0,2 mL de solución inyectable contiene 5000 UI de Dalteparina Sodica (Antifactor XA)

Forma farmacéutica: Solución Inyectable

Indicaciones:

1. Tratamiento de la trombosis venosa profunda aguda y el embolismo pulmonar.
2. Prevención de formación de coágulos en el sistema extracorporal durante la hemodiálisis y la hemofiltración en pacientes con insuficiencia renal aguda o crónica.
3. Trombopprofilaxis en conjunción con cirugía.

Acta No. 03 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



4. Profilaxis de la trombosis venosa profunda en pacientes médicos (no quirúrgicos) que están en riesgo de complicaciones tromboembólicas debido a restricción severa de la movilidad durante enfermedad aguda.
5. Enfermedad arterial coronaria inestable (angina inestable e infarto miocárdico sin elevación-ST, conocido también como infarto miocárdico sin onda-Q).
6. El tratamiento extendido de tromboembolia venosa sintomática (VTE) destinado a prevenir la recurrencia de VTE (trombo embolismo venoso) en los enfermos de cáncer.

Contraindicaciones:

Historia confirmada o sospecha de trombocitopenia inducida por heparina, mediada inmunológicamente; trombocitopenia severa, sangrado activo clínicamente significativo; trastornos severos de coagulación y algunas púrpuras vasculares. Condiciones en las cuales existe peligro potencial de hemorragia o asociadas con tendencias potenciales de sangrado como la hemofilia.

Endocarditis séptica aguda o subaguda, lesión reciente, lesiones ulcerosas y tubo de drenaje continuo del estómago o del intestino delgado, procedimientos quirúrgicos del sistema nervioso central, ojos y/u oídos, hipersensibilidad a heparinas de bajo peso molecular o productos derivados del cerdo.

Debido a un mayor riesgo de sangrado, no se debe usar dosis altas en forma concomitante con anestesia espinal o epidural, u otros procedimientos que requieran punción espinal.

Precauciones y advertencias:

Advertencias

Cuando se emplea anestesia neuroaxial o punción espinal, el paciente corre el riesgo de desarrollar un hematoma epidural o espinal, que podría resultar en parálisis prolongada o permanente. El riesgo aumenta con el uso concomitante de medicamentos que afectan la hemostasia, como antiinflamatorios no esteroideos (AINEs), inhibidores plaquetarios u otros anticoagulantes.

Pueden suprimir la secreción suprarrenal de aldosterona generando hipercalcemia. A largo plazo, riesgo de osteoporosis.

Precauciones

Acta No. 03 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Síndrome de coagulación blanca, trombocitopenia, trastornos plaquetarios, adultos mayores, insuficiencia hepática o renal severa, hipertensión no controlada, retinopatía hipertensiva o diabética.

Considerar monitoreo de niveles Anti-Xa en pacientes que tienen mayor riesgo de sangrado o retrombosis, insuficiencia renal, bajo peso, obesidad mórbida, embarazadas y pediátricos.

Las dosis altas se deben usar con precaución en postquirúrgicos recientes.

Precaución especial si se desarrolla trombocitopenia rápida o en un grado significativo durante su uso.

La Dalteparina no se puede usar en forma intercambiable (unidad por unidad) con otras heparinas.

Reacciones adversas:

Clasificación por órganos y sistemas	Frecuencia	Reacciones adversas
Trastornos del sistema hemolinfático	Frecuentes	Trombocitopenia moderada (tipo I), generalmente reversible durante el tratamiento
	Desconocida*	Trombocitopenia inducida por heparina mediada inmunológicamente (tipo II, con o sin complicaciones trombóticas asociadas)
Trastornos del sistema inmunológico	Infrecuentes	Hipersensibilidad
	Desconocida*	Reacciones anafilácticas
Trastornos del sistema nervioso	Desconocida*	Se han comunicado hemorragias intracraneales; algunas han sido mortales
Trastornos vasculares	Frecuentes	Hemorragia
Trastornos gastrointestinales	Desconocida*	Se han comunicado hemorragias retroperitoneales; algunas han sido mortales
Trastornos hepáticos y biliares	Frecuentes	Aumento transitorio de las transaminasas
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Raros	Necrosis cutánea, alopecia transitoria
	Desconocida*	Exantema
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Frecuentes	Hematoma subcutáneo en el lugar de inyección, dolor en el lugar de inyección
Lesiones, envenenamiento y complicaciones relativas al procedimiento	Desconocida*	Hematoma espinal o epidural.

*(no puede calcularse a partir de los datos disponibles)

Interacciones:

El uso concomitante de medicamentos que afectan la hemostasia, tales como agentes trombolíticos, otros anticoagulantes, medicamentos antiinflamatorios no-esteroides o inhibidores plaquetarios o dextranos, puede aumentar el efecto anticoagulante de la Dalteparina.

Acta No. 03 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Dado que los AINEs y el ASA en dosis analgésicas/antiinflamatorias reducen la producción de prostaglandinas vasodilatadoras, y con ello el flujo sanguíneo renal y la excreción renal, se deberá tener especial cuidado al administrar Dalteparina de forma concomitante con AINEs o altas dosis de ASA en pacientes con insuficiencia renal.

Vía de administración: Subcutánea, parenteral

Dosificación y Grupo etario:
Grupo etario: Población adulta

Dosificación:

General – No administrar Dalteparina por vía intramuscular.

Compatibilidad con Soluciones IV – La Dalteparina es compatible con soluciones isotónicas de cloruro de sodio (9 mg/mL) o glucosa isotónica (50 mg/mL) para infusión, en frascos de vidrio y envases plásticos.

Tratamiento de la Trombosis Venosa Profunda Aguda y el Embolismo Pulmonar
Administrar la Dalteparina subcutáneamente (SC), ya sea una sola inyección diaria o dos inyecciones diarias. Simultáneamente se puede iniciar anticoagulación con antagonistas de la vitamina K orales. Continuar el tratamiento combinado hasta que las pruebas del complejo de protrombina hayan alcanzado niveles terapéuticos (usualmente 5 días por lo menos). El tratamiento ambulatorio es factible, usando las mismas dosis recomendadas para el tratamiento en una institución médica.

- Administración una vez al día - 200 UI/kg de peso corporal total administrada por vía SC una vez al día, hasta máximo 18.000 UI. No es necesario el monitoreo del efecto anticoagulante.
- Administración dos veces al día – Como alternativa, se puede administrar una dosis de 100 UI/kg de peso corporal total administrada por vía SC, dos veces al día. Generalmente no es necesario monitorear el efecto anticoagulante, pero se debe considerar para poblaciones de pacientes específicas. Las muestras se deben tomar durante los niveles plasmáticos máximos (3 a 4 horas después de la inyección SC). Los niveles plasmáticos pico recomendados están entre 0,5 y 1,0 UI de anti-Xa/mL.

Acta No. 03 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Prevención de la Formación de Coágulos en el Sistema Extra-Corporal Durante Hemodiálisis y Hemofiltración

Administrar la Dalteparina intravenosa (IV), seleccionando el régimen más apropiado entre los descritos a continuación.

- Pacientes con insuficiencia renal crónica, o pacientes sin riesgo conocido de hemorragia – Estos pacientes requieren normalmente pocos ajustes de la dosis, y por lo tanto la monitorización frecuente de los niveles de anti-Xa no es necesaria para la mayoría de los pacientes. Las dosis recomendadas producen usualmente niveles plasmáticos entre 0,5 y 1,0 UI de anti-Xa/mL durante la diálisis.
- Hemodiálisis y hemofiltración hasta un máximo de 4 horas – Se puede administrar 30 a 40 UI/kg de peso corporal total por inyección de bolo IV, seguido por infusión IV de 10 a 15 UI/kg/hora, o una inyección IV única en bolo de 5.000 UI.
- Hemodiálisis y hemofiltración por más de 4 horas – Administrar 30 a 40 UI/kg de peso corporal total por inyección de bolo IV, seguido por infusión IV de 10 a 15 UI/kg/hora.
- Pacientes con insuficiencia renal aguda o pacientes con alto riesgo de hemorragia – Administrar 5 a 10 UI/kg de peso corporal total por inyección IV en bolo, seguido por infusión IV de 4 a 5 UI/kg/hora.

Los pacientes sometidos a hemodiálisis aguda, tienen un rango terapéutico más estrecho que los pacientes en hemodiálisis crónica, y se les debe implementar un monitoreo estricto de niveles anti-Xa. Los niveles plasmáticos recomendados están entre 0,2 a 0,4 UI de anti-Xa/mL.

7. Trombopprofilaxis en conjunción con Cirugía

Administrar la Dalteparina por vía subcutánea (SC). Generalmente no es necesario monitorizar el efecto anticoagulante. Si se realiza, se deben tomar las muestras durante los niveles plasmáticos máximos (3 a 4 horas después de una inyección SC). Las dosis recomendadas producen usualmente niveles plasmáticos pico entre 0,1 y 0,4 UI anti-Xa/mL.

Cirugía general – Seleccione el régimen apropiado de los que se listan a continuación.

Acta No. 03 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- Pacientes en riesgo de complicaciones tromboembólicas – 2.500 UI SC dentro de las 2 horas anteriores a la cirugía y 2.500 UI SC cada mañana en el postoperatorio, hasta movilizar al paciente (generalmente 5 a 7 días o más).
- Pacientes con factores de riesgo adicionales para tromboembolismo (por ej., malignidad) – Administre Dalteparina hasta que el paciente se ponga en movimiento (generalmente 5 a 7 días o más).
 - Inicio el día anterior a la cirugía – 5.000 UI SC la noche anterior a la cirugía. Después de la cirugía, 5.000 UI SC cada noche.
 - Inicio el día de la cirugía – 2.500 UI SC dentro de las 2 horas antes de la cirugía y 2.500 UI SC de 8 a 12 horas después, pero no antes de 4 horas después de finalizada la cirugía. Iniciar el día después de la cirugía, 5.000 UI SC cada mañana.
- Cirugía ortopédica (p.e. cirugía de reemplazo de cadera) -Administrar Dalteparina hasta por 5 semanas después de la cirugía, seleccionando uno de los regímenes listados a continuación.
 - Inicio preoperatorio: 5.000 UI SC, la noche antes de la cirugía. Después de la cirugía, 5.000 UI SC cada noche.
 - Inicio preoperatorio: El día de la cirugía – 2.500 UI SC dentro de las 2 horas antes de la cirugía y 2.500 UI SC de 8 a 12 horas después, pero no antes de 4 horas después del final de la cirugía. Iniciar el día después de la cirugía, 5.000 UI SC cada mañana.
 - Inicio postoperatorio – 2.500 UI SC 4 a 8 horas después de la cirugía, pero no antes de 4 horas después de finalizada la cirugía. El día después de la cirugía, iniciar 5.000 UI SC cada día.

Trombopprofilaxis en Pacientes con Movilidad Restringida

Administrar 5.000 UI de Dalteparina subcutáneamente (SC) una vez al día, generalmente durante 12 a 14 días o más, en pacientes con movilidad continuamente restringida. Generalmente no es necesario el monitoreo del efecto anticoagulante.

Acta No. 03 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Enfermedad Arterial Coronaria Inestable (Angina Inestable e Infarto Miocárdico sin Elevación-ST)

Administrar Dalteparina en dosis de 120 UI/kg de peso corporal total subcutáneamente (SC) cada 12 horas, hasta una dosis máxima de 10.000 UI/ en 12 horas. A menos que esté contraindicado específicamente, los pacientes también deben recibir tratamiento concomitante con ácido acetilsalicílico (75 a 325 mg/día). Continuar el tratamiento hasta que el paciente esté clínicamente estable (generalmente 6 días por lo menos), o más si el médico lo considera beneficioso. Después de esto, se recomienda prolongar el tratamiento con una dosis fija de Dalteparina, hasta que se efectúe un procedimiento de revascularización (p.e. intervenciones percutáneas [Percutaneous Interventions-PCI] o injerto de puentes coronarios [Coronary artery bypass graft- CABG]). El período de tratamiento total no debe exceder 45 días. La dosis de Dalteparina se selecciona según el peso y género del paciente:

- Para mujeres que pesen menos de 80 Kg y hombres que pesen menos de 70 kg, administrar 5.000 UI SC cada 12 horas.
- Para mujeres que pesen por lo menos 80 kg y hombres que pesen por lo menos 70 kg, administrar 7.500 UI SC cada 12 horas.

Generalmente no es necesario monitorear el efecto anticoagulante, pero debe considerarse en poblaciones específicas de pacientes. Las muestras se deben tomar durante los niveles plasmáticos máximos (3 a 4 horas después de una inyección SC). Los niveles pico recomendados están entre 0,5 y 1,0 UI de anti-Xa/mL.

Tratamiento extendido de trombo embolismo venoso (TEV) sintomático para reducir la recurrencia de TEV en pacientes con cáncer

- Mes 1 – Administrar la Dalteparina en dosis de 200 UI/kg peso corporal total subcutáneamente (SC) una vez al día, durante los primeros 30 días de tratamiento. La dosis diaria total no debe exceder 18.000 UI al día.
- Meses 2-6 – La Dalteparina se debe administrar en una dosis de aproximadamente 150 UI/kg subcutáneamente, una vez al día, usando jeringas de dosis única y la Tabla 1 presentada a continuación.

Tabla 2: Determinación de la Dosificación de los meses 2-6

Peso Corporal (kg)	Dosis de Dalteparina (UI)
--------------------	---------------------------

Acta No. 03 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Peso Corporal (kg)	Dosis de Dalteparina (UI)
≤56	7500
57 a 68	10.000
69 a 82	12.500
83 a 98	15.000
≥99	18.000

Disminuciones de la dosis en trombocitopenia inducida por quimioterapia:

Trombocitopenia – En caso de trombocitopenia inducida por quimioterapia, con recuentos de plaquetas $<50.000/\text{mm}^3$, se debe interrumpir la Dalteparina hasta que el recuento plaquetario vuelva a estar por encima de $50.000/\text{mm}^3$.

Para recuentos de plaquetas entre 50.000 y $100.000/\text{mm}^3$, la dosis de Dalteparina se debe reducir de 17% a 33% de la dosis inicial, dependiendo del peso del paciente (Tabla 2). Cuando el recuento plaquetario se recupere a $\geq 100.000/\text{mm}^3$, se debe reinstaurar la dosis completa de Dalteparina.

Tabla 2: Disminución de la Dosis de Dalteparina por Trombocitopenia 50.000 - $100.000/\text{mm}^3$

Peso Corporal (kg)	Dosis de Dalteparina Programada (UI)	Dosis de Dalteparina Disminuida (UI)	Media de la Dosis Disminuida (%)
≤56	7500	5000	33
57 a 68	10,000	7500	25
69 a 82	12,500	10,000	20
83 a 98	15,000	12,500	17
≥99	18,000	15,000	17

Insuficiencia renal – En el caso de insuficiencia renal significativa, definida como un nivel de creatinina $>3 \times \text{LIN}$, la dosis de Dalteparina debe ser ajustada para mantener un nivel terapéutico anti-Xa de 1 UI/mL (rango 0,5-1,5 UI/mL), medido 4-6 horas después de la inyección de Dalteparina. Si el nivel de anti-Xa está por debajo o por encima del rango terapéutico, la dosis de Dalteparina se debe aumentar o disminuir, respectivamente, en el contenido de una jeringa y se debe repetir la medición de anti-Xa después de 3-4 nuevas dosis. Este ajuste de la dosis se debe repetir, hasta alcanzar el nivel terapéutico de anti-Xa.



Población pediátrica – No se han establecido la seguridad y eficacia de la Dalteparina sódica en niños.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

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

- Evaluación farmacológica
- Información para prescribir allegado mediante radicado No. 20181267359

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

En cuanto al plan de gestión de riesgos, revisada la versión 1.0 del PGR, se solicita Incluir en el inserto la información concerniente a Toxicidad de alcohol bencílico, en concordancia en lo estipulado en la Medida de Minimización del Riesgo allegada.

3.7. CONSULTAS, DERECHOS DE PETICIÓN, AUDIENCIAS Y VARIOS

3.7.1. ACTUALIZACIÓN NORMAS FARMACOLÓGICAS

Radicado : 20191021743
Fecha : 07/02/2019

El interesado solicita a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora aclaración respecto a las diferentes actualizaciones que se han venido realizando por parte de ese instituto a las normas farmacológicas:

1) ¿Qué parámetros sigue en este momento ese instituto para realizar el retiro de un producto de las normas farmacológicas?

Acta No. 03 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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

1) ¿Qué parámetros sigue en este momento ese instituto para realizar el retiro de un producto de las normas farmacológicas?

Rta: Serán retirados de las normas farmacológicas aquellos principios activos que dejen de cumplir, un balance beneficio riesgo favorable, de acuerdo a la luz del estado del arte.

3.7.2. TREPROSTINIL

Radicado : 20191020946

Fecha : 06/02/2019

El interesado solicita a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora concepto frente a la indicación INVIMA aprobada para el medicamento Treprostinil, ya que se indica para el tratamiento de la Hipertensión Arterial Pulmonar (HTAP) clase funcional II, III y IV de HYHA/OMS.

CONCEPTO: La Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora considera que si corresponde al grupo 1 OMS.

Indicaciones: Tratamiento de la Hipertensión Arterial Pulmonar (HTAP) clase funcional II, III y IV de HYHA/OMS (Grupo 1 OMS)

3.7.3. AVEGRA (BEVACIZUMAB)

Expediente : 20119562

Radicado : 20191032583

Fecha : 22/02/2019

Interesado : Productos Roche S.A.

Acta No. 03 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



El interesado solicita a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora la aclaración de los siguientes puntos:

-Se informe cuál fue el sustento de carácter legal y científico por el cual se aprobó para el producto Avegra (Bevacizumab), con expediente No. 20119562, la indicación para Segunda línea en cáncer de ovario, la cual no coincide con la indicación aprobada en Colombia para el producto innovador Avastin®.

-Se informe cuáles son las razones de carácter legal y científico que soportan la inclusión de la indicación de cáncer de mama para el producto Avegra (Bevacizumab) en Acta No. 5 de 2018 numeral (3.4.4.), si se tiene en cuenta que el Acta No. 55 de 2011, numeral 3.7.6 y 3.7.7., se ordenó el retiro de la indicación de cáncer de seno para el principio activo Bevacizumab por presentar un balance riesgo beneficio desfavorable, la cual se aplica para cualquier producto con este principio activo.

-Teniendo en cuenta las observaciones relacionadas con la inclusión de las indicaciones de cáncer de mama y segunda línea de cáncer de ovario para el producto Avegra (Bevacizumab), se solicita al INVIMA que en el cumplimiento de principio de eficacia que rige todas las actuaciones y procedimientos administrativos, y en particular lo establecido en el artículo 26 del Acuerdo 3 de 2017, se ordene que la solicitud de evaluación farmacológica para este producto sea devuelta a estudio inicial, dejando sin efectos las actuaciones ya adelantadas, como medida para corregir los errores cometidos y ajustar la actuación administrativa a derecho como corresponde.

CONCEPTO: La Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora considera que las indicaciones y posología para el producto de la referencia deben ser las siguientes y no como se encuentran en el Acta No. 05 de 2018 SEMNNIMB, numeral 3.4.4.:

Indicaciones:

Asociación en la quimioterapia a base de fluoropirimidinas como tratamiento de primera línea en pacientes con carcinoma metastásico de colon o recto.

Acta No. 03 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Carcinoma pulmonar no microcítico (cpnm) avanzado, metastásico o recurrente:

-Avastin agregado a quimioterapia basada en platino está indicado para el tratamiento de primera línea del cpnm no escamoso avanzado, metastásico o recurrente e irreseccable.

-Avastin, en combinación con erlotinib, está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes con cpnm no escamoso avanzado, metastásico o recidivante e irreseccable con mutaciones activadoras del gen EGFR.

Tratamiento de primera línea del cáncer renal avanzado y/o metastásico en combinación con interferón alfa-2a (inf).

En combinación con carboplatino y paclitaxel está indicado para el tratamiento adyuvante ("front line") de los pacientes adultos con cáncer epitelial de ovario estadio III con citoreducción sub-óptima o no cirugía de cito-reducción y estadio IV.

En asociación con quimioterapia basada en platinos (cisplatino) más paclitaxel o topotecán más paclitaxel, está indicado como tratamiento del carcinoma de cuello uterino persistente, recidivante o metastásico

Posología:

Carcinoma metastásico de colon o recto (CMCR)

La dosis recomendada de Avegra, administrada como perfusión intravenosa, es 5 mg/kg o 10 mg/kg de peso corporal una vez cada 2 semanas o 7,5 mg/kg o 15 mg/kg de peso corporal una vez cada 3 semanas.

Se recomienda continuar con el tratamiento hasta la progresión de la enfermedad subyacente o hasta que se presenten eventos adversos inaceptables.

Cáncer de pulmón no microcítico (CPNM)

Tratamiento de primera línea del NSCLC no escamoso en combinación con quimioterapia basada en platino

Avegra® se administra junto con la quimioterapia basada en platino por hasta 6 ciclos de tratamiento seguidos de Avegra® como monoterapia hasta la progresión de la enfermedad.

Acta No. 03 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La dosis recomendada de Avegra es 7,5 mg/kg o 15 mg/kg de peso corporal administrada una vez cada 3 semanas como perfusión intravenosa.

Se ha demostrado beneficio clínico en los pacientes con CPNM con las dosis de 7,5 mg/kg y 15 mg/kg.

Se recomienda continuar con el tratamiento hasta la progresión de la enfermedad subyacente o hasta que se presenten eventos adversos inaceptables.

Tratamiento de primera línea de NSCLC no escamoso con mutaciones activadoras de EGFR en combinación con erlotinib.

Las pruebas de mutación de EGFR deben realizarse antes del inicio del tratamiento con la combinación de Avegra® y erlotinib. Es importante que se elija una metodología bien validada y robusta para evitar determinaciones falsas falsas o falsas positivas.

La dosis recomendada de Avegra® cuando se usa además de erlotinib es de 15 mg / kg de peso corporal administrado una vez cada 3 semanas como infusión intravenosa.

Se recomienda que el tratamiento con Avegra®, además del erlotinib, continúe hasta la progresión de la enfermedad.

Para la posología y el método de administración de erlotinib, consulte la información completa sobre prescripción de erlotinib.

Cáncer de células renales metastásico (CCRM) y/o avanzado

La dosis recomendada de Avegra es 10 mg/kg de peso corporal administrada una vez cada 2 semanas como perfusión intravenosa.

Se recomienda continuar con el tratamiento hasta la progresión de la enfermedad subyacente o hasta que se presenten eventos adversos inaceptables.

Cáncer epitelial de ovarios, de trompa de Falopio o primario de peritoneo

Acta No. 03 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Tratamiento de primera línea: Avegra se administra en combinación con carboplatino y paclitaxel por hasta 6 ciclos de tratamiento seguidos del uso continuo de Avegra como monoterapia hasta la progresión de la enfermedad, durante máximo 15 meses o hasta que se presenten eventos adversos inaceptables, lo que ocurra primero.

La dosis recomendada de Avegra es 15 mg/kg de peso corporal administrada una vez cada 3 semanas como perfusión intravenosa.

Tratamiento de la enfermedad recurrente sensible al platino: Avegra se administra en combinación con carboplatino y gemcitabina durante 6 ciclos y hasta 10 ciclos seguidos del uso continuo de Avegra como monoterapia hasta la progresión de la enfermedad. La dosis recomendada de Avegra es 15 mg/kg de peso corporal administrada una vez cada 3 semanas como perfusión intravenosa.

Tratamiento de la enfermedad recurrente resistente al platino: Avegra se administra en combinación con uno de los siguientes medicamentos: paclitaxel, topotecán (administrado semanalmente) o doxorrubicina liposomal pegilada. La dosis recomendada de Avegra es 10 mg/kg de peso corporal administrada una vez cada 2 semanas como perfusión intravenosa. Cuando Avegra se administra en combinación con topotecán (en los días 1-5, cada 3 semanas), la dosis recomendada de Avegra es 15 mg/kg de peso corporal administrada una vez cada 3 semanas como perfusión intravenosa. Se recomienda continuar con el tratamiento hasta la progresión de la enfermedad o hasta que se presenten eventos adversos inaceptables.

Cáncer de cuello uterino

Avegra se administra en combinación con uno de los siguientes regímenes de quimioterapia: paclitaxel y cisplatino o paclitaxel y topotecán.

La dosis recomendada de Avegra es 15 mg/kg de peso corporal administrada una vez cada 3 semanas como perfusión intravenosa.

Se recomienda continuar con el tratamiento hasta la progresión de la enfermedad subyacente o hasta que se presenten eventos adversos inaceptables.

Acta No. 03 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Poblaciones especiales

Pacientes adultos mayores: no es necesario un ajuste de la dosis en los pacientes adultos mayores.

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 establecido la seguridad y eficacia de bevacizumab en niños y adolescentes. El uso de bevacizumab en pacientes menores de 18 años de edad no está aprobado. En las indicaciones aprobadas no existe un uso relevante de bevacizumab en la población pediátrica.

Avegra no debe utilizarse en niños de 3 a menos de 18 años de edad con glioma de alto grado recurrente o progresivo debido a que existen inquietudes sobre su eficacia.

No se recomienda reducir la dosis en caso de reacciones adversas. Si se considera indicado, la terapia debe suspenderse permanentemente o interrumpirse temporalmente.

3.7.4 HERCEPTIN® POLVO LIOFILIZADO PARA INFUSION 440 mg HERCEPTIN®POLVO LIOFILIZADO PARA INFUSIÓN 150 mg HERCEPTIN® SOLUCION INYECTABLE 600mg/5mL

Expediente : 19903070 / 20067211 / 20055046
Radicado : 20181113576 / 20181113580 / 20181113583
Fecha : 07/06/2018
Interesado : Productos Roche S.A.
Fabricante : Genentech Inc.

