

COMISIÓN REVISORA

SALA ESPECIALIZADA DE MOLÉCULAS NUEVAS, NUEVAS INDICACIONES Y MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS

ACTA No. 03 DE 2018

SESIÓN ORDINARIA

20, 21, 22 y 23 DE MARZO DE 2018

1. VERIFICACIÓN DEL QUÓRUM
2. REVISIÓN DEL ACTA ANTERIOR
3. TEMAS A TRATAR
 - 3.1 MEDICAMENTOS DE SÍNTESIS
 - 3.1.1 MOLÉCULAS NUEVAS
 - 3.1.2 MODIFICACIÓN DE INDICACIONES
 - 3.1.3. OTRAS EVALUACIONES FARMACOLÓGICAS
 - 3.2 MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS
 - 3.2.1 MOLÉCULAS NUEVAS
 - 3.2.2 MOLÉCULAS COMPETIDORAS (REGISTRO SANITARIO NUEVO)
 - 3.2.3 RENOVACIONES
 - 3.2.4 MODIFICACIÓN DE INDICACIONES
 - 3.2.8 MODIFICACIÓN DE DOSIFICACIÓN
 - 3.3 CONSULTAS, DERECHOS DE PETICIÓN, AUDIENCIAS Y VARIOS
 - 3.4 ACLARACIONES

DESARROLLO DEL ORDEN DEL DÍA

1. VERIFICACIÓN DE QUÓRUM

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

Jorge Eliecer Olarte Caro
Jesualdo Fuentes González

Manuel José Martínez Orozco
Mario Francisco Guerrero Pabón
Fabio Ancizar Aristizábal Gutiérrez
Jose Gilberto Orozco Díaz
Claudia Yaneth Niño Cordero
Johanna Andrea Garcia Cortes
Laura Angélica Pineda Velandia
Rosana Ramirez Pedreros
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. 02 de 2018 SEMNNIMB

3. TEMAS A TRATAR

3.1 MEDICAMENTOS DE SÍNTESIS

3.1.1 MOLÉCULAS NUEVAS

3.1.1.1. UPTRAVID[®] TABLETAS RECUBIERTAS DE 200 µg, 400 µg, 600 µg, 800 µg, 1000 µg, 1200 µg, 1400 µg y 1600 µg

Expediente : 20138535
Radicado : 2017185112
Fecha : 18/12/2017
Interesado : Janssen Cilag S.A.

Composición:

- Cada Tableta Recubierta contiene 200mcg de selexipag
- Cada Tableta Recubierta contiene 400mcg de selexipag
- Cada Tableta Recubierta contiene 600mcg de selexipag
- Cada Tableta Recubierta contiene 800mcg de selexipag
- Cada Tableta Recubierta contiene 1000mcg de selexipag
- Cada Tableta Recubierta contiene 1200mcg de selexipag
- Cada Tableta Recubierta contiene 1400mcg de selexipag

- Cada Tableta Recubierta contiene 1600mcg de selexipag

Forma farmacéutica: Tableta Recubierta

Indicaciones:

Uptravi® está indicado para el tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar (PAH, WHO Grupo 1, por sus siglas en inglés) para demorar la progresión de la enfermedad y reducir el riesgo de hospitalización por PAH.

Contraindicaciones:

Uso concomitante de inhibidores potentes de CYP2C8 (por ejemplo, gemfibrozilo)

Precauciones y advertencias:

Enfermedad venooclusiva pulmonar (PVOD):

Si se presentan signos de edema pulmonar, considere la posibilidad de que exista PVOD asociada. Si se confirma, discontinuar UPTRAVI.

Hipotensión:

UPTRAVI tiene propiedades vasodilatadoras que pueden producir disminución de la presión arterial. Antes de prescribir UPTRAVI®, los médicos deben considerar cuidadosamente si los pacientes con ciertas condiciones subyacentes podrán ser afectados adversamente por efectos vasodilatadores (por ejemplo, pacientes bajos terapia antidepresiva o con hipotensión, hipovolemia, efusión ventricular, obstrucción o disfunción autonómica.

Hipertiroidismo:

Se ha observado hipertiroidismo con Uptravi. Se recomiendan realizar pruebas de función tiroidea según sea clínicamente indicado en presencia de signos o síntomas de hipotiroidismo

Reacciones Adversas:

Experiencia en estudios clínicos

Debido a que los estudios clínicos se llevan a cabo bajo condiciones ampliamente variables, las tasas de reacciones adversas observadas en los estudios clínicos de un medicamento no pueden compararse directamente con las tasas de los estudios clínicos de otro medicamento y pueden no reflejar las tasas observadas en la práctica.

Se evaluó la seguridad de UPTRAVI en un estudio controlado con placebo a largo plazo que enroló a 1156 pacientes con PAH sintomática (estudio GRIPHON). La exposición a UPTRAVI en este ensayo fue de hasta 4,2 años, con una mediana de duración de la exposición de 1,4 años.

En la Tabla 1 se presentan las reacciones adversas más frecuentes con UPTRAVI en comparación con el placebo por $\geq 3\%$.

En la Tabla 1 se presentan las reacciones adversas más frecuentes con UPTRAVI en comparación con el placebo por $\geq 3\%$.

Tabla 1 Reacciones adversas

	UPTRAVI	Placebo
<i>Reacción adversa</i>	N=575	N=577
Dolor de cabeza	65%	32%
Diarrea	42%	18%
Dolor mandibular (3%)	26%	6%
Náuseas	33%	18%
Mialgia	16%	6%
Vómitos	18%	9%
Dolor en extremidades	17%	8%
Rubefacción	12%	5%
Artralgia	11%	8%
Anemia	8%	5%
Disminución del apetito	6%	3%
Erupción cutánea	11%	8%

Estas reacciones adversas son más frecuentes durante la fase de ajuste de las dosis.

El hipertiroidismo se observó en el 1% (n=8) de los pacientes tratados con UPTRAVI y en ninguno de los pacientes tratados con placebo.

Alteraciones de las pruebas de laboratorio

Hemoglobina

En un estudio controlado con placebo de fase 3 realizado en pacientes con PAH, la media de los cambios absolutos en la hemoglobina medida en las visitas periódicas comparados con el estado basal varió de -0,34 a -0,02 g/dL en el grupo de selexipag frente a -0,05 a 0,25 g/dL en el grupo de placebo. Se informó una disminución en la concentración de hemoglobina por debajo de 10 g/dL en el 8,6% de los pacientes tratados con selexipag y en el 5,0% de los pacientes tratados con placebo.

Pruebas de la función tiroidea

El estudio controlado con placebo de fase 3 realizado en pacientes con PAH, se observó una reducción (hasta el -0,3 MU/L de una mediana basal de 2,5 MU/L) en la mediana de la hormona estimulante de la tiroides (TSH) en la mayoría de visitas en el grupo de selexipag. En el grupo de placebo, fueron aparentes cambios

mínimos en los valores medianos. No hubo cambios medios en los valores de la triiodotironina o tiroxina en ninguno de los grupos.

Interacciones:

Inhibidores de CYP2C8

La administración concomitante con gemfibrozilo, un inhibidor potente de CYP2C8, duplicó la exposición a selexipag y aumentó la exposición al metabolito activo en aproximadamente 11 veces. La administración concomitante de UPTRAVI con inhibidores potentes de CYP2C8 (por ejemplo, gemfibrozilo) está contraindicada

Aunque no se estudió, puede esperarse que el uso de UPTRAVI con inhibidores moderados de CYP2C8 (p. ej., teriflunomida y deferasirox) aumente la exposición al metabolito activo de selexipag. Se debe considerar la posibilidad de un régimen de dosificación menos frecuente, por ejemplo, una vez al día, cuando se inicia el tratamiento con UPTRAVI en pacientes tratados con un inhibidor moderado de CYP2C8. Cuando se inicia un tratamiento con un inhibidor moderado de CYP2C8, se deberá reducir la dosis de UPTRAVI.

Inductores de CYP2C8

La administración concomitante con un inductor de CYP2C8 y de enzimas UGT 1A3 y 2B7 (rifampina) redujo a la mitad la exposición al metabolito activo. Se debe duplicar la dosis de UPTRAVI cuando se coadministra con rifampina. Cuando se suspende el uso de la rifampina, se deberá reducir la dosis de UPTRAVI

Inhibidores de UGT1A3 y UGT2B7

El efecto de inhibidores fuertes de UGT1A3 y UGT2B7 (ácido valproico, probenecid, y fluconazol) sobre la exposición a selexipag, y su metabolito activo, no se ha estudiado. Se requiere precaución cuando se administran estos medicamentos concomitantemente con Uptravi. No se puede excluir una potencial interacción farmacocinética con inhibidores fuertes de UGT1A3 y UGT2B7.

Vía de administración: Oral

Dosificación y Grupo etario:

El tratamiento sólo debe iniciarse y monitorearse por un médico con experiencia en el tratamiento de PAH.

Posología

Titulación de dosis individualizada

Cada paciente debe ser titulado hasta la dosis más alta individualmente tolerada, que puede variar de 200 microgramos administrados dos veces al día hasta 1.600 microgramos administrados diariamente (dosis de tratamiento individualizada).

La dosis inicial recomendada es 200 microgramos dos veces al día, aproximadamente cada doce horas. La dosis se aumenta en incrementos de 200 microgramos dos veces al día, usualmente a intervalos semanales. Al comienzo del tratamiento y en cada paso de titulación más alta se recomienda tomar la primera dosis en la tarde. Durante la titulación de la dosis pueden ocurrir algunas reacciones adversas, que reflejan el modo de acción de Uptravi (tales como dolor de cabeza, diarrea, náuseas y vómito, dolor de la mandíbula, mialgia, dolor en las extremidades, artralgia, y enrojecimiento). Estas reacciones usualmente son transitorias o manejables con tratamiento sintomático. Sin embargo, si un paciente alcanza una dosis que no se puede tolerar, la dosis se debe reducir al nivel de la dosis anterior.

En pacientes en los cuales la titulación hacia arriba se limitó por motivos diferentes a reacciones adversas que reflejan el modo de acción de Uptravi, podrá considerar intentar continuar la titulación hacia arriba hasta la dosis más alta individualmente tolerada y hasta una dosis máxima de 1.600 microgramos dos veces al día.

El paquete de titulación también contiene una guía de titulación que da información sobre el proceso de titulación y que le permite a usted registrar el número de tabletas que usted toma cada día.

Dosis de mantenimiento individualizada

La dosis más alta tolerada alcanzada durante la titulación de la dosis debe mantenerse. Si la terapia con el correr del tiempo es menos tolerada en una dosis administrada, se debe considerar tratamiento sintomático y/o una reducción de la dosis a la siguiente dosis más baja.

No parta, triture ni mastique las tabletas.

Interrupciones y discontinuaciones

Si se omite tomar una dosis del medicamento, los pacientes deben tomar la dosis que olvidaron tan pronto como sea posible, a menos que la dosis siguiente esté dentro de las próximas 6 horas.

Si se omitió el tratamiento durante 3 días o más, se debe reiniciar UPTRAVI con una dosis menor y luego incrementarla.

Ajuste de la dosificación en pacientes con insuficiencia hepática

No es necesario ajustar la dosis de UPTRAVI en los pacientes con insuficiencia hepática leve (clase A de Child-Pugh).

Para los pacientes con insuficiencia hepática moderada (clase B de Child-Pugh), la dosis inicial de UPTRAVI es de 200 mcg una vez al día. Se debe aumentar la

dosis en incrementos de 200 mcg una vez al día, en intervalos semanales, según la tolerancia.

Se debe evitar el uso de UPTRAVI en pacientes con insuficiencia hepática severa (clase C de Child-Pugh).

Mayores de 18 años

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Historial comercial: EMA 28 países 2016 y primero en Alemania en Junio 2016. Estados Unidos, Canadá, Suiza, Japón desde 2016

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

- Evaluación farmacológica
- Declaración como Nueva Entidad Química
- Inclusión en Normas Farmacológicas
- Protección de Datos de acuerdo al Decreto 2085
- Inserto e Información Para Prescribir allegado mediante Radicado No. 2017185112

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 aclarar los siguientes puntos al respecto del estudio que sustenta la indicación solicitada “Uptravi® está indicado para el tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar (PAH, WHO Grupo 1, por sus siglas en inglés) para demorar la progresión de la enfermedad y reducir el riesgo de hospitalización por PAH”:

- Allegar estudios clínicos adicionales con una mayor caustica que incluya pacientes en clase funcional I, dado que lo presentado corresponde a un estudio clínico en el cual la mayoría de los participantes son pacientes en estadios funcionales de la enfermedad diferentes al solicitado
- Justificar que el diseño del estudio allegado es adecuado para la indicación propuesta dado que el desenlace primario planteado es un desenlace compuesto que también incluye mortalidad, empeoramiento e iniciación de terapia parenteral

- Allegar el análisis estratificado de acuerdo con los tratamientos que se estaban administrando a los participantes al momento de ingresar al estudio
- Adicionalmente, se solicita explicar cuál es el impacto que tiene la disminución en la progresión de la enfermedad en relación a la mortalidad y la calidad de vida. Así mismo, se solicita explicar la ausencia de diferencias en el no empeoramiento de la enfermedad con el medicamento versus el placebo en relación a los resultados obtenidos en demora de la progresión de la enfermedad y reducción del riesgo de hospitalización.

En cuanto a la seguridad del producto, la Sala se solicita se allegue información respecto a la alerta generada por EMA en relación a la muerte de cinco pacientes en Francia reportadas con el uso del medicamento dados sus implicaciones en la seguridad del producto.

Así mismo, una vez revisado el plan de gestión del riesgo allegado la Sala solicita:

Ajustar las medidas de minimización de riesgo relacionadas con los riesgos "Efectos oftalmológicos asociados con el sistema vascular retiniano" y "Trastornos GI que denotan una intususcepción intestinal (manifestada como íleo u obstrucción)", ya que pese a que en el plan se describe su registro en la sección "Seguridad no clínica" de la información para el prescriptor, no se encuentra tal sección por lo que estos riesgos quedarían sin soporte para minimización.

3.1.1.2. LYNPARZA® 100 mg TABLETAS RECUBIERTAS LYNPARZA® 150 mg TABLETAS RECUBIERTAS

Expediente : 20138931
Radicado : 2017188897
Fecha : 22/12/2017
Interesado : AstraZeneca Colombia S.A.S.