Composición: cada vial contiene Trastuzumab 440 mg
Cada vial de 15 mL contiene trastuzumab 150 mg
Cada 5 mL contienen 600 mg de trastuzumab

Forma farmacéutica: Polvo para concentrado para solución para infusión
Polvo concentrado para solución para infusión

Acta No. 03 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Solución inyectable

Indicaciones: Cáncer de mama

Cáncer de mama metastásico (CMM):

Herceptin está indicado para el tratamiento de pacientes con CMM con sobreexpresión de HER2:

- En monoterapia en los que hayan recibido previamente uno o más regímenes de quimioterapia como tratamiento del cáncer metastásico;
- En combinación con paclitaxel o docetaxel en los que no hayan recibido previamente quimioterapia como tratamiento del cáncer metastásico;
- En combinación con un inhibidor de la aromatasa para el tratamiento de pacientes con CMM con receptores hormonales.

Cáncer de mama precoz (CMP):

Herceptin está indicado en el tratamiento de pacientes con cáncer de mama precoz (CMP) HER2- positivo:

- Después de la cirugía, la quimioterapia (neoadyuvante o adyuvante) y la radioterapia (si procede);
- Después de la quimioterapia adyuvante con doxorubicina y ciclofosfamida, en combinación con paclitaxel o docetaxel;
- En combinación con quimioterapia adyuvante con docetaxel y carboplatino.
- En combinación con quimioterapia neoadyuvante seguida de tratamiento adyuvante con Herceptin, en el cáncer de mama localmente avanzado, incluido el cáncer de mama inflamatorio, o en caso de tumores >2 cm de diámetro.

Cáncer gástrico avanzado:

Herceptin en combinación con capecitabina o con 5-fluorouracilo y un compuesto de platino por vía intravenosa (i.v.) está indicado en pacientes con adenocarcinoma avanzado de estómago o de la unión gastroesofágica HER2-positivo que no han recibido previamente tratamiento antineoplásico de la enfermedad metastásica.

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

Acta No. 03 de 2019 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- Modificación de Contraindicaciones
- Modificación de Advertencias y precauciones
- Modificación de Posología
- Modificación de Interacciones
- Modificación de Reacciones adversas
- Inserto versión: CDS18.0 de Diciembre de 2017.
- Información para prescribir versión: CDS18.0 de Diciembre de 2017.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda aprobar los siguientes puntos, para los productos de la referencia, así:

Nuevas contraindicaciones:

Herceptin está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida al trastuzumab o a cualquiera de los excipientes.

Nuevas Advertencias y precauciones

Disnea grave en reposo debida a complicaciones de su enfermedad maligna avanzada o que requieran terapia suplementaria con oxígeno.

El tratamiento con Herceptin debe iniciarse únicamente bajo la supervisión de un médico especializado en el tratamiento de pacientes con cáncer.

Reacciones relacionadas con la infusión o la administración (RRI y RRA)

Tras la administración de Herceptin se han observado reacciones relacionadas con la infusión (RRI) y reacciones relacionadas con la administración (RRA).

Es posible que, desde el punto de vista clínico, resulte difícil distinguir las RRI y las RRA de las reacciones de hipersensibilidad.

Se puede utilizar la premedicación para reducir el riesgo de las RRI y de RRA.

Se han referido casos de RRI y RRA graves, incluidas las siguientes: disnea, hipotensión, sibilancias, broncoespasmo, taquicardia, saturación de oxígeno

Acta No. 03 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



reducida, dificultad respiratoria, taquiarritmia supraventricular y urticaria. Se debe vigilar a los pacientes para detectar posibles RRI y RRA. La interrupción de la infusión i.v. puede ayudar a controlar dichos síntomas; se puede reanudar la infusión cuando los síntomas hayan remitido.

Estos síntomas pueden tratarse con un analgésico/antipirético, como la meperidina o el paracetamol, o un antihistamínico, como la difenhidramina. Las reacciones graves se han tratado satisfactoriamente con medidas de apoyo, como la administración de oxígeno, agonistas adrenérgicos β y corticosteroides. En raras ocasiones, estas reacciones se han asociado a un curso clínico con desenlace mortal [23]. Los pacientes que padecen disnea en reposo debido al cáncer avanzado o a enfermedades concomitantes pueden tener mayor riesgo de sufrir una reacción a la infusión mortal. Por consiguiente, no se debe administrar Herceptin a estos pacientes.

Reacciones pulmonares

Se han descrito eventos pulmonares graves con el uso de Herceptin por vía i.v. después de la comercialización. Estos eventos a veces tienen un desenlace mortal y pueden formar parte de una RRI o ser una reacción retardada. Asimismo se han referido casos de neumopatía intersticial, como infiltrados pulmonares, síndrome de dificultad respiratoria aguda, neumonía, neumonitis, derrame pleural, dificultad respiratoria, edema pulmonar agudo e insuficiencia respiratoria.

Entre los factores de riesgo asociados a la neumopatía intersticial se encuentran la administración previa o concomitante de otras terapias antineoplásicas asociadas a la neumopatía intersticial, como los taxanos, la gemcitabina, la vinorelbina y la radioterapia. Los pacientes con disnea en reposo debida a complicaciones del cáncer avanzado o a enfermedades concomitantes pueden tener mayor riesgo de eventos pulmonares. Por consiguiente, no se debe administrar Herceptin a estos pacientes

Disfunción cardíaca

Consideraciones generales

Los pacientes tratados con Herceptin pueden tener mayor riesgo de sufrir una insuficiencia cardíaca congestiva (ICC) (Clase II-IV de la clasificación de la New York Heart Association [NYHA]) o una disfunción cardíaca asintomática. Estos eventos se han observado en pacientes tratados con Herceptin en monoterapia

Acta No. 03 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



o en combinación con taxanos después de una quimioterapia que contenía antraciclinas (doxorubicina o epirubicina). Su intensidad puede ser moderada o grave, y se ha asociado con el fallecimiento. Además, se debe tener especial precaución al tratar a pacientes con riesgo cardíaco elevado (por ejemplo: pacientes con hipertensión arterial, arteriopatía coronaria documentada, insuficiencia cardíaca congestiva (ICC), disfunción diastólica, edad avanzada).

Trastuzumab puede persistir en el torrente circulatorio hasta 7 meses tras la finalización del tratamiento con Herceptin, en base al análisis farmacocinético poblacional de todos los datos disponibles. Tras la supresión de Herceptin, los pacientes que reciban antraciclinas pueden posiblemente tener un mayor riesgo de padecer disfunción cardíaca. Si fuera posible, el especialista debe evitar el tratamiento basado en antraciclinas hasta 7 meses tras finalizar el tratamiento con Herceptin. En caso de que se empleen antraciclinas, se debe monitorizar cuidadosamente la función cardíaca del paciente.

Las simulaciones del modelo FC poblacional indican que trastuzumab puede persistir en la circulación hasta 7 meses después de suspender el tratamiento con Herceptin I.V. o Herceptin S.C. Los pacientes que reciben antraciclinas tras interrumpir el tratamiento con Herceptin posiblemente tienen también un mayor riesgo de disfunción cardíaca.

En la medida de lo posible, los médicos evitarán la terapia con antraciclinas hasta 7 meses después de concluida la administración de Herceptin. Si se utilizan antraciclinas, se controlará estrechamente la función cardíaca del paciente.

Los pacientes aptos para el tratamiento con Herceptin, sobre todo los que hayan recibido previamente alguna antraciclina, deben someterse a una evaluación cardíaca inicial que comprenda la anamnesis y la exploración física, electrocardiograma (ECG), y ecocardiograma o ventriculografía isotópica (MUGA) o resonancia magnética. El seguimiento clínico puede facilitar la identificación de los pacientes que desarrollen una disfunción cardíaca, incluidos los signos y síntomas de ICC. La evaluación del estado cardíaco, tal como se realiza antes de comenzar el tratamiento, se repetirá cada 3 meses durante el mismo y cada 6 meses tras su finalización, hasta que hayan transcurrido 24 meses desde la última administración de Herceptin.

Acta No. 03 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Si el porcentaje de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) cae 10 puntos respecto

al valor inicial o hasta un valor <50%, se suspenderá la administración de Herceptin y se repetirá la evaluación de la FEVI en un plazo de 3 semanas aproximadamente. Si la FEVI no mejora o incluso empeora, o si el paciente ha desarrollado una insuficiencia cardíaca congestiva importante desde el punto de vista clínico, se planteará decididamente la suspensión de Herceptin, salvo si se considera que los beneficios para el paciente superan a los riesgos.

Se debe controlar con mayor frecuencia (por ejemplo: cada 6-8 semanas) a los pacientes que presenten una disfunción cardíaca asintomática. Si muestran una reducción mantenida de la función ventricular izquierda, pero siguen estando asintomáticos, el médico debe considerar la suspensión de la terapia salvo si se considera que los beneficios para el paciente superan a los riesgos.

No se ha estudiado prospectivamente la seguridad de la reanudación o la continuación del tratamiento con Herceptin en pacientes que hayan sufrido una disfunción cardíaca. Si durante el tratamiento con Herceptin desarrolla el paciente una insuficiencia cardíaca sintomática, se debe administrar el tratamiento habitual para esta afección. En los ensayos clínicos fundamentales, la mayoría de los pacientes con insuficiencia cardíaca o disfunción cardíaca asintomática mejoraron con el tratamiento habitual de la insuficiencia cardíaca, consistente en un inhibidor de la enzima de conversión de la angiotensina (IECA) o un bloqueante de los receptores de la angiotensina y un bloqueante adrenérgico β . La mayoría de los pacientes con síntomas cardíacos que mostraban signos del beneficio clínico de Herceptin prosiguieron el tratamiento sin sufrir nuevos eventos cardíacos clínicos.

Cáncer de mama metastásico (CMM)

Herceptin y las antraciclinas no deben administrarse concomitantemente en el tratamiento del cáncer de mama metastásico.

Cáncer de mama precoz (CMP)

En las pacientes con CMP, la evaluación del estado cardíaco, tal como se realiza antes de comenzar el tratamiento, se repetirá cada 3 meses durante el mismo y cada 6 meses tras su conclusión, hasta que hayan transcurrido 24 meses desde la última administración de Herceptin.

Acta No. 03 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Se recomienda prolongar la vigilancia de las pacientes que reciban quimioterapia con antraciclinas, evaluando su estado una vez al año hasta que hayan transcurrido 5 años desde la última administración de Herceptin, o durante más tiempo si se observa un descenso continuo de la FEVI.

Se excluyó de los estudios clínicos con Herceptin como tratamiento adyuvante del cáncer de mama a las pacientes con antecedentes de infarto de miocardio, angina de pecho que requiriese medicación, insuficiencia cardíaca congestiva (Clase II-IV según la clasificación de la NYHA) o antecedentes de esta afección, otras miocardiopatías, arritmia cardíaca que precisara medicación, valvulopatía cardíaca clínicamente significativa, hipertensión arterial mal controlada (podían participar las pacientes con hipertensión arterial controlada con la medicación habitual) o derrame pericárdico con efectos hemodinámicos.

Tratamiento adyuvante

Herceptin y las antraciclinas no deben administrarse concomitantemente en el tratamiento adyuvante.

En pacientes con CMP se observó un aumento de la incidencia de episodios cardíacos sintomáticos y asintomáticos cuando Herceptin I.V. se administró después de la quimioterapia con antraciclinas, en comparación con la administración con un régimen sin antraciclinas, como el docetaxel y el carboplatino. La incidencia fue más pronunciada cuando Herceptin I.V. se administró concomitantemente con taxanos que cuando se administró de forma secuencial con taxanos. Independientemente del régimen utilizado, la mayoría de los eventos cardíacos sintomáticos tuvieron lugar en los 18 primeros meses.

Los factores de riesgo de eventos cardíacos identificados en cuatro estudios a gran escala del uso en el tratamiento adyuvante fueron los siguientes: edad avanzada (>50 años), FEVI inicial bajo y en descenso (<55%), FEVI bajo antes o después de iniciar el tratamiento con paclitaxel, el tratamiento con Herceptin, y uso previo o concomitante de antihipertensores. En pacientes que recibieron Herceptin tras concluir la quimioterapia adyuvante, el riesgo de disfunción cardíaca se asoció a una elevada dosis acumulada de antraciclinas administrada antes de comenzar el tratamiento con Herceptin y a un índice de masa corporal (IMC) alto (IMC >25 kg/m²).

Tratamiento neoadyuvante-adyuvante

Acta No. 03 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



En pacientes con **CMP** aptas para recibir tratamiento neoadyuvante-adyuvante se usará Herceptin junto con antraciclinas con precaución, y siempre y cuando no hayan recibido quimioterapia previamente. La dosis acumulada máxima de los regímenes terapéuticos con antraciclinas en dosis bajas no debe sobrepasar los 180 mg/m² (doxorubicina) o 360 mg/m² (epirubicina).

Si la paciente ha recibido concomitantemente antraciclinas en dosis bajas y Herceptin como tratamiento neoadyuvante, no se debe administrar ninguna quimioterapia antineoplásica adicional después de la cirugía.

La experiencia clínica en el tratamiento neoadyuvante-adyuvante es limitada en pacientes mayores de 65 años.

La determinación de HER2 debe llevarse a cabo en un laboratorio especializado que pueda asegurar una adecuada validación de los procedimientos de valoración.

Actualmente no hay datos disponibles de ensayos clínicos sobre el retratamiento en pacientes que hayan sido previamente tratados con Herceptin como adyuvante.

Alcohol bencílico

El alcohol bencílico, utilizado como conservante en el agua bacteriostática para inyectables de los viales multidosis de 440 mg, se ha asociado con toxicidad en recién nacidos y niños de hasta 3 años. Cuando se vaya a administrar Herceptin a un paciente con hipersensibilidad conocida al alcohol bencílico, se debe reconstituir con agua para inyectables y utilizar una sola dosis por vial de Herceptin. Se desechará el contenido que no se haya utilizado. El agua estéril para inyectables, utilizada para reconstituir los viales monodosis de 150 mg, no contiene alcohol bencílico.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No se han realizado estudios sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. Herceptin puede tener una influencia menor en la capacidad para conducir y utilizar máquinas (consulte la sección “Efectos adversos”. Se advertirá a los pacientes que sufran síntomas relacionados con la infusión que no deben conducir ni utilizar máquinas hasta que desaparezcan completamente los síntomas.

Acta No. 03 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Uso en poblaciones especiales

Mujeres y hombres con posibilidad de procrear

Fecundidad

No se sabe si Herceptin puede afectar a la capacidad reproductora. En estudios de reproducción en animales no se han evidenciado alteraciones de la fecundidad ni daños fetales.

Anticoncepción

Se advertirá a las mujeres con posibilidad de quedar embarazadas que han de utilizar métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento con Herceptin I.V. o Herceptin S.C. y al menos en los 7 meses siguientes a su conclusión.

Embarazo

Herceptin no debe administrarse durante el embarazo a no ser que el posible beneficio para la madre justifique el riesgo para el feto. En el marco del uso desde la comercialización, se han descrito casos de alteración del crecimiento renal o de la función renal del feto en asociación con oligohidramnios en mujeres embarazadas tratadas con Herceptin; algunos de estos casos se asociaron a hipoplasia pulmonar del feto con desenlace mortal. Se advertirá a las mujeres que se queden embarazadas de la posibilidad de daño fetal. Si se trata con Herceptin a una embarazada, o si una paciente se queda embarazada mientras recibe Herceptin o en los 7 meses posteriores a la administración de la última dosis, es conveniente una vigilancia estrecha por parte de un equipo multidisciplinario.

Lactancia

Dado que la inmunoglobulina G (IgG) pasa a la leche materna y se desconoce el posible daño al bebé; considere los beneficios en el desarrollo y la salud de la lactancia materna junto con la necesidad clínica de la madre de recibir el tratamiento con Herceptin y cualquier posible efecto adverso en el niño amamantado de Herceptin o de la condición materna subyacente.

Esta consideración debe también tener en cuenta el período de lavado de trastuzumab de 7 meses.

Uso en pediatría

Acta No. 03 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



No se han establecido la seguridad y la eficacia de Herceptin en pacientes pediátricos de menos de 18 años de edad.

Uso en geriatría

Los datos existentes sugieren que la disposición de Herceptin no se modifica con la edad.

Insuficiencia renal

En un análisis farmacocinético poblacional se demostró que la insuficiencia renal no afecta a la disposición del trastuzumab.

Nueva Posología

Consideraciones generales

Antes de iniciar el tratamiento con Herceptin es imprescindible analizar el estado respecto a HER2.

Herceptin debe ser administrado por un profesional sanitario calificado.

Es importante comprobar las etiquetas del producto para asegurarse de que se administra al paciente la formulación correcta (Herceptin I.V. o Herceptin S.C.), tal como se ha prescrito.

En el estudio MO22982 se investigó el cambio del tratamiento con la formulación i.v. de Herceptin por la formulación s.c., y viceversa, usando una pauta de administración cada 3 semanas.

Para impedir errores de medicación, es importante comprobar las etiquetas de los viales para asegurarse de que el medicamento que se está preparando y administrando es Herceptin (trastuzumab) y no Kadcyła (trastuzumab emtansina).

Herceptin I.V.:

Herceptin I.V., no debe usarse para la administración s.c., sino que se administrará en infusión

i.v.

No se debe administrar en inyección I.V. lenta o rápida.

Acta No. 03 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Esquema de administración semanal:

Dosis de carga: La dosis de carga inicial recomendada de Herceptin I.V. es de 4 mg/kg, administrados en infusión I.V. durante 90 minutos.

Dosis posteriores: La dosis semanal recomendada de Herceptin I.V. es de 2 mg/kg. Si la dosis anterior se toleró bien, la siguiente puede administrarse en infusión de 30 minutos.

Esquema alternativo de administración cada 3 semanas:

Dosis inicial de carga de Herceptin I.V. 8 mg/kg, seguida de 6 mg/kg al cabo de 3 semanas; a continuación, 6 mg/kg cada 3 semanas, en infusión de aproximadamente 90 minutos. Si la dosis anterior se toleró bien, la siguiente puede administrarse en infusión de 30 minutos.

Herceptin subcutánea:

Herceptin S.C. no debe usarse para la administración I.V., sino que se administrará exclusivamente mediante inyección s.c.

No es preciso administrar una dosis de carga.

La dosis fija recomendada de Herceptin S.C. es de 600 mg, cada 3 semanas independientemente del peso del paciente.

Se alternará el lugar de inyección entre el muslo izquierdo y el derecho. Las nuevas inyecciones se aplicarán al menos 2,5 cm de distancia de la anterior zona de inyección antigua, en piel sana y nunca en lugares donde la piel esté enrojecida, contusionada, dolorosa a la palpación o dura. Si durante el tratamiento con Herceptin S.C. es preciso administrar por vía S.C. otros medicamentos, estos se inyectarán preferentemente en sitios diferentes.

Cuando se utilice Herceptin S.C. vial, la dosis se administrará durante 2-5 minutos, cada 3 semanas.

Duración del tratamiento

- Las pacientes con CMM deben ser tratadas con Herceptin hasta la progresión de la enfermedad.

Acta No. 03 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- Las pacientes con **CMP** deben recibir tratamiento durante 1 año o hasta la recidiva de la enfermedad, según lo que suceda primero. En el **CMP** no se recomienda prolongar el tratamiento más allá de 1 año.
- Los pacientes con **cáncer gástrico avanzado** deben recibir **Herceptin I.V.** hasta la progresión de la enfermedad.

Dosis omitidas

Herceptin I.V.:

Si el paciente ha omitido una dosis de Herceptin I.V. durante una semana o menos, entonces se administrará cuanto antes la dosis de mantenimiento habitual (pauta semanal: 2 mg/kg; pauta cada 3 semanas: 6 mg/kg). No se debe esperar hasta el siguiente ciclo programado. Las dosis de mantenimiento de Herceptin I.V. posteriores se administrarán 7 días o 21 días después, dependiendo de si se está utilizando una pauta de administración 1 vez por semana o cada 3 semanas, respectivamente.

Si el paciente ha omitido una dosis de Herceptin I.V. durante más de una semana, se le administrará una nueva dosis de carga de Herceptin I.V. en infusión de aproximadamente 90 minutos (pauta semanal: 4 mg/kg; esquema cada 3 semanas: 8 mg/kg) cuanto antes. Las dosis de mantenimiento de Herceptin I.V. posteriores (pauta semanal: 2 mg/kg; pauta cada 3 semanas: 6 mg/kg) se administrarán 7 días o 21 días después, dependiendo de si se está utilizando una pauta de administración 1 vez por semana o cada 3 semanas, respectivamente.

Herceptin S.C.:

Si se omite una dosis de Herceptin S.C., se recomienda administrar cuanto antes la siguiente dosis de 600 mg (es decir, la dosis omitida). El intervalo entre las dosis posteriores de Herceptin S.C. no debe ser inferior a 3 semanas.

Modificaciones de la dosis

Si el paciente presenta una reacción relacionada con la infusión (RRI), la infusión de Herceptin I.V. puede ralentizarse o interrumpirse.

En los estudios clínicos no se efectuó ninguna reducción de la dosis de Herceptin. Los pacientes pueden continuar el tratamiento con Herceptin mientras presenten mielodepresión reversible inducida por la quimioterapia, pero es preciso vigilarlos estrechamente para detectar posibles complicaciones



de una neutropenia en este periodo. Deben observarse las instrucciones específicas para reducir la dosis de quimioterapia o mantener su administración.

Pautas posológicas especiales

Uso en geriatría

Los datos indican que la edad no influye en la distribución, el metabolismo y la eliminación de Herceptin. En los ensayos clínicos, los pacientes de ≥ 65 años de edad no recibieron dosis reducidas de Herceptin.

Uso en pediatría

No se han estudiado la seguridad y la eficacia de Herceptin pacientes pediátricos de < 18 años de edad.

Nuevas Interacciones

No se ha realizado en el ser humano ningún estudio formal de interacciones farmacológicas con Herceptin. No se han observado interacciones clínicamente significativas entre Herceptin y la medicación concomitante utilizada en ensayos clínicos.

En estudios en los que se administró Herceptin en combinación con docetaxel, carboplatino o anastrozol, la farmacocinética de estos fármacos no se vio alterada, y tampoco la farmacocinética de *trastuzumab*.

Las concentraciones de paclitaxel y doxorubicina (así como la de sus metabolitos principales, 6- α hidroxil-paclitaxel [POH] y doxorubicinol [DOL]) no se alteraron en presencia de trastuzumab. Sin embargo, el trastuzumab puede elevar la exposición global de un metabolito de la doxorubicina, la 7-desoxi-13 dihidro-doxorubicinona (D7D). No están claras la bioactividad de D7D ni la repercusión clínica de la elevación de este metabolito. No se observaron cambios en las concentraciones de trastuzumab en presencia de paclitaxel y doxorubicina.

Los resultados de un subestudio de interacciones farmacológicas en el que se evaluó la farmacocinética (FC) de la capecitabina y el cisplatino usados con o sin trastuzumab indicaron que la exposición a los metabolitos bioactivos (por

Acta No. 03 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



ejemplo: 5-FU) de la capecitabina no se vio afectada por la administración concomitante de cisplatino o de cisplatino más trastuzumab. No obstante, la propia capecitabina mostró una mayor concentración y una semivida más prolongada cuando se combinó con trastuzumab. Los datos también indican que en la farmacocinética del cisplatino no influyó el uso concomitante de capecitabina o de capecitabina más trastuzumab.

Nuevas Reacciones adversas

Ensayos clínicos

En la tabla 1 se resumen las reacciones adversas que se han descrito en asociación con el uso de Herceptin en monoterapia o en combinación con quimioterapia en los ensayos clínicos fundamentales. Todos los términos incluidos se basan en el porcentaje más alto observado en los ensayos clínicos fundamentales.

Dado que Herceptin se utiliza habitualmente con otros quimioterápicos y con radioterapia, a menudo es difícil constatar si existe una relación causal entre un evento adverso y un fármaco en particular o la radioterapia.

Las categorías de frecuencia correspondientes a cada una de las reacciones adversas se asignan según la siguiente convención: muy frecuente ($\geq 1/10$), frecuente ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuente ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$), rara ($\geq 1/10\ 000$ a $< 1/1000$), muy rara ($< 1/10\ 000$), de frecuencia desconocida (no puede calcularse a partir de los datos disponibles). En cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas se presentan por orden decreciente de gravedad.