Composición:

- Cada Tableta Recubierta contiene 100mg de Olaparib
- Cada Tableta Recubierta contiene 150mg de Olaparib

Forma farmacéutica: Tabletas Recubiertas

Indicaciones:

Indicado como monoterapia de mantenimiento para el tratamiento de pacientes adultas con cáncer ovárico de alto grado en recaída platino-sensible con mutación BRCA (incluyendo trompa de Falopio o primario peritoneal) quienes están respondiendo (respuesta completa o parcial) a quimioterapia basada en platino.

Contraindicaciones:

Ninguna

Precauciones y advertencias:

Toxicidad hematológica

Se ha reportado toxicidad hematológica en pacientes tratadas con Lynparza, incluyendo diagnósticos clínicos y/o hallazgos de laboratorio de anemia, neutropenia, trombocitopenia y linfopenia generalmente leve o moderada (grado 1 o 2 CTCAE). Las pacientes no deben iniciar tratamiento con Lynparza hasta que se hayan recuperado de la toxicidad hematológica causada por tratamiento anticanceroso previo (los niveles de hemoglobina, plaquetas y neutrófilo deben ser \leq grado 1 CTCAE). Se recomienda un examen inicial, seguido por monitoreo mensual de cuadro hemático completo por los primeros 12 meses de tratamiento y periódicamente después de este tiempo, monitorear para detectar cambios clínicamente significativos en cualquier parámetro durante el tratamiento

Si una paciente desarrolla toxicidad hematológica severa o dependencia de transfusión sanguínea, se debe interrumpir el tratamiento con Lynparza e iniciar pruebas hematológicas apropiadas. Si los parámetros sanguíneos permanecen clínicamente anormales después de 4 semanas de interrupción de la dosis de Lynparza, se recomienda análisis de la médula ósea y/o análisis citogenético sanguíneo.

Síndrome mielodisplásico /Leucemia mieloide aguda

La incidencia de SMD/LMA en pacientes tratadas en estudios clínicos con monoterapia con Lynparza, incluyendo seguimiento a largo plazo, fue $<1.5\%$ y la mayoría de eventos tuvieron un desenlace mortal. Todas las pacientes tenían factores contribuyentes potenciales para el desarrollo de SMD/LMA, habiendo recibido quimioterapia previa con agentes a base de platino. Muchas también habían recibido otros tratamientos lesivos del DNA. La mayoría de reportes fueron de portadoras de mutación de la línea germinal BRCA (*gBRCAm*) y algunas de las pacientes tenían una historia de más de una enfermedad maligna primaria o de displasia de médula ósea. Si se confirma SMD y/o LMA durante el tratamiento con Lynparza, se recomienda discontinuar Lynparza y ofrecer tratamiento apropiado a la paciente

Neumonitis

Se ha reportado neumonitis en <1.0% de pacientes tratadas con monoterapia con Lynparza en estudios clínicos. Los informes de neumonitis no tenían un patrón clínico consistente y eran desorientadores debido a varios factores predisponentes (cáncer y/o metástasis en los pulmones, enfermedad pulmonar subyacente, historia de tabaquismo, y/o quimioterapia y radioterapia previa). Cuando se ha usado Lynparza en estudios clínicos, en combinación con otros tratamientos, se han producido eventos con un desenlace mortal. Si las pacientes presentan síntomas nuevos o empeoramiento de síntomas respiratorios tales como disnea, tos y fiebre, o se observa un hallazgo radiológico anormal, se deben interrumpir el tratamiento con Lynparza e iniciar pronto una investigación. Si se confirma neumonitis, se debe discontinuar el tratamiento con Lynparza y ofrecer tratamiento apropiado a la paciente.

Toxicidad embriofetal

Con base en su mecanismo de acción (inhibición de PARP), Lynparza podría causar daño fetal al administrarlo a una mujer embarazada. Estudios no clínicos en ratas han mostrado que olaparib causa efectos adversos sobre la supervivencia embriofetal e induce malformaciones fetales importantes a exposiciones inferiores a las esperadas a la dosis humana recomendada de 300 mg dos veces al día.

Lynparza no debe ser tomado durante el embarazo. Si la paciente queda embarazada mientras esté tomando este fármaco, debe recibir información sobre el riesgo potencial para el feto. Se debe recomendar a las mujeres en edad reproductiva que deben usar anticoncepción efectiva durante el tratamiento con Lynparza y por un mes después de recibir la última dosis de Lynparza. Se debe recomendar a los pacientes de sexo masculino y sus compañeras mujeres en edad reproductiva que deben usar anticoncepción efectiva durante el tratamiento con Lynparza y por 3 meses después de recibir la última dosis de Lynparza.

Lactancia materna

No se ha estudiado la excreción de olaparib en la leche de animales o madres lactantes. Se debe recomendar a las madres lactantes no alimentar al seno a sus bebés durante el tratamiento con Lynparza y por un mes después de recibir la última dosis de Lynparza.

Interacciones con otros productos medicinales

No se recomienda la coadministración de Lynparza con inhibidores potentes o moderados de CYP3A. Si se debe coadministrar un inhibidor potente o moderado de CYP3A, se debe reducir la dosis de Lynparza.

No se recomienda la coadministración de Lynparza con inductores potentes o moderados de CYP3A. En caso de que una paciente que ya esté recibiendo Lynparza requiera tratamiento con un inductor potente o moderado de CYP3A, el

médico formulador debe estar consciente de que la eficacia de Lynparza se puede reducir sustancialmente

Reacciones Adversas:

Resumen general de las reacciones medicamentosas adversas

La monoterapia con Lynparza se ha asociado a hallazgos de laboratorio y/o diagnósticos clínicos, generalmente de severidad leve o moderada (1 o 2 CTCAE) y que usualmente no requieren suspensión del tratamiento.

Lista tabulada de reacciones medicamentosas adversas en estudios clínicos

El perfil de seguridad se basa en datos combinados de 1453 pacientes con tumores sólidos tratadas con monoterapia con Lynparza en estudios clínicos a la dosis recomendada.

Se han identificado las siguientes reacciones adversas en estudios clínicos completados con pacientes que estaban recibiendo monoterapia con Lynparza, en los cuales se conoce la exposición de la paciente. En la Tabla 1 se encuentran las Reacciones Medicamentosas Adversas organizadas según la MedDRA System Organ Class (SOC) y luego según el término preferido de MedDRA. Dentro de cada SOC, los términos preferidos están organizados según frecuencia descendente y luego según la gravedad decreciente. Las frecuencias de ocurrencia de reacciones adversas se definen de la siguiente manera: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); infrecuentes ($\geq 1/1,000$ a $< 1/100$); raras ($\geq 1/10,000$ to $< 1/1000$); y muy raras ($< 1/10,000$) incluyendo los informes aislados.

Tabla 1 Reacciones medicamentosas adversas reportadas en estudios clínicos

MedDRA SOC	Término de MedDRA	Descriptor CIOMS/ Frecuencia general (Todos los grados de CTCAE)	Frecuencia de CTCAE grado 3 y más alto
Trastornos de la sangre y sistema linfático	Anemia ^a	Muy frecuentes	Muy frecuentes
	Neutropenia ^a	Muy frecuentes	Frecuentes
	Trombocitopenia ^a	Frecuentes	Frecuentes
	Leucopenia ^a	Frecuentes	Frecuentes
Trastornos del sistema inmune	Linfopenia	Frecuentes	Infrecuentes
	Rash ^a	Frecuentes	-
	Hipersensibilidad ^a Dermatitis ^a	Infrecuentes Infrecuentes	- -
Trastornos del metabolismo y nutrición	Disminución del apetito	Muy frecuentes	Infrecuentes
Trastornos del sistema nervioso	Mareo	Muy frecuentes	Infrecuentes

MedDRA SOC	Término de MedDRA	Descriptor CIOMS/ Frecuencia general (Todos los grados de CTCAE)	Frecuencia de CTCAE grado 3 y más alto
	Dolor de cabeza	Muy frecuentes	Infrecuentes
	Disgeusia	Muy frecuentes	-
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastinales	Tos ^a	Muy frecuentes	Infrecuentes
Trastornos gastrointestinales	Vómito	Muy frecuentes	Frecuentes
	Diarrea	Muy frecuentes	Frecuentes
	Náuseas	Muy frecuentes	Frecuentes
	Dispepsia	Muy frecuentes	-
	Estomatitis	Frecuentes	Infrecuentes
	Dolor abdominal alto	Frecuentes	Infrecuentes
Trastornos generales	Fatiga (incluyendo astenia)	Muy frecuentes	Frecuentes
Investigaciones	Aumento de la creatinina	Frecuentes	Infrecuentes
	Elevación del volumen corpuscular medio	Infrecuentes	-

^a Anemia incluye términos preferidos (PTs) de anemia, hemoglobina reducida, recuento eritrocitario sanguíneo disminuido, eritropenia y hematocrito disminuido; Neutropenia incluye PTs de neutropenia, granulocitopenia, recuento granulocítico disminuido, recuento neutrofílico reducido, neutropenia febril, infección neutropénica y sepsis neutropénica; Trombocitopenia incluye PTs de trombocitopenia, recuento plaquetario disminuido, producción de plaquetas disminuida y plaquetocrito disminuido; Leucopenia incluye PTs de leucopenia y recuento leucocitario sanguíneo disminuido; Tos incluye PTs de tos y tos productiva; Rash incluye PTs de rash, rash eritematoso, rash generalizado, rash macular, rash máculo-papular, rash papular, rash pruriginoso, rash exfoliativo, y eritema generalizado; Hipersensibilidad incluye PTs de hipersensibilidad e hipersensibilidad medicamentosa; Dermatitis incluye PTs de dermatitis, dermatitis alérgica y dermatitis exfoliativa.

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Toxicidad hematológica

La anemia y otras toxicidades hematológicas son generalmente de grado bajo (grado 1 o 2 CTCAE), aunque existen informes de eventos grado 3 CTCAE y mayores. La anemia fue la reacción adversa grado ≥ 3 CTCAE más frecuente informada en estudios clínicos, reportándose la primera aparición usualmente en los primeros 3 meses de tratamiento. Se ha demostrado una relación exposición-respuesta entre olaparib y reducciones en la hemoglobina. En estudios clínicos

con Lynparza, la incidencia de cambios grado ≥ 2 CTCAE (disminuciones) desde el nivel inicial en la hemoglobina fue de 20%, de 15% en el recuento absoluto de neutrófilos, de 5% en las plaquetas, de 30% en los linfocitos y de 20% en los leucocitos (todos los % aproximados).

La incidencia de elevaciones del volumen corpuscular medio desde bajo o normal inicialmente hasta niveles por encima del límite superior normal fue de aproximadamente 55%. Los niveles parecieron regresar a lo normal después de discontinuar el tratamiento y no parecieron tener ninguna consecuencia clínica.

Se recomienda un examen inicial, seguido por monitoreo mensual de cuadro hemático completo por los primeros 12 meses de tratamiento, y periódicamente después de este tiempo, para monitorear cambios clínicamente significativos en cualquier parámetro durante el tratamiento que pueda requerir interrupción o reducción de la dosis y/o tratamiento adicional

Otros hallazgos de laboratorio

En estudios clínicos con Lynparza, la incidencia de cambios grado ≥ 2 CTCAE (elevaciones) desde el nivel inicial en la creatinina sanguínea fue de aproximadamente 15%. Datos de un estudio doble-ciego placebo-controlado mostraron un aumento promedio hasta de 23% desde el nivel inicial que permaneció constante con el trascurso del tiempo y regresó al nivel inicial después de discontinuar el tratamiento, sin secuelas clínicas evidentes. El 90% de las pacientes tenía valores de creatinina grado 0 CTCAE en el nivel inicial y el 10% mostraba grado 1 CTCAE inicialmente.

Náuseas y vómito

Generalmente las náuseas fueron reportadas muy precozmente, con la primera aparición dentro del primer mes de tratamiento con Lynparza en la mayoría de las pacientes. Se reportó vómito tempranamente, con la primera aparición dentro de los primeros dos meses de tratamiento con Lynparza en la mayoría de las pacientes. Se reportó que tanto las náuseas como el vómito fueron intermitentes en la mayoría de las pacientes.

Interacciones:

Estudios clínicos de olaparib en combinación con otros agentes anticancerosos, incluyendo agentes lesivos del DNA, indican una potenciación y prolongación de la toxicidad mielosupresora. La dosis recomendada de la monoterapia con Lynparza no es apropiada para ser combinada con agentes anticancerosos mielosupresores.

Efecto de otros medicamentos sobre olaparib

Inhibidores potentes y moderados de CYP3A

Las CYP3A4/5 son isoenzimas responsables principalmente de la eliminación metabólica de olaparib. La coadministración de olaparib con un inhibidor potente de CYP3A (itraconazol) incrementó un 42% la C_{max} de olaparib y aumentó un 170% el AUC. Por lo tanto, no se recomienda el uso concomitante de itraconazol, como también otros inhibidores potentes de CYP3A tales como, pero no limitados a telitromicina, claritromicina, inhibidores de proteasa reforzados con ritonavir o cobicistat, indinavir, saquinavir, nelfinavir, boceprevir y telaprevir con Lynparza.

El modelado farmacocinético fisiológicamente basado (PBPK) ha demostrado que los inhibidores moderados alterarán la eliminación de olaparib y, por consiguiente, no se recomienda el uso concomitante de inhibidores moderados de CYP3A tales como, pero no limitados a ciprofloxacina, eritromicina, diltiazem, fluconazol y verapamilo con Lynparza.

Si se deben coadministrar inhibidores potentes o moderados de CYP3A, se debe reducir la dosis de Lynparza.

Tampoco se recomienda consumir toronja durante el tratamiento con Lynparza puesto que es un inhibidor de CYP3A.

Inductores potentes y moderados de CYP3A

La coadministración de olaparib con un inductor potente de CYP3A (rifampicina) redujo un 71% la C_{max} de olaparib y un 87% el AUC. Por lo tanto, es posible que los inductores de CYP3A podrían disminuir sustancialmente la eficacia clínica de Lynparza, y por consiguiente, no se recomienda el uso concomitante de inductores potentes tales como, pero no limitados a fenitoína, rifabutina, rifampicina, rifapentina, carbamazepina, nevirapina, fenobarbital y St John's Wort (*Hypericum perforatum*) con Lynparza.

El modelado PBPK ha mostrado que los inductores moderados de CYP3A reducirán aproximadamente un 60% el AUC de olaparib y, por lo tanto, no se recomienda el uso concomitante de inductores moderados de CYP3A tales como, pero no limitados a bosentan, efavirenz, etravirina, modafinil y nafcilina con Lynparza. Si se debe coadministrar un inductor moderado de CYP3A, el médico formulador desde estar consciente de un potencial de reducción de la eficacia de Lynparza.

Efecto de olaparib sobre otros medicamentos

Interacciones con CYP

Se han demostrado *in vitro* la inducción e inhibición de CYP3A4, aunque simulaciones de PBPK y datos clínicos sugieren que el efecto neto de olaparib *in vivo* es una inhibición débil de CYP3A. Por consiguiente, se debe tener precaución cuando se combinen sustratos o sustancias de CYP3A sensibles con un margen terapéutico estrecho (por ej., simvastatina, cisaprida, ciclosporina, alcaloides ergot,

fentanil, pimozida, sirolimus, tacrolimus y quetiapina) con Lynparza. Se recomienda monitoreo clínico apropiado para pacientes que estén recibiendo sustratos de CYP3A con un margen terapéutico estrecho concomitantemente con Lynparza.

Se ha demostrado in vitro la inducción de CYP1A2 y 2B6, teniendo el CYP2B6 la máxima probabilidad de ser inducido hasta una magnitud clínicamente relevante. Por lo tanto, al ser coadministrado, Lynparza puede reducir la exposición a sustratos de estas enzimas metabólicas.

Interacciones con transportadores de fármacos

También se ha demostrado que olaparib es un inhibidor in vitro de OATP1B1, OCT1, OCT2, OAT3, MATE1 y MATE2K. Se desconoce la relevancia clínica de estos hallazgos, aunque no se puede excluir que Lynparza pueda incrementar la exposición a sustratos de OATP1B1 (por ej., bosentan, glibenclamida, repaglinida, estatinas y valsartán), OCT1 (por ej., metformina), OCT2 (por ej., creatinina sérica), OAT3 (por ej., furosemida y metotrexato), MATE1 (por ej., metformina y cisplatino) y MATE2K (por ej., metformina). En particular, se debe tener precaución si Lynparza se administra en combinación con alguna estatina.

Vía de administración: Para uso oral. Las tabletas de Lynparza se deben deglutir enteras y no se deben masticar, triturar, disolver ni dividir. Las tabletas de Lynparza se pueden tomar con o sin alimento.

Dosificación y Grupo etario:

El tratamiento con Lynparza debe ser iniciado y supervisado por un médico experimentado en el uso de productos medicinales anticancerosos.

Las pacientes deben tener confirmación de mutación de un gen de susceptibilidad al cáncer de seno (BRCA) (identificada por una prueba de línea germinal) antes de iniciar tratamiento con Lynparza. El estado de mutación de la línea germinal BRCA (gBRCAm) debe ser determinado por un laboratorio experimentado usando un método de prueba confirmado.

Dosis en adultos

Lynparza está disponible como tabletas de 100 mg y 150 mg.

La dosis recomendada de Lynparza es de 300 mg (dos tabletas de 150 mg) dos veces al día, equivalente a una dosis total diaria de 600 mg. La tableta de 100 mg está disponible para reducción de la dosis.

Se recomienda continuar el tratamiento hasta que ocurra progreso de la enfermedad subyacente.

Omisión de una dosis

Si un paciente omite una dosis de Lynparza, debe tomar su siguiente dosis normal a la hora programada.

Ajustes de la dosis

Por eventos adversos

El tratamiento puede ser interrumpido para manejar eventos adversos y se puede considerar la posibilidad de reducir la dosis.

La reducción recomendada de la dosis de Lynparza es a 250 mg (una tableta de 150 mg y una tableta de 100 mg) dos veces al día (equivalente a una dosis total diaria de 500 mg).

Si se requiere una reducción adicional de la dosis, entonces se recomienda una reducción a 200 mg (dos tabletas de 100 mg) dos veces al día (equivalente a una dosis total diaria de 400 mg).

Coadministración con inhibidores de CYP3A

No se recomienda el uso concomitante de inhibidores potentes o moderados de CYP3A y se debe considerar la posibilidad de administrar agentes alternativos. Si se debe coadministrar un inhibidor potente de CYP3A, la reducción recomendada de la dosis de Lynparza es a 100 mg (una tableta de 100 mg) tomada dos veces al día (equivalente a una dosis total diaria de 200 mg). Si se debe coadministrar un inhibidor moderado de CYP3A, la reducción recomendada de la dosis de Lynparza es a 150 mg (una tableta de 150 mg) tomada dos veces al día (equivalente a una dosis total diaria de 300 mg).

Poblaciones especiales de pacientes

Niñas y adolescentes: Lynparza no está indicado para uso en pacientes pediátricas puesto que no se ha establecido la seguridad y eficacia de Lynparza en niñas y adolescentes.

Ancianas (>65 años): No se requiere ajuste de la dosis para pacientes ancianas. Los datos clínicos en pacientes de 75 años de edad y mayores son limitados.

Daño renal: Para pacientes con daño renal moderado (depuración de creatinina 31 – 50 ml/min), la dosis de Lynparza es 200 mg (dos 100 mg tabletas) dos veces al día equivalente a una dosis total diaria de 400 mg). Lynparza no se recomienda para pacientes con daño renal severo o enfermedad renal terminal (depuración de creatinina \leq 30 ml/min) considerando que no se ha estudiado la seguridad y eficacia en estas pacientes. Lynparza puede ser administrado a pacientes con daño renal leve (depuración de creatinina 51 – 80 ml/min) sin ajuste de la dosis sin ajuste de la dosis

Daño hepático: Lynparza puede ser administrado a pacientes con daño hepático leve (clasificación A de Child-Pugh) sin ajuste de la dosis. Lynparza no se

recomienda para uso en pacientes con daño hepático moderado o severo considerando que no se ha estudiado la seguridad y eficacia en estas pacientes

Condición de venta: Venta con Fórmula Medica y Uso Institucional

Historial comercial: El producto Lynparza® Tabletas fue aprobado por la FDA el 17 de Agosto de 2017 y fue sometido a aprobación por la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) el 6 de Abril de 2017. En el Anexo XX del dossier completo se encuentra una relación de los países de referencia en los cuales se encuentra aprobado el producto a la fecha.

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

- Evaluación Farmacológica
- Clasificación como Nueva Entidad Química
- Protección de los datos de prueba de acuerdo con el decreto 2085/2002
- Inserto para paciente: Fuente: Doc ID-003730527 V 2.0 Basado en: CPIL 7 Julio 2017.
- Información Para Prescribir Clave 1-2017. Fecha de preparación de la versión: Noviembre 2017
- Inserto Profesional: Fuente: Doc ID-003730521 V2.0. Basado en: CDS 7 Julio 2017

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora aplaza la emisión de éste concepto por cuanto el interesado allego alcance mediante radicado 20181028779 del 16/02/2018.

3.1.1.3. SUGANON® 5 mg

Expediente : 20139371
Radicado : 2017192365
Fecha : 29/12/2017
Interesado : Eurofarma Colombia S.A.S.

Composición:
Cada Tableta Recubierta contiene 6.86900mg de Evogliptina Tartrato (Como Evogliptina)

Forma farmacéutica: Tableta Recubierta

Indicaciones:

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

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

Contraindicaciones:

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

Precauciones y advertencias:

Administrar con precaución en pacientes con:

- Insuficiencia cardíaca: Se debe tener precaución en pacientes con insuficiencia cardíaca funcional clase I basada en el criterio de la Asociación Cardíaca de Nueva York (NYHA) dado que la experiencia de administración en estos pacientes es limitada. No se recomienda el uso de Evogliptina en pacientes con IC funcional clase II-IV según el criterio de NYHA debido a que no hay experiencia clínica en tales pacientes.
- Disfunción renal: Está confirmado que aproximadamente el 46,1% de la radioactividad administrada a adultos sanos se excretó por orina y aproximadamente el 42,8% en heces. Esto incluye tanto a la forma inalterada como sus metabolitos. Dado que existe la preocupación de que el aumento de la concentración sanguínea de la forma inalterada pueda persistir en pacientes con insuficiencia renal moderada a severa comparado con pacientes con función renal normal, Evogliptina debe administrarse cuidadosamente y monitoreando la condición del paciente. La administración de Evogliptina no se recomienda en pacientes con insuficiencia renal avanzada que requiere diálisis debido a que no hay experiencia clínica en esos casos.
- Insuficiencia hepática: No se llevó a cabo ningún estudio en pacientes con insuficiencia hepática. No hay información disponible respecto del ajuste de dosis de Evogliptina. Por lo tanto, se debe tener precaución en estos pacientes.
- Pancreatitis severa: No hay reporte de pancreatitis severa en pacientes administrados con Evogliptina. Sin embargo, se ha reportado pancreatitis severa en pacientes tratados con inhibidores de la DPP-4. Así, se deben informar a los pacientes los síntomas característicos de la pancreatitis severa tales como dolor abdominal consistente y severo. Si se sospecha de pancreatitis luego de la administración de Evogliptina, se debe discontinuar

la administración de la misma y no debe ser re-administrado. Se debe tener especial precaución en pacientes con antecedentes de pancreatitis.

Reacciones Adversas:

Monoterapia

En la semana 12 de un estudio controlado con placebo usando 2,5 mg, 5mg o 10mg de Evogliptina o placebo una vez al día, los eventos adversos reportados con una frecuencia de 3% o mayor están listados en la tabla 1

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

Evento adverso	Evogliptina 2,5 mg N=39	Evogliptina 5mg N=44	Evogliptina 10mg N=38	Placebo N=36
Gastritis	2 (5,1%)	1 (2,3%)	0 (0%)	0 (0%)
Periodontitis	0 (0%)	0 (0%)	2 (5,3%)	0 (0%)
Nasofaringitis	1 (2,6%)	4 (9,1%)	1 (2,6%)	1 (2,8%)
Disfunción eréctil	0 (0%)	0 (0%)	2 (5,3%)	0 (0%)

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

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

Evento adverso	Evogliptina 5 mg N=78	Placebo N=80
Dispepsia	0 (0%)	3 (3,8%)
Nasofaringitis	5 (6,4%)	5 (6,3%)
Artralgia	3 (3,8%)	0 (0%)

En pacientes en tratamiento con Evogliptina 5 mg como monoterapia una vez al día durante 52 semanas, las reacciones adversas que ocurrieron durante el periodo de extensión (las últimas 28 semanas), independientemente de la causalidad con una frecuencia aumentada del 1% o mayor comparada con aquellas del estudio de 24 semanas fueron dolor de dientes (3,1% vs 1,3%) y dermatitis de contacto (3,1% vs 1,3%). Comparado con el estudio de 24 semanas, no hubo reportes de nuevos eventos adversos que ocurrieran en 2 o más personas. (3,1%)

Terapia combinada

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

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

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

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

Hipoglucemia

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

Signos vitales

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

Generales

- Administración concomitante con drogas que causan hipoglucemia comprobada: secretagogos de insulina tales como insulina o sulfonilureas puede causar hipoglucemia. Así, puede ser necesario disminuir la dosis de insulina o secretagogos de insulina para minimizar el riesgo de hipoglucemia en caso de administración concomitante con Evogliptina.
- Dolor articular severo e incapacitante: Se ha reportado dolor articular severo e incapacitante en pacientes tratados con otros inhibidores de la DPP-4 en estudios de postmarketing. El tiempo hasta la aparición de los síntomas luego del inicio de la terapia varió de 1 día a años. Los pacientes experimentaron alivio de los síntomas al discontinuar la medicación. Algunos pacientes experimentaron una recurrencia del dolor articular cuando recomenzaron la terapia con el inhibidor de DPP-4 original u otro inhibidor de DPP-4. Considerar a los inhibidores de DPP-4 como una posible causa del dolor articular severo y discontinuar Evogliptina de ser apropiado.

Interacciones:

Evogliptina es principalmente metabolizada por CYP3A4. En estudios in vitro, Evogliptina no fue inhibidor de las enzimas CYP1A2, 2B6, 2C9, 2C19, 2D6 y 3A4 ni inductor de las enzimas CYP1A2, 2B6 y 3A4. Así, no es probable que Evogliptina cause interacciones con otras drogas actuando como sustrato de tales enzimas. Aunque se demostró que Evogliptina es un sustrato de la glicoproteína p (P-gp) y un sustrato débil de BCRP basado en estudios in vitro, no inhibió el transporte mediado por estos transportadores. Además, Evogliptina no fue sustrato de OAT1, OAT3, OCT2, OATP1B1 y OATP1B3 y no los inhibió. Por lo tanto, es improbable que Evogliptina, a la dosis clínica, interaccione con otras drogas que actúan como sustrato de tales transportadores.

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

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

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

Vía de administración: Oral

Dosificación y Grupo etario:

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

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Historial comercial: Tramite en Brasil. Aprobado en Corea del Sur desde octubre de 2015

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

- Evaluación farmacológica
- Inserto allegado bajo radicado No. 2017192365

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora de la Comisión Revisora considera que el interesado debe allegar estudios clínicos adicionales completos con mayor casuística, comparador activo y un mayor tiempo de seguimiento. Lo anterior se justifica en la prevalencia de la patología en estudio, la existencia de alternativas terapéuticas disponibles, inclusive de igual mecanismo de acción, y la historia de cronicidad de la enfermedad. La Sala llama la atención que la información allegada no se encuentra estructurada de acuerdo a los lineamientos establecidos.

Adicionalmente, la Sala considera que el interesado debe allegar el plan de gestión de riesgos según lo establecido en la Guía para la presentación de la evaluación farmacológica de molécula nueva para medicamentos de síntesis - SEMNNIMB, en el cual se deben describir los riesgos identificados, potenciales, el plan de Farmacovigilancia para monitorización de los riesgos y las medidas de minimización de riesgo.

3.1.1.4. ALECENSA CÁPSULAS DURAS 150mg

Expediente : 20137589
Radicado : 2017175571 / 2017177608
Fecha : 30/11/2017 y 05/12/2017
Interesado : Productos Roche S.A.