Acta No. 03 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Tabla 1 Resumen de las reacciones adversas notificadas en pacientes tratados con Herceptin en ensayos clínicos

Clase de órganos y sistemas	Reacción adversa*	Frecuencia
Infecciones e infestaciones	Rinofaringitis	Muy frecuente
	Infección	Muy frecuente
	Gripe	Frecuente
	Faringitis	Frecuente
	Sinusitis	Frecuente
	Rinitis	Frecuente
	Infección de las vías respiratorias altas	Frecuente
	Infección del tracto urinario	Frecuente
	Sepsis Neutropénica	Frecuente
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Anemia	Muy frecuente
	Trombocitopenia	Muy frecuente
	Neutropenia febril	Muy frecuente

Acta No. 03 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



	Disminución de la cifra de leucocitos/leucopenia	Muy frecuente
	Neutropenia	Muy Frecuente
Trastornos del sistema Inmunitario	Hipersensibilidad	Frecuente
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Disminución de peso	Muy frecuente
	Aumento de peso	Muy frecuente
	Disminución del apetito	Muy frecuente
Trastornos psiquiátricos	Insomnio	Muy frecuente
	Depresión	Frecuente
	Ansiedad	Frecuente
Trastornos del sistema nervioso	Mareos	Muy frecuente
	Cefalea	Muy frecuente
	Parestesia	Muy frecuente
	Hipoestesia	Muy frecuente
	Disgeusia	Muy frecuente
	Hipertonía	Frecuente
	Neuropatía periférica	Frecuente
	Somnolencia	Frecuente
Trastornos oculares	Aumento de la lagrimación	Muy frecuente
	Conjuntivitis	Muy frecuente
Trastornos del oído y del laberinto	Sordera	Poco frecuente
Trastornos cardíacos	Disminución de la fracción de eyección	Muy frecuente
	Taquiarritmia supraventricular [†]	Frecuente
	Insuficiencia cardíaca (congestiva) [†]	Frecuente
	Miocardiopatía	Frecuente
	Palpitaciones [†]	Muy Frecuente
	Disminución de la presión arterial,	Muy frecuente
Elevación de la presión arterial	Muy frecuente	
	Ritmo cardíaco irregular	Muy frecuente
Trastornos vasculares	Linfedema	Muy frecuente
	Sofocos	Muy frecuente
	Hipotensión arterial [†]	Frecuente
	Hipertensión arterial	Frecuente
	Vasodilatación	Frecuente
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Disnea [†]	Muy frecuente
	Epistaxis	Muy frecuente
	Dolor bucofaringeo	Muy frecuente
	Tos	Muy frecuente
	Rinorrea	Muy frecuente
	Asma	Frecuente
	Trastorno pulmonar	Frecuente
	Derrame pleural [†]	Frecuente

Acta No. 03 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



	Neumonía	Frecuente
	Neumonitis	Poco frecuente
	Sibilancias	Poco frecuente
Trastornos gastrointestinales	Diarrea	Muy frecuente
	Vómitos	Muy frecuente
	Náuseas	Muy frecuente
	Dolor abdominal	Muy frecuente
	Dispepsia	Muy frecuente
	Estreñimiento	Muy frecuente
	Estomatitis	Muy frecuente
	Inflamación de labios	Muy frecuente
Trastornos hepatobiliares	Daño hepatocelular	Frecuente
	Ictericia	Rara
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Eritema	Muy frecuente
	Exantema	Muy frecuente
	Alopecia	Muy frecuente
	Síndrome de eritrodismestesia palmoplantar	Muy frecuente
	Trastorno ungueal	Muy frecuente
	Acné	Frecuente
	Dermatitis	Frecuente
	Sequedad de la piel	Frecuente
	Hiperhidrosis	Frecuente
	Exantema maculopapuloso	Frecuente
	Prurito	Frecuente
	Onicoclasia	Frecuente
	Urticaria	Poco frecuente
	Inflamación de la cara	Muy frecuente
	Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Artralgias
Mialgias		Muy frecuente
Artritis		Frecuente
Dolor de espalda		Frecuente
Dolor óseo		Frecuente
Espasmos musculares		Frecuente
Dolor de cuello		Frecuente
Dolor en las extremidades		Frecuente
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de la administración	Astenia	Muy frecuente
	Dolor torácico	Muy frecuente
	Escalofríos	Muy frecuente
	Fatiga	Muy frecuente
	Síntomas seudogripales	Muy frecuente
	Reacción relacionada con la infusión o la administración	Muy frecuente
	Dolor	Muy frecuente
	Pirexia	Muy frecuente
	Edema periférico	Muy frecuente
	Inflamación de mucosas	Muy frecuente
	Edema	Frecuente
	Dolor en el lugar de inyección**	Frecuente
	Malestar general	Frecuente
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos	Toxicidad ungueal	Muy frecuente

Acta No. 03 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



* Reacciones adversas que se identificaron como eventos con una diferencia de incidencia $\geq 2\%$ en comparación con el grupo de referencia en al menos uno de los principales ensayos clínicos aleatorizados.

** El dolor en el lugar de la inyección se identificó como una reacción adversa en el grupo de administración s.c. en el estudio BO22227. Las reacciones adversas se incluyeron en la categoría de órganos y sistemas afectados (SOC) apropiada y se presentan en una sola tabla según la mayor incidencia observada en cualquiera de los ensayos clínicos principales.

+ Indica las reacciones adversas que se han notificado en asociación con un desenlace mortal.

1 Indica las reacciones adversas notificadas generalmente en asociación con reacciones relacionadas con la infusión. No constan los porcentajes específicos de estas reacciones adversas.

Información adicional sobre reacciones adversas de interés

Reacciones relacionadas con la infusión o la administración (RRI y RRA) e hipersensibilidad En todos los estudios clínicos del trastuzumab se observaron RRI y RRA —escalofríos o fiebre, disnea, hipotensión, sibilancias, broncoespasmo, taquicardia, saturación de oxígeno reducida y dificultad respiratoria— tanto con la formulación i.v. como con la s.c.

Es posible que, desde el punto de vista clínico, resulte difícil distinguir las RRI y las RRA de las reacciones de hipersensibilidad.

La tasa de RRI y RRA de todos los grados varió de unos estudios a otros en función de la indicación, de si el trastuzumab se administró concomitantemente con quimioterapia o en monoterapia, y del método de recogida de datos.

En el CMM, la tasa de RRI fue del 49-54% en el grupo del trastuzumab frente al 36-58% en el grupo de comparación (que podía incluir otra quimioterapia). La incidencia de reacciones graves (grado ≥ 3) fue del 5-7% en el grupo del trastuzumab frente al 5-6% en el grupo comparativo.

En el CMP, la tasa de RRI y de RRA fue del 18-54% en el grupo del trastuzumab y del 6-50% en el grupo de comparación (que podía incluir otra quimioterapia). La incidencia de reacciones graves (de grado ≥ 3) fue del 0,5-6% en el grupo del trastuzumab y del 0,3-5% en el grupo comparativo.



En el tratamiento neoadyuvante-adyuvante del CMP (BO22227), las tasas de RRI y de RRA fueron comparables y oscilaron entre el 37,2% en el grupo de Herceptin I.V. y el 47,8% en el grupo de Herceptin S.C. Las tasas de RRI y de RRA graves (de grado 3) fueron del 2,0% y 1,7% en los grupos de Herceptin I.V. y Herceptin s.c, respectivamente durante la fase de tratamiento.

No se registró ninguna RRI o RRA de grado 4 o 5.

En casos aislados se observaron reacciones anafilactoides.

Disfunción cardíaca

La insuficiencia cardíaca congestiva (clase II-IV según la clasificación de la NYHA) es una reacción adversa a Herceptin frecuente, que se ha asociado a desenlaces mortales. En los pacientes tratados con Herceptin se han observado signos y síntomas de insuficiencia cardíaca, como disnea, ortopnea, aumento de la tos, edema pulmonar, galope ventricular o fracción de eyección ventricular reducida.

Cáncer de mama metastásico

Dependiendo de los criterios aplicados para definir la disfunción cardíaca, la incidencia en los ensayos fundamentales en el CMM fue del 9-12% en el grupo de Herceptin más paclitaxel y del 1-4 % en el grupo tratado sólo con paclitaxel. Con Herceptin en monoterapia, la tasa fue del 6- 9%. En los pacientes tratados concomitantemente con Herceptin y una antraciclina más ciclofosfamida se registró la mayor tasa de disfunción cardíaca (27%), que fue significativamente superior a la del grupo tratado solo con una antraciclina más ciclofosfamida (7-10%). En un estudio ulterior con control prospectivo de la función cardíaca, la incidencia de insuficiencia cardíaca sintomática fue del 2,2% en los pacientes tratados con Herceptin y docetaxel, y del 0% en los que recibieron solo docetaxel. La mayoría de los pacientes (79%) que desarrollaron una disfunción cardíaca en estos ensayos mejoraron con el tratamiento habitual de la insuficiencia cardíaca congestiva.

Cáncer de mama precoz (tratamiento adyuvante)

En tres ensayos clínicos fundamentales del trastuzumab como tratamiento adyuvante en combinación con quimioterapia, la incidencia de disfunción cardíaca de grado 3-4 (ICC sintomática) fue similar en las pacientes que recibieron quimioterapia sola y en las tratadas con Herceptin de forma

Acta No. 03 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



secuencial después de un taxano (0,3-0,4%). La tasa más alta se registró en las pacientes que recibieron concomitantemente Herceptin y un taxano (2,0%). Al cabo de 3 años, se calculó que la tasa de eventos cardíacos en las pacientes tratadas con AC→P (doxorubicina más ciclofosfamida seguidas de paclitaxel) + H (trastuzumab) era del 3,2%, frente al 0,8% en las que recibieron AC→P. No se observó ningún aumento de la incidencia acumulada de eventos cardíacos con el seguimiento adicional a los 5 años.

A los 5,5 años, la tasa de episodios cardíacos sintomáticos o de alteración de la FEVI era, respectivamente, del 1,0%, 2,3% y 1,1% en los grupos de AC→D (doxorubicina + ciclofosfamida seguidas de docetaxel), AC→DH (doxorubicina + ciclofosfamida seguidas de docetaxel + trastuzumab) y DCarbH (docetaxel, carboplatino y trastuzumab). La tasa de ICC sintomática (grado 3-4 según los NCI-CTC) a los 5 años fue del 0,6%, 1,9% y 0,4% en los grupos de AC→D, AC→DH y DCarbH, respectivamente. En conjunto, el riesgo de sufrir episodios cardíacos sintomáticos fue bajo y similar en los grupos de AC→D y DCarbH. En comparación con los grupos de AC→D y DCarbH, el riesgo de episodios cardíacos sintomáticos fue mayor en el grupo de AC→DH, como se dedujo del aumento continuo de la tasa acumulada de eventos cardíacos sintomáticos o de alteración de la FEVI hasta el 2,3%, frente al 1%, aproximadamente, en los dos grupos de comparación (AC→D y DCarbH).

Cuando Herceptin se administró tras concluir la quimioterapia adyuvante, se observó insuficiencia cardíaca de clase III-IV de la NYHA en el 0,6% de las pacientes del grupo que recibió tratamiento durante 1 año tras una mediana de seguimiento de 12 meses. Después de una mediana de seguimiento de 3,6 años, la incidencia de ICC y de disfunción ventricular izquierda graves tras 1 año de tratamiento con Herceptin se mantuvo baja, en el 0,8% y el 9,8%, respectivamente.

En el estudio BO16348, después de una mediana de seguimiento de 8 años, la incidencia de ICC grave (Clase III-IV de la NYHA) en el grupo de tratamiento con Herceptin durante 1 año fue del 0,8%, y la tasa de disfunción ventricular izquierda leve sintomática y asintomática fue del 4,6%.

La reversibilidad de la ICC grave (definida como una secuencia de al menos dos valores consecutivos de FEVI $\geq 50\%$ después del evento) fue evidente en el 71,4% de las pacientes tratadas con Herceptin. Se demostró la reversibilidad de



la disfunción ventricular izquierda leve sintomática y asintomática en el 79,5% de las pacientes tratadas con Herceptin.

Aproximadamente el 17% de los eventos relacionados con la disfunción cardíaca tuvieron lugar tras concluir el tratamiento con Herceptin.

En el análisis conjunto de los estudios NSABP B-31 y NCCTG N9831, con una mediana de seguimiento de 8,1 años en el grupo de AC→PH (doxorubicina más ciclofosfamida, seguidas de paclitaxel más trastuzumab), la incidencia por paciente de disfunción cardíaca de reciente diagnóstico —determinada mediante la FEVI— no cambió en comparación con el análisis realizado tras una mediana de seguimiento de 2,0 años en el grupo de AC→PH: el 18,5% de las pacientes del grupo de AC→PH con una disminución de la FEVI reducida de $\geq 10\%$ hasta $< 50\%$.

Se notificó la reversibilidad de la disfunción ventricular izquierda en el 64,5% de las pacientes que sufrieron una ICC sintomática en el grupo de AC→PH, estando asintomáticas en el último seguimiento, y en el 90,3% de las que presentaron una recuperación completa o parcial de la FEVI.

Cáncer de mama precoz (tratamiento neoadyuvante- adyuvante)

En el ensayo fundamental BO2227, Herceptin se administró concomitantemente con quimioterapia neoadyuvante que incluía 4 ciclos de epirubicina (dosis acumulada de 300 mg/m²); al cabo de más de 70 meses (mediana del seguimiento), la incidencia de insuficiencia cardíaca o insuficiencia cardíaca congestiva fue del 0,3% en el grupo de Herceptin I.V. y del 0,7% en el grupo de Herceptin S.C. En pacientes de menor peso (<59 kg, el cuartil de peso inferior), la dosis fija usada en el grupo de Herceptin S.C. no se asoció a un aumento del riesgo de sufrir eventos cardíacos o una caída significativa de la FEVI [116, 120].

Cáncer gástrico avanzado

En el estudio BO18255, en la preselección, la mediana del valor de la FEVI fue del 64% (intervalo: 48-90%) en el grupo tratado con fluoropirimidina más cisplatino (FP) y del 65% (intervalo: 50- 86%) en el grupo tratado con Herceptin I.V. más fluoropirimidina y cisplatino (H + FP).

Acta No. 03 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La mayoría de las disminuciones de la FEVI observadas en el estudio BO18255 fueron asintomáticas, con la excepción de un paciente en el grupo que contenía Herceptin, en el que la disminución de la FEVI coincidió con una insuficiencia cardíaca.

Tabla 2: Resumen del cambio de la FEVI respecto al inicio del estudio (estudio BO18255)

Disminución de la FEVI: Menor valor posterior a la preselección	Fluoropirimidina / cisplatino (n = 290) (% de pacientes en cada	Trastuzumab/fluoropirimidina/ cisplatino (n = 294) (% de pacientes en cada
Disminución de la FEVI $\geq 10\%$ hasta un valor $< 50\%$ *	1,1%	4,6%
Valor absoluto $< 50\%$	1,1%	5,9%
Disminución de la FEVI $\geq 10\%$ hasta un valor $\geq 50\%$ *	11,8%	16,5%

* Sólo incluye a los pacientes en los que el método de evaluación en esa visita es el mismo que en la evaluación inicial (FP: $n = 187$; H +FP: $n = 237$).

Tabla 3: Eventos adversos cardíacos (estudio BO18255)

	Fluoropirimidina + cisplatino (n = 290) (% de pacientes en cada grupo de tratamiento)	Trastuzumab/fluoropirimidina/cisplatino (n= 294) (% de pacientes en cada grupo de tratamiento)
Total de eventos cardíacos	6%	6%
\geq Grado ≥ 3 según la versión 3.0 de los criterios NCI-CTCAE	*3%	**1%

* 9 pacientes experimentaron 9 eventos.

** 4 pacientes experimentaron 5 episodios.

En general, no hubo diferencias significativas en cuanto a la disfunción cardíaca entre el grupo de tratamiento y el grupo de comparación.

Toxicidad hemática

Cáncer de mama

La toxicidad hemática es infrecuente tras administrar Herceptin I.V. en monoterapia a pacientes con enfermedad metastásica. Se han descrito casos de leucopenia, trombocitopenia y anemia de grado 3 según la clasificación de la OMS en $< 1\%$ de las pacientes. No se ha observado ninguna reacción adversa de grado 4 según la clasificación de la OMS. La toxicidad hemática de grado 3-4 según la clasificación de la OMS aumentó en las pacientes tratadas con la combinación de Herceptin y paclitaxel en comparación con las que recibieron paclitaxel solo (34% frente al 21%). También aumentó la toxicidad hemática en las pacientes tratadas con Herceptin y docetaxel, en comparación con las que recibieron docetaxel solo (neutropenia de grado 3-4: 32% frente al 22%, según



los criterios NCI-CTC). La incidencia de neutropenia febril y septicemia neutropénica también aumentó en las pacientes tratadas con Herceptin más docetaxel (23% frente al 17% en las que recibieron docetaxel solo).

Según los criterios NCI-CTC, el 0,4% de las pacientes tratadas con Herceptin en el estudio BO16348 experimentaron un cambio de 3 o 4 grados respecto al valor inicial, en comparación con el 0,6% en el grupo de observación.

Cáncer gástrico avanzado

Los eventos adversos de grado ≥ 3 de la clase (SOC) de Trastornos de la sangre y del sistema linfático con una incidencia $\geq 1\%$ que se notificaron con mayor frecuencia se presentan en la siguiente tabla, por tratamiento administrado.

Tabla 4: Eventos adversos de grado ≥ 3 notificados frecuentemente en la clase (SOC) de trastornos de la sangre y del sistema linfático

	Fluoropirimidina/cisplatino (n = 290) (% de pacientes en cada grupo de tratamiento)	Trastuzumab/fluoropirimi dina/cisplatino (n = 294) (% de pacientes en cada grupo de tratamiento)
Neutropenia	30%	27%
Anemia	10%	12%
Neutropenia febril	3%	5%
Trombocitopenia	3%	5%

El porcentaje total de pacientes que sufrieron un evento adverso de grado ≥ 3 según los NCICTCAE (versión 3.0) clasificado en esta categoría fue del 38% en el grupo de FP y del 40% en el grupo de FP + H.

En general, no hubo diferencias significativas en cuanto a la hematotoxicidad entre el grupo de tratamiento y el grupo comparativo.

Toxicidad hepática y renal

Cáncer de mama

Se ha observado toxicidad hepática de grado 3-4 según la clasificación de la OMS en el 12% de las pacientes tras administrar Herceptin I.V. en monoterapia contra la enfermedad metastásica.

Esta toxicidad se asoció a progresión de la enfermedad en el hígado en el 60% de estas pacientes.

La toxicidad hepática de grado 3-4 según la clasificación de la OMS se observó con menor frecuencia en las pacientes tratadas con Herceptin I.V. y paclitaxel



que en las que recibieron paclitaxel solo (7% y 15%, respectivamente). No se observó ningún evento adverso de grado 3- 4 según la clasificación de la OMS.

Cáncer gástrico avanzado

En el estudio BO18255, no se encontraron diferencias significativas en cuanto a la toxicidad hepática y renal entre los dos grupos de tratamiento.

La toxicidad renal de grado ≥ 3 según los NCI-CTCAE (versión 3.0) no fue significativamente mayor en los pacientes que recibieron Herceptin I.V. en comparación con los del grupo de F + P (3% y 2%, respectivamente).

Eventos adversos de grado ≥ 3 según los criterios NCI-CTCAE (versión 3.0) de la clase de los Trastornos hepato biliares: La hiperbilirrubinemia fue el único evento adverso notificado, y su incidencia no fue significativamente mayor en los pacientes que recibieron Herceptin I.V. que en los del grupo de F + P (1% y $<1\%$, respectivamente).

Diarrea

Cáncer de mama

El 27% de las pacientes tratadas con Herceptin I.V. en monoterapia contra la enfermedad metastásica presentaron diarrea. También se ha observado un aumento de la incidencia de diarrea, principalmente de intensidad leve o moderada, en las pacientes tratadas con Herceptin más paclitaxel en comparación con las que recibieron paclitaxel solo.

En el estudio BO16348, el 8% de los pacientes tratados con Herceptin presentaron diarrea durante el primer año de tratamiento.

Cáncer gástrico avanzado

En el estudio BO18255, presentaron diarrea de cualquier grado 109 pacientes (37%) del grupo de tratamiento que contenía Herceptin y 80 pacientes (28%) en el grupo de comparación. Usando los criterios de intensidad NCI-CTCAE (versión 3.0), el porcentaje de pacientes que sufrieron diarrea de grado ≥ 3 fue del 4% en el grupo de FP y del 9% en el grupo de FP + H.

Infección

En los pacientes tratados con Herceptin, se ha observado un aumento de la incidencia de infecciones, principalmente infecciones leves de las vías



respiratorias altas de poca importancia clínica o infecciones relacionadas con el catéter.

Cambio del tratamiento de Herceptin I.V por Herceptin S.C. y viceversa:

En el estudio MO22982 se investigó el cambio de Herceptin I.V. por Herceptin S.C., y viceversa, en pacientes con CMP HER2-positivo, con el objetivo principal de evaluar la preferencia de los pacientes por la infusión de Herceptin I.V. o la inyección de Herceptin S.C. En este ensayo, se investigaron 2 cohortes (en una se utilizó Herceptin S.C. en vial y en la otra Herceptin S.C. en IUSU) usando un diseño cruzado de dos grupos; se asignó aleatoriamente a los pacientes a una de estas dos secuencias diferentes de tratamiento con Herceptin cada 3 semanas: Herceptin I.V. (ciclos 1-4) → Herceptin S.C. (ciclos 5-8), o Herceptin S.C. (ciclos 1-4) → Herceptin I.V. (ciclos 5-8). El 20,3% de los pacientes no habían recibido previamente Herceptin I.V. y el 79,7% habían estado expuestos anteriormente a Herceptin I.V. como parte del tratamiento adyuvante en curso del CMP HER2-positivo. En general, los pacientes toleraron bien el cambio de Herceptin I.V. por Herceptin S.C. y viceversa. Las tasas de eventos adversos graves, eventos adversos de grado 3 y suspensiones del tratamiento debido a eventos adversos antes del cambio de tratamiento (ciclos 1-4) fueron bajas (<5%) y similares a las tasas posteriores al cambio del tratamiento (ciclos 5-8). No se notificó ningún evento adverso de grado 4 o 5.

Seguridad y tolerabilidad de Herceptin S.C. en pacientes con CMP [117,120]:

En el estudio MO28048, en el que se investigaron la seguridad y la tolerabilidad de Herceptin S.C. como tratamiento adyuvante en pacientes con CMP HER2-positivo que fueron incluidos en una cohorte de tratamiento con Herceptin S.C. en viales (n = 1.868 pacientes, incluidos 20 pacientes que recibieron tratamiento neoadyuvante) o en una cohorte de tratamiento con Herceptin S.C. en IUSU (n = 710 pacientes, incluidos 21 pacientes que recibieron terapia neoadyuvante). En el análisis principal, la mediana de seguimiento de los pacientes incluidos fue de hasta 23,7 meses. No se observaron nuevos problemas de seguridad. Los resultados estaban en consonancia con el conocido perfil de seguridad de Herceptin I.V. y Herceptin S.C. Además, el tratamiento de pacientes con menor peso corporal con una dosis fija de Herceptin S.C. en el tratamiento adyuvante del CMP no se asoció a un riesgo mayor en cuanto a la seguridad, los eventos adversos y los eventos adversos graves, en comparación con los pacientes con peso corporal mayor. Los resultados finales del estudio BO22227 tras una mediana de seguimiento superior a 70 meses (v. 3.1.2 *Ensayos clínicos/Eficacia*)

Acta No. 03 de 2019 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



fueron coherentes también con el perfil de seguridad conocido de Herceptin I.V. y Herceptin S.C., y no se observaron nuevos problemas de toxicidad [120].

Experiencia Poscomercialización

Desde la comercialización, se han identificado las siguientes reacciones adversas con Herceptin (tabla 5).

Tabla 5 Reacciones adversas notificadas después de la comercialización

Clase de órganos y sistemas	Reacción adversa
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Hipoprotrombinemia Trombocitopenia autoinmunitaria
Trastornos del sistema inmunitario	Reacción anafilactoide
Trastornos oculares	Madarosis
Trastornos cardíacos	Choque cardiogénico Taquicardia
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Sibilancias Broncoespasmo Saturación de oxígeno reducida Insuficiencia respiratoria Neumopatía intersticial Infiltración pulmonar Síndrome de dificultad respiratoria aguda Dificultad respiratoria Fibrosis pulmonar Hipoxia Edema laríngeo
Trastornos renales y urinarios	Glomerulonefropatía Insuficiencia renal
Embarazo, puerperio y enfermedades perinatales	Hipoplasia pulmonar Hipoplasia renal Oligohidramnios

Adicionalmente, una vez realizada la evaluación del Inserto e IPP Versión: CDS18.0 de Diciembre de 2017, la Sala recomienda negarlos puesto que incluye en contraindicaciones el siguiente texto en inglés “Disnea grave en reposo debida a complicaciones de su enfermedad maligna avanzada o que requieran terapia suplementaria con oxígeno”.

3.7.5. CALQUENCE-ACALABRUTINIB

Radicado : 20181175727

Fecha : 30/08/2018

Interesado : Aztrazeneca Colombia S.A.S

La Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora recibió en las sesiones de Febrero de 2019 al interesado Aztrazeneca Colombia S.A.S con el fin de escuchar los argumentos en

Acta No. 03 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



razón del producto Calquence-Acalabrutinib (concepto. Acta No. 14 de 2018 SEMNNIMB, numeral 3.1.1.3.).

3.7.6. PASURTA-ERENUMAB

Radicado : 20181263606
Fecha : 20/12/2018
Interesado : Novartis de Colombia S.A.

La Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora recibió en las sesiones de Febrero de 2019 al interesado Novartis de Colombia S.A. con el fin de escuchar los argumentos en razón del producto Pasurta-Erenumab (concepto. Acta No. 03 de 2017 SEMNNIMB, numeral 3.2.1.2., Acta No. 03 de 2018 SEMNNIMB, numeral 3.2.1.4.).

3.7.7. ENSAYOS BASKET-LAROTRECTINIB

Radicado : 20181182643
Fecha : 07/09/2018
Interesado : Bayer S.A.

La Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora recibió en las sesiones de Febrero de 2019 al interesado Bayer S.A. con el fin de escuchar los argumentos en razón de los ensayos basket y el producto larotrectinib.