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

Forma farmacéutica: Cápsulas de gelatina dura

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

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

Precauciones y advertencias:

Advertencias y precauciones generales

Enfermedad pulmonar intersticial/neumonitis

Se han descrito casos de enfermedad pulmonar intersticial/neumonitis en ensayos clínicos con Alecensa. Se debe vigilar a los pacientes para detectar síntomas pulmonares indicativos de una neumonitis. Se interrumpirá inmediatamente la administración de Alecensa en pacientes con diagnóstico de enfermedad pulmonar intersticial/neumonitis, y se retirará permanentemente Alecensa si no se identifican otras posibles causas de enfermedad pulmonar intersticial/neumonitis

Elevación de la bilirrubina y las aminotransferasas hepáticas

Se han registrado elevaciones de la concentración de alanina-aminotransferasa (ALT) y aspartato-aminotransferasa (AST) >5 veces por encima del LSN, así como elevaciones de la concentración de bilirrubina >3 veces por encima del LSN en pacientes participantes en ensayos clínicos con Alecensa

Se debe evaluar la función hepática (determinación de la ALT, la AST y la bilirrubina total) antes de iniciar el tratamiento y posteriormente cada 2 semanas durante los 2 primeros meses de tratamiento; posteriormente, las evaluaciones se realizarán según esté indicado desde el punto de vista clínico, y serán más frecuentes en aquellos pacientes que hayan presentado elevaciones de las aminotransferasas y la bilirrubina. Considerando la gravedad de la reacción adversa, se suspenderá provisionalmente la administración de Alecensa y se reanudará con una dosis reducida, o bien se retirará definitivamente, tal como se describe en la tabla 2

Bradicardia

Puede producirse bradicardia sintomática al administrar Alecensa. Se deben vigilar la frecuencia cardíaca y la presión arterial según esté indicado desde el punto de vista clínico. No es necesario modificar la dosis en caso de bradicardia asintomática. Si el paciente sufre bradicardia sintomática o eventos potencialmente mortales se deben evaluar los medicamentos conocidos por causar bradicardia que se estén administrando concomitantemente, así como los antihipertensores, y el tratamiento con Alecensa debe ajustarse tal como se describe en la tabla 3

Fotosensibilidad

Se han notificado casos de fotosensibilidad a la luz solar al administrar Alecensa. Se debe advertir a los pacientes que eviten la exposición prolongada al sol mientras estén tomando Alecensa y durante al menos 7 días después de concluir el tratamiento. También se les debe indicar que utilicen un protector solar y protector labial de amplio espectro frente a los rayos ultravioleta A (UVA) y B

(UVB), con un factor de protección solar ≥ 50 , para protegerse de una posible quemadura solar.

Toxicidad embriofetal

Alecensa puede causar daño fetal si se administra a una embarazada. El alectinib provocó toxicidad embriofetal cuando se administró a ratas y conejas preñadas. Las pacientes con posibilidad de quedar embarazadas o las mujeres con posibilidad de quedar embarazadas que sean parejas de varones que reciben Alecensa deben usar métodos anticonceptivos sumamente eficaces durante el tratamiento y durante al menos 3 meses después de administrar la última dosis de Alecensa

Reacciones Adversas:

Ensayos clínicos

La seguridad de Alecensa se ha evaluado en ensayos clínicos en 253 pacientes con CPNM ALK-positivo tratados con la dosis recomendada de 600 mg 2 v/d. La mediana de la duración de la exposición a Alecensa fue de 26 semanas.

Las reacciones adversas más frecuentes ($\geq 20\%$) fueron el estreñimiento (32%), el edema (29%) y las mialgias (26%).

En la tabla 4 se resumen las reacciones adversas (RA) que se registraron en pacientes tratados con Alecensa en ensayos clínicos. Se han utilizado las siguientes categorías de frecuencia: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10000$ a $< 1/1000$), muy raras ($< 1/10000$).

Tabla 4. Resumen de las reacciones adversas que se registraron en pacientes tratados con Alecensa en ensayos clínicos.

Reacciones adversas (MedDRA)	Alecensa N = 253		
	Todos los grados (%)	Grado 3-4* (%)	Categoría de frecuencia (todos los grados)
Trastornos gastrointestinales			
Estreñimiento	32	0	Muy frecuente
Náuseas	14	0	Muy frecuentes
Diarrea	13	0,8	Muy frecuente
Vómitos	11	0,4	Muy frecuentes
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración			
Edema ¹	29	0,8	Muy frecuente
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo			
Mialgias ²	26	1,2	Muy frecuentes
Creatina-cinasa en sangre elevada	12	3,2	Muy frecuente

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo			
Exantema ³	15	0	Muy frecuente
Reacción de fotosensibilidad	9,1	0	Frecuente
Trastornos hepatobiliares			
AST elevada	15	2,4	Muy frecuente
ALT elevada	13	2,8	Muy frecuente
Bilirrubina elevada ⁴	13	2,0	Muy frecuente
Trastornos de la sangre y del sistema linfático			
Anemia	12	1,2	Muy frecuente
Trastornos oculares			
Trastornos visuales ⁵	7,9	0	Frecuentes
Trastornos cardiacos			
Bradicardia ⁶	5,9	0	Frecuente
Trastornos renales y urinarios			
Creatinina en sangre elevada	5,1	0,4	Frecuente
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos			
Enfermedad pulmonar intersticial/neumonitis	0,4	0,4	Poco frecuente

¹ No se observaron eventos de grado 5.

² Incluye casos de edema periférico, edema, edema generalizado, edema palpebral y edema periorbitario.

³ Incluye casos de mialgias y dolor osteomuscular.

⁴ Incluye casos de exantema, exantema maculopapuloso, dermatitis acneiforme, eritema, exantema generalizado, exantema papuloso, exantema prurítico y exantema maculoso.

⁵ Incluye casos de bilirrubina en sangre elevada, hiperbilirrubinemia y bilirrubina conjugada elevada.

⁶ Incluye casos de visión borrosa, deficiencia visual, moscas volantes, agudeza visual reducida, astenopia y diplopia.

⁶ Incluye casos de bradicardia y de bradicardia simusal.

Información adicional sobre determinadas reacciones adversas:

Enfermedad pulmonar intersticial/neumonitis Se han dado casos graves de enfermedad pulmonar intersticial/neumonitis en pacientes tratados con Alecensa. En los estudios fundamentales, 1 de 253 pacientes tratados con Alecensa (0,4%) presentó una enfermedad pulmonar intersticial de grado 3 que implicó la retirada del tratamiento con Alecensa. No se dio ningún caso mortal de enfermedad pulmonar intersticial.

Elevaciones de la bilirrubina y las transaminasas hepáticas

Las concentraciones elevadas de AST y ALT se registraron como reacciones adversas en el 15% y 13%, respectivamente, de los pacientes tratados con Alecensa en los ensayos fundamentales. La intensidad de la mayoría de estos eventos fue de grado 1 y 2; los eventos de grado ≥ 3 se registraron en el 2,4% y 2,8% de los pacientes, respectivamente. Los eventos ocurrieron generalmente en los 2 primeros meses de tratamiento, fueron habitualmente pasajeros y se resolvieron tras interrumpir temporalmente el tratamiento con Alecensa (se notificó en el 1,6% y 3,6% de los pacientes, respectivamente) o reducir la dosis (1,2% y 0,4%, respectivamente). En el 0,4% y 0,8% de los pacientes, las elevaciones de la AST y la ALT, respectivamente, dieron lugar a la retirada del tratamiento con Alecensa.

La elevación de la bilirrubina se registró como reacción adversa en el 13% de los pacientes tratados con Alecensa en ensayos fundamentales. La intensidad de la mayoría de los eventos fue de grado 1 y 2; los eventos de grado 3 se registraron en el 2,0% de los pacientes. Por lo general, los eventos ocurrieron en los 2 primeros meses de tratamiento, fueron habitualmente pasajeros y se resolvieron tras interrumpir temporalmente el tratamiento con Alecensa (se notificó en el 2,8% de los pacientes) o reducir la dosis (2,0%). En 4 pacientes (1,6%), la elevación de la bilirrubina implicó la retirada del tratamiento con Alecensa.

No se han notificado casos de insuficiencia hepática ni elevaciones concomitantes de la ALT >3 veces por encima del LSN o de la bilirrubina total >2 veces por encima del LSN sin concentración de fosfatasa alcalina elevada.

Bradycardia

Se han referido casos de bradicardia (5,9%) en pacientes tratados con Alecensa en ensayos fundamentales; la intensidad de todos los casos fue de grado 1 o 2. En 44 de 221 pacientes (20%) tratados con Alecensa la frecuencia cardíaca después de administrar la dosis fue menor de 50 lpm.

Mialgias

Se han notificado casos de mialgia (26%), que incluían eventos de mialgia (21,3%) y de dolor osteomuscular (4,7%), en pacientes tratados con Alecensa en ensayos fundamentales. La mayoría de los eventos fueron de grado 1 o 2, y 3 pacientes (1,2%) presentaron un evento de grado 3. Sólo en 2 pacientes (0,8%) fue preciso modificar la dosis debido a estos eventos. No se ha notificado ningún caso de rbdomiólisis.

Alteraciones analíticas

La siguiente tabla muestra las alteraciones analíticas surgidas durante el tratamiento que afectaron a >10% de los pacientes (todos los grados) tratados con Alecensa.

Tabla 5. Alteraciones analíticas fundamentales

Parámetro	Alectinib N = 250*	
	Todos los grados (%)	Grado 3-4 (%)**
Análisis bioquímico		
Creatinina en sangre elevada	99	1,2
AST elevada	61	3,2
ALT elevada	45	4,0
Concentración de creatina-cinasa en sangre elevada	40	4,4
Bilirrubina (total) elevada	35	1,6
Análisis hematológico		
Hemoglobina reducida	85	2,0

AST = aspartato-aminotransferasa; ALT = alanina-aminotransferasa.

*N = 203 en el caso de la creatina-cinasa.

** Sólo surgidas durante el tratamiento.

Interacciones:

Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción Efectos del alectinib en otros fármacos

Sustratos del CYP

Los resultados de estudios in vitro indican que ni el alectinib ni su principal metabolito activo (M4) inhiben al CYP1A2, CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19 o CYP2D6 a concentraciones clínicamente relevantes. El alectinib y su metabolito M4 muestran una débil actividad inhibitoria del CYP3A4 dependiente del tiempo. In vitro, el alectinib muestra una débil capacidad de inducción del CYP3A4 y del CYP2B6 a concentraciones clínicas.

Los resultados de un estudio clínico de interacciones farmacológicas en pacientes con CPNM ALK-positivo demuestran que dosis múltiples de alectinib no influyen en la exposición al midazolam, un inhibidor potente del CYP3A. Así pues, no es preciso ajustar la dosis si se coadministran sustratos del CYP3A.

Aunque estudios in vitro indican que el alectinib es un inhibidor del CYP2C8, el modelado farmacocinético con base fisiológica respalda que, a concentraciones relevantes desde el punto de vista clínico, el alectinib no puede aumentar la concentración plasmática de sustratos del CYP2C8 administrados concomitantemente.

Sustratos de la GPP y la BCRP

In vitro, el alectinib y su metabolito M4 son inhibidores de dos bombas de expulsión: la glicoproteína P (GPP) y la proteína de resistencia en el cáncer de mama (BCRP). En consecuencia, el alectinib puede aumentar la concentración plasmática de sustratos de la GPP o la BCRP administrados concomitantemente (no se prevé que la exposición aumente a más del doble). Cuando el alectinib se coadministra con sustratos de la GPP o la BCRP con un margen terapéutico estrecho (por ejemplo: digoxina, dabigatrán, metotrexato), se recomienda vigilar adecuadamente al paciente.

Efectos de otros fármacos en el alectinib

Según los datos obtenidos in vitro, el CYP3A4 es la principal enzima que interviene el metabolismo del alectinib y de su principal metabolito activo, M4; el 40-50% del metabolismo hepático total corresponde al CYP3A. M4 ha demostrado tener una potencia y una actividad in vitro similares a las del alectinib frente a la ALK.

Inductores del CYP3A

La administración concomitante de múltiples dosis orales de rifampicina (un inductor potente del CYP3A) de 600 mg una vez al día (1 v/d) junto con una dosis oral única de 600 mg de alectinib tuvo escaso efecto en la exposición combinada

al alectinib y a M4 (razón de las medias geométricas con y sin rifampicina [intervalo de confianza del 90%]: $C_{máx}$: 0,96 [0,88-1,05], ABCinf: 0,82 [0,74-0,90]). Por consiguiente, no es preciso ajustar la dosis cuando se coadministre Alecensa con inductores del CYP3A.

Inhibidores del CYP3A

La administración concomitante de múltiples dosis orales de posaconazol (un inhibidor potente del CYP3A) de 400 mg 2 v/d junto con una dosis oral única de 300 mg de alectinib tuvo escaso efecto en la exposición combinada al alectinib y a M4 (razón de las medias geométricas con y sin posaconazol [IC 90%]: $C_{máx}$: 0,93 [0,81-1,08], ABCinf: 1,36 [1,24-1,49]). Por consiguiente, no es preciso ajustar la dosis cuando se coadministre

Alecensa con inhibidores del CYP3A.

Medicamentos que aumentan el pH gástrico

Aunque la hidrosolubilidad del alectinib in vitro depende del pH, un estudio clínico de interacciones farmacológicas específico en el que se administró un inhibidor de la bomba de protones, esomeprazol, en dosis de 40 mg 1 v/d, no evidenció efectos clínicamente relevantes de la exposición combinada al alectinib y a M4. Por lo tanto, no es necesario ajustar la dosis cuando Alecensa se coadministre con inhibidores de la bomba de protones u otros fármacos que aumenten el pH gástrico (por ejemplo: antihistamínicos H2 o antiácidos).