3.7.8. KEYTRUDA- PEMBROLIZUMAB

Radicado : 20181190126
Fecha : 18/09/2018
Interesado : Merck Sharp & Dohme Colombia S.A.S

La Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora recibió en las sesiones de Marzo de 2019 al interesado Merck Sharp & Dohme Colombia S.A.S. con el fin de escuchar la presentación del plan de investigación clínica del producto Keytruda-Pembrolizumab

Acta No. 03 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



3.7.9. ERDAFITINB

Radicado : 20181190934
Fecha : 19/09/2018
Interesado : Janssen Cilag S.A

La Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora recibió en las sesiones de Marzo de 2019 al interesado Janssen Cilag S.A. con el fin de escuchar los resultados clínicos del producto Erdafitinb.

3.8. ACLARACIONES

3.8.1 FRAGMIN® 2500 UI SOLUCIÓN INYECTABLE FRAGMIN® 5000 UI SOLUCIÓN INYECTABLE FRAGMIN® 10000 UI Anti-Xa/0.4 mL SOLUCIÓN INYECTABLE

Expediente : 19905001/19904162/19981427
Radicado : 20181193909/20181193914/20181193916 / [20191020819](#)
Fecha : 06/02/2019
Interesado : Pfizer S.A.S.

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora la aclaración del concepto emitido en el Acta No. 18 de 2018 SEMNNIMB numeral 3.2.4.1, respecto a la evaluación de la nueva versión de información para prescribir y la evaluación de resumen de textos de contraindicaciones y advertencias a ser implementados en artes por actualización.

- Información para prescribir allegada mediante radicado No.20181193909/20181193914/20181193916 (Folios 18-31)
- Resumen de textos de contraindicaciones y advertencias a ser implementados en artes allegado mediante radicado No. 20181193909/20181193914/20181193916

Resumen de textos de contraindicaciones y advertencias a ser implementados en artes

Acta No. 03 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Contraindicaciones:

Historia confirmada o sospecha de trombocitopenia inducida por heparina, mediada inmunológicamente; trombocitopenia severa, sangrado activo clínicamente significativo; trastornos severos de coagulación y algunas púrpuras vasculares. Condiciones en las cuales existe peligro potencial de hemorragia o asociadas con tendencias potenciales de sangrado como la hemofilia.

Endocarditis séptica aguda o subaguda; lesión reciente, lesiones ulcerosas y tubo de drenaje continuo del estómago o del intestino delgado, procedimientos quirúrgicos del sistema nervioso central, ojos y/u oídos, hipersensibilidad a heparinas de bajo peso molecular o productos derivados del cerdo.

Debido a un mayor riesgo de sangrado, no se debe usar dosis altas en forma concomitante con anestesia espinal o epidural, u otros procedimientos que requieran punción espinal.

Precauciones y Advertencias

Precauciones:

Síndrome del coagulación blanca, trombocitopenia, trastornos plaquetarios, adultos mayores, insuficiencia hepática o renal severa, hipertensión no-controlada, retinopatía hipertensiva o diabética.

Considerar monitoreo de niveles Anti-Xa en pacientes que tienen mayor riesgo de sangrado o retrombosis, insuficiencia renal, bajo peso, obesidad mórbida, embarazadas y pediátricos.

Las dosis altas se deben usar con precaución en postquirúrgicos recientes.

Precaución especial si se desarrolla trombocitopenia rápida o en un grado significativo durante su uso.

La dalteparina no se puede usar en forma intercambiable (unidad por unidad) con otras heparinas.

Advertencias:

Cuando se emplea anestesia neuroaxial o punción espinal, el paciente corre el riesgo de desarrollar un hematoma epidural o espinal, que podría resultar en parálisis prolongada o permanente. El riesgo aumenta con el uso concomitante de medicamentos que afectan la hemostasia, como antiinflamatorios no-esteroides (AINEs), inhibidores plaquetarios u otros anticoagulantes.

Acta No. 03 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Pueden suprimir la secreción suprarrenal de aldosterona generando hipercalcemia. A largo plazo riesgo de osteoporosis.

CONCEPTO: La Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora complementa el concepto del Acta No. 18 de 2018 SEMNNIMB, numeral 3.2.4.1., en el sentido de recomendar aprobar los siguientes puntos para los productos de la referencia:

- Información para prescribir allegada mediante radicado No.20181193909/20181193914/20181193916 (Folios 18-31)
- Resumen de textos de contraindicaciones y advertencias a ser implementados en artes allegado mediante radicado No. 20181193909/20181193914/20181193916

Resumen de textos de contraindicaciones y advertencias a ser implementados en artes

Contraindicaciones:

Historia confirmada o sospecha de trombocitopenia inducida por heparina, mediada inmunológicamente; trombocitopenia severa, sangrado activo clínicamente significativo; trastornos severos de coagulación y algunas púrpuras vasculares. Condiciones en las cuales existe peligro potencial de hemorragia o asociadas con tendencias potenciales de sangrado como la hemofilia.

Endocarditis séptica aguda o subaguda; lesión reciente, lesiones ulcerosas y tubo de drenaje continuo del estómago o del intestino delgado, procedimientos quirúrgicos del sistema nervioso central, ojos y/u oídos, hipersensibilidad a heparinas de bajo peso molecular o productos derivados del cerdo.

Debido a un mayor riesgo de sangrado, no se debe usar dosis altas en forma concomitante con anestesia espinal o epidural, u otros procedimientos que requieran punción espinal.

Precauciones y Advertencias

Precauciones:

Acta No. 03 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Síndrome del coagulación blanca, trombocitopenia, trastornos plaquetarios, adultos mayores, insuficiencia hepática o renal severa, hipertensión no-controlada, retinopatía hipertensiva o diabética.

Considerar monitoreo de niveles Anti-Xa en pacientes que tienen mayor riesgo de sangrado o retrombosis, insuficiencia renal, bajo peso, obesidad mórbida, embarazadas y pediátricos.

Las dosis altas se deben usar con precaución en postquirúrgicos recientes.

Precaución especial si se desarrolla trombocitopenia rápida o en un grado significativo durante su uso.

La dalteparina no se puede usar en forma intercambiable (unidad por unidad) con otras heparinas.

Advertencias:

Cuando se emplea anestesia neuroaxial o punción espinal, el paciente corre el riesgo de desarrollar un hematoma epidural o espinal, que podría resultar en parálisis prolongada o permanente. El riesgo aumenta con el uso concomitante de medicamentos que afectan la hemostasia, como antiinflamatorios no-esteroides (AINEs), inhibidores plaquetarios u otros anticoagulantes.

Pueden suprimir la secreción suprarrenal de aldosterona generando hipercalemia. A largo plazo riesgo de osteoporosis.

3.8.2 LAMISIL® SOLUCION 1%

Expediente : 226454

Radicado : 20181198020 / 20191025300

Fecha : 27/09/2018

Interesado : Glaxosmithkline Consumer Healthcare Colombia S.A.S

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora, aclarar y ampliar el concepto emitido en el Acta No. 18 de 2018, numeral 3.1.2.1, en el sentido de:

- Conceptuar sobre la posología, indicación, sobredosis y precauciones y advertencias del producto Lamisil Solución 1%, toda vez que la información de seguridad incluida para este producto presenta diferencias con respecto a lo emitido en el concepto antes relacionado. Para mayor detalle, referirse a la tabla de abajo.

Acta No. 03 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- Se aclara que los ítems de Contraindicaciones, Embarazo y Lactancia, Reacciones Adversas, Interacciones, Capacidad para realizar actividades que requieren juicio o habilidades motoras o cognitivas, se mantienen iguales para los productos Lamisil 1% crema con radicado 20181198015 y Lamisil Solución 1% con radicado 20181198020.

Concepto emitido	Solicitud
<p>Nueva dosificación: Dosis y administración Para uso tópico solamente.</p> <p>Adultos y adolescentes de 12 años en adelante: Duración y frecuencia del Tratamiento</p> <ul style="list-style-type: none"> • Tinea pedis tipo interdigital: Una vez al día por una semana. • Tinea pedis tipo plantar: Dos veces al día por dos semanas. • Tinea corporis, Tinea cruris: Una vez al día por una semana. • Candidiasis cutánea: Una o dos veces al día por 1 a 2 semanas. • Pitiriasis versicolor: Una o dos veces al día por 2 semanas. <p>El alivio de los síntomas clínicos usualmente tiene lugar en el lapso de pocos días. El uso irregular o suspensión prematura del tratamiento conlleva el riesgo de recurrencia.</p> <p>Si no hay signos de mejoría después de dos semanas de haber iniciado el tratamiento, los pacientes deben ver a un médico o farmacéutico para verificar el diagnóstico.</p> <p>Método de administración Antes del primer uso, el sello del tubo se debe perforar utilizando el punto incorporado en la tapa de la rosca.</p> <p>El área afectada debe ser limpiada y secada completamente antes de la aplicación. La crema debe ser aplicada en la piel afectada</p>	<p>Dosis y administración Para uso tópico solamente.</p> <p><u>Adultos y adolescentes de 12 años en adelante:</u> Duración y frecuencia del Tratamiento</p> <ul style="list-style-type: none"> • Tinea pedis tipo interdigital: Una vez al día por una semana. • Tinea corporis, Tinea cruris: Una vez al día por una semana. • Pitiriasis versicolor: Una o dos veces al día por 2 semanas. <p>Use el producto por el periodo de tratamiento recomendado aún si la infección parece mejorar a los pocos días. Las infecciones usualmente aparentan mejorar a los pocos días, pero pueden reaparecer si el producto no es aplicado regularmente o si se suspende muy pronto.</p> <p>Si no hay signos de mejoría después de dos semanas de haber iniciado el tratamiento, los pacientes deben ver a un médico o farmacéutico para verificar el diagnóstico.</p> <p><i>Método de administración</i> El área afectada debe ser limpiada y secada completamente antes de la aplicación. Una cantidad suficiente del producto debe ser aplicada para humedecer totalmente la piel afectada y área.</p> <p>En caso de infecciones intertriginosas (submamaria, interdigital, interglútea, inguinal) la aplicación puede ser cubierta con un trozo de gasa, especialmente durante la noche.</p> <p><u>Niños</u> No es recomendable el uso para niños menores de 12 años debido a insuficiente</p>

Acta No. 03 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



<p>y área circundante como una capa delgada y frotada suavemente.</p> <p>En caso de infecciones intertriginosas (submamaria, interdigital, interglútea, inguinal) la aplicación puede ser cubierta con un trozo de gasa, especialmente durante la noche.</p> <p>Niños No es recomendable el uso para niños menores de 12 años debido a insuficiente información sobre seguridad y eficacia.</p> <p>Uso en los ancianos No hay evidencia para sugerir que los pacientes ancianos requieran dosis diferentes o experimentan efectos adversos diferentes a aquellos de los pacientes más jóvenes.</p>	<p>información sobre seguridad y eficacia.</p> <p><u>Uso en los ancianos</u> No hay evidencia para sugerir que los pacientes ancianos requieran dosis diferentes o experimentan efectos adversos diferentes a aquellos de los pacientes más jóvenes.</p>
<p>Nuevas indicaciones: Infecciones micóticas de la piel producidas por dermatofitos tales como Trichophyton (por ejemplo, T. rubrum, T. mentagrophytes, T. verrucosum, T. violaceum), Microsporum canis y Epidermophyton floccosum, por ejemplo, tinea pedis tipo interdigital (pie de atleta), tinea cruris (tiña o tinea inguinal: prurito -comezón o picazón- inguinal) y tinea corporis (tiña o tinea corporal).</p> <p>Pitiriasis versicolor (tiña o tinea versicolor) debido a Pityrosporum orbiculare (también conocido como Malasezia furfur).</p> <p>Las infecciones de la piel por levaduras, principalmente aquellas producidas por el género Cándida (por ejemplo, Candida albicans).</p> <p>Tratamiento de tinea pedis de tipo plantar (pie de mocasín).</p>	<p>“INDICACIONES: Infecciones micóticas de la piel producidas por dermatofitos tales como <i>Trichophyton</i> (por ejemplo, <i>T. rubrum</i>, <i>T. mentagrophytes</i>, <i>T. verrucosum</i>, <i>T. violaceum</i>), <i>Microsporum canis</i> y <i>Epidermophyton floccosum</i>, por ejemplo, <i>tinea pedis</i> tipo interdigital (pie de atleta), <i>tinea cruris</i> (tiña o tinea inguinal: prurito -comezón o picazón- inguinal) y tinea corporis (tiña o tinea corporal).</p> <p>Pitiriasis versicolor (tiña o tinea versicolor) debido a <i>Pityrosporum orbiculare</i> (también conocido como <i>Malasezia furfur</i>).</p> <p>Las infecciones de la piel por levaduras, principalmente aquellas producidas por el género <i>Cándida</i> (por ejemplo, <i>Candida albicans</i>).</p> <p>Tratamiento de <i>tinea pedis</i> de tipo plantar (<i>pie de mocasín</i>).</p>
<p>Sobredosis:</p>	<p><u>SOBREDOSIS:</u></p>

Acta No. 03 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



<p>La baja absorción sistémica de la Terbinafina tópica hace que la sobredosis sea extremadamente improbable durante el uso cutáneo.</p> <p>La ingestión accidental de un tubo de 30 g de crema, que contiene 300 mg de Terbinafina base, es comparable a la ingestión de una tableta de Terbinafina 250 mg (dosis unitaria oral para adultos).</p> <p>Síntomas y signos de sobredosis debido a la ingestión de Terbinafina pueden incluir dolor de cabeza, náuseas, dolor epigástrico y mareo.</p>	<p>La baja absorción sistémica de la Terbinafina tópica hace que la sobredosis sea extremadamente improbable durante el uso cutáneo.</p> <p>La ingestión accidental de una botella de 30 mL de solución spray, que contiene 300 mg de terbinafina base, es comparable a la ingestión de una tableta de Terbinafina 250 mg (dosis unitaria oral para adultos).</p> <p>Síntomas y signos de sobredosis debido a la ingestión de Terbinafina pueden incluir dolor de cabeza, náuseas, dolor epigástrico y mareo.</p> <p>En caso de ingestión oral accidental, el contenido de alcohol de la solución spray cutánea (28.87%) debe ser considerado.</p>
<p>Precauciones y advertencias:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Puede ser irritante para los ojos. En caso de contacto accidental con los ojos, enjuague bien con agua corriente. • Mantenga fuera del alcance y la vista de los niños. • No se debe permitir que los bebés entren en contacto con ninguna piel tratada, incluido el seno. • Para uso externo solamente. • Si se aplica en la cara mantenga alejado de los ojos. • Contiene Alcohol Cetílico y Alcohol Estearílico, que pueden causar reacciones locales en la piel (Ejemplo dermatitis de contacto). 	<p><u>PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Puede ser irritante para los ojos. En caso de contacto accidental con los ojos, enjuague bien con agua corriente. • Mantenga fuera del alcance y la vista de los niños. • No se debe permitir que los bebés entren en contacto con ninguna piel tratada, incluido el seno. • Para uso externo solamente. • Si se aplica en la cara mantenga alejado de los ojos. • Contiene Alcohol Cetílico y Alcohol Estearílico, que pueden causar reacciones locales en la piel (Ejemplo dermatitis de contacto).

CONCEPTO: La Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora aclara y complementa el concepto del Acta No. 18 de 2018 SEMNNIMB, numeral 3.1.2.1., en el sentido de indicar que los siguientes ítems se recomiendan aprobar para Lamisil Solución 1%:

Dosis y administración
Para uso tópico solamente.

Acta No. 03 de 2019 SEMNNIMB
 EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
 ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Adultos y adolescentes de 12 años en adelante:

Duración y frecuencia del Tratamiento

- **Tinea pedis tipo interdigital: Una vez al día por una semana.**
- **Tinea corporis, Tinea cruris: Una vez al día por una semana.**
- **Pitiriasis versicolor: Una o dos veces al día por 2 semanas.**

Use el producto por el periodo de tratamiento recomendado aún si la infección parece mejorar a los pocos días. Las infecciones usualmente aparentan mejorar a los a los pocos días, pero pueden reaparecer si el producto no es aplicado regularmente o si se suspende muy pronto.

Si no hay signos de mejoría después de dos semanas de haber iniciado el tratamiento, los pacientes deben ver a un médico o farmacéutico para verificar el diagnóstico.

Método de administración

El área afectada debe ser limpiada y secada completamente antes de la aplicación. Una cantidad suficiente del producto debe ser aplicada para humedecer totalmente la piel afectada y área.

En caso de infecciones intertriginosas (submamaria, interdigital, interglútea, inguinal) la aplicación puede ser cubierta con un trozo de gasa, especialmente durante la noche.

Niños

No es recomendable el uso para niños menores de 12 años debido a insuficiente información sobre seguridad y eficacia.

Uso en los ancianos

No hay evidencia para sugerir que los pacientes ancianos requieran dosis diferentes o experimentan efectos adversos diferentes a aquellos de los pacientes más jóvenes.

“INDICACIONES:

Infecciones micóticas de la piel producidas por dermatofitos tales como Trichophyton (por ejemplo, T. rubrum, T. mentagrophytes, T. verrucosum, T. violaceum), Microsporum canis y Epidermophyton floccosum, por ejemplo,

Acta No. 03 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



tinea pedis tipo interdigital (pie de atleta), tinea cruris (tiña o tinea inguinal: prurito -comezón o picazón- inguinal) y tinea corporis (tiña o tinea corporal).

Pitiriasis versicolor (tiña o tinea versicolor) debido a *Pityrosporum orbiculare* (también conocido como *Malasezia furfur*).

Las infecciones de la piel por levaduras, principalmente aquellas producidas por el género *Cándida* (por ejemplo, *Candida albicans*).

Tratamiento de tinea pedis de tipo plantar (pie de mocasín).

SOBREDOSIS:

La baja absorción sistémica de la Terbinafina tópica hace que la sobredosis sea extremadamente improbable durante el uso cutáneo.

La ingestión accidental de una botella de 30 mL de solución spray, que contiene 300 mg de terbinafina base, es comparable a la ingestión de una tableta de Terbinafina 250 mg (dosis unitaria oral para adultos).

Síntomas y signos de sobredosis debido a la ingestión de Terbinafina pueden incluir dolor de cabeza, náuseas, dolor epigástrico y mareo.

En caso de ingestión oral accidental, el contenido de alcohol de la solución spray cutánea (28.87%) debe ser considerado.

Precauciones y advertencias:

- **Puede ser irritante para los ojos. En caso de contacto accidental con los ojos, enjuague bien con agua corriente.**
- **Mantenga fuera del alcance y la vista de los niños.**
- **No se debe permitir que los bebés entren en contacto con ninguna piel tratada, incluido el seno.**
- **Para uso externo solamente.**
- **Si se aplica en la cara mantenga alejado de los ojos.**
- **Contiene Alcohol Cetílico y Alcohol Estearílico, que pueden causar reacciones locales en la piel (Ejemplo dermatitis de contacto).**

Se aclara que los ítems de Contraindicaciones, Embarazo y Lactancia, Reacciones Adversas, Interacciones, Capacidad para realizar actividades que

Acta No. 03 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



requieren juicio o habilidades motoras o cognitivas, se mantienen iguales para los productos Lamisil 1% crema con radicado 20181198015 y Lamisil Solución 1% con radicado 20181198020

3.8.3. HALOPIDOL INYECTABLE

Expediente : 215076

Radicado : 20181203791

Solicitud: El Grupo de Apoyo solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora se complemente el concepto del Acta No. 18 de 2018 SEMNNIMB, numeral 3.1.2.3., en el sentido que se conceptué respecto los ítems posología y administración, advertencias y precauciones, interacciones, embarazo y lactancia, reacciones adversas y sobredosis. La información que se solicita se conceptué es la siguiente, ítems que se encuentran en el inserto y la IPP aprobada por la Sala en el Acta mencionada.

Posología y administración:

Se recomienda una dosis inicial baja, que debe ajustarse de acuerdo con la respuesta del paciente para determinar la dosis efectiva mínima.

Dosis - Adultos

Tabla 1. Recomendaciones para la dosis de haloperidol en adultos de 18 años de edad y mayores

<p><u>Control de la agitación psicomotora aguda asociada a trastornos psicóticos o episodios maníacos del trastorno bipolar I, cuando la terapia oral no es apropiada</u></p> <ul style="list-style-type: none">• <u>5 mg por vía intramuscular</u>• <u>Puede repetirse cada hora hasta que alcanzar el control suficiente de los síntomas.</u>• <u>En la mayoría de los pacientes, la dosis de hasta 15 mg/día es suficiente. La dosis máxima es de 20 mg/día.</u>
<ul style="list-style-type: none">• <u>Discontinuar el tratamiento con haloperidol tan pronto como sea indicado clínicamente. Si se necesita tratamiento adicional, iniciar haloperidol oral a una tasa de conversión de dosis de 1:1 seguida de un ajuste de la dosis de acuerdo con la respuesta clínica.</u>
<p><u>Tratamiento agudo del delirio cuando los tratamientos no farmacológicos han fracasado</u></p> <ul style="list-style-type: none">• <u>1 a 10 mg por vía intramuscular, iniciando con la dosis más baja posible.</u>• <u>Ajustar la dosis en incrementos a intervalos de 2 a 4 horas si continúa la agitación, hasta un máximo de 10 mg/día.</u>

Retiro del tratamiento

Acta No. 03 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Se recomienda retirar haloperidol de forma gradual.

Poblaciones especiales

Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad y eficacia de la solución para inyección de haloperidol en niños y adolescentes menores de 18 años. No existen datos disponibles.

Ancianos

La dosis inicial recomendada de haloperidol en pacientes ancianos es la mitad de la dosis más baja para adultos.

Se pueden administrar dosis adicionales y ajustarlas de acuerdo con la respuesta del paciente. La dosis máxima es la mitad que la especificada para adultos, pero se pueden considerar dosis más altas después de reevaluar el perfil riesgo-beneficio individual del paciente, y en base a la tolerabilidad.

Insuficiencia renal

La influencia de la insuficiencia renal en la farmacocinética de haloperidol no ha sido evaluada. No se recomienda ajustar la dosis, pero se recomienda precaución al tratar a pacientes con insuficiencia renal.

Insuficiencia hepática

La influencia de la insuficiencia hepática en la farmacocinética de haloperidol no ha sido evaluada. Como haloperidol se metaboliza ampliamente en el hígado, se recomienda reducir a la mitad la dosis inicial. Se pueden administrar y ajustar dosis adicionales de acuerdo con la respuesta del paciente.

Administración

HALOPIDOL® inyectable es recomendado solo para administración intramuscular.

Acta No. 03 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Advertencias y precauciones

Mortalidad

Se han reportado casos raros de muerte súbita en pacientes psiquiátricos que recibieron fármacos antipsicóticos, incluyendo HALOPIDOL.

Los pacientes ancianos con psicosis relacionada con demencia tratados con fármacos antipsicóticos presentan un incremento en el riesgo de muerte. Los análisis de diecisiete estudios controlados con placebo (duración modal de 10 semanas), principalmente en pacientes que tomaban fármacos antipsicóticos atípicos, revelaron un riesgo de muerte en pacientes tratados con el fármaco de entre 1.6 a 1.7 veces el riesgo de muerte en pacientes tratados con el placebo. Durante el curso de un estudio típico controlado de 10 semanas, la tasa de muerte en pacientes tratados con el fármaco fue de 4.5% en comparación a una tasa de aproximadamente 2.6% en el grupo del placebo. Aunque las causas de muerte fueron variadas, la mayoría de las muertes parecieron ser de naturaleza cardiovascular (por ejemplo, insuficiencia cardíaca, muerte súbita) o infecciosa (por ejemplo, neumonía). Estudios observacionales sugieren que, similar a los fármacos antipsicóticos atípicos, el tratamiento con fármacos antipsicóticos convencionales puede incrementar la mortalidad.

Aún no ha sido dilucidado el alcance hasta el cual los hallazgos del incremento de la mortalidad en los estudios observacionales se pueden atribuir a los fármacos antipsicóticos en contraposición con algunas características de los pacientes.

Efectos cardiovasculares

Se han reportado con haloperidol muy rara vez prolongación del intervalo QTc y/o arritmias ventriculares, además de reportes raros de muerte súbita. Esto puede ocurrir con mayor frecuencia con dosis altas, en pacientes propensos o con un intervalo QTc que excede 500 ms.

Debido a que se ha observado prolongación del intervalo QTc durante el tratamiento con HALOPIDOL, se recomienda precaución en pacientes con condiciones que prolongan el intervalo QTc (síndrome del intervalo QT largo, hipocalcemia, hipomagnesemia, desbalance de electrolitos, fármacos conocidos por prolongar el intervalo QTc, enfermedades cardiovasculares, antecedentes familiares de

Acta No. 03 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



prolongación del intervalo QTc), especialmente si HALOPIDOL se administra por vía parenteral.

El riesgo de la prolongación del intervalo QTc y/o arritmias ventriculares puede incrementarse con dosis altas o con el uso parenteral, particularmente por administración intravenosa. Se debe realizar monitoreo continuo mediante ECG por la prolongación del intervalo QTc y las disritmias cardíacas graves si HALOPIDOL se administra por vía intravenosa.

HALOPIDOL inyectable sólo está recomendado para administración intramuscular.

También se han reportado taquicardia e hipotensión (incluyendo hipotensión ortostática) en pacientes ocasionales.

Eventos cerebrovasculares

En estudios clínicos aleatorizados, controlados con placebo en la población con demencia, hubo un incremento en el riesgo de aproximadamente 3 veces de eventos adversos cerebrovasculares con algunos antipsicóticos atípicos. Los estudios observacionales que compararon la tasa de accidente cerebrovascular en pacientes ancianos expuestos a cualquier antipsicótico con la tasa de accidente cerebrovascular en aquellos no expuestos a dichos medicamentos reportaron un incremento en la tasa de accidente cerebrovascular entre los pacientes expuestos. Este incremento puede ser mayor con todas las butirofenonas, incluyendo haloperidol. Se desconoce el mecanismo para este riesgo incrementado. No se puede excluir un incremento en el riesgo para otras poblaciones de pacientes. HALOPIDOL® se debe utilizar con precaución en pacientes con factores de riesgo para accidente cerebrovascular.