Efecto de los transportadores en la disposición (distribución, metabolismo y eliminación) del alectinib

Según los datos obtenidos in vitro, el alectinib no es un sustrato de la GPP. Ni el alectinib ni M4 son sustratos de la BCRP o del polipéptido transportador de aniones orgánicos (OATP) 1B1/B3. Por el contrario, M4 es un sustrato de la GPP. El alectinib inhibe a la GPP y, por consiguiente, no es previsible que la administración concomitante con inhibidores de la GPP tenga un efecto importante en la exposición a M4

Vía de administración: Oral

Dosificación y Grupo etario:

Posología y forma de administración

Dosis habitual

La dosis recomendada de Alecensa es de 600 mg (4 cápsulas de 150 mg), administrada por vía oral, 2 veces al día (2 v/d), con alimentos (dosis diaria total de 1200 mg)

Las cápsulas duras de Alecensa deben ingerirse enteras, y no deben abrirse ni disolverse.

Duración del tratamiento

El tratamiento con Alecensa debe mantenerse hasta la progresión de la enfermedad o la aparición de eventos adversos inaceptables.

Dosis diferidas u omitidas

Si se omite una dosis prevista de Alecensa, el paciente puede tomarla salvo que falten menos de 6 horas para tomar la siguiente dosis programada. Si el paciente vomitara después de tomar una dosis de Alecensa, deberá esperar hasta el momento previsto para tomar la dosis siguiente.

Modificación de la dosis

El manejo de los eventos adversos puede requerir la interrupción temporal de la administración, la reducción de la dosis o la retirada del tratamiento con Alecensa. La dosis de Alecensa debe reducirse a razón de 150 mg 2 veces al día según la tolerabilidad. El tratamiento con Alecensa debe retirarse permanentemente si el paciente no tolera la dosis de 300 mg 2 v/d.

En la tabla 1 se presentan las recomendaciones generales para modificar la dosis de Alecensa.

Tabla 1. Pauta de reducción de la dosis

Pauta de reducción de la dosis	Nivel de dosis
Dosis inicial	600 mg 2 v/d
Primera reducción de la dosis	450 mg 2 v/d
Segunda reducción de la dosis	300 mg 2 v/d

Recomendaciones sobre la modificación de la dosis debido a determinadas reacciones adversas:

Enfermedad pulmonar intersticial/neumonitis

Se interrumpirá inmediatamente la administración de Alecensa en pacientes con diagnóstico de enfermedad pulmonar intersticial/neumonitis, y se retirará permanentemente si no se identifican otras posibles causas de enfermedad pulmonar intersticial/neumonitis

Elevación de la bilirrubina y las aminotransferasas hepáticas

Tabla 2. Pautas para la modificación de la dosis en caso de elevación de la bilirrubina y las aminotransferasas hepáticas

Grado	Tratamiento con Alecensa
Elevación de la ALT o la AST de grado ≥ 3 (>5 veces por encima del límite superior de la normalidad [LSN]) con una concentración de bilirrubina total ≤ 2 veces por encima del LSN	Se debe suspender temporalmente la administración hasta que se recuperen los valores iniciales o hasta alcanzar un grado ≤ 1 (≤ 3 veces por encima del LSN), luego reanudar con una dosis reducida (v. tabla 1)
Elevación de la ALT o la AST de grado ≥ 2 (>3 veces por encima del LSN) con una elevación de la concentración de bilirrubina total >2 veces por encima del LSN sin que exista colestasis o hemólisis	Se debe suspender permanentemente el tratamiento con Alecensa

ALT: alanina-aminotransferasa; AST: aspartato-aminotransferasa.

Bradicardia

Tabla 3. Pautas para la modificación de la dosis en caso de bradicardia

Grado	Tratamiento con Alecensa
Bradicardia ^a de grado 2 o de grado 3 (asintomática, puede ser grave y médicamente significativa; indicada la intervención médica)	Se debe suspender temporalmente la administración hasta alcanzar una bradicardia de grado ≤ 1 (asintomática) o hasta que la frecuencia cardíaca sea ≥ 60 latidos por minuto (lpm). Evaluar los medicamentos administrados concomitantemente conocidos por provocar bradicardia, así como los antihipertensores. Si se ha identificado algún medicamento administrado concomitantemente que pueda contribuir a la bradicardia y se ha retirado o se ha ajustado su dosis, se reanudará la administración de Alecensa con la dosis previa tras alcanzar una bradicardia de grado ≤ 1 (asintomática) o una frecuencia cardíaca ≥ 60 lpm. Si no se ha identificado ningún medicamento administrado concomitantemente que pueda contribuir a la bradicardia, o si se ha identificado pero no se ha retirado o no se ha modificado su
	dosis, se reanudará la administración de Alecensa con una dosis reducida (v. tabla 1) tras alcanzar una bradicardia de grado ≤ 1 (asintomática) o una frecuencia cardíaca ≥ 60 lpm.
Bradicardia ^a de grado 4 (consecuencias potencialmente mortales; está indicada una intervención urgente)	Se debe suspender permanentemente la administración de Alecensa si no se ha identificado ningún medicamento administrado concomitantemente que pueda contribuir a la bradicardia. Si se ha identificado algún medicamento concomitante que pueda contribuir a la bradicardia y se ha retirado, o si se ha ajustado su dosis, se reanudará la administración de Alecensa con una dosis reducida (v. tabla 1) tras alcanzar una bradicardia de grado ≤ 1 (asintomática) o una frecuencia cardíaca ≥ 60 lpm, vigilando frecuentemente al paciente según esté indicado desde el punto de vista clínico. Se debe retirar permanentemente Alecensa en caso de recidiva.

Frecuencia cardíaca inferior a 60 latidos por minuto (lpm)

Pautas posológicas especiales

Niños y adolescentes

No se han estudiado la seguridad ni la eficacia de Alecensa en menores de 18 años.

Pacientes geriátricos

No es necesario ajustar la dosis de Alecensa en pacientes ≥ 65 años.

Insuficiencia renal

No es preciso ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada. No se ha estudiado el uso de Alecensa en pacientes con insuficiencia renal grave; sin embargo, dado que la eliminación del alectinib por vía renal es insignificante, no es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal grave

Insuficiencia hepática

No es preciso ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve. No se ha estudiado el uso de Alecensa en pacientes con insuficiencia hepática de moderada a grave

Condición de venta: Venta con fórmula médica

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

- Evaluación farmacológica
- Inserto e Información para prescribir allegados bajo radicado No. 2017175571
- Declaración de nueva entidad química, con protección de datos 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 recomienda aprobar la evaluación farmacológica para el producto de la referencia, únicamente con la siguiente información:

Composición: Cada cápsula de gelatina dura contiene 150 mg de alectinib

Forma farmacéutica: Cápsulas de gelatina dura

Indicaciones:

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

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

Precauciones y advertencias:

Advertencias y precauciones generales

Enfermedad pulmonar intersticial/neumonitis

Se han descrito casos de enfermedad pulmonar intersticial/neumonitis en ensayos clínicos con Alecensa. Se debe vigilar a los pacientes para detectar síntomas pulmonares indicativos de una neumonitis. Se interrumpirá inmediatamente la administración de Alecensa en pacientes con diagnóstico de enfermedad pulmonar intersticial/neumonitis, y se retirará permanentemente Alecensa si no se identifican otras posibles causas de enfermedad pulmonar intersticial/neumonitis

Elevación de la bilirrubina y las aminotransferasas hepáticas

Se han registrado elevaciones de la concentración de alanina-aminotransferasa (ALT) y aspartato-aminotransferasa (AST) >5 veces por encima del LSN, así como elevaciones de la concentración de bilirrubina >3 veces por encima del LSN en pacientes participantes en ensayos clínicos con Alecensa

Se debe evaluar la función hepática (determinación de la ALT, la AST y la bilirrubina total) antes de iniciar el tratamiento y posteriormente cada 2 semanas durante los 2 primeros meses de tratamiento; posteriormente, las evaluaciones se realizarán según esté indicado desde el punto de vista clínico, y serán más frecuentes en aquellos pacientes que hayan presentado elevaciones de las aminotransferasas y la bilirrubina. Considerando la gravedad de la reacción adversa, se suspenderá provisionalmente la administración de Alecensa y se reanudará con una dosis reducida, o bien se retirará definitivamente, tal como se describe en la tabla 2

Bradicardia

Puede producirse bradicardia sintomática al administrar Alecensa. Se deben vigilar la frecuencia cardíaca y la presión arterial según esté indicado desde el punto de vista clínico. No es necesario modificar la dosis en caso de bradicardia asintomática. Si el paciente sufre bradicardia sintomática o eventos potencialmente mortales se deben evaluar los medicamentos conocidos por causar bradicardia que se estén administrando concomitantemente, así como los antihipertensores, y el tratamiento con Alecensa debe ajustarse tal como se describe en la tabla 3

Fotosensibilidad

Se han notificado casos de fotosensibilidad a la luz solar al administrar Alecensa. Se debe advertir a los pacientes que eviten la exposición prolongada al sol mientras estén tomando Alecensa y durante al menos 7 días después de concluir el tratamiento. También se les debe indicar que utilicen un protector solar y protector labial de amplio espectro frente a los

rayos ultravioleta A (UVA) y B (UVB), con un factor de protección solar ≥ 50 , para protegerse de una posible quemadura solar.

Toxicidad embriofetal

Alecensa puede causar daño fetal si se administra a una embarazada. El alectinib provocó toxicidad embriofetal cuando se administró a ratas y conejas preñadas. Las pacientes con posibilidad de quedar embarazadas o las mujeres con posibilidad de quedar embarazadas que sean parejas de varones que reciben Alecensa deben usar métodos anticonceptivos sumamente eficaces durante el tratamiento y durante al menos 3 meses después de administrar la última dosis de Alecensa

Reacciones Adversas:

Ensayos clínicos

La seguridad de Alecensa se ha evaluado en ensayos clínicos en 253 pacientes con CPNM ALK-positivo tratados con la dosis recomendada de 600 mg 2 v/d. La mediana de la duración de la exposición a Alecensa fue de 26 semanas.

Las reacciones adversas más frecuentes ($\geq 20\%$) fueron el estreñimiento (32%), el edema (29%) y las mialgias (26%).

En la tabla 4 se resumen las reacciones adversas (RA) que se registraron en pacientes tratados con Alecensa en ensayos clínicos. Se han utilizado las siguientes categorías de frecuencia: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10\ 000$ a $< 1/1000$), muy raras ($< 1/10\ 000$).

Tabla 4. Resumen de las reacciones adversas que se registraron en pacientes tratados con Alecensa en ensayos clínicos.

Reacciones adversas (MedDRA)	Alecensa N = 253		
	Todos los grados (%)	Grado 3-4* (%)	Categoría de frecuencia (todos los grados)
Trastornos gastrointestinales			
Estreñimiento	32	0	Muy frecuente
Náuseas	14	0	Muy frecuentes
Diarrea	13	0,8	Muy frecuente
Vómitos	11	0,4	Muy frecuentes
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración			
Edema ¹	29	0,8	Muy frecuente
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo			
Mialgias ²	26	1,2	Muy frecuentes
Creatina-cinasa en sangre elevada	12	3,2	Muy frecuente

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo			
Exantema ³	15	0	Muy frecuente
Reacción de fotosensibilidad	9,1	0	Frecuente
Trastornos hepatobiliares			
AST elevada	15	2,4	Muy frecuente
ALT elevada	13	2,8	Muy frecuente
Bilirrubina elevada ⁴	13	2,0	Muy frecuente
Trastornos de la sangre y del sistema linfático			
Anemia	12	1,2	Muy frecuente
Trastornos oculares			
Trastornos visuales ⁵	7,9	0	Frecuentes
Trastornos cardiacos			
Bradicardia ⁶	5,9	0	Frecuente
Trastornos renales y urinarios			
Creatinina en sangre elevada	5,1	0,4	Frecuente
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos			
Enfermedad pulmonar intersticial/neumonitis	0,4	0,4	Poco frecuente

¹ No se observaron eventos de grado 5.

² Incluye casos de edema periférico, edema, edema generalizado, edema palpebral y edema periorbitario.

³ Incluye casos de mialgias y dolor osteomuscular.

⁴ Incluye casos de exantema, exantema maculopapuloso, dermatitis acneiforme, eritema, exantema generalizado, exantema papuloso, exantema prurítico y exantema maculoso.

⁵ Incluye casos de bilirrubina en sangre elevada, hiperbilirrubinemia y bilirrubina conjugada elevada.

⁶ Incluye casos de visión borrosa, deficiencia visual, moscas volantes, agudeza visual reducida, astenopia y diplopia.

⁷ Incluye casos de bradicardia y de bradicardia simusal.

Información adicional sobre determinadas reacciones adversas:

Enfermedad pulmonar intersticial/neumonitis Se han dado casos graves de enfermedad pulmonar intersticial/neumonitis en pacientes tratados con Alecensa. En los estudios fundamentales, 1 de 253 pacientes tratados con Alecensa (0,4%) presentó una enfermedad pulmonar intersticial de grado 3 que implicó la retirada del tratamiento con Alecensa. No se dio ningún caso mortal de enfermedad pulmonar intersticial.

Elevaciones de la bilirrubina y las transaminasas hepáticas

Las concentraciones elevadas de AST y ALT se registraron como reacciones adversas en el 15% y 13%, respectivamente, de los pacientes tratados con Alecensa en los ensayos fundamentales. La intensidad de la mayoría de estos eventos fue de grado 1 y 2; los eventos de grado ≥ 3 se registraron en el 2,4% y 2,8% de los pacientes, respectivamente. Los eventos ocurrieron generalmente en los 2 primeros meses de tratamiento, fueron habitualmente pasajeros y se resolvieron tras interrumpir temporalmente el tratamiento con Alecensa (se notificó en el 1,6% y 3,6% de los pacientes, respectivamente) o reducir la dosis (1,2% y 0,4%, respectivamente). En el 0,4% y 0,8% de los pacientes, las elevaciones de la AST y la ALT, respectivamente, dieron lugar a la retirada del tratamiento con Alecensa.

La elevación de la bilirrubina se registró como reacción adversa en el 13% de los pacientes tratados con Alecensa en ensayos fundamentales. La intensidad de la mayoría de los eventos fue de grado 1 y 2; los eventos de grado 3 se registraron en el 2,0% de los pacientes. Por lo general, los eventos ocurrieron en los 2 primeros meses de tratamiento, fueron habitualmente pasajeros y se resolvieron tras interrumpir temporalmente el tratamiento con Alecensa (se notificó en el 2,8% de los pacientes) o reducir la dosis (2,0%). En 4 pacientes (1,6%), la elevación de la bilirrubina implicó la retirada del tratamiento con Alecensa.