Síndrome neuroléptico maligno

Al igual que con otros fármacos antipsicóticos, HALOPIDOL se ha relacionado con síndrome neuroléptico maligno: una respuesta idiosincrásica rara caracterizada por hipertermia, rigidez muscular generalizada, inestabilidad autónoma, alteración de la consciencia y niveles plasmáticos incrementados de creatina fosfoquinasa. La hipertermia es a menudo un signo temprano de este síndrome. Se debe suspender inmediatamente el tratamiento antipsicótico y se debe instituir terapia de soporte apropiada y monitoreo cuidadoso.

Acta No. 03 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Disquinesia tardía

Al igual que con todos los fármacos antipsicóticos, puede aparecer disquinesia tardía en algunos pacientes sometidos a terapia a largo plazo o después de la discontinuación del fármaco. El síndrome se caracteriza principalmente por movimientos rítmicos involuntarios de la lengua, cara, boca o mandíbula. En algunos pacientes las manifestaciones pueden ser permanentes. El síndrome puede enmascarse cuando el tratamiento es re-instituido, cuando se incrementa la dosificación o cuando se realiza un cambio a un fármaco antipsicótico diferente. El tratamiento se debe discontinuar tan pronto como sea posible.

Síntomas extrapiramidales

Al igual que con todos los fármacos antipsicóticos, pueden ocurrir síntomas extrapiramidales (por ejemplo, temblor, rigidez, hipersalivación, bradiquinesia, acatisia, distonía aguda).

Fármacos antiparkinsonianos del tipo anticolinérgico pueden ser prescritos según sea necesario, pero no deben ser prescritos de manera rutinaria como una medida preventiva. Si se requiere medicación antiparkinsoniana concomitante, puede que tenga que ser continuado después de suspender HALOPIDOL si su excreción es más rápida que la de haloperidol para evitar el desarrollo o el agravamiento de síntomas extrapiramidales. Se debe considerar el posible incremento de la presión intraocular cuando los fármacos anticolinérgicos, incluyendo agentes antiparkinsonianos, son administrados concomitantemente con HALOPIDOL.

Crisis/convulsiones

Se ha reportado que HALOPIDOL puede desencadenar convulsiones. Se recomienda precaución en pacientes que sufren epilepsia y en condiciones que predisponen a las convulsiones (por ejemplo, abstinencia de alcohol y lesiones cerebrales).

Problemas hepatobiliares

Como haloperidol se metaboliza ampliamente en el hígado, se recomienda ajustar la dosis y precaución en pacientes con insuficiencia hepática. Se han reportado casos aislados de anomalías de la función hepática o hepatitis, a menudo colestásica.

Acta No. 03 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Problemas del sistema endocrino

La tiroxina puede favorecer la toxicidad de haloperidol. La terapia antipsicótica en pacientes con hipertiroidismo se debe utilizar solamente con precaución y siempre debe estar acompañado por la terapia para alcanzar un estado eutiroideo.

Los efectos hormonales de los fármacos antipsicóticos incluyen la hiperprolactinemia, que puede causar galactorrea, ginecomastia y oligomenorrea o amenorrea. Se han reportado casos muy raros de hipoglicemia y Síndrome de secreción inapropiada de la hormona antidiurética.

Respuesta al tratamiento y retiro

Si se retiran los fármacos antipsicóticos, la recurrencia de los síntomas relacionadas a la condición subyacente pueden no llegar a ser evidentes por varias semanas o meses. Después del retiro repentino de dosis altas de fármacos antipsicóticos ha habido reportes muy raros síntomas agudos de abstinencia (incluyendo náuseas, vómitos e insomnio). Se recomienda el retiro gradual como una medida de precaución.

Pacientes con depresión

Al igual que con todos los fármacos antipsicóticos, HALOPIDOLâ no debe usarse solo cuando la depresión es predominante. Se puede combinar con antidepresivos para tratar aquellas condiciones en la cual la depresión y la psicosis coexistan.

Interacciones

Efectos cardiovasculares

Al igual que con otros fármacos antipsicóticos, se recomienda precaución cuando HALOPIDOL es usado en combinación con medicamentos conocidos por prolongar el intervalo QTc. Ejemplos:

- Antiarrítmicos de clase IA (por ejemplo, disopiramida, quinidina).
- Antiarrítmicos de clase III (por ejemplo, amiodarona, dofetilida, dronedarona, ibutilida, sotalol).
- Determinados antidepresivos (por ejemplo, citalopram, escitalopram).
- Determinados antibióticos (por ejemplo, eritromicina, levofloxacino, moxifloxacino).
- Determinados antifúngicos (por ejemplo, pentamidina).
- Determinados antipalúdicos (por ejemplo, halofantrina).

Acta No. 03 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- Determinados fármacos gastrointestinales (por ejemplo, dolasetrón).
- Determinados fármacos utilizados contra el cáncer (por ejemplo, toremifeno, vandetanib).
- Otros medicamentos (por ejemplo, bepridil, metadona).

Esta lista no es exhaustiva.

Se recomienda evitar el uso concomitante de otros fármacos antipsicóticos.

Se recomienda precaución cuando se usa HALOPIDOL en combinación con fármacos conocidos por causar desequilibrio electrolítico.

Fármacos que pueden incrementar las concentraciones plasmáticas de haloperidol

El haloperidol se metaboliza por varias vías. Las vías principales son la glucuronidación y la reducción cetónica. También está implicado el sistema enzimático del citocromo P450, en particular la CYP3A4 y, en menor medida, la CYP2D6. La inhibición de estas vías de metabolismo por otro fármaco o una disminución de la actividad enzimática de CYP2D6 pueden producir el incremento de las concentraciones de haloperidol. El efecto de la inhibición de la CYP3A4 y la disminución de la actividad enzimática de la CYP2D6 puede ser aditivo. Basada en la limitada y, a veces, contradictoria información, el incremento promedio de las concentraciones plasmáticas de haloperidol cuando se coadministra un inhibidor de la CYP3A4 y/o la CYP2D6 puede oscilar generalmente entre el 20 y el 40 %, aunque en algunos casos se han reportado aumentos promedio de hasta 100%. Ejemplos de fármacos que pueden incrementar las concentraciones plasmáticas de haloperidol (en base a la experiencia clínica o los mecanismos de interacciones farmacológicas) incluyen:

- Inhibidores de la CYP3A4: alprazolam, itraconazol, ketoconazol y algunos otros azoles, nefazodona, determinados antivirales.
- Inhibidores de la CYP2D6: clorpromazina, prometazina, quinidina, paroxetina, sertralina, venlafaxina y algunos otros antidepresivos.
- Inhibidores combinados de la CYP3A4 y la CYP2D6: fluoxetina, fluvoxamina, ritonavir.
- Mecanismo indeterminado: buspirona.

Esta lista no es exhaustiva.

El incremento de las concentraciones plasmáticas de haloperidol puede incrementar el riesgo de eventos adversos, incluyendo, prolongación del intervalo QTc.

Acta No. 03 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Se han observado incrementos de QTc cuando haloperidol fue administrado con una combinación de inhibidores metabólicos; ketoconazol (400 mg/día) y paroxetina (20 mg/día).

Se recomienda monitorizar a los pacientes que toman haloperidol concomitantemente con dichos medicamentos por los signos o síntomas de efectos farmacológicos incrementados o prolongados de haloperidol, y disminuir la dosis de HALOPIDOL según lo considere necesario.

El valproato sódico, un fármaco conocido por inhibir la glucuronidación, no afecta a las concentraciones plasmáticas de haloperidol.

Fármacos que pueden disminuir las concentraciones plasmáticas de haloperidol

La coadministración de haloperidol con inductores enzimáticos potentes de la CYP3A4 puede disminuir gradualmente las concentraciones plasmáticas de haloperidol a tal punto que la eficacia puede ser reducida. Ejemplos (en base a la experiencia clínica o al mecanismo de interacción farmacológica):

- Carbamazepina, fenobarbital, fenitoína, rifampicina, hierba de san Juan (*Hypericum perforatum*).

Esta lista no es exhaustiva.

Puede observarse inducción enzimática después de algunos días de tratamiento. La máxima inducción enzimática se observa por lo general alrededor de las 2 semanas y puede continuar durante el mismo periodo de tiempo después de culminar la terapia con el medicamento. Por lo tanto, durante el tratamiento combinado con inductores de la CYP3A4, se recomienda monitorizar a los pacientes e incrementar la dosis de HALOPIDOL® cuando sea necesario. Después de retirar el inductor de la CYP3A4, la concentración de haloperidol puede incrementarse de forma gradual y, por lo tanto, puede ser necesario reducir la dosis de HALOPIDOL®.

Efecto del haloperidol sobre otros fármacos

Al igual que todos los fármacos antipsicóticos, haloperidol puede incrementar la depresión del SNC producida por otros fármacos depresores del SNC, incluyendo alcohol, hipnóticos, sedantes o analgésicos potentes. También se ha reportado una intensificación del efecto sobre el SNC cuando se combina con metildopa.

Haloperidol puede antagonizar la acción de la adrenalina y otros agentes simpatomiméticos y revertir los efectos hipotensores de los agentes bloqueadores adrenérgicos como la guanetidina.

Acta No. 03 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La salud
es de todos

Minsalud

Haloperidol puede afectar los efectos antiparkinsonianos de la levodopa y otros fármacos agonistas dopaminérgicos.

El haloperidol es un inhibidor de CYP2D6. Inhibe el metabolismo de los antidepresivos tricíclicos, incrementando así los niveles plasmáticos de estos fármacos.

Otras formas de interacción

Se han reportado casos raros de los siguientes síntomas durante el uso concomitante de litio y haloperidol: encefalopatía, síntomas extrapiramidales, disquinesia tardía, síndrome neuroléptico maligno, trastornos del tronco encefálico, síndrome cerebral agudo y coma. La mayoría de estos síntomas fueron reversibles.

Sin embargo, se recomienda a los pacientes, quienes son tratados con litio y HALOPIDOL[®], que deben suspender inmediatamente la terapia si ocurren estos síntomas.

Se ha reportado antagonismo del efecto anticoagulante de fenindiona.

Embarazo y lactancia

Acta No. 03 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

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





Embarazo

Los neonatos expuestos a fármacos antipsicóticos (incluyendo haloperidol) durante el tercer trimestre de embarazo están en riesgo por síntomas extrapiramidales y/o de abstinencia que pueden variar en severidad después del parto. Estos síntomas en los neonatos pueden incluir agitación, hipertonia, hipotonia, temblores, somnolencia, dificultad respiratoria o trastornos alimentarios.

HALOPIDOL® no ha mostrado incremento significativo de las anomalías fetales en estudios de grandes poblaciones. Existieron reportes de casos aislados de defectos congénitos después de la exposición fetal a HALOPIDOL®, principalmente en combinación con otros fármacos. Los estudios en animales han demostrado un efecto teratogénico del haloperidol (ver sección *Información no clínica*). Se debe utilizar HALOPIDOL® durante el embarazo solo si el beneficio esperado justifica el riesgo potencial para el feto.

Lactancia

Haloperidol se excreta en la leche materna. Se han detectado pequeñas cantidades de haloperidol en el plasma y la orina de recién nacidos lactantes de madres tratadas con haloperidol. Si el uso de HALOPIDOL® se considera esencial, los beneficios de la lactancia se deben evaluar frente a sus riesgos potenciales.

Efectos sobre la capacidad para conducir y usar maquinas

Puede ocurrir cierto grado de sedación o disminución del estado de alerta, especialmente con dosis altas y al inicio del tratamiento y pueden potenciarse por el alcohol. Se debe recomendar a los pacientes no conducir u operar máquinas durante el tratamiento, hasta que se conozca su sensibilidad.

Reacciones Adversas

Las reacciones adversas son eventos adversos que fueron considerados estar razonablemente asociados con el uso de haloperidol (o haloperidol decanoato) basado en una evaluación exhaustiva de la información disponible del evento adverso. Una relación causal con haloperidol (o haloperidol decanoato) no puede ser establecida de forma confiable en casos individuales. Además, debido a que los estudios clínicos son conducidos bajo condiciones ampliamente variables, las tasas de la reacción adversa observadas en los estudios clínicos de un fármaco no pueden ser directamente comparadas con las tasas de los estudios clínicos de otro fármaco y pueden no reflejar las tasas observadas en la práctica clínica.

Datos de estudios clínicos

Acta No. 03 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Datos de estudios doble ciego, controlados con placebo – reacciones adversas reportadas con una incidencia $\geq 1\%$

La seguridad de HALOPIDOL[®] (de 2 a 20 mg/día) se evaluó en 566 sujetos (de los cuales, 284 fueron tratados con HALOPIDOL[®], 282 recibieron el placebo) que participaron en 3 estudios clínicos doble ciego, controlados con placebo, dos en el tratamiento de esquizofrenia y el tercero en el tratamiento de trastorno bipolar.

En la tabla 2 se muestran las reacciones adversas reportadas por $\geq 1\%$ de los sujetos tratados con HALOPIDOL[®].

Tabla 2. Reacciones adversas reportadas por $\geq 1\%$ de los sujetos tratados con HALOPIDOL[®] en 3 estudios clínicos doble ciego, controlados con placebo de HALOPIDOL[®]

Datos de estudios controlados con comparador activo – reacciones adversas reportadas con una incidencia ³ 1%

Se seleccionaron dieciséis estudios doble ciego, controlados con comparador activo para determinar la incidencia de las reacciones adversas. En estos 16 estudios, se trataron 1295 sujetos con 1-45 mg/día de HALOPIDOL en el tratamiento de esquizofrenia.

En la tabla 3 se muestran las reacciones adversas reportadas por $\geq 1\%$ de los sujetos tratados con HALOPIDOL en estudios clínicos controlados con comparador activo.

Tabla 3. Reacciones adversas reportadas por ³ 1% de los sujetos tratados con HALOPIDOL en 16 estudios clínicos doble ciego, controlados con comparador activo de HALOPIDOL[®]

Datos de estudios controlados con placebo y comparador activo – Reacciones adversas reportadas con una incidencia $< 1\%$.

En la tabla 4 se muestran reacciones adversas adicionales ocurridas en $< 1\%$ de los sujetos tratados con HALOPIDOL en cualquiera de los 2 conjuntos de datos clínicos anteriores.

Tabla 4. Reacciones adversas reportadas por $< 1\%$ de los sujetos tratados con HALOPIDOL en estudios clínicos controlados con placebo o con comparador activo.

Acta No. 03 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Trastornos endocrinos
Hiperprolactinemia
Trastornos psiquiátricos
Libido disminuida
Pérdida de la libido
Inquietud
Trastornos del sistema nervioso
Disfunción motora
Contracciones musculares involuntarias
Síndrome neuroléptico maligno
Nistagmo
Parkinsonismo
Sedación
Trastornos oculares
Visión borrosa
Trastornos cardíacos
Taquicardia
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo
Trismo
Torticólis
Rigidez muscular
Espasmos musculares
Rigidez musculoesquelética
Fasciculaciones musculares
Trastornos del sistema reproductor y de la mama
Amenorrea
Molestia en la mama
Dolor de mama
Galactorrea
Dismenorrea
Disfunción sexual
Trastorno menstrual
Menorragia
Trastornos generales y condiciones en el lugar de la administración
Alteración de la marcha

Reacciones adversas identificadas en estudios clínicos con haloperidol decanoato
Las reacciones adversas relacionadas con la fracción activa que se identificaron en estudios clínicos con haloperidol decanoato (formulación de acción prolongada) se describen en la tabla 5.

Tabla 5. Reacciones adversas identificadas en estudios clínicos con haloperidol decanoato (formulación de acción prolongada)

Trastornos del sistema nervioso
<u>Acinesia, rigidez en rueda dentada, hipomimia</u>

Datos posteriores a la comercialización

En la tabla 6 se incluyen los primeros eventos adversos identificados como reacciones adversas durante la experiencia posterior a la comercialización con haloperidol. La revisión posterior a la comercialización fue en base a la revisión de todos los casos



donde se utilizó la fracción activa de haloperidol (haloperidol y haloperidol decanoato). En la tabla 6 se proporcionan las frecuencias según la siguiente convención:

Muy frecuente	$\geq 1/10$
Frecuente	$\geq 1/100$ a $< 1/10$
Poco frecuente	$\geq 1/1000$ a $< 1/100$
Raro	$\geq 1/10000$ a $< 1/1000$
Muy raro	$< 1/10000$, incluyendo reportes aislados

En la tabla 6 se presentan las reacciones adversas por categoría de frecuencia basada en las tasas de reportes espontáneos.

Tabla 6: Reacciones adversas identificadas durante la experiencia posterior a la comercialización con haloperidol (oral, solución o decanoato) por categoría de frecuencia estimada de tasas de reportes espontáneos

Trastornos de la sangre y del sistema linfático	
Muy raro	Agranulocitosis, pancitopenia, trombocitopenia, leucopenia, neutropenia
Trastornos del sistema inmunológico	
Muy raro	Reacción anafiláctica, hipersensibilidad
Trastornos endocrinos	
Muy raro	Secreción inadecuada de la hormona antidiurética
Trastornos metabólicos y de la nutrición	
Muy raro	Hipoglucemia
Trastornos psiquiátricos	
Muy raro	Trastorno psicótico, agitación, estado confusional, depresión, insomnio
Trastornos del sistema nervioso	
Muy raro	Convulsión, cefalea
Trastornos cardíacos	
Muy raro	Torsade de pointes, fibrilación ventricular, taquicardia ventricular, extrasístoles
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	
Muy raro	Broncoespasmo, laringoespasmo, edema laríngeo, disnea
Trastornos gastrointestinales	
Muy raro	Vómitos, náuseas
Trastornos hepatobiliares	
Muy raro	Insuficiencia hepática aguda, hepatitis, colestasis, ictericia, prueba de función hepática anormal
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	
Muy raro	Angioedema, vasculitis leucocitoclástica, dermatitis exfoliativa, urticaria, reacción de fotosensibilidad, erupción, prurito, hiperhidrosis
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo	
Muy raro	Rabdomiólisis
Trastornos renales y urinarios	
Muy raro	Retención urinaria
Embarazo, puerperio y condiciones perinatales	
Muy raro	Síndrome neonatal de abstinencia al fármaco
Trastornos del sistema reproductor y de la mama	
Muy raro	Príapismo, ginecomastia
Trastornos generales y condiciones en el lugar de la administración	
Muy raro	Muerte súbita, edema facial, edema, hipotermia, hipertermia
Investigaciones	
Muy raro	Intervalo QT prolongado en el electrocardiograma, disminución de peso

Acta No. 03 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Sobredosis

Síntomas y signos

Las manifestaciones de sobredosis con haloperidol son una intensificación de los efectos farmacológicos conocidos y de las reacciones adversas. Los síntomas más importantes son: reacciones extrapiramidales severas, hipotensión y sedación. La reacción extrapiramidal se manifiesta por rigidez muscular y un temblor generalizado o localizado. También es posible hipertensión en lugar de hipotensión.

En casos extremos, el paciente podría parecer comatoso con depresión respiratoria e hipotensión que podría ser lo suficientemente severa como para producir un estado parecido al shock. Se debe considerar el riesgo de arritmias ventriculares, posiblemente asociadas con una prolongación del intervalo QTc.

Tratamiento

No existe ningún antídoto específico. El tratamiento es de soporte. No se ha establecido la eficacia del carbón activado en la sobredosis con haloperidol oral. No se recomienda la diálisis para el tratamiento de la sobredosis, ya que solo elimina muy pequeñas cantidades del haloperidol.

En los pacientes comatosos se debe establecer una vía aérea abierta usando una vía aérea orofaríngea o tubo endotraqueal. La depresión respiratoria puede requerir respiración artificial.

Se debe monitorear el ECG y los signos vitales y se debe continuar el monitoreo hasta que el ECG sea normal. Se deben tratar las arritmias severas con medidas antiarrítmicas adecuadas.

La hipotensión y el colapso circulatorio pueden ser contrarrestados usando fluidos intravenosos, plasma o albúmina concentrada y agentes vasopresores como dopamina o noradrenalina (norepinefrina). No se debe usar adrenalina (epinefrina) ya que podría causar hipotensión profunda en presencia de haloperidol.

En caso de reacciones severas extrapiramidales, se debe administrar medicación antiparkinsoniana por vía parenteral.

CONCEPTO: La Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora complementa el concepto

Acta No. 03 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



del Acta No. 18 de 2018 SEMNNIMB, numeral 3.1.2.3., en el sentido de recomendar aprobar los siguientes puntos para el producto de la referencia:

Posología y administración:

Se recomienda una dosis inicial baja, que debe ajustarse de acuerdo con la respuesta del paciente para determinar la dosis efectiva mínima.

Dosis - Adultos

Tabla 1. Recomendaciones para la dosis de haloperidol en adultos de 18 años de edad y mayores

<p><u>Control de la agitación psicomotora aguda asociada a trastornos psicóticos o episodios maníacos del trastorno bipolar I, cuando la terapia oral no es apropiada</u></p> <ul style="list-style-type: none">• <u>5 mg por vía intramuscular</u>• <u>Puede repetirse cada hora hasta que alcanzar el control suficiente de los síntomas.</u>• <u>En la mayoría de los pacientes, la dosis de hasta 15 mg/día es suficiente. La dosis máxima es de 20 mg/día.</u>
<ul style="list-style-type: none">• <u>Discontinuar el tratamiento con haloperidol tan pronto como sea indicado clínicamente. Si se necesita tratamiento adicional, iniciar haloperidol oral a una tasa de conversión de dosis de 1:1 seguida de un ajuste de la dosis de acuerdo con la respuesta clínica.</u>
<p><u>Tratamiento agudo del delirio cuando los tratamientos no farmacológicos han fracasado</u></p> <ul style="list-style-type: none">• <u>1 a 10 mg por vía intramuscular, iniciando con la dosis más baja posible.</u>• <u>Ajustar la dosis en incrementos a intervalos de 2 a 4 horas si continúa la agitación, hasta un máximo de 10 mg/día.</u>

Retiro del tratamiento

Se recomienda retirar haloperidol de forma gradual.

Poblaciones especiales

Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad y eficacia de la solución para inyección de haloperidol en niños y adolescentes menores de 18 años. No existen datos disponibles.

Ancianos

La dosis inicial recomendada de haloperidol en pacientes ancianos es la mitad de la dosis más baja para adultos.

Acta No. 03 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Se pueden administrar dosis adicionales y ajustarlas de acuerdo con la respuesta del paciente. La dosis máxima es la mitad que la especificada para adultos, pero se pueden considerar dosis más altas después de reevaluar el perfil riesgo-beneficio individual del paciente, y en base a la tolerabilidad.

Insuficiencia renal

La influencia de la insuficiencia renal en la farmacocinética de haloperidol no ha sido evaluada. No se recomienda ajustar la dosis, pero se recomienda precaución al tratar a pacientes con insuficiencia renal.

Insuficiencia hepática

La influencia de la insuficiencia hepática en la farmacocinética de haloperidol no ha sido evaluada. Como haloperidol se metaboliza ampliamente en el hígado, se recomienda reducir a la mitad la dosis inicial. Se pueden administrar y ajustar dosis adicionales de acuerdo con la respuesta del paciente.

Administración

HALOPIDOL® inyectable es recomendado solo para administración intramuscular.

Advertencias y precauciones

Mortalidad

Se han reportado casos raros de muerte súbita en pacientes psiquiátricos que recibieron fármacos antipsicóticos, incluyendo HALOPIDOL.

Los pacientes ancianos con psicosis relacionada con demencia tratados con fármacos antipsicóticos presentan un incremento en el riesgo de muerte. Los análisis de diecisiete estudios controlados con placebo (duración modal de 10 semanas), principalmente en pacientes que tomaban fármacos antipsicóticos atípicos, revelaron un riesgo de muerte en pacientes tratados con el fármaco de entre 1.6 a 1.7 veces el riesgo de muerte en pacientes tratados con el placebo. Durante el curso de un estudio típico controlado de 10 semanas, la tasa de

Acta No. 03 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



muerte en pacientes tratados con el fármaco fue de 4.5% en comparación a una tasa de aproximadamente 2.6% en el grupo del placebo. Aunque las causas de muerte fueron variadas, la mayoría de las muertes parecieron ser de naturaleza cardiovascular (por ejemplo, insuficiencia cardiaca, muerte súbita) o infecciosa (por ejemplo, neumonía). Estudios observacionales sugieren que, similar a los fármacos antipsicóticos atípicos, el tratamiento con fármacos antipsicóticos convencionales puede incrementar la mortalidad.

Aún no ha sido dilucidado el alcance hasta el cual los hallazgos del incremento de la mortalidad en los estudios observacionales se pueden atribuir a los fármacos antipsicóticos en contraposición con algunas características de los pacientes.

Efectos cardiovasculares

Se han reportado con haloperidol muy rara vez prolongación del intervalo QTc y/o arritmias ventriculares, además de reportes raros de muerte súbita. Esto puede ocurrir con mayor frecuencia con dosis altas, en pacientes propensos o con un intervalo QTc que excede 500 ms.

Debido a que se ha observado prolongación del intervalo QTc durante el tratamiento con HALOPIDOL, se recomienda precaución en pacientes con condiciones que prolongan el intervalo QTc (síndrome del intervalo QT largo, hipocalcemia, hipomagnesemia, desbalance de electrolitos, fármacos conocidos por prolongar el intervalo QTc, enfermedades cardiovasculares, antecedentes familiares de prolongación del intervalo QTc), especialmente si HALOPIDOL se administra por vía parenteral.

El riesgo de la prolongación del intervalo QTc y/o arritmias ventriculares puede incrementarse con dosis altas o con el uso parenteral, particularmente por administración intravenosa. Se debe realizar monitoreo continuo mediante ECG por la prolongación del intervalo QTc y las disritmias cardiacas graves si HALOPIDOL se administra por vía intravenosa.

HALOPIDOL inyectable sólo está recomendado para administración intramuscular.

Acta No. 03 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



También se han reportado taquicardia e hipotensión (incluyendo hipotensión ortostática) en pacientes ocasionales.

Eventos cerebrovasculares

En estudios clínicos aleatorizados, controlados con placebo en la población con demencia, hubo un incremento en el riesgo de aproximadamente 3 veces de eventos adversos cerebrovasculares con algunos antipsicóticos atípicos. Los estudios observacionales que compararon la tasa de accidente cerebrovascular en pacientes ancianos expuestos a cualquier antipsicótico con la tasa de accidente cerebrovascular en aquellos no expuestos a dichos medicamentos reportaron un incremento en la tasa de accidente cerebrovascular entre los pacientes expuestos. Este incremento puede ser mayor con todas las butirofenonas, incluyendo haloperidol. Se desconoce el mecanismo para este riesgo incrementado. No se puede excluir un incremento en el riesgo para otras poblaciones de pacientes. HALOPIDOL® se debe utilizar con precaución en pacientes con factores de riesgo para accidente cerebrovascular.

Síndrome neuroléptico maligno

Al igual que con otros fármacos antipsicóticos, HALOPIDOLâ se ha relacionado con síndrome neuroléptico maligno: una respuesta idiosincrásica rara caracterizada por hipertermia, rigidez muscular generalizada, inestabilidad autónoma, alteración de la consciencia y niveles plasmáticos incrementados de creatina fosfoquinasa. La hipertermia es a menudo un signo temprano de este síndrome. Se debe suspender inmediatamente el tratamiento antipsicótico y se debe instituir terapia de soporte apropiada y monitoreo cuidadoso.

Disquinesia tardía

Al igual que con todos los fármacos antipsicóticos, puede aparecer disquinesia tardía en algunos pacientes sometidos a terapia a largo plazo o después de la discontinuación del fármaco. El síndrome se caracteriza principalmente por movimientos rítmicos involuntarios de la lengua, cara, boca o mandíbula. En algunos pacientes las manifestaciones pueden ser permanentes. El síndrome puede enmascarse cuando el tratamiento es re-instituido, cuando se incrementa la dosificación o cuando se realiza un cambio a un fármaco

Acta No. 03 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



antipsicótico diferente. El tratamiento se debe discontinuar tan pronto como sea posible.

Síntomas extrapiramidales

Al igual que con todos los fármacos antipsicóticos, pueden ocurrir síntomas extrapiramidales (por ejemplo, temblor, rigidez, hipersalivación, bradiquinesia, acatisia, distonía aguda).

Fármacos antiparkinsonianos del tipo anticolinérgico pueden ser prescritos según sea necesario, pero no deben ser prescritos de manera rutinaria como una medida preventiva. Si se requiere medicación antiparkinsoniana concomitante, puede que tenga que ser continuado después de suspender HALOPIDOL si su excreción es más rápida que la de haloperidol para evitar el desarrollo o el agravamiento de síntomas extrapiramidales. Se debe considerar el posible incremento de la presión intraocular cuando los fármacos anticolinérgicos, incluyendo agentes antiparkinsonianos, son administrados concomitantemente con HALOPIDOL

Crisis/convulsiones

Se ha reportado que HALOPIDOL puede desencadenar convulsiones. Se recomienda precaución en pacientes que sufren epilepsia y en condiciones que predisponen a las convulsiones (por ejemplo, abstinencia de alcohol y lesiones cerebrales).

Problemas hepatobiliares

Como haloperidol se metaboliza ampliamente en el hígado, se recomienda ajustar la dosis y precaución en pacientes con insuficiencia hepática. Se han reportado casos aislados de anomalías de la función hepática o hepatitis, a menudo colestásica.

Problemas del sistema endocrino

La tiroxina puede favorecer la toxicidad de haloperidol. La terapia antipsicótica en pacientes con hipertiroidismo se debe utilizar solamente con precaución y

Acta No. 03 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



siempre debe estar acompañado por la terapia para alcanzar un estado eutiroides.

Los efectos hormonales de los fármacos antipsicóticos incluyen la hiperprolactinemia, que puede causar galactorrea, ginecomastia y oligomenorrea o amenorrea. Se han reportado casos muy raros de hipoglicemia y Síndrome de secreción inapropiada de la hormona antidiurética.

Respuesta al tratamiento y retiro

Si se retiran los fármacos antipsicóticos, la recurrencia de los síntomas relacionadas a la condición subyacente pueden no llegar a ser evidentes por varias semanas o meses. Después del retiro repentino de dosis altas de fármacos antipsicóticos ha habido reportes muy raros síntomas agudos de abstinencia (incluyendo náuseas, vómitos e insomnio). Se recomienda el retiro gradual como una medida de precaución.

Pacientes con depresión

Al igual que con todos los fármacos antipsicóticos, HALOPIDOLâ no debe usarse solo cuando la depresión es predominante. Se puede combinar con antidepresivos para tratar aquellas condiciones en la cual la depresión y la psicosis coexistan.

Interacciones

Efectos cardiovasculares

Al igual que con otros fármacos antipsicóticos, se recomienda precaución cuando HALOPIDOL es usado en combinación con medicamentos conocidos por prolongar el intervalo QTc. Ejemplos:

- Antiarrítmicos de clase IA (por ejemplo, disopiramida, quinidina).
- Antiarrítmicos de clase III (por ejemplo, amiodarona, dofetilida, dronedarona, ibutilida, sotalol).
- Determinados antidepresivos (por ejemplo, citalopram, escitalopram).
- Determinados antibióticos (por ejemplo, eritromicina, levofloxacino, moxifloxacino).
- Determinados antifúngicos (por ejemplo, pentamidina).
- Determinados antipalúdicos (por ejemplo, halofantrina).
- Determinados fármacos gastrointestinales (por ejemplo, dolasetrón).



- Determinados fármacos utilizados contra el cáncer (por ejemplo, toremifeno, vandetanib).
- Otros medicamentos (por ejemplo, bepridil, metadona).

Esta lista no es exhaustiva.

Se recomienda evitar el uso concomitante de otros fármacos antipsicóticos.

Se recomienda precaución cuando se usa HALOPIDOL en combinación con fármacos conocidos por causar desequilibrio electrolítico.

Fármacos que pueden incrementar las concentraciones plasmáticas de haloperidol

El haloperidol se metaboliza por varias vías. Las vías principales son la glucuronidación y la reducción cetónica. También está implicado el sistema enzimático del citocromo P450, en particular la CYP3A4 y, en menor medida, la CYP2D6. La inhibición de estas vías de metabolismo por otro fármaco o una disminución de la actividad enzimática de CYP2D6 pueden producir el incremento de las concentraciones de haloperidol. El efecto de la inhibición de la CYP3A4 y la disminución de la actividad enzimática de la CYP2D6 puede ser aditivo. Basada en la limitada y, a veces, contradictoria información, el incremento promedio de las concentraciones plasmáticas de haloperidol cuando se coadministra un inhibidor de la CYP3A4 y/o la CYP2D6 puede oscilar generalmente entre el 20 y el 40 %, aunque en algunos casos se han reportado aumentos promedio de hasta 100%. Ejemplos de fármacos que pueden incrementar las concentraciones plasmáticas de haloperidol (en base a la experiencia clínica o los mecanismos de interacciones farmacológicas) incluyen:

- Inhibidores de la CYP3A4: alprazolam, itraconazol, ketoconazol y algunos otros azoles, nefazodona, determinados antivirales.
- Inhibidores de la CYP2D6: clorpromazina, prometazina, quinidina, paroxetina, sertralina, venlafaxina y algunos otros antidepresivos.
- Inhibidores combinados de la CYP3A4 y la CYP2D6: fluoxetina, fluvoxamina, ritonavir.
- Mecanismo indeterminado: buspirona.

Esta lista no es exhaustiva.

Acta No. 03 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



El incremento de las concentraciones plasmáticas de haloperidol puede incrementar el riesgo de eventos adversos, incluyendo, prolongación del intervalo QTc.

Se han observado incrementos de QTc cuando haloperidol fue administrado con una combinación de inhibidores metabólicos; ketoconazol (400 mg/día) y paroxetina (20 mg/día).

Se recomienda monitorizar a los pacientes que toman haloperidol concomitantemente con dichos medicamentos por los signos o síntomas de efectos farmacológicos incrementados o prolongados de haloperidol, y disminuir la dosis de HALOPIDOL según lo considere necesario.

El valproato sódico, un fármaco conocido por inhibir la glucuronidación, no afecta a las concentraciones plasmáticas de haloperidol.

Fármacos que pueden disminuir las concentraciones plasmáticas de haloperidol

La coadministración de haloperidol con inductores enzimáticos potentes de la CYP3A4 puede disminuir gradualmente las concentraciones plasmáticas de haloperidol a tal punto que la eficacia puede ser reducida. Ejemplos (en base a la experiencia clínica o al mecanismo de interacción farmacológica):

- Carbamazepina, fenobarbital, fenitoína, rifampicina, hierba de san Juan (*Hypericum perforatum*).

Esta lista no es exhaustiva.

Puede observarse inducción enzimática después de algunos días de tratamiento. La máxima inducción enzimática se observa por lo general alrededor de las 2 semanas y puede continuar durante el mismo periodo de tiempo después de culminar la terapia con el medicamento. Por lo tanto, durante el tratamiento combinado con inductores de la CYP3A4, se recomienda monitorizar a los pacientes e incrementar la dosis de HALOPIDOL® cuando sea necesario. Después de retirar el inductor de la CYP3A4, la concentración de haloperidol puede incrementarse de forma gradual y, por lo tanto, puede ser necesario reducir la dosis de HALOPIDOL®.

Efecto del haloperidol sobre otros fármacos

Al igual que todos los fármacos antipsicóticos, haloperidol puede incrementar la depresión del SNC producida por otros fármacos depresores del SNC, incluyendo alcohol, hipnóticos, sedantes o analgésicos potentes. También se



ha reportado una intensificación del efecto sobre el SNC cuando se combina con metildopa.

Haloperidol puede antagonizar la acción de la adrenalina y otros agentes simpatomiméticos y revertir los efectos hipotensores de los agentes bloqueadores adrenérgicos como la guanetidina.

Haloperidol puede afectar los efectos antiparkinsonianos de la levodopa y otros fármacos agonistas dopaminérgicos.

El haloperidol es un inhibidor de CYP2D6. Inhibe el metabolismo de los antidepresivos tricíclicos, incrementando así los niveles plasmáticos de estos fármacos.

Otras formas de interacción

Se han reportado casos raros de los siguientes síntomas durante el uso concomitante de litio y haloperidol: encefalopatía, síntomas extrapiramidales, disquinesia tardía, síndrome neuroléptico maligno, trastornos del tronco encefálico, síndrome cerebral agudo y coma. La mayoría de estos síntomas fueron reversibles.

Sin embargo, se recomienda a los pacientes, quienes son tratados con litio y HALOPIDOL[®], que deben suspender inmediatamente la terapia si ocurren estos síntomas.

Se ha reportado antagonismo del efecto anticoagulante de fenindiona.

Embarazo y lactancia

Acta No. 03 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Embarazo

Los neonatos expuestos a fármacos antipsicóticos (incluyendo haloperidol) durante el tercer trimestre de embarazo están en riesgo por síntomas extrapiramidales y/o de abstinencia que pueden variar en severidad después del parto. Estos síntomas en los neonatos pueden incluir agitación, hipertonia, hipotonía, temblores, somnolencia, dificultad respiratoria o trastornos alimentarios.

HALOPIDOL® no ha mostrado incremento significativo de las anomalías fetales en estudios de grandes poblaciones. Existieron reportes de casos aislados de defectos congénitos después de la exposición fetal a HALOPIDOL®, principalmente en combinación con otros fármacos. Los estudios en animales han demostrado un efecto teratogénico del haloperidol (ver sección *Información no clínica*). Se debe utilizar HALOPIDOL® durante el embarazo solo si el beneficio esperado justifica el riesgo potencial para el feto.

Lactancia

Haloperidol se excreta en la leche materna. Se han detectado pequeñas cantidades de haloperidol en el plasma y la orina de recién nacidos lactantes de madres tratadas con haloperidol. Si el uso de HALOPIDOL® se considera esencial, los beneficios de la lactancia se deben evaluar frente a sus riesgos potenciales.

Efectos sobre la capacidad para conducir y usar maquinas

Puede ocurrir cierto grado de sedación o disminución del estado de alerta, especialmente con dosis altas y al inicio del tratamiento y pueden potenciarse por el alcohol. Se debe recomendar a los pacientes no conducir u operar máquinas durante el tratamiento, hasta que se conozca su sensibilidad.

Reacciones Adversas

Las reacciones adversas son eventos adversos que fueron considerados estar razonablemente asociados con el uso de haloperidol (o haloperidol decanoato) basado en una evaluación exhaustiva de la información disponible del evento adverso. Una relación causal con haloperidol (o haloperidol decanoato) no puede ser establecida de forma confiable en casos individuales. Además, debido a que los estudios clínicos son conducidos bajo condiciones ampliamente variables, las tasas de la reacción adversa observadas en los estudios clínicos de un fármaco no pueden ser directamente comparadas con las tasas de los estudios clínicos de otro fármaco y pueden no reflejar las tasas observadas en la práctica clínica.

Acta No. 03 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Datos de estudios clínicos

Datos de estudios doble ciego, controlados con placebo – reacciones adversas reportadas con una incidencia $\geq 1\%$

La seguridad de HALOPIDOL® (de 2 a 20 mg/día) se evaluó en 566 sujetos (de los cuales, 284 fueron tratados con HALOPIDOL®, 282 recibieron el placebo) que participaron en 3 estudios clínicos doble ciego, controlados con placebo, dos en el tratamiento de esquizofrenia y el tercero en el tratamiento de trastorno bipolar.

En la tabla 2 se muestran las reacciones adversas reportadas por $\geq 1\%$ de los sujetos tratados con HALOPIDOL®.

Tabla 2. Reacciones adversas reportadas por $\geq 1\%$ de los sujetos tratados con HALOPIDOL® en 3 estudios clínicos doble ciego, controlados con placebo de HALOPIDOL®

Datos de estudios controlados con comparador activo – reacciones adversas reportadas con una incidencia $\geq 1\%$

Se seleccionaron dieciséis estudios doble ciego, controlados con comparador activo para determinar la incidencia de las reacciones adversas. En estos 16 estudios, se trataron 1295 sujetos con 1-45 mg/día de HALOPIDOL en el tratamiento de esquizofrenia.

En la tabla 3 se muestran las reacciones adversas reportadas por $\geq 1\%$ de los sujetos tratados con HALOPIDOL en estudios clínicos controlados con comparador activo.

Tabla 3. Reacciones adversas reportadas por $\geq 1\%$ de los sujetos tratados con HALOPIDOL en 16 estudios clínicos doble ciego, controlados con comparador activo de HALOPIDOL®

Datos de estudios controlados con placebo y comparador activo – Reacciones adversas reportadas con una incidencia $< 1\%$.

En la tabla 4 se muestran reacciones adversas adicionales ocurridas en $< 1\%$ de los sujetos tratados con HALOPIDOL en cualquiera de los 2 conjuntos de datos clínicos anteriores.

Tabla 4. Reacciones adversas reportadas por $< 1\%$ de los sujetos tratados con HALOPIDOL en estudios clínicos controlados con placebo o con comparador activo.

Acta No. 03 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Trastornos endocrinos
Hiperprolactinemia
Trastornos psiquiátricos
Libido disminuida
Pérdida de la libido
Inquietud
Trastornos del sistema nervioso
Disfunción motora
Contracciones musculares involuntarias
Síndrome neuroléptico maligno
Nistagmo
Parkinsonismo
Sedación
Trastornos oculares
Visión borrosa
Trastornos cardíacos
Taquicardia
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo
Trismo
Torticollis
Rigidez muscular
Espasmos musculares
Rigidez musculoesquelética
Fasciculaciones musculares
Trastornos del sistema reproductor y de la mama
Amenorrea
Molestia en la mama
Dolor de mama
Galactorrea
Dismenorrea
Disfunción sexual
Trastorno menstrual
Menorragia
Trastornos generales y condiciones en el lugar de la administración
Alteración de la marcha

Reacciones adversas identificadas en estudios clínicos con haloperidol decanoato

Las reacciones adversas relacionadas con la fracción activa que se identificaron en estudios clínicos con haloperidol decanoato (formulación de acción prolongada) se describen en la tabla 5.

Tabla 5. Reacciones adversas identificadas en estudios clínicos con haloperidol decanoato (formulación de acción prolongada)

Trastornos del sistema nervioso
Acinesia, rigidez en rueda dentada, hipomimia

Datos posteriores a la comercialización

En la tabla 6 se incluyen los primeros eventos adversos identificados como reacciones adversas durante la experiencia posterior a la comercialización con



haloperidol. La revisión posterior a la comercialización fue en base a la revisión de todos los casos donde se utilizó la fracción activa de haloperidol (haloperidol y haloperidol decanoato). En la tabla 6 se proporcionan las frecuencias según la siguiente convención:

Muy frecuente	$\geq 1/10$
Frecuente	$\geq 1/100$ a $< 1/10$
Poco frecuente	$\geq 1/1000$ a $< 1/100$
Raro	$\geq 1/10000$ a $< 1/1000$
Muy raro	$< 1/10000$, incluyendo reportes aislados

En la tabla 6 se presentan las reacciones adversas por categoría de frecuencia basada en las tasas de reportes espontáneos.

Tabla 6: Reacciones adversas identificadas durante la experiencia posterior a la comercialización con haloperidol (oral, solución o decanoato) por categoría de frecuencia estimada de tasas de reportes espontáneos

Acta No. 03 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Trastornos de la sangre y del sistema linfático	
<i>Muy raro</i>	Agranulocitosis, pancitopenia, trombocitopenia, leucopenia, neutropenia
Trastornos del sistema inmunológico	
<i>Muy raro</i>	Reacción anafiláctica, hipersensibilidad
Trastornos endocrinos	
<i>Muy raro</i>	Secreción inadecuada de la hormona antidiurética
Trastornos metabólicos y de la nutrición	
<i>Muy raro</i>	Hipoglicemia
Trastornos psiquiátricos	
<i>Muy raro</i>	Trastorno psicótico, agitación, estado confusional, depresión, insomnio
Trastornos del sistema nervioso	
<i>Muy raro</i>	Convulsión, cefalea
Trastornos cardíacos	
<i>Muy raro</i>	Torsade de pointes, fibrilación ventricular, taquicardia ventricular, extrasístoles
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	
<i>Muy raro</i>	Broncoespasmo, laringoespasmo, edema laríngeo, disnea
Trastornos gastrointestinales	
<i>Muy raro</i>	Vómitos, náuseas
Trastornos hepatobiliares	
<i>Muy raro</i>	Insuficiencia hepática aguda, hepatitis, colestasis, ictericia, prueba de función hepática anormal
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	
<i>Muy raro</i>	Angioedema, vasculitis leucocitoclástica, dermatitis exfoliativa, urticaria, reacción de fotosensibilidad, erupción, prurito, hiperhidrosis
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo	
<i>Muy raro</i>	Rabdomiolisis
Trastornos renales y urinarios	
<i>Muy raro</i>	Retención urinaria
Embarazo, puerperio y condiciones perinatales	
<i>Muy raro</i>	Síndrome neonatal de abstinencia al fármaco
Trastornos del sistema reproductor y de la mama	
<i>Muy raro</i>	Príapismo, ginecomastia
Trastornos generales y condiciones en el lugar de la administración	
<i>Muy raro</i>	Muerte súbita, edema facial, edema, hipotermia, hipotermia
Investigaciones	
<i>Muy raro</i>	Intervalo QT prolongado en el electrocardiograma, disminución de peso

Sobredosis

Síntomas y signos

Las manifestaciones de sobredosis con haloperidol son una intensificación de los efectos farmacológicos conocidos y de las reacciones adversas. Los síntomas más importantes son: reacciones extrapiramidales severas, hipotensión y sedación. La reacción extrapiramidal se manifiesta por rigidez muscular y un temblor generalizado o localizado. También es posible hipertensión en lugar de hipotensión.

En casos extremos, el paciente podría parecer comatoso con depresión respiratoria e hipotensión que podría ser lo suficientemente severa como para producir un estado parecido al shock. Se debe considerar el riesgo de arritmias ventriculares, posiblemente asociadas con una prolongación del intervalo QTc.

Acta No. 03 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Tratamiento

No existe ningún antídoto específico. El tratamiento es de soporte. No se ha establecido la eficacia del carbón activado en la sobredosis con haloperidol oral. No se recomienda la diálisis para el tratamiento de la sobredosis, ya que solo elimina muy pequeñas cantidades del haloperidol.

En los pacientes comatosos se debe establecer una vía aérea abierta usando una vía aérea orofaríngea o tubo endotraqueal. La depresión respiratoria puede requerir respiración artificial.

Se debe monitorear el ECG y los signos vitales y se debe continuar el monitoreo hasta que el ECG sea normal. Se deben tratar las arritmias severas con medidas antiarrítmicas adecuadas.

La hipotensión y el colapso circulatorio pueden ser contrarrestados usando fluidos intravenosos, plasma o albúmina concentrada y agentes vasopresores como dopamina o noradrenalina (norepinefrina). No se debe usar adrenalina (epinefrina) ya que podría causar hipotensión profunda en presencia de haloperidol.

En caso de reacciones severas extrapiramidales, se debe administrar medicación antiparkinsoniana por vía parenteral.

3.8.4. BERIPLAST P 1ML Y BERIPLAST P 3ML

Expediente : 19900235 / 19900234

Radicado : 20191022677

Fecha : 08/02/2019

El interesado solicita a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora la aclaración de la composición del producto Beriplast, señalada en el concepto del Acta No. 11 de 2018 SEMNNIMB, numeral 3.2.3.1, a través de la cual se emitió concepto favorable, sobre la evaluación farmacológica del producto.

Acta No. 03 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



DICE	DEBE DECIR		
<p>Composición: Cada frasco vial contiene: 270mg de Fibrinógeno humano 180U de Factor XIII de plasma humano 3000 KUI de Aprotinina de pulmón bovino (Corresponde A 1,67 PEU) 1500 UI de Trombina humana 17.7mg de Cloruro de Calcio Dihidrato (40 MMOL/L)</p>	Composición:		
		Beriplast 1ml	Beriplast 3ml
	Combi-set I		
	Vial 1		
	Fibrinogeno (Fracción proteica de plasma humano)	90mg	270mg
	Factor de coagulación XIII (Fracción proteica de plasma humano)	60UI	180UI
	Vial 2		
	Aprotinina (pulmón bovino)	1000 KIU+ 0.56 PEU**	3000 KIU+ 1.67 PEU**
Combi-set II			
Vial 3			
Trombina (Fracción proteica de plasma humano)	1.25mg	3.75mg	
Correspondiente a Actividad de Trombina	500UI	1500UI	
Vial 4			
Cloruro de Calcio dihidrato (40mmol/L)	5.9mg	17.7mg	

CONCEPTO: La Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora aclara el concepto del Acta No. 11 de 2018 SEMNNIMB, numeral 3.2.3.1., en el sentido de indicar que la composición es la siguiente y no como aparece en el Acta mencionada:

Acta No. 03 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Composición:

	Beriplast 1ml	Beriplast 3ml
Combi-set I		
Vial 1		
Fibrinogeno (Fracción proteica de plasma humano)	90mg	270mg
Factor de coagulación XIII (Fracción proteica de plasma humano)	60UI	180UI
Vial 2		
Aprotinina (pulmón bovino)	1000 KIU* 0.56 PEU**	3000 KIU* 1.67 PEU**
Combi-set II		
Vial 3		
Trombina (Fracción proteica de plasma humano)	1.25mg	3.75mg
Correspondiente a Actividad de Trombina	500UI	1500UI
Vial 4		
Cloruro de Calcio dihidrato (40mmol/L)	5.9mg	17.7mg

3.8.5. CLOTTAFAC 1.5g/100 ml POLVO Y DISOLVENTE PARA SOLUCIÓN INYECTABLE

Expediente : 20094324
Radicado : 20181182095 / 20191032807
Fecha : 25/02/2019
Interesado : Laboratorios Biopas S.A

El interesado solicita a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora la aclaración del concepto emitido en Acta No 16 de 2018, numeral 3.2.4.1 respecto a los siguientes puntos:

-Porque hay un cambio tan radical de las indicaciones aprobadas en el Acta No. 16 de 2018 numeral 3.2.4.1, a las previamente aprobadas en el Acta No. 06 de 2018 numeral 3.2.4.4 y acogida por la resolución 20181182095 del 07/09/2018, las cuales

Acta No. 03 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



fueron sustentadas en los soportes clínicos que se allegaron junto con la solicitud de ampliación de indicaciones mediante escrito 20181038761 del 01/03/2018.

-Aclarar de forma específica porque la información clínica allegada bajo Radicado No. 20181182095 del 07/09/2018 no soporta el uso en la población pediátrica.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora aclara al interesado que la decisión sobre el retiro de las indicaciones previamente aprobadas se dio en virtud de la revisión de la información actualizada con la cual se concluye que el balance riesgo beneficio es desfavorable en las indicaciones distintas a afibrinogenemia e hipofibrinogenemia congénitas.