No se han notificado casos de insuficiencia hepática ni elevaciones concomitantes de la ALT >3 veces por encima del LSN o de la bilirrubina total >2 veces por encima del LSN sin concentración de fosfatasa alcalina elevada.

Bradycardia

Se han referido casos de bradicardia (5,9%) en pacientes tratados con Alecensa en ensayos fundamentales; la intensidad de todos los casos fue de grado 1 o 2. En 44 de 221 pacientes (20%) tratados con Alecensa la frecuencia cardíaca después de administrar la dosis fue menor de 50 lpm.

Mialgias

Se han notificado casos de mialgia (26%), que incluían eventos de mialgia (21,3%) y de dolor osteomuscular (4,7%), en pacientes tratados con Alecensa en ensayos fundamentales. La mayoría de los eventos fueron de grado 1 o 2, y 3 pacientes (1,2%) presentaron un evento de grado 3. Sólo en 2 pacientes (0,8%) fue preciso modificar la dosis debido a estos eventos. No se ha notificado ningún caso de rbdomiólisis.

Alteraciones analíticas

La siguiente tabla muestra las alteraciones analíticas surgidas durante el tratamiento que afectaron a >10% de los pacientes (todos los grados) tratados con Alecensa.

Tabla 5. Alteraciones analíticas fundamentales

Parámetro	Alectinib N = 250*
-----------	-----------------------

	Todos los grados (%)	Grado 3-4 (%)**
Análisis bioquímico		
Creatinina en sangre elevada	99	1,2
AST elevada	61	3,2
ALT elevada	45	4,0
Concentración de creatina-cinasa en sangre elevada	40	4,4
Bilirrubina (total) elevada	35	1,6
Análisis hematológico		
Hemoglobina reducida	85	2,0

AST = aspartato-aminotransferasa; ALT = alanina-aminotransferasa.
 * N = 203 en el caso de la creatina-cinasa.
 ** Sólo surgidas durante el tratamiento.

Interacciones:

Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción

Efectos del alectinib en otros fármacos

Sustratos del CYP

Los resultados de estudios *in vitro* indican que ni el alectinib ni su principal metabolito activo (M4) inhiben al CYP1A2, CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19 o CYP2D6 a concentraciones clínicamente relevantes. El alectinib y su metabolito M4 muestran una débil actividad inhibitoria del CYP3A4 dependiente del tiempo. *In vitro*, el alectinib muestra una débil capacidad de inducción del CYP3A4 y del CYP2B6 a concentraciones clínicas.

Los resultados de un estudio clínico de interacciones farmacológicas en pacientes con CPNM ALK-positivo demuestran que dosis múltiples de alectinib no influyen en la exposición al midazolam, un inhibidor potente del CYP3A. Así pues, no es preciso ajustar la dosis si se coadministran sustratos del CYP3A.

Aunque estudios *in vitro* indican que el alectinib es un inhibidor del CYP2C8, el modelado farmacocinético con base fisiológica respalda que, a concentraciones relevantes desde el punto de vista clínico, el alectinib no puede aumentar la concentración plasmática de sustratos del CYP2C8 administrados concomitantemente.

Sustratos de la GPP y la BCRP

In vitro, el alectinib y su metabolito M4 son inhibidores de dos bombas de expulsión: la glicoproteína P (GPP) y la proteína de resistencia en el cáncer de mama (BCRP). En consecuencia, el alectinib puede aumentar la concentración plasmática de sustratos de la GPP o la BCRP administrados concomitantemente (no se prevé que la exposición aumente a más del doble). Cuando el alectinib se coadministra con sustratos de la EGP o la BCRP con un margen terapéutico estrecho (por ejemplo: digoxina, dabigatrán, metotrexato), se recomienda vigilar adecuadamente al paciente.

Efectos de otros fármacos en el alectinib

Según los datos obtenidos in vitro, el CYP3A4 es la principal enzima que interviene el metabolismo del alectinib y de su principal metabolito activo, M4; el 40-50% del metabolismo hepático total corresponde al CYP3A. M4 ha demostrado tener una potencia y una actividad in vitro similares a las del alectinib frente a la ALK.

Inductores del CYP3A

La administración concomitante de múltiples dosis orales de rifampicina (un inductor potente del CYP3A) de 600 mg una vez al día (1 v/d) junto con una dosis oral única de 600 mg de alectinib tuvo escaso efecto en la exposición combinada al alectinib y a M4 (razón de las medias geométricas con y sin rifampicina [intervalo de confianza del 90%]: $C_{m\acute{a}x}$: 0,96 [0,88-1,05], ABC_{inf} : 0,82 [0,74-0,90]). Por consiguiente, no es preciso ajustar la dosis cuando se coadministre Alecensa con inductores del CYP3A.

Inhibidores del CYP3A

La administración concomitante de múltiples dosis orales de posaconazol (un inhibidor potente del CYP3A) de 400 mg 2 v/d junto con una dosis oral única de 300 mg de alectinib tuvo escaso efecto en la exposición combinada al alectinib y a M4 (razón de las medias geométricas con y sin posaconazol [IC 90%]: $C_{m\acute{a}x}$: 0,93 [0,81-1,08], ABC_{inf} : 1,36 [1,24-1,49]). Por consiguiente, no es preciso ajustar la dosis cuando se coadministre

Alecensa con inhibidores del CYP3A.

Medicamentos que aumentan el pH gástrico

Aunque la hidrosolubilidad del alectinib in vitro depende del pH, un estudio clínico de interacciones farmacológicas específico en el que se administró un inhibidor de la bomba de protones, esomeprazol, en dosis de 40 mg 1 v/d, no evidenció efectos clínicamente relevantes de la exposición combinada al alectinib y a M4. Por lo tanto, no es necesario ajustar la dosis cuando Alecensa se coadministre con inhibidores de la bomba de protones u otros fármacos que aumenten el pH gástrico (por ejemplo: antihistamínicos H2 o antiácidos).

Efecto de los transportadores en la disposición (distribución, metabolismo y eliminación) del alectinib

Según los datos obtenidos in vitro, el alectinib no es un sustrato de la GPP. Ni el alectinib ni M4 son sustratos de la BCRP o del polipéptido transportador de aniones orgánicos (OATP) 1B1/B3. Por el contrario, M4 es un sustrato de la GPP. El alectinib inhibe a la GPP y, por consiguiente, no es previsible que la administración concomitante con inhibidores de la GPP tenga un efecto importante en la exposición a M4

Vía de administración: Oral

Dosificación y Grupo etario:

Posología y forma de administración

Dosis habitual

La dosis recomendada de Alecensa es de 600 mg (4 cápsulas de 150 mg), administrada por vía oral, 2 veces al día (2 v/d), con alimentos (dosis diaria total de 1200 mg)

Las cápsulas duras de Alecensa deben ingerirse enteras, y no deben abrirse ni disolverse.

Duración del tratamiento

El tratamiento con Alecensa debe mantenerse hasta la progresión de la enfermedad o la aparición de eventos adversos inaceptables.

Dosis diferidas u omitidas

Si se omite una dosis prevista de Alecensa, el paciente puede tomarla salvo que falten menos de 6 horas para tomar la siguiente dosis programada. Si el paciente vomitara después de tomar una dosis de Alecensa, deberá esperar hasta el momento previsto para tomar la dosis siguiente.

Modificación de la dosis

El manejo de los eventos adversos puede requerir la interrupción temporal de la administración, la reducción de la dosis o la retirada del tratamiento con Alecensa. La dosis de Alecensa debe reducirse a razón de 150 mg 2 veces al día según la tolerabilidad. El tratamiento con Alecensa debe retirarse permanentemente si el paciente no tolera la dosis de 300 mg 2 v/d.

En la tabla 1 se presentan las recomendaciones generales para modificar la dosis de Alecensa.

Tabla 1. Pauta de reducción de la dosis

Pauta de reducción de la dosis	Nivel de dosis
Dosis inicial	600 mg 2 v/d
Primera reducción de la dosis	450 mg 2 v/d
Segunda reducción de la dosis	300 mg 2 v/d

Recomendaciones sobre la modificación de la dosis debido a determinadas reacciones adversas:

Enfermedad pulmonar intersticial/neumonitis

Se interrumpirá inmediatamente la administración de Alecensa en pacientes con diagnóstico de enfermedad pulmonar intersticial/neumonitis, y se retirará permanentemente si no se identifican otras posibles causas de enfermedad pulmonar intersticial/neumonitis

Elevación de la bilirrubina y las aminotransferasas hepáticas

Tabla 2. Pautas para la modificación de la dosis en caso de elevación de la bilirrubina y las aminotransferasas hepáticas

Grado	Tratamiento con Alecensa
Elevación de la ALT o la AST de grado ≥ 3 (>5 veces por encima del límite superior de la normalidad [LSN]) con una concentración de bilirrubina total ≤ 2 veces por encima del LSN	Se debe suspender temporalmente la administración hasta que se recuperen los valores iniciales o hasta alcanzar un grado ≤ 1 (≤ 3 veces por encima del LSN), luego reanudar con una dosis reducida (v. tabla 1)
Elevación de la ALT o la AST de grado ≥ 2 (>3 veces por encima del LSN) con una elevación de la concentración de bilirrubina total >2 veces por encima del LSN sin que exista colestasis o hemólisis	Se debe suspender permanentemente el tratamiento con Alecensa

ALT: alanina-aminotransferasa; AST: aspartato-aminotransferasa.

Bradycardia

Tabla 3. Pautas para la modificación de la dosis en caso de bradicardia

Grado	Tratamiento con Alecensa
Bradycardia ^a de grado 2 o de grado 3 (sintomática, puede ser grave y médicamente significativa; indicada la intervención médica)	Se debe suspender temporalmente la administración hasta alcanzar una bradicardia de grado ≤ 1 (asintomática) o hasta que la frecuencia cardíaca sea ≥ 60 latidos por minuto (lpm). Evaluar los medicamentos administrados concomitantemente conocidos por provocar bradicardia, así como los antihipertensores. Si se ha identificado algún medicamento administrado concomitantemente que pueda contribuir a la bradicardia y se ha retirado o se ha ajustado su dosis, se reanudará la administración de Alecensa con la dosis previa tras alcanzar una bradicardia de grado ≤ 1 (asintomática) o una frecuencia cardíaca ≥ 60 lpm. Si no se ha identificado ningún medicamento administrado concomitantemente que pueda contribuir a la bradicardia, o si se ha identificado pero no se ha retirado o no se ha modificado su
	dosis, se reanudará la administración de Alecensa con una dosis reducida (v. tabla 1) tras alcanzar una bradicardia de grado ≤ 1 (asintomática) o una frecuencia cardíaca ≥ 60 lpm.
Bradycardia ^a de grado 4 (consecuencias potencialmente mortales; está indicada una intervención urgente)	Se debe suspender permanentemente la administración de Alecensa si no se ha identificado ningún medicamento administrado concomitantemente que pueda contribuir a la bradicardia. Si se ha identificado algún medicamento concomitante que pueda contribuir a la bradicardia y se ha retirado, o si se ha ajustado su dosis, se reanudará la administración de Alecensa con una dosis reducida (v. tabla 1) tras alcanzar una bradicardia de grado ≤ 1 (asintomática) o una frecuencia cardíaca ≥ 60 lpm, vigilando frecuentemente al paciente según esté indicado desde el punto de vista clínico. Se debe retirar permanentemente Alecensa en caso de recidiva.

^aFrecuencia cardíaca inferior a 60 latidos por minuto (lpm)

Pautas posológicas especiales**Niños y adolescentes**

No se han estudiado la seguridad ni la eficacia de Alecensa en menores de 18 años.

Pacientes geriátricos

No es necesario ajustar la dosis de Alecensa en pacientes ≥ 65 años.

Insuficiencia renal

No es preciso ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada. No se ha estudiado el uso de Alecensa en pacientes con insuficiencia renal grave; sin embargo, dado que la eliminación del alectinib por vía renal es insignificante, no es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal grave

Insuficiencia hepática

No es preciso ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve. No se ha estudiado el uso de Alecensa en pacientes con insuficiencia hepática de moderada a grave

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Norma farmacológica: 6.0.0.0.N10

El interesado debe ajustar el inserto y la información para prescribir a la indicación aprobada en el presente concepto

Así mismo, la Sala recomienda la protección de la información no divulgada para el producto de la referencia a la luz del Decreto 2085 de 2002, teniendo en cuenta que el principio activo alectinib 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.

En cuanto al plan de gestión del riesgo, la Sala considera que el interesado debe allegar la versión actualizada del plan de gestión del riesgo junto con la descripción de la monitorización del riesgo de daño renal y el programa de seguimiento a pacientes Colombianos.

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

3.1.1.5. OTEZLA ®

Expediente : 20128579
Radicado : 2017079703/2017171466
Fecha : 24/11/2017
Interesado : Industrial Farmacéutica Unión De Vértices De Tecnofarma S.A
Fabricante : Celgene Internacional Sárl

Composición:

- Cada tableta contiene 10mg de Apremilast
- Cada tableta contiene 20mg de Apremilast
- Cada tableta contiene 30mg de Apremilast

Forma farmacéutica: Tabletas

Indicaciones:

- El tratamiento de los signos y síntomas de la artritis psoriásica activa en pacientes adultos.
- El tratamiento de pacientes adultos con psoriasis en placas, de moderada a grave, que son candidatos a la fototerapia o terapia sistémica.

Contraindicaciones:

- En pacientes con hipersensibilidad conocida a la sustancia activa o alguno de los excipientes.
- Durante el embarazo y en mujeres lactantes.

Precauciones y advertencias:

Uso pediátrico

No se ha establecido la seguridad y efectividad de Otezla en pacientes menores de 18 años de edad.

Uso en pacientes de edad avanzada

Otezla fue estudiado en sujetos sanos jóvenes y de edad avanzada. La exposición en los sujetos de edad avanzada (de 65 a 85 años de edad) es de alrededor de un 13% mayor en el AUC y es de alrededor de un 6% más alta en la Cmax de Apremilast, que en los sujetos jóvenes (de 18 a 55 años de edad).

No se observaron diferencias generales en el perfil de seguridad o eficacia de los pacientes de edad avanzada de ≥ 65 años de edad y en los pacientes más jóvenes de < 65 años de edad en los estudios clínicos.