La Sala encontró que el número de niños incluidos en los estudios fue reducido para establecer una conclusión definitiva. Menores de 6 años 11 pacientes, de 7-12 años 10 pacientes.

3.8.6. VOTRIENT 200mg / VOTRIENT 400mg

Expediente : 20024562/20024563
Radicado : 20181035045 / 20181035055 / 20191032410
Fecha : 22/02/2019
Interesado : Novartis de Colombia S.A

Composición:

Cada tableta recubierta contiene 200mg de Pazopanib

Cada tableta recubierta contiene 400mg de Pazopanib

Forma farmacéutica: Tableta recubierta

El interesado solicita a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora, aclarar el concepto emitido en el Acta No. 19 de 2018, numeral 3.1.2.1., en el sentido de:

- Conceptuar los ítems solicitados en el radicado inicial y allegados dentro de la respuesta de auto, con el fin de que refleje la información de seguridad completa solicitada:
 - Modificación de dosificación

Acta No. 03 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- Modificación de indicaciones
 - Advertencias y precauciones
 - Reacciones adversas
 - Actualización de la sección Embarazo, Lactancia, mujeres y varones con capacidad de procrear
 - Actualización de la sección de datos sobre toxicidad preclínica
 - Aprobación de inserto (NPI) Ref. No. 2017-PSB/GLC-0891-s del 18 de agosto de 2017, allegado en la respuesta a auto (radicados No. 20181208086 y 20181208083)
 - Aprobación de declaración sucinta (NSS) Ref. No. 2017-PSB/GLC-0891-s del 18 de agosto de 2017, allegado en la respuesta a auto (radicados No. 20181208086 y 20181208083)
- Se aclara que mediante Acta 06 de 2018 numeral 3.1.2.9 se aprobó las nuevas indicaciones y la modificación de posología y grupo etario y mediante Acta 19 de 2018 numeral 3.1.2.1 de la SEMNNIMB se aprobó el inserto versión 2017-PSB/GLC-0891-s del 18 de agosto de 2017 y la declaración sucinta 2017-PSB/GLC-0891-s del 18 de agosto de 2017 allegados mediante radicados 20181035055/ 201812080803.

CONCEPTO: La Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora corrige el concepto emitido mediante Acta No. 19 de 2018, numeral 3.1.2.1, en el sentido de especificar que la información aprobada para el producto de la referencia, no es la que aparece en el Acta mencionada, sino la siguiente:

Indicaciones:

Carcinoma de células renales:

Votrient® está indicado para el tratamiento del carcinoma de células renales avanzado o metastásico (CCR).

Sarcoma de tejidos blandos (STS)

Votrient® está indicado para el tratamiento de pacientes con sarcoma de tejidos blandos avanzado (STS) que han recibido quimioterapia previa.

La eficacia no está demostrada en pacientes con tumor estromal gastrointestinal (GIST, por sus siglas en inglés) o STS adipocítico.

Nueva dosificación:

Acta No. 03 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Posología

Población destinataria general

La dosis recomendada de Votrient es de 800 mg por vía oral una vez al día.

Modificación posológica

La modificación de la dosis, ya sea un aumento o una reducción, debe hacerse en escalones de 200 mg y de forma gradual en función de la tolerabilidad de cada paciente para poder tratar las reacciones adversas. La dosis diaria de Votrient no debe superar los 800 mg.

Poblaciones especiales

Pacientes pediátricos (menores de 18 años)

No se ha establecido ni la seguridad ni la eficacia de Votrient en niños.

Pacientes geriátricos (mayores de 65 años)

No es necesario ajustar la dosis, la frecuencia de administración ni la vía de administración en los pacientes mayores de 65 años.

Disfunción renal

No se espera que la disfunción renal afecte de forma clínicamente significativa la farmacocinética de Votrient, dada la escasa excreción renal de la sustancia activa y de sus metabolitos. No se prevé que la disfunción renal altere la exposición al pazopanib, por lo que no es necesario ajustar la dosis de los pacientes con depuración de creatinina ≥ 30 ml/min. No se han llevado a cabo estudios de Votrient en pacientes con disfunción renal severa ni en pacientes en hemodiálisis o diálisis peritoneal, por lo que no se recomienda utilizar Votrient en estos pacientes.

Disfunción hepática

No se ha confirmado definitivamente la seguridad ni la farmacocinética de Votrient en pacientes con disfunción hepática preexistente.

No es preciso ajustar la dosis de los pacientes con disfunción hepática leve, determinada por las cifras de alanina-transaminasa (ALAT) y bilirrubina.

Debe reducirse la dosis de Votrient a 200 mg al día en los pacientes con disfunción hepática moderada.

Acta No. 03 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



No existen suficientes datos en pacientes con disfunción hepática severa (bilirrubina total más del triple del límite superior de la normalidad [\times LSN], independientemente de la concentración de ALAT); por lo tanto, no se recomienda usar Votrient en estos pacientes.

Modo de administración

Votrient debe administrarse sin alimentos al menos una hora antes o dos horas después de una comida.

El comprimido de Votrient debe tomarse entero con agua y no debe partirse ni triturarse. Si se ha omitido una dosis, no debe tomarse si quedan menos de 12 horas para la siguiente.

Nuevas Advertencias y Precauciones

Efectos hepáticos

Se han comunicado casos de insuficiencia hepática (algunos mortales) durante el uso de Votrient. En los ensayos clínicos con Votrient se ha observado un aumento de las transaminasas séricas (ALAT, aspartato-transaminasa [ASAT]) y de la bilirrubina. En la mayoría de los casos se han notificado aumentos aislados de la ALAT y la ASAT sin ningún aumento simultáneo de la fosfatasa alcalina (FAL) ni de la bilirrubina. Los pacientes mayores de 60 años pueden presentar un riesgo mayor de aumentos de la ALAT superiores al triple del LSN. Los pacientes portadores del alelo HLA-B*57:01 también corren un mayor riesgo de aumento de la ALAT asociado a la administración de Votrient. Debe vigilarse la función hepática de todos los sujetos tratados con Votrient, independientemente de su genotipo o su edad. La gran mayoría (más del 90%) de todos los aumentos de las transaminasas de cualquier grado tuvieron lugar durante las primeras 18 semanas. Los grados se basan en la versión 3 de los criterios terminológicos comunes para los eventos adversos del National Cancer Institute estadounidense (CTCAE del NCI).

Se deben efectuar pruebas de serología hepática antes de comenzar el tratamiento con Votrient, en las semanas 3, 5, 7 y 9, y luego en los meses 3 y 4, más las pruebas adicionales que estén clínicamente indicadas. Se deben seguir efectuando pruebas periódicamente después del mes 4.

Se indican las siguientes directrices para los pacientes con valores basales de la bilirrubina total $\leq 1,5$ veces el LSN y de la ASAT y la ALAT ≤ 2 veces el LSN.

Acta No. 03 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Los pacientes con aumentos aislados de la ALAT entre 3 y 8 veces el LSN pueden seguir recibiendo Votrient con un seguimiento semanal de la función hepática hasta que la ALAT vuelva al grado 1 (según los CTCAE del NCI) o a los valores basales.

Debe interrumpirse el tratamiento con Votrient en los pacientes con concentraciones de ALAT de 8 veces el LSN hasta que los valores vuelvan al grado 1 (según los CTCAE del NCI) o a la situación basal. Si se considera que el posible beneficio de reanudar el tratamiento con Votrient justifica el riesgo de hepatotoxicidad, hay que reanudar el tratamiento con Votrient a una dosis reducida de 400 mg una vez al día y efectuar pruebas de serología hepática cada semana durante 8 semanas. Si después de reanudar el tratamiento con Votrient se vuelven a registrar aumentos de la ALAT superiores al triple del LSN, será necesario suspender el tratamiento de forma permanente.

Si se producen aumentos de la ALAT superiores al triple del LSN de forma concurrente con aumentos de la bilirrubina superiores al doble del LSN es necesario suspender definitivamente la administración de Votrient. Debe hacerse un seguimiento de los pacientes hasta que los valores vuelvan al grado 1 (según los CTCAE del NCI) o a la situación basal. Votrient es un inhibidor de UGT1A1. Podría producirse hiperbilirrubinemia indirecta (no conjugada) leve en los pacientes con síndrome de Gilbert. Los pacientes que solo tienen una hiperbilirrubinemia indirecta leve, un síndrome de Gilbert presunto o confirmado y un aumento de la ALAT superior al triple del LSN deben tratarse siguiendo las recomendaciones descritas para los casos de aumentos aislados de la ALAT.

El uso simultáneo de Votrient y simvastatina aumenta el riesgo de aumentos de la ALAT y debe aplicarse con precaución y con un estricto seguimiento. Dejando de lado la recomendación de que los pacientes con disfunción hepática leve reciban un tratamiento con 800 mg de Votrient una vez al día y de reducir la dosis inicial de los pacientes con disfunción hepática moderada a 200 mg al día, no se ha formulado ninguna otra directriz de modificación de la dosis en función de los resultados de las pruebas de serología hepática durante el tratamiento para los pacientes con disfunción hepática preexistente.

Hipertensión

Acta No. 03 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



En los ensayos clínicos con Votrient se han registrado casos de hipertensión, entre ellos crisis hipertensivas. Es preciso estabilizar adecuadamente la presión arterial antes de empezar el tratamiento con Votrient. Hay que hacer un seguimiento de la hipertensión de los pacientes poco después de empezar el tratamiento (no más tarde de una semana después de que comiencen a recibir Votrient) y con regularidad a partir de entonces para asegurarse de que la presión arterial se estabiliza, y los pacientes deben recibir rápidamente el tratamiento antihipertensor de referencia combinándolo con una reducción de la dosis de Votrient o la suspensión de su administración, en función de las circunstancias clínicas. La hipertensión (presión arterial sistólica ≥ 150 mm Hg o presión arterial diastólica ≥ 100 mm Hg) aparece en las primeras fases del tratamiento con Votrient (aproximadamente el 40% de los casos se presentaron el día 9 y en torno al 90% tuvieron lugar durante las primeras 18 semanas). Debe suspenderse el tratamiento con Votrient si existen indicios de crisis hipertensiva o si la hipertensión es severa y persiste a pesar de administrar un tratamiento antihipertensor y de reducir la dosis de Votrient.

Síndrome de encefalopatía posterior reversible (SEPR)/síndrome de leucoencefalopatía posterior reversible (SLEPR)

Se han comunicado casos de SEPR/SLEPR asociados a Votrient. Estos síndromes pueden presentarse con cefalea, hipertensión, convulsiones, letargo, confusión, ceguera y otras alteraciones visuales y neurológicas y pueden llegar a ser mortales. Debe suspenderse definitivamente la administración de Votrient en los pacientes que presenten SEPR o SLEPR.

Neumopatía intersticial/neumonitis

Se ha notificado la aparición de neumopatía intersticial, que puede ser mortal, asociada al uso de Votrient. Debe hacerse un seguimiento de los pacientes para detectar posibles síntomas pulmonares indicativos de neumopatía intersticial/neumonitis y suspenderse el tratamiento con Votrient en aquellos que manifiesten estos trastornos.

Disfunción cardíaca

En los ensayos clínicos con Votrient se han registrado casos de disfunción cardíaca, como la insuficiencia cardíaca congestiva y la reducción de la fracción de eyección ventricular izquierda (FEVI). En un ensayo aleatorizado en el que se comparó Votrient con el sunitinib en pacientes con CCR que disponían de mediciones basales y de un seguimiento de la FEVI se observó disfunción

Acta No. 03 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



miocárdica en el 13% (47 de 362) de los pacientes del grupo de Votrient frente al 11% (42 de 369) de los pacientes del grupo del sunitinib. Se detectó una insuficiencia cardíaca congestiva en el 0,5% de los pacientes de cada grupo de tratamiento. En el ensayo clínico de fase III en pacientes con SPB se informó de la aparición de insuficiencia cardíaca congestiva en 3 de los 240 pacientes (el 1%). En este ensayo se observaron reducciones de la FEVI en los sujetos que disponían de una medición postinicial en el 11% (16 de 142) de los pacientes del grupo de Votrient en comparación con el 5% (2 de 40) del grupo del placebo. Catorce de los 16 pacientes del grupo de Votrient sufrieron una hipertensión concurrente que pudo haber exacerbado la disfunción cardíaca en los pacientes en riesgo (p. ej., los que habían recibido un tratamiento previo con antraciclinas) al aumentar la poscarga. La presión arterial debe vigilarse y tratarse de inmediato con un tratamiento antihipertensor combinado con una modificación simultánea de la dosis de Votrient (se debe interrumpir y reanudar el tratamiento con una dosis menor de Votrient según el criterio clínico). Es preciso supervisar atentamente a los pacientes para detectar posibles síntomas y signos de insuficiencia cardíaca congestiva. Se recomienda determinar al inicio y luego a intervalos periódicos la FEVI en los pacientes susceptibles de padecer una disfunción cardíaca.

Prolongación del intervalo QT y taquicardias ventriculares helicoidales (torsade de pointes)

En los ensayos clínicos con Votrient se han registrado casos de prolongación del intervalo QT o de taquicardias ventriculares helicoidales. Votrient debe emplearse con precaución en pacientes con antecedentes de prolongación del intervalo QT, en pacientes que reciben antiarrítmicos u otros fármacos que pueden prolongar el intervalo QT y en pacientes aquejados de una cardiopatía preexistente. Se recomienda una monitorización inicial y periódica de los electrocardiogramas y mantener los electrolitos (el calcio, el magnesio y el potasio) dentro del intervalo normal de valores.

Eventos de trombosis arterial

En los ensayos clínicos con Votrient se observaron infartos de miocardio, anginas, ictus isquémicos y accidentes isquémicos transitorios. Se han observado casos mortales. Votrient debe utilizarse con precaución en los pacientes que son más propensos a sufrir eventos trombóticos o que tengan antecedentes de trombosis. Votrient no se ha estudiado en pacientes que

Acta No. 03 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



habían sufrido uno de esos eventos en los 6 meses precedentes. Es necesario tomar una decisión terapéutica basándose en la valoración de los riesgos y los beneficios para el paciente.

Eventos tromboembólicos venosos

En los ensayos clínicos con Votrient se han registrado eventos tromboembólicos venosos que incluyeron trombosis venosas y embolias pulmonares mortales. La incidencia fue mayor en la población con SPB (el 5%) que en la población con CCR (el 2%).

Microangiopatía trombótica

Se han comunicado casos de microangiopatía trombótica (MAT) en los ensayos clínicos con Votrient, tanto en monoterapia como en combinación con bevacizumab o topotecán. Debe suspenderse definitivamente la administración de Votrient en los pacientes que presenten MAT. Se ha observado la reversión de los efectos de la MAT tras la suspensión del tratamiento. No está indicado el uso combinado de Votrient con otros medicamentos.

Eventos hemorrágicos

En los ensayos clínicos con Votrient se han comunicado eventos hemorrágicos. Se registraron eventos hemorrágicos mortales. Votrient no se ha estudiado en pacientes con antecedentes de hemoptisis, de hemorragia cerebral o de hemorragia digestiva clínicamente significativa en los 6 meses precedentes. Votrient debe emplearse con precaución en los pacientes con riesgo significativo de sufrir una hemorragia.

Perforaciones y fístulas gastrointestinales

En los ensayos clínicos con Votrient se han registrado casos de perforación o fístulas gastrointestinales. Algunos de los casos de perforación fueron mortales. Votrient debe emplearse con precaución en los pacientes propensos a sufrir perforaciones o fístulas gastrointestinales.

Cicatrización de las heridas

No se han llevado a cabo estudios formales del efecto de Votrient sobre la cicatrización de las heridas. Dado que los inhibidores del factor de crecimiento

Acta No. 03 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



del endotelio vascular (VEGF) pueden afectar la cicatrización de las heridas, debe interrumpirse el tratamiento con Votrient como mínimo 7 días antes de una intervención quirúrgica programada. La decisión de reanudar el tratamiento con Votrient después de la intervención quirúrgica debe basarse en la valoración clínica de la cicatrización adecuada de las heridas. Debe suspenderse la administración de Votrient en los pacientes con dehiscencia de heridas.

Hipotiroidismo

En los ensayos clínicos con Votrient se han registrado casos de hipotiroidismo. Se recomienda efectuar un seguimiento proactivo de la función tiroidea.

Proteinuria

En los ensayos clínicos con Votrient se han notificado casos de proteinuria. Se recomienda efectuar análisis de orina al inicio del tratamiento y de forma periódica durante el mismo, y debe hacerse un seguimiento de los pacientes para detectar posibles signos de agravamiento de la proteinuria. Debe suspenderse la administración de Votrient si el paciente sufre un síndrome nefrótico.

Infecciones

Se han descrito infecciones graves (con o sin neutropenia), que en algunos casos fueron mortales.

Combinación con otros tratamientos antineoplásicos sistémicos

Los ensayos clínicos con Votrient en combinación con pemetrexed (carcinoma pulmonar no microcítico [CPNM]) y lapatinib (carcinoma cervicouterino) se suspendieron prematuramente debido a las inquietudes que suscitaron la mayor toxicidad o mortalidad, por lo que no se ha establecido una dosis eficaz y segura del fármaco en combinación con estas pautas terapéuticas. No está indicado el uso combinado de Votrient con otros medicamentos antineoplásicos.

Toxicidad en crías de animales

Acta No. 03 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Debido a que el mecanismo de acción de Votrient puede afectar en gran medida el crecimiento y la maduración de los órganos durante el desarrollo posnatal temprano, Votrient no debe administrarse a los menores de 2 años.

Embarazo

Los estudios realizados en animales han evidenciado toxicidad para la función reproductora.

De acuerdo con los estudios de reproducción animal y su mecanismo de acción, Votrient puede causar daño fetal cuando se administra a embarazadas. Se debe advertir a las embarazadas sobre el posible riesgo para el feto. Es preciso informar a las mujeres con capacidad de procrear de que deben evitar el embarazo mientras reciben un tratamiento con Votrient.

Interacciones

Debido al posible aumento de la exposición a Votrient, debe evitarse el tratamiento concomitante con inhibidores potentes de la CYP3A4, la glucoproteína P (GPP) o la proteína de resistencia farmacológica en el cáncer de mama (BCRP). Se debe pensar en escoger otros medicamentos concomitantes que inhiban mínimamente o que no inhiban en absoluto la CYP3A4, la GPP o la BCRP.

Nuevas Reacciones Adversas: Resumen del perfil toxicológico

La seguridad y la eficacia de Votrient contra el carcinoma de células renales (CCR) se han investigado en un estudio multicéntrico aleatorizado, con doble enmascaramiento y comparativo con placebo. Se aleatorizó a los pacientes con CCR localmente avanzado o metastásico para recibir 800 mg de Votrient una vez al día ($N = 290$) o el placebo ($N = 145$). La mediana de duración del tratamiento fue de 7,4 meses en el grupo de Votrient y de 3,8 meses en el grupo del placebo.

La seguridad y la eficacia de Votrient contra el sarcoma de partes blandas (SPB) se han investigado en un estudio multicéntrico aleatorizado, con doble enmascaramiento y comparativo con placebo. Los pacientes ($N = 369$) con SPB avanzado que hubiesen recibido un tratamiento previo con antraciclinas o que no fuesen aptos para este tratamiento fueron aleatorizados para recibir 800 mg de Votrient una vez al día ($N = 246$) o el placebo ($N = 123$). La mediana de

Acta No. 03 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



duración del tratamiento fue de 4,5 meses en el grupo de Votrient y de 1,9 meses en el grupo del placebo. Las reacciones adversas se enumeran a continuación por frecuencia y clase de órgano, aparato o sistema del MedDRA.

Resumen tabulado de las reacciones adversas descritas en ensayos clínicos

Las reacciones adversas descritas en los ensayos clínicos (Tabla 1) se han ordenado según la clase de órgano, aparato o sistema del MedDRA. Además, la categoría de frecuencia correspondiente a cada reacción adversa se basa en la convención siguiente (CIOMS III): muy frecuente ($\geq 1/10$); frecuente ($\geq 1/100$, $< 1/10$); poco frecuente ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); rara ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$); muy rara ($< 1/10\ 000$).

Acta No. 03 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Tabla 1 Reacciones adversas por frecuencia y clase de órgano, aparato o sistema, notificadas en los estudios del CCR (VEG105192) y el SPB (VEG110727)

Reacciones adversas	Clasificación por frecuencia	
	CCR n=290	SPB n=240
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incl. quistes y pólipos)		
Dolor tumoral	♦	Muy f r e c u e n t e
Trastornos de la sangre y del sistema linfático		
Neutropenia	Frecuente	♦
Trombocitopenia	Frecuente	♦
Trastornos endocrinos		
Hipotiroidismo*	Frecuente	Frecuente
Trastornos del metabolismo y de la nutrición		
Anorexia	Muy frecuente	Muy frecuente
Disminución de peso	Frecuente	Muy frecuente
Trastornos del sistema nervioso		
Mareos	♦	Muy frecuente
Disgeusia	Frecuente	Muy frecuente
Cefalea	Muy frecuente	Muy frecuente
Insomnio	♦	Frecuente
Ictus isquémico*	Infrecuente	Infrecuente
Accidente isquémico transitorio*	Frecuente	♦

Acta No. 03 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Reacciones adversas	Clasificación por frecuencia	
	CCR n=290	SPB n=240
Trastornos cardíacos		
Disfunción cardíaca (como una reducción de la fracción de eyección e insuficiencia cardíaca congestiva)*	Infrecuente	Frecuente
Bradicardia (asintomática)	Muy frecuente [†]	Muy frecuente [†]
Infarto de miocardio*	Infrecuente	Frecuente
Isquemia miocárdica*	Frecuente	♦
Prolongación del intervalo QT*	Frecuente	Frecuente
Taquicardia helicoidal*	Infrecuente	♦
Trastornos vasculares		
Hemorragia cerebral*	Infrecuente	Infrecuente
Epistaxis	Frecuente	Frecuente
Hemorragia gastrointestinal*	Frecuente	Frecuente
Hematuria	Frecuente	Infrecuente
Hipertensión*	Muy frecuente	Muy frecuente
Hemorragia pulmonar*	Infrecuente	Frecuente
Eventos tromboembólicos venosos*	Frecuente	Frecuente
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		
Tos	♦	Muy frecuente
Disfonía	Frecuente	Frecuente
Disnea	♦	Muy frecuente
Neumotórax	♦	Frecuente

Acta No. 03 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Reacciones adversas	Clasificación por frecuencia	
	CCR n=290	SPB n=240
Trastornos gastrointestinales		
Dolor abdominal	Muy frecuente	Muy frecuente
Diarrea	Muy frecuente	Muy frecuente
Dispepsia	Frecuente	Frecuente
Perforación gastrointestinal*	Infrecuente	♦
Fístula gastrointestinal*	Infrecuente	Infrecuente
Aumentos de la lipasa	Frecuente‡	♦
Náuseas	Muy frecuente	Muy frecuente
Estomatitis	♦	Muy frecuente
Vómitos	Muy frecuente	Muy frecuente
Trastornos hepatobiliares		
Elevación de la alanina-transaminasa*	Muy frecuente	Frecuente
Elevación de la aspartato-transaminasa*	Muy frecuente	Frecuente
Función hepática anómala*	Frecuente	♦
Hiperbilirrubinemia*	Frecuente	Infrecuente
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		
Alopecia	Frecuente	Muy frecuente
Piel seca	♦	Frecuente
Exantema exfoliativo	♦	Muy frecuente
Despigmentación del cabello	Muy frecuente	Muy frecuente
Trastorno ungueal	♦	Frecuente
Síndrome de eritrodisestesia palmoplantar	Frecuente	Muy frecuente
Exantema	Frecuente	Infrecuente
Despigmentación de la piel	Frecuente	Muy

Acta No. 03 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Reacciones adversas	Clasificación por frecuencia	
	CCR n=290	SPB n=240
		frecuente
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo		
Dolor osteomuscular	♦	Muy frecuente
Mialgia	♦	Muy frecuente
Trastornos renales y urinarios		
Proteinuria*	Frecuente	Infrecuente
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de la administración		
Astenia	Muy frecuente	Infrecuente
Dolor torácico*	Frecuente	Muy frecuente
Escalofríos	♦	Frecuente
Cansancio	Muy frecuente	Muy frecuente
Edema periférico	♦	Muy frecuente
Visión borrosa	♦	Frecuente

* Para más información, véase el apartado Advertencias y precauciones.

♦: No se consideró que el evento adverso guardase una relación causal con Votrient en el estudio clínico pivotal de esta indicación.

Nota: Los resultados de laboratorio que cumplieron los criterios del CTCAE se registraron como eventos adversos si así los consideraba el investigador.

†: Frecuencia basada en la frecuencia cardíaca (<60 latidos por minuto) y no en los informes de eventos adversos. Una revisión de la base de datos de seguridad de Votrient permitió detectar casos esporádicos de bradicardia sintomática.

‡: En el CCR, la categoría de frecuencia se basa en los datos del estudio complementario de un solo grupo VEG102616.

La neutropenia, la trombocitopenia y el síndrome de eritrodisestesia palmoplantar se observaron con más frecuencia en los pacientes con ascendencia asiática.



En la Tabla 2 se presentan las anomalías analíticas que se produjeron en el 15% o más de los pacientes que recibieron Votrient en el estudio pivotal del CCR. Los grados se basan en los CTCAE del NCI.

Tabla 2 Anomalías analíticas seleccionadas que se produjeron en el 15% o más de los pacientes que recibieron Votrient y con más frecuencia que en el grupo del placebo (VEG105192)

Parámetros	Votrient (N=290)			Placebo (N=145)		
	Todos grados %	los Grado 3 %	Grado 4 %	Todos grados %	los Grado 3 %	Grado 4 %
Hematológicos						
Leucopenia	37	0	0	6	0	0
Neutropenia	34	1	<1	6	0	0
Trombocitopenia	32	<1	<1	5	0	<1
Linfocitopenia	31	4	<1	24	1	0
Bioquímicos						
Aumento de la ALAT	53	10	2	22	1	0
Aumento de la ASAT	53	7	<1	19	<1	0
Aumento de la glucemia	41	<1	0	33	1	0
Aumento de la bilirrubina total	36	3	<1	10	1	<1
Reducción del fósforo	34	4	0	11	0	0
Reducción del calcio	33	1	1	26	1	<1
Reducción del sodio	31	4	1	24	4	1
Aumento del potasio	27	4	<1	23	5	0
Aumento de la creatinina	26	0	<1	25	<1	0
Reducción del magnesio	26	<1	1	14	0	0
Reducción de la glucemia	17	0	<1	3	0	0

En la Tabla 3 se presentan las anomalías analíticas que se produjeron en el 15% o más de los pacientes que recibieron Votrient en el estudio pivotal del SPB. Los grados se basan en los CTCAE del NCI.



Tabla 3 Anomalías analíticas seleccionadas que se produjeron en el 15% o más de los pacientes que recibieron Votrient y con más frecuencia que en el grupo del placebo (VEG110727)

Parámetros	Votrient (N=240)			Placebo (N=123)		
	Todos los grados %	Grado 3 %	Grado 4 %	Todos los grados %	Grado 3 %	Grado 4 %
Hematológicos						
Leucopenia	44	1	0	15	0	0
Neutropenia	33	4	0	7	0	0
Trombocitopenia	36	3	<1	6	0	0
Linfocitopenia	43	10	0	36	9	2
Anemia	27	5	2	23	<1	<1
Bioquímicos						
Aumento de la FAL	32	3	0	23	<1	0
Aumento de la ALAT	46	8	2	18	2	<1
Aumento de la ASAT	51	5	3	22	2	0
Reducción de la albúmina	34	<1	0	21	0	0
Aumento de la glucemia	45	<1	0	35	2	0
Aumento de la bilirrubina total	29	1	0	7	2	0
Reducción del sodio	31	4	0	20	3	0
Aumento del potasio	16	1	0	11	0	0

Se han detectado las siguientes reacciones adversas tras la autorización de Votrient para uso comercial. Entre ellas figuran notificaciones espontáneas de casos y eventos adversos graves de estudios que siguen en curso, de estudios de farmacología clínica y de estudios exploratorios en indicaciones no autorizadas.



Tabla 4 Reacciones adversas identificadas tras la autorización para uso comercial

Infecciones e infestaciones

Frecuente Infecciones (con o sin neutropenia)

Trastornos de la sangre y del sistema linfático

Infrecuente Policitemia

Infrecuente Microangiopatía trombótica (que abarca la púrpura trombocitopénica trombótica y el síndrome urémico hemolítico)

Trastornos del sistema nervioso

Rara Síndrome de encefalopatía posterior reversible

Trastornos gastrointestinales

Frecuente Flatulencia

Infrecuente Pancreatitis

Trastornos hepato biliares

Frecuente Aumento de la γ -glutamyl-transferasa

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo

Muy frecuente Artralgia

Frecuente Espasmos musculares

Trastornos oculares

Infrecuente Desprendimiento o desgarro de la retina

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

Rara Neumopatía intersticial/neumonitis

Embarazo, lactancia, mujeres y varones con capacidad de procrear:

Embarazo:

Resumen de los riesgos

De acuerdo con los estudios de reproducción animal y su mecanismo de acción, Votrient puede causar daño fetal cuando se administra a embarazadas. No hay datos suficientes del uso de Votrient en embarazadas. En los estudios de toxicidad durante el desarrollo animal, la administración oral de pazopanib a ratas y conejas preñadas durante la organogénesis produjo efectos teratógenos y aborto con exposiciones sistémicas menores que la observada con la dosis humana máxima recomendada (DHMR) de 800 mg (basadas en el AUC). No debe

Acta No. 03 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



usarse Votrient durante el embarazo, a menos que la situación clínica de la mujer requiera tratamiento con este fármaco. Se debe advertir a las embarazadas o a las mujeres con capacidad de procrear sobre el posible riesgo para el feto.

Datos en animales

En un estudio sobre fecundidad femenina y desarrollo embrionario temprano en ratas, se observaron pérdida posimplantacional, embrioletalidad y pesos corporales fetales disminuidos con dosis ≥ 10 mg/kg/d (aproximadamente 0,2 veces el AUC observado con la DHMR de 800 mg/d), así como un aumento de pérdida preimplantacional y resorciones tempranas con dosis ≥ 30 mg/kg/d (aproximadamente 0,4 veces el AUC que se obtiene con la DHMR de 800 mg/d).

En los estudios de toxicidad durante el desarrollo embriofetal, el pazopanib produjo efectos teratógenos (incluidas malformaciones cardiovasculares), retraso de la osificación, aumento de pérdida posimplantacional, disminución del peso corporal fetal y embrioletalidad en ratas con dosis ≥ 3 mg/kg/d (aproximadamente 0,1 veces el AUC observado con la DHMR de 800 mg/d). En conejas, se apreció toxicidad materna (pérdida de peso corporal y menor consumo de alimentos), aumento de pérdida posimplantacional y aborto con dosis ≥ 30 mg/kg/d (aproximadamente 0,007 veces el AUC observado con la DHMR de 800 mg/d), mientras que el peso fetal se redujo con dosis ≥ 3 mg/kg/d (AUC no calculada).

Lactancia

Resumen de los riesgos

No se dispone de información sobre la presencia del pazopanib o sus metabolitos en la leche materna, sobre sus efectos en el lactante ni sobre la producción de leche. Dado que existe la posibilidad de que ocurran reacciones adversas graves en los lactantes, se debe aconsejar a la madre lactante que se abstenga de amamantar durante el tratamiento con Votrient.

Mujeres y varones con capacidad de procrear

Anticoncepción

Se debe advertir a las mujeres con capacidad de procrear que usen métodos

Acta No. 03 de 2019 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



anticonceptivos adecuados durante el tratamiento con Votrient y por espacio de al menos 2 semanas tras la última dosis.

Los pacientes varones (incluidos los vasectomizados) con parejas sexuales femeninas que estén o puedan estar embarazadas, o que podrían quedar embarazadas, deben usar preservativos mientras reciben tratamiento con Votrient y por espacio de al menos 2 semanas tras la última dosis.

Esterilidad

Los estudios con animales indican que Votrient puede menoscabar la fecundidad en varones y mujeres con capacidad de procrear mientras reciban el tratamiento.

Datos sobre toxicidad preclínica:

Carcinogenia y mutagenia

En los estudios de carcinogenia de dos años de duración realizados con el pazopanib, se observó un mayor número de adenomas hepáticos en los ratones y de adenocarcinomas duodenales en las ratas. Como la patogenia y los mecanismos de estas manifestaciones son específicos de los roedores, no se considera que estos hallazgos representen un mayor riesgo de carcinogenia en los pacientes que toman Votrient.

El pazopanib no provocó ninguna alteración genética en los ensayos de genotoxicidad (prueba de Ames, ensayo de aberraciones cromosómicas en linfocitos periféricos humanos y ensayo *in vivo* de micronúcleos en ratas).

Fecundidad

En las ratas hembra se detectó una menor fecundidad, con inclusión de un aumento de pérdidas preimplantacionales y posimplantacionales, así como de reabsorciones tempranas, con dosis ≥ 10 mg/kg/d (aproximadamente 0,2 veces el AUC con la DHMR de 800 mg/d). Se observó una reducción de los cuerpos lúteos en las monas que recibieron 500 mg/kg/d durante un máximo de 34 semanas y en las ratonas que recibieron ≥ 100 mg/kg/d durante 13 semanas, así como atrofia ovárica en las ratas hembra a las que se les administraron

Acta No. 03 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



300 mg/kg/d durante 26 semanas (aproximadamente equivalentes a 0,6, 1,4 y 0,9 veces el AUC con la DHMR de 800 mg/d, respectivamente).

El pazopanib no afectó el apareamiento ni la fecundidad de las ratas macho. Sin embargo, se hallaron reducciones en la tasa de producción de espermatozoides, la movilidad de los espermatozoides y las concentraciones de espermatozoides en el epidídimo y los testículos con dosis ≥ 100 mg/kg/d (aproximadamente 0,5 veces el AUC con la DHMR de 800 mg/d) tras 15 semanas de administración. Al cabo de 26 semanas de administración se detectó una reducción del peso de los testículos y el epidídimo, atrofia y degeneración de los testículos con aspermia o hipoespermia y alteraciones cribiformes en el epidídimo de las ratas macho que recibieron dosis ≥ 30 mg/kg/d (aproximadamente 0,4 veces el AUC con la DHMR de 800 mg/d).

Seguridad farmacológica y toxicidad tras dosis repetidas

En los estudios de toxicología en ratas se detectaron efectos en diversos tejidos (huesos, dientes, médula ósea, lechos ungueales, órganos reproductores, sangre y tejido hematopoyético, riñones, glándulas suprarrenales, ganglios linfáticos, hipófisis y páncreas) compatibles con la inhibición del VEGFR o con la interrupción de las vías de transducción de señales del VEGF, y algunos de estos efectos se produjeron con dosis de 3 mg/kg/d (aproximadamente 0,1 veces el AUC con la DHMR de 800 mg/d).

Entre los efectos hepáticos figuraban aumentos leves de las transaminasas hepáticas en los roedores y aumentos de la bilirrubina en los monos, sin histopatología asociada, con dosis que producían exposiciones sistémicas aproximadamente equivalentes a la exposición clínica en humanos multiplicada por 0,1 y 0,6, respectivamente.

Toxicidad para la función reproductora

Estudios sobre toxicidad en crías de animales

En los estudios de toxicidad en crías, en los que el fármaco se administró durante el período de predestete a ratas, desde el día 9 hasta el día 14 después del parto, el pazopanib provocó muertes y anomalías en el crecimiento o la maduración de los riñones, los pulmones, el hígado y el corazón cuando se



administró en una dosis aproximadamente 0,1 veces el AUC con la DHMR de 800 mg/d. Cuando se administró a ratas después del destete, desde el día 21 hasta el día 62 después del parto, los signos toxicológicos fueron similares a los observados en las ratas adultas con exposiciones comparables, con alteraciones en los huesos, la tráquea, los dientes, las glándulas suprarrenales, el páncreas, el estómago, el duodeno, los ganglios linfáticos, las glándulas mamarias de los machos y los órganos reproductores. En las ratas, el destete se produce el día 21 posterior al parto, que equivale aproximadamente a la edad de un niño de 2 años. Los pacientes pediátricos podrían ser más propensos a presentar efectos en los dientes y los huesos que los adultos, ya que estas alteraciones, que en las crías de las ratas incluyeron el acortamiento de las extremidades, tuvieron lugar en dichas crías con dosis de ≥ 10 mg/kg/d (equivalentes aproximadamente a 0,1-0,2 veces el AUC con la DHMR de 800 mg/d).

Adicionalmente, la Sala recomienda aprobar el inserto versión 2017-PSB/GLC-0891-s del 18 de agosto de 2017 y la declaración sucinta 2017-PSB/GLC-0891-s del 18 de agosto de 2017 allegados mediante radicados 20181035055/201812080803.

3.8.7. BRINEURA® CERLIPONASA ALFA 150mg/5mL

Expediente : 20142418
Radicado : 20181052726 / 20181183850 / 20191025091
Fecha : 13/02/2019

Solicitud: El Grupo de Apoyo solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora aclaración del concepto del Acta No. 16 de 2018 SEMNNIMB, numeral 3.2.1.3, en el sentido de señalar que las Precauciones y advertencias del producto son como aparecen a continuación, y no como en el Acta mencionada, toda vez que hubo un error en la redacción de la misma:

Precauciones y advertencias:

Se debe tener precaución cuando se trata a los siguientes pacientes:

Acta No. 03 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- Pacientes que tengan enfermedad neurológica concomitante que cause deterioro cognitivo
- Pacientes con Convulsiones no relacionadas con el CLN2
- Pacientes que requiera soporte ventilatorio, excepto soporte no invasivo en la noche

CONCEPTO: La Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora aclara el concepto del Acta No. 16 de 2018 SEMNNIMB, numeral 3.2.1.3., en el sentido de indicar que las precauciones y advertencias son las siguientes y no como aparecen en el Acta mencionada:

Precauciones y advertencias:

Se debe tener precaución cuando se trata a los siguientes pacientes:

- Pacientes que tengan enfermedad neurológica concomitante que cause deterioro cognitivo
- Pacientes con Convulsiones no relacionadas con el CLN2
- Pacientes que requiera soporte ventilatorio, excepto soporte no invasivo en la noche

Brineura se debe administrar usando una técnica aséptica para reducir el riesgo de infección. En pacientes tratados con Brineura, se observaron infecciones relacionadas con el dispositivo médico de acceso intracerebroventricular, incluidas infecciones subclínicas y meningitis. Puede haber meningitis con los siguientes síntomas: fiebre, dolor de cabeza, rigidez de la nuca, sensibilidad a la luz, náuseas, vómitos y cambios en el estado mental. En estudios clínicos, se administraron antibióticos, se reemplazó el dispositivo de acceso intracerebroventricular y se continuó el tratamiento con Brineura.

Los profesionales de la salud deben inspeccionar el cuero cabelludo para verificar la integridad de la piel y garantizar que no haya un compromiso del dispositivo de acceso intracerebroventricular antes de cada infusión. Los signos comunes de fugas del dispositivo y fallo del dispositivo incluyen inflamación, eritema del cuero cabelludo, extravasación de fluidos o protuberancias en el cuero cabelludo alrededor del dispositivo de acceso intracerebroventricular o sobre el dispositivo.

Acta No. 03 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Se debe inspeccionar el sitio de infusión y se debe verificar la permeabilidad para detectar una fuga del dispositivo de acceso intracerebroventricular, una falla o infección antes de iniciar la infusión de Brineura. Es posible que los signos y síntomas de las infecciones relacionadas con el dispositivo no sean evidentes; por lo tanto, se deben enviar rutinariamente muestras de LCR para su análisis a fin de detectar infecciones subclínicas del dispositivo. Es posible que se necesite consultar a un neurocirujano para confirmar la integridad del dispositivo.

Es posible que sea necesario interrumpir el tratamiento con Brineura en los casos de complicaciones relacionadas con el dispositivo, y puede ser que sea necesario reemplazar el dispositivo de acceso antes de las infusiones posteriores.

La degradación del material del reservorio del dispositivo de acceso intracerebroventricular ocurre después de largos períodos de uso como se confirmó en pruebas de laboratorio y se observó en los ensayos clínicos dentro de aproximadamente 4 años de uso. Se debe considerar el reemplazo del dispositivo de acceso antes de los 4 años de administración regular de Brineura.

En caso de complicaciones relacionadas con el dispositivo de acceso intracerebroventricular, consulte la etiqueta del fabricante para ver más instrucciones.

Monitoreo clínico y cardiovascular

Los signos vitales se deben monitorizar antes de iniciar la infusión, periódicamente durante la infusión y después de la infusión en un ambiente hospitalario. Tras finalizar la infusión, se debe evaluar clínicamente el estado del paciente, y es posible que se necesite observación durante períodos más prolongados si está clínicamente indicado.

Se debe realizar un monitoreo con electrocardiograma (ECG) durante la infusión en pacientes con antecedentes de bradicardia, trastorno de conducción o con enfermedad cardíaca estructural, ya que algunos pacientes con CLN2 pueden desarrollar trastornos de la conducción o enfermedad cardíaca. En pacientes

Acta No. 03 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



con función cardíaca normal, se deben hacer evaluaciones regulares con ECG de 12 derivaciones cada 6 meses.

Reacciones sistémicas agudas de hipersensibilidad

No se ha informado anafilaxia con el uso de Brineura durante los estudios clínicos; sin embargo, debido al potencial de anafilaxia, debe haber soporte médico apropiado disponible en forma inmediata cuando se administra Brineura. Si ocurre anafilaxia, interrumpa de inmediato la infusión e inicie el tratamiento médico adecuado. Observe a los pacientes cuidadosamente durante la infusión y después de esta. Informe a los pacientes/cuidadores cuáles son los signos y síntomas de anafilaxia e indíqueles que busquen atención médica de inmediato si aparecen signos y síntomas

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

Expediente : 20138535
Radicado : 2017185112 / 20181130963 / 20191033908
Fecha : 28/02/2019
Interesado : Janssen Cilag S.A.

El interesado solicita a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora la aclaración del concepto emitido en Acta No 18 de 2018 SEMNNIMB, numeral 3.1.1.12 por cuanto la indicación solicitada para el producto de referencia es para pacientes con Hipertensión arterial Pulmonar (PAH, WHO Grupo 1) que se encuentra en Clase Funcional II y II (WHO FC).

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. 18 de 2018 SEMNNIMB, numeral 3.1.1.12.

Acta No. 03 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



**3.8.9. MICTONORM®, 5 mg TABLETAS RECUBIERTAS
MICTONORM 30 mg CÁPSULAS DE LIBERACIÓN MODIFICADA**

Expediente : 20141046
Radicado : 20181030936 /20181150040
Fecha : 27/07/2018
Interesado : Laboratorios Biopas S.A.

El interesado solicita a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora la aclaración del concepto emitido en Acta No. 06 de 2018 SEMNNIMB, numeral 3.1.1.1; en el sentido de que le “indiquen el nombre del estudio al que hacen referencia y los folios en los que se encuentra ubicado dentro del expediente radicado”.

CONCEPTO: La Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora aclara el concepto del Acta No. 06 de 2018 SEMNNIMB, numeral 3.1.1.1., en el sentido de indicar que el estudio al que se hace referencia es el que se encuentra en la página 616 PERTINENT TRIAL P691.

3.8.10. DENG VAXIA

Expediente : 20094756
Radicado : 2015081304 / 2015092206 / 2016190062
Fecha : 01/03/2018
Interesado : Laboratorios Biopas S.A.

Composición:

Cada 0,50000 ml polvo liofilizado contiene Virus CYD del dengue, Serotipo 1, Virus CYD del dengue, Serotipo 2, Virus CYD del dengue, Serotipo 3, Virus CYD del dengue, Serotipo 4

Acta No. 03 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Forma Farmacéutica:
Polvo Para Solución Inyectable

Indicaciones :

Dengvaxia® está indicada para prevenir el dengue causado por los serotipos 1, 2, 3 y 4 del virus del dengue en personas de 9 a 16 años que viven en áreas endémicas.

Contraindicaciones y advertencias:

No debe recibir dengvaxia® si usted o su hijo:

- es menor de 9 años de edad
- es alérgico (hipersensible) a los principios activos o a cualquiera de los otros ingredientes de dengvaxia® que se enumeran en la sección composición.
- ha desarrollado una reacción alérgica después de una administración anterior de dengvaxia®.

Entre las señales de una reacción alérgica se encuentran erupción con comezón, dificultad para respirar e inflamación de la cara y de la lengua.

- tiene una enfermedad con fiebre moderada o alta o una enfermedad aguda. En este caso, su médico pospondrá la administración de dengvaxia® hasta que usted o su hijo se haya recuperado.
- tiene un sistema inmunitario debilitado, debido a defectos genéticos, infección por el VIH o terapias que afecten al sistema inmunitario (por ejemplo dosis altas de corticoesteroides o quimioterapia).
- está embarazada.
- está en periodo de lactancia.

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora solicitud para la evaluación de cumplimiento a condicionamientos (incluido el inserto) por parte de la SEMPB de la Evaluación Farmacológica aprobada bajo Resolución 2016042250 del 12/10/2016 y emitida en Acta No. 15 de 2016 SEMPB numeral 3.1.1.14 y Acta No. 24

Acta No. 03 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



de 2016 II parte numeral 3.12.3, respecto al producto de referencia, con el fin de proceder con la concesión o negación del Registro Sanitario.

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

3.8.11. HALAVEN

Expediente : 20147815
Radicado : 20181139481 / 20181189414 / 20181210663 / 20181189414
Fecha : 12/10/2018
Interesado : Biotoscana Farma S.A.

CONCEPTO: La Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora aclara el concepto emitido en el Acta No. 18 de 2018 SEMNNIMB, numeral 3.1.1.8., en el sentido de no recomendar 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 Eribulina es un análogo sintético de la Halicondrina b, un macrólido de origen natural ampliamente conocido en la literatura especializada.

3.8.12. ADCETRIS

Expediente : 20058697
Radicado : 20181076892 / 20181209330 / 20191027019
Fecha : 15/02/2019
Interesado : Takeda S.A.S.

El interesado solicita a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora la aclaración del concepto emitido en el Acta No. 18 de 2018, numeral 3.2.4.5 de SEMNNIMB.

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

Acta No. 03 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Comisión Revisora aplaza la emisión de éste concepto por cuanto requiere de mayor estudio.

3.8.13. VAMMRIX

Expediente : 19990911
Radicado : 20181162606

CONCEPTO: La Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora aclara el concepto emitido en el Acta No. 02 de 2019 SEMNNIMB, numeral 3.8.1., en el sentido de aclarar la composición correspondiente para el producto en referencia, siendo la correcta y no como aparece en el acta mencionada:

Composición:

Cada dosis de 0.5mL contiene:

Virus vivo atenuado del sarampión (cepa Schwarz) no menos de $10^{3,0}$ DICC₅₀, Virus vivo atenuado de la parotiditis (cepa RIT 4385, derivada de la cepa Jeryl Lynn) no menos de $10^{4,4}$ DICC₅₀, Virus vivo atenuado de la rubéola (cepa Wistar RA 27/3) no menos de $10^{3,0}$ DICC₅₀, Virus de varicela atenuado de la varicela (cepa OKA) no menos de $10^{3,3}$ UFP.

3.8.14. VACUNA ADSORBIDA CONTRA EL TETANO

Expediente : 20046007
Radicado : 20181032653 / 20181165560

CONCEPTO: La Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora aclara el concepto Acta No. 01 de 2019 SEMNNIMB, numeral 3.6.17., en el sentido de indicar que el acta a la que se le da respuesta satisfactoria es el Acta No. 06 de 2018 SEMNNIMB numeral 3.2.3.1., y no el Acta No. 08 de 2018 SEMNNIMB numeral 3.2.3.1.

Acta No. 03 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La salud
es de todos

Minsalud

**3.8.15. HIZENTRA® 1 g/5 mL
HIZENTRA® 2 g/10 mL
HIZENTRA® 4 g/20 mL**

Expediente : 20052622 / 20060251 / 20060252

Radicado : 20181106036 / 20181230632

Composición:

Cada vial por 5mL contiene 1g de Inmunoglobulina Humana Normal

Cada vial por 10mL contiene 2g de Inmunoglobulina Humana Normal

Cada vial por 20 mL contiene 4g de Inmunoglobulina Humana Normal

CONCEPTO: La Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora, aclara el concepto del Acta No. 01 de 2019 SEMNNIMB, numeral 3.6.5., en el sentido de indicar que el concepto aplica para los siguientes productos:

HIZENTRA® 1 g/5 mL-Expediente 20052622

HIZENTRA® 2 g/10 mL-Expediente 20060251

HIZENTRA® 4 g/20 mL-Expediente 20060252

Composición:

Cada vial por 5mL contiene 1g de Inmunoglobulina Humana Normal

Cada vial por 10mL contiene 2g de Inmunoglobulina Humana Normal (1 g de Inmunoglobulina Humana Normal/ 5mL)

Cada vial por 20 mL contiene 4g de Inmunoglobulina Humana Normal (1 g de Inmunoglobulina Humana Normal/ 5mL)

3.8.16. CONCENTRADO DE FACTOR VII

Expediente: 226838.

Radicado: 20181205484.

Acta No. 03 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La salud
es de todos

Minsalud

Composición: Cada vial contiene 600IU de Factor VII

Forma farmacéutica: Polvo estéril para reconstituir a suspensión inyectable

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora aclara el concepto emitido en el Acta No. 01 del 2019 SEMNNIMB, numeral 3.6.15., considerando que en cuanto a la información de calidad, se deben aclarar los aspectos que se relacionaran y detallaran en el acto administrativo.

Siendo las 16:00 del día 21 de Marzo de 2019, se da por terminada la sesión ordinaria.

Se firma por los que en ella intervinieron:

JORGE OLARTE CARO
Miembro SEMNNIMB

JESUALDO FUENTES GONZÁLEZ
Miembro SEMNNIMB

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

Acta No. 03 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La salud
es de todos

Minsalud

CLAUDIA YANETH NIÑO CORDERO
Miembro SEMNNIMB

JOHANNA ANDREA GARCIA CORTES
Miembro SEMNNIMB

LAURA ANGÉLICA PINEDA VELANDIA
Miembro SEMNNIMB

MAYRA ALEJANDRA GÓMEZ LEAL
Miembro SEMNNIMB

ANGELICA GINNETH FULA ARGUELLO
Miembro SEMNNIMB

ANA MARIA PEDROZA PASTRANA
Miembro SEMNNIMB

GICEL KARINA LÓPEZ GONZÁLEZ
Secretaria SEMNNIMB

FRANCISCO JAVIER SIERRA ESTEBAN
Director Técnico de Medicamentos y Productos Biológicos
Presidente SEMNNIMB

Acta No. 03 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

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