No es necesario un ajuste de la dosis en los pacientes de edad avanzada.

Disminución de peso

En algunos pacientes el tratamiento con Otezla ha sido asociado con una disminución en el peso. Los pacientes tratados con Otezla deben controlar su peso regularmente. Si ocurre alguna pérdida de peso clínicamente significativa o sin explicación, la pérdida de peso deberá evaluarse y debe considerarse la suspensión de Otezla.

Depresión

El tratamiento con Otezla está asociado con un incremento en la aparición de depresión. Antes de utilizar Otezla en pacientes con un historial de depresión y/o pensamientos o comportamiento suicida, los prescriptores deben sopesar cuidadosamente los riesgos y beneficios del tratamiento con Otezla en tales pacientes. Los pacientes, sus cuidadores y familiares deben ser aconsejados acerca de la necesidad de estar alertas en cuanto a alguna emergencia por depresión o empeoramiento de la misma, pensamientos suicidas u otros cambios en el estado de ánimo, y si tales cambios sucediesen contactar a su proveedor sanitario. Los prescriptores deben evaluar cuidadosamente los riesgos y beneficios de continuar con el tratamiento de Otezla si tales eventos ocurren.

Función renal

Se recomienda la evaluación de la función renal antes del inicio de Otezla.

Uso en pacientes con intolerancia a la lactosa

Los comprimidos de Otezla contienen lactosa. Los pacientes con problemas hereditarios raros de intolerancia a la galactosa, deficiencia a la lactasa de Lapp o mala absorción de la glucosa-galactosa, no deben ingerir este medicamento.

Reacciones Adversas:

Las reacciones adversas observadas en los pacientes tratados con Otezla se enumeran a continuación por sistema de clase de órganos (SOC por sus siglas en inglés) y la frecuencia de todas las reacciones adversas. Dentro de cada SOC y grupo de frecuencia, las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad.

Las reacciones adversas a la droga se determinaron en base a los datos del programa de desarrollo clínico de Otezla de Fase 3. Las frecuencias de las reacciones adversas a la droga son las reportadas en los grupos de Otezla de los cuatro estudios de Fase 3 en artritis psoriásica (n = 1945) o los dos estudios de Fase 3 en psoriasis (N = 1184) (la mayor frecuencia de cualquiera de los conjuntos de datos se representa en la Tabla 5).

Las frecuencias se definen como: muy frecuente ($\geq 1/10$), frecuente ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); y poco frecuente ($\geq 1/1,000$ a $< 1/100$) o rara ($\geq 1/10,000$ a $< 1/1,000$).

Tabla 5. Resumen de Reacciones Adversas en los Estudios Clínicos de Fase 3 en Artritis Psoriásica o Psoriasis

Sistema de Clasificación de Órganos	Frecuencia	Término preferido ^a
Trastornos gastrointestinales	Muy frecuente	Diarrea
		Náuseas
	Frecuente	Vómitos
		Deposiciones frecuentes
		Dolor abdominal superior
		Enfermedad de reflujo gastroesofágico
Dispepsia		
Trastornos generales y condiciones en el sitio de la administración	Frecuente	Fatiga
Trastornos del sistema inmune	Poco frecuente	Hipersensibilidad
Infecciones e infestaciones	Frecuente	Bronquitis
		Infección del tracto respiratorio superior
		Nasofaringitis
Investigaciones	Poco	Pérdida de peso

Trastornos del metabolismo y la nutrición	Frecuente	Disminución del apetito
Músculo-esquelético y tejido conectivo	Frecuente	Dolor de espalda
Trastornos del sistema nervioso	Frecuente	Migraña
		Cefalea de tensión
		Cefalea
Trastornos psiquiátricos	Frecuente	Insomnio
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastinales	Frecuente	Tos
Trastornos cutáneos y del tejido sub-cutáneo	Poco frecuente	Erupción

a Los términos preferidos se codifican utilizando el MedDRA (Versión 14.0)

Las reacciones adversas más frecuentemente notificadas en los estudios clínicos de Fase 3 (Estudios PALACE 1, PALACE 2, PALACE 3, PALACE 4 y ESTEEM 1 y ESTEEM 2) han sido trastornos gastrointestinales (GI) incluyendo diarrea (15,7%) y náuseas (13,9%). Estas reacciones adversas gastrointestinales fueron en su mayoría de leve a moderada en severidad, con 0,3% de los pacientes que informaron diarrea severa y 0,3% de los pacientes que informaron náuseas severas. Estas reacciones adversas generalmente ocurrieron dentro de las primeras 2 semanas de tratamiento y generalmente se resolvieron en 4 semanas. Las otras reacciones adversas más comúnmente notificadas incluyeron infecciones del tracto respiratorio superior (8,4%), cefalea (7,9%) y cefalea tensional (7,2%). En general, la mayoría de las reacciones adversas se consideraron de gravedad leve o moderada. Las reacciones adversas más frecuentes que condujeron a la interrupción durante las primeras 16 semanas de tratamiento fueron diarrea (1,7%) y náuseas (1,5%).

Descripción de reacciones adversas selectas:

Disminución de peso

El peso del paciente se midió rutinariamente en los estudios clínicos.

La pérdida de peso promedio observada en los pacientes tratados hasta 52 semanas con Apremilast fue de 1,99 kg. Un total de 14,3% de los pacientes que recibieron Apremilast habían observado una pérdida de peso entre el 5-10% mientras que el 5,7% de los pacientes que recibieron Apremilast habían observado una pérdida de peso superior al 10%. Ninguno de estos pacientes tuvo consecuencias clínicas evidentes derivadas de la pérdida de peso. Un total de 0,1% de los pacientes tratados con Apremilast lo suspendieron debido a la reacción adversa de disminución de peso. Las disminuciones de peso superiores al 5% del peso corporal basal se observaron con mayor frecuencia en mujeres que en hombres.

Depresión

Artritis psoriásica:

Durante el período controlado con placebo de 0 a 16 semanas de los 3 ensayos clínicos controlados, el 0,9% (18/1945) de los sujetos tratados con Otezla informaron depresión o estado de ánimo deprimido comparado con el 0,7% (5/671) tratados con placebo. Durante los ensayos clínicos, el 0,1% (4/1945) de los sujetos tratados con Otezla suspendieron el tratamiento debido a depresión o estado de ánimo deprimido, en comparación con ninguno de los sujetos tratados con placebo (0/671). La depresión se informó como grave en el 0,2% (3/1945) de los sujetos expuestos a Otezla, en comparación con ninguno en los sujetos tratados con placebo (0/671). Se han observado casos de comportamiento e ideas suicidas en el 0,2% (3/1945) de los sujetos mientras recibían Otezla, en comparación con ninguno en los sujetos tratados con placebo (0/671). En los ensayos clínicos, 2 sujetos que recibieron placebo se suicidaron en comparación con ninguno de los pacientes tratados con Otezla.

Psoriasis:

Durante el período controlado con placebo de 0 a 16 semanas de los 2 ensayos clínicos controlados, el 1,2% (14/1184) de los sujetos tratados con Otezla informó depresión en comparación con el 0,5% (2/418) tratados con placebo. Durante los ensayos clínicos, el 0,1% (1/1184) de los sujetos tratados con Otezla suspendieron el tratamiento debido a depresión en comparación con ninguno en los sujetos tratados con placebo (0/418). La depresión se informó como grave en el 0,1% (1/1184) de los sujetos expuestos a Otezla, en comparación con ninguno en los sujetos tratados con placebo (0/418). Se han observado casos de comportamiento suicida en el 0,1% (1/1184) de los sujetos que recibieron Otezla, en comparación con el 0,2% (1/418) en los sujetos tratados con placebo. En los ensayos clínicos, un sujeto tratado con Otezla intentó suicidarse mientras que uno que recibió placebo se suicidó.

Seguridad en pacientes de edad avanzada

No se observaron diferencias en general en el perfil de seguridad de los pacientes de edad avanzada ≥ 65 años de edad ni en los pacientes adultos más jóvenes de < 65 años de edad en los estudios clínicos.

Interacciones: Otezla no ha sido estudiado en combinación con ciclosporina o terapias biológicas.

Efecto de Otezla sobre otros medicamentos

No hubo interacción farmacocinética entre Otezla y metotrexato. Otezla puede ser co-administrado con metotrexato.

No hubo interacción farmacocinética entre Otezla y los anticonceptivos orales que contienen etinilestradiol y norgestimato. Otezla puede tomarse con anticonceptivos orales sin interacción farmacológica clínicamente relevante.

In vitro, Apremilast no es un inhibidor o inductor de las enzimas del citocromo P450. Por lo tanto, Apremilast co-administrado con sustratos de enzimas CYP es poco probable que afecte el clearance y la exposición de los medicamentos que son metabolizados por las enzimas CYP.

In vitro, Apremilast es un sustrato, y un inhibidor débil de la glicoproteína P ($IC_{50} > 50 \mu M$).

In vitro, Apremilast tiene poco o ningún efecto inhibidor ($IC_{50} > 10 \mu M$) en Transportador de Aniones Orgánicos 1 (OAT por sus siglas en inglés) y OAT3, Transportador de Cationes Orgánicos 2 (OCT), Polipéptido Transportador de Aniones Orgánicos (OATP) 1B1 y OATP1B3 o proteína de resistencia al cáncer de mama (BCRP por sus siglas en inglés) y no es un sustrato para estos transportadores. Por lo tanto, las interacciones farmacológicas clínicamente relevantes son improbables cuando se co-administra Apremilast con drogas que son sustratos o inhibidores de estos transportadores.

Efecto de otros medicamentos sobre Otezla

La coadministración de Otezla con dosis múltiples de rifampicina dio como resultado una disminución de aproximadamente 72% y 43% en el área bajo la curva del tiempo de concentración (AUC) y en la concentración sérica máxima (C_{max}) de Apremilast. La exposición a Apremilast disminuye cuando se administra concomitantemente con fuertes inductores del CYP3A4 (por ejemplo, rifampicina, fenobarbitona, carbamazepina, fenitoína y hierba de San Juan) y puede dar como resultado una respuesta clínica reducida.

La coadministración con ketoconazol aumentó el $AUC_{0-\infty}$ y la C_{max} promedio de Apremilast en aproximadamente 36% y en 5%, respectivamente, lo cual no es clínicamente significativo. Otezla puede ser co-administrado con un potente inhibidor de CYP3A4 como ketoconazol.

Vía de administración: Oral

Dosificación y Grupo etario:

El tratamiento con Otezla debe iniciarse por especialistas expertos en el diagnóstico y tratamiento de la psoriasis o la artritis psoriásica.

La dosis recomendada de Otezla es de 30 mg dos veces al día, tomadas oralmente, aproximadamente cada 12 horas. A continuación en la Tabla 6 se muestra un esquema de titulación inicial requerido, No se requiere de una re-titulación después de la titulación inicial.

Tabla 6: Esquema de Titulación de la Dosis

Día 1	Día 2		Día 3		Día 4		Día 5		Día 6 y en Adelante	
AM	AM	PM	AM	PM	AM	PM	AM	PM	AM	PM
10 mg	10 mg	10 mg	10 mg	20 mg	20 mg	20 mg	20 mg	30 mg	30 mg	30 mg

Los comprimidos de Otezla deben tragarse enteros, con o sin alimentos. Los comprimidos no deben ser triturados, partidos o masticados.

Si los pacientes olvidan una dosis, la próxima dosis debe tomarse tan pronto como sea posible. Si se aproxima al momento de la siguiente dosis, no se debe tomar la dosis olvidada y la siguiente debe tomarse a la hora normal.

No es necesario ajustar la dosis en pacientes de edad avanzada.

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve. Hay datos limitados sobre la insuficiencia renal moderada. Otezla debe reducirse a 30 mg una vez al día en pacientes con insuficiencia renal grave (clearance de creatinina inferior a 30 ml por minuto estimado por la ecuación de Cockcroft-Gault). Para la titulación inicial de la dosis en este grupo, se recomienda que Apremilast se titule utilizando sólo el esquema AM listado en la Tabla 6 y que se omitan las dosis PM.

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática. La seguridad de Otezla no se evaluó en pacientes con PsA o PSOR con insuficiencia hepática.

En caso de eventos adversos intolerables, debe considerarse la interrupción o suspensión de Otezla

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 respuesta al Auto No. 2017013005 del 31 de octubre de 2017 emitido con base en el concepto del Acta No. 02 de 2017 numeral 3.1.1.1., de la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la

Comisión Revisora con el fin de continuar con la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- Evaluación farmacológica.
- Declaración de nueva entidad química, con protección de datos bajo el decreto 2085 de 2002.
- Inserto V1
- Información para prescribir V1

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada y dado que el interesado presenta respuesta satisfactoria al requerimiento emitido en el Acta No. 02 de 2017 SEMNNIMB, numeral 3.1.1.1., la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar el producto de la referencia, únicamente con la siguiente información:

Composición:

- Cada tableta contiene 10mg de Apremilast
- Cada tableta contiene 20mg de Apremilast
- Cada tableta contiene 30mg de Apremilast

Forma farmacéutica: Tabletas

Indicaciones:

Artritis psoriásica

Otezla, solo o en combinación con Fármacos Antirreumáticos Modificadores de la Enfermedad (FAMEs), está indicado para el tratamiento de la artritis psoriásica (APs) activa en pacientes adultos que han tenido una respuesta inadecuada, o han presentado intolerancia al tratamiento previo con FAMEs

Psoriasis

Otezla está indicado en el tratamiento de la psoriasis en placas crónica de moderada a grave en pacientes adultos que no han respondido o tienen contraindicado o no toleran otro tratamiento sistémico, incluyendo ciclosporina, metotrexato o psoraleno y luz ultravioleta A (PUVA).

Contraindicaciones:

- En pacientes con hipersensibilidad conocida a la sustancia activa o alguno de los excipientes.

- Durante el embarazo y en mujeres lactantes.

Precauciones y advertencias:

Uso pediátrico

No se ha establecido la seguridad y efectividad de Otezla en pacientes menores de 18 años de edad.

Uso en pacientes de edad avanzada

Otezla fue estudiado en sujetos sanos jóvenes y de edad avanzada. La exposición en los sujetos de edad avanzada (de 65 a 85 años de edad) es de alrededor de un 13% mayor en el AUC y es de alrededor de un 6% más alta en la Cmax de Apremilast, que en los sujetos jóvenes (de 18 a 55 años de edad).

No se observaron diferencias generales en el perfil de seguridad o eficacia de los pacientes de edad avanzada de ≥ 65 años de edad y en los pacientes más jóvenes de < 65 años de edad en los estudios clínicos.

No es necesario un ajuste de la dosis en los pacientes de edad avanzada.

Disminución de peso

En algunos pacientes el tratamiento con Otezla ha sido asociado con una disminución en el peso. Los pacientes tratados con Otezla deben controlar su peso regularmente. Si ocurre alguna pérdida de peso clínicamente significativa o sin explicación, la pérdida de peso deberá evaluarse y debe considerarse la suspensión de Otezla.

Depresión

El tratamiento con Otezla está asociado con un incremento en la aparición de depresión. Antes de utilizar Otezla en pacientes con un historial de depresión y/o pensamientos o comportamiento suicida, los prescriptores deben sopesar cuidadosamente los riesgos y beneficios del tratamiento con Otezla en tales pacientes. Los pacientes, sus cuidadores y familiares deben ser aconsejados acerca de la necesidad de estar alertas en cuanto a alguna emergencia por depresión o empeoramiento de la misma, pensamientos suicidas u otros cambios en el estado de ánimo, y si tales cambios sucediesen contactar a su proveedor sanitario. Los prescriptores deben evaluar cuidadosamente los riesgos y beneficios de continuar con el tratamiento de Otezla si tales eventos ocurren.

Función renal

Se recomienda la evaluación de la función renal antes del inicio de Otezla.

Uso en pacientes con intolerancia a la lactosa

Los comprimidos de Otezla contienen lactosa. Los pacientes con problemas hereditarios raros de intolerancia a la galactosa, deficiencia a la lactosa de Lapp o mala absorción de la glucosa-galactosa, no deben ingerir este medicamento.

Reacciones Adversas:

Las reacciones adversas observadas en los pacientes tratados con Otezla se enumeran a continuación por sistema de clase de órganos (SOC por sus siglas en inglés) y la frecuencia de todas las reacciones adversas. Dentro de cada SOC y grupo de frecuencia, las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad.

Las reacciones adversas a la droga se determinaron en base a los datos del programa de desarrollo clínico de Otezla de Fase 3. Las frecuencias de las reacciones adversas a la droga son las reportadas en los grupos de Otezla de los cuatro estudios de Fase 3 en artritis psoriásica (n = 1945) o los dos estudios de Fase 3 en psoriasis (N = 1184) (la mayor frecuencia de cualquiera de los conjuntos de datos se representa en la Tabla 5).

Las frecuencias se definen como: muy frecuente ($\geq 1/10$), frecuente ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); y poco frecuente ($\geq 1/1,000$ a $< 1/100$) o rara ($\geq 1/10,000$ a $< 1/1,000$).

Tabla 5. Resumen de Reacciones Adversas en los Estudios Clínicos de Fase 3 en Artritis Psoriásica o Psoriasis

Sistema de Clasificación de Órganos	Frecuencia	Término preferido ^a
Trastornos gastrointestinales	Muy frecuente	Diarrea
		Náuseas
	Frecuente	Vómitos
		Deposiciones frecuentes
		Dolor abdominal superior

		Enfermedad de reflujo gastroesofágico
		Dispepsia
	Poco frecuente	hemorragia gastrointestinal
Trastornos generales y condiciones en el sitio de la administración	Frecuente	Fatiga
Trastornos del sistema inmune	Poco frecuente	Hipersensibilidad
Infecciones e infestaciones	Frecuente	Bronquitis
		Infección del tracto respiratorio superior
		Nasofaringitis
Investigaciones	Poco	Pérdida de peso
Trastornos del metabolismo y la nutrición	Frecuente	Disminución del apetito
Músculo-esquelético y tejido conectivo	Frecuente	Dolor de espalda
Trastornos del sistema nervioso	Frecuente	Migraña
		Cefalea de tensión
		Cefalea
Trastornos psiquiátricos	Frecuente	Insomnio
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastinales	Frecuente	Tos
Trastornos cutáneos y del tejido sub-cutáneo	Poco frecuente	Erupción

a Los términos preferidos se codifican utilizando el MedDRA (Versión 14.0) Las reacciones adversas más frecuentemente notificadas en los estudios clínicos de Fase 3 (Estudios PALACE 1, PALACE 2, PALACE 3, PALACE 4 y ESTEEM 1 y ESTEEM 2) han sido trastornos gastrointestinales (GI) incluyendo diarrea (15,7%) y náuseas (13,9%). Estas reacciones adversas gastrointestinales fueron en su mayoría de leve a moderada en severidad, con 0,3% de los pacientes que informaron diarrea severa y 0,3% de los pacientes que informaron náuseas severas. Estas reacciones adversas

generalmente ocurrieron dentro de las primeras 2 semanas de tratamiento y generalmente se resolvieron en 4 semanas. Las otras reacciones adversas más comúnmente notificadas incluyeron infecciones del tracto respiratorio superior (8,4%), cefalea (7,9%) y cefalea tensional (7,2%). En general, la mayoría de las reacciones adversas se consideraron de gravedad leve o moderada. Las reacciones adversas más frecuentes que condujeron a la interrupción durante las primeras 16 semanas de tratamiento fueron diarrea (1,7%) y náuseas (1,5%).

Descripción de reacciones adversas selectas:

Disminución de peso

El peso del paciente se midió rutinariamente en los estudios clínicos.

La pérdida de peso promedio observada en los pacientes tratados hasta 52 semanas con Apremilast fue de 1,99 kg. Un total de 14,3% de los pacientes que recibieron Apremilast habían observado una pérdida de peso entre el 5-10% mientras que el 5,7% de los pacientes que recibieron Apremilast habían observado una pérdida de peso superior al 10%. Ninguno de estos pacientes tuvo consecuencias clínicas evidentes derivadas de la pérdida de peso. Un total de 0,1% de los pacientes tratados con Apremilast lo suspendieron debido a la reacción adversa de disminución de peso. Las disminuciones de peso superiores al 5% del peso corporal basal se observaron con mayor frecuencia en mujeres que en hombres.

Depresión

Artritis psoriásica:

Durante el período controlado con placebo de 0 a 16 semanas de los 3 ensayos clínicos controlados, el 0,9% (18/1945) de los sujetos tratados con Otezla informaron depresión o estado de ánimo deprimido comparado con el 0,7% (5/671) tratados con placebo. Durante los ensayos clínicos, el 0,1% (4/1945) de los sujetos tratados con Otezla suspendieron el tratamiento debido a depresión o estado de ánimo deprimido, en comparación con ninguno de los sujetos tratados con placebo (0/671). La depresión se informó como grave en el 0,2% (3/1945) de los sujetos expuestos a Otezla, en comparación con ninguno en los sujetos tratados con placebo (0/671). Se han observado casos de comportamiento e ideas suicidas en el 0,2% (3/1945) de los sujetos mientras recibían Otezla, en comparación con ninguno en los sujetos tratados con placebo (0/671). En los ensayos clínicos, 2 sujetos que recibieron placebo se suicidaron en comparación con ninguno de los pacientes tratados con Otezla.

Psoriasis:

Durante el período controlado con placebo de 0 a 16 semanas de los 2 ensayos clínicos controlados, el 1,2% (14/1184) de los sujetos tratados con

Otezla informó depresión en comparación con el 0,5% (2/418) tratados con placebo. Durante los ensayos clínicos, el 0,1% (1/1184) de los sujetos tratados con Otezla suspendieron el tratamiento debido a depresión en comparación con ninguno en los sujetos tratados con placebo (0/418). La depresión se informó como grave en el 0,1% (1/1184) de los sujetos expuestos a Otezla, en comparación con ninguno en los sujetos tratados con placebo (0/418). Se han observado casos de comportamiento suicida en el 0,1% (1/1184) de los sujetos que recibieron Otezla, en comparación con el 0,2% (1/418) en los sujetos tratados con placebo. En los ensayos clínicos, un sujeto tratado con Otezla intentó suicidarse mientras que uno que recibió placebo se suicidó.

Seguridad en pacientes de edad avanzada

No se observaron diferencias en general en el perfil de seguridad de los pacientes de edad avanzada ≥ 65 años de edad ni en los pacientes adultos más jóvenes de < 65 años de edad en los estudios clínicos.

Interacciones: Otezla no ha sido estudiado en combinación con ciclosporina o terapias biológicas.

Efecto de Otezla sobre otros medicamentos

No hubo interacción farmacocinética entre Otezla y metotrexato. Otezla puede ser co-administrado con metotrexato.

No hubo interacción farmacocinética entre Otezla y los anticonceptivos orales que contienen etinilestradiol y norgestimato. Otezla puede tomarse con anticonceptivos orales sin interacción farmacológica clínicamente relevante.

In vitro, Apremilast no es un inhibidor o inductor de las enzimas del citocromo P450. Por lo tanto, Apremilast co-administrado con sustratos de enzimas CYP es poco probable que afecte el clearance y la exposición de los medicamentos que son metabolizados por las enzimas CYP.

In vitro, Apremilast es un sustrato, y un inhibidor débil de la glicoproteína P (IC₅₀>50 μ M).

In vitro, Apremilast tiene poco o ningún efecto inhibidor (IC₅₀>10 μ M) en Transportador de Aniones Orgánicos 1 (OAT por sus siglas en inglés) y OAT3, Transportador de Cationes Orgánicos 2 (OCT), Polipéptido Transportador de Aniones Orgánicos (OATP) 1B1 y OATP1B3 o proteína de resistencia al cáncer de mama (BCRP por sus siglas en inglés) y no es un sustrato para estos transportadores. Por lo tanto, las interacciones farmacológicas clínicamente relevantes son improbables cuando se co-

administra Apremilast con drogas que son sustratos o inhibidores de estos transportadores.

Efecto de otros medicamentos sobre Otezla

La coadministración de Otezla con dosis múltiples de rifampicina dio como resultado una disminución de aproximadamente 72% y 43% en el área bajo la curva del tiempo de concentración (AUC) y en la concentración sérica máxima (C_{max}) de Apremilast. La exposición a Apremilast disminuye cuando se administra concomitantemente con fuertes inductores del CYP3A4 (por ejemplo, rifampicina, fenobarbitona, carbamazepina, fenitoína y hierba de San Juan) y puede dar como resultado una respuesta clínica reducida.

La coadministración con ketoconazol aumentó el AUC_{0-∞} y la C_{max} promedio de Apremilast en aproximadamente 36% y en 5%, respectivamente, lo cual no es clínicamente significativo. Otezla puede ser co-administrado con un potente inhibidor de CYP3A4 como ketoconazol.

Vía de administración: Oral

Dosificación y Grupo etario:

El tratamiento con Otezla debe iniciarse por especialistas expertos en el diagnóstico y tratamiento de la psoriasis o la artritis psoriásica.

La dosis recomendada de Otezla es de 30 mg dos veces al día, tomadas oralmente, aproximadamente cada 12 horas. A continuación en la Tabla 6 se muestra un esquema de titulación inicial requerido, No se requiere de una re-titulación después de la titulación inicial.

Tabla 6: Esquema de Titulación de la Dosis

Día 1		Día 2		Día 3		Día 4		Día 5		Día 6 y en Adelante	
AM	PM	AM	PM	AM	PM	AM	PM	AM	PM	AM	PM
10 mg	10 mg	10 mg	10 mg	20 mg	20 mg	20 mg	20 mg	20 mg	30 mg	30 mg	30 mg

Los comprimidos de Otezla deben tragarse enteros, con o sin alimentos. Los comprimidos no deben ser triturados, partidos o masticados.

Si los pacientes olvidan una dosis, la próxima dosis debe tomarse tan pronto como sea posible. Si se aproxima al momento de la siguiente dosis, no se debe tomar la dosis olvidada y la siguiente debe tomarse a la hora normal.

No es necesario ajustar la dosis en pacientes de edad avanzada.

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve. Hay datos limitados sobre la insuficiencia renal moderada. Otezla debe reducirse a 30 mg una vez al día en pacientes con insuficiencia renal grave (clearance de creatinina inferior a 30 ml por minuto estimado por la ecuación de Cockcroft-Gault). Para la titulación inicial de la dosis en este grupo, se recomienda que Apremilast se titule utilizando sólo el esquema AM listado en la Tabla 6 y que se omitan las dosis PM.

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática. La seguridad de Otezla no se evaluó en pacientes con PsA o PSOR con insuficiencia hepática.

En caso de eventos adversos intolerables, debe considerarse la interrupción o suspensión de Otezla

Condición de venta: Venta con fórmula médica.

Norma farmacológica: 13.1.16.0.N10 - 5.2.0.0.N10

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 apremilast 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 negar el inserto y la información para prescribir puesto que no se ajustan a las indicaciones y reacciones adversas aprobadas en el presente concepto.

En cuanto al plan de gestión del riesgo el interesado presentó respuesta satisfactoria por lo que se recomienda aprobar el plan de gestión de riesgos allegado mediante 2017171466 para el producto de la referencia.

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

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

3.1.1.6. VOCINTI

Expediente : 20139595
Radicado : 20181008105
Fecha : 18/01/2018
Interesado : Takeda S.A.S.

Composición:

- Cada Tableta Recubierta de 10mg contiene 13.36 mg de Vonoprazan fumarato
- Cada Tableta Recubierta de 20mg contiene 26.72 mg de Vonoprazan fumarato

Forma farmacéutica: Tabletas Recubiertas

Indicaciones:

- Tratamiento de úlcera gástrica (UG)
- Tratamiento de úlcera duodenal (UD)
- Tratamiento de esofagitis por reflujo (ER) (esofagitis erosiva EE)
- Tratamiento de mantenimiento de esofagitis por reflujo (esofagitis erosiva) en pacientes con reaparición y recaída repetida de la condición.
- Prevención de la reaparición de úlcera gástrica o duodenal durante la administración de aspirina de baja dosis.
- Prevención de la reaparición de úlcera gástrica o duodenal durante la administración de AINES.
- Adyuvante para la erradicación de *Helicobacter pylori* asociada con: Úlcera gástrica, úlcera duodenal, linfoma gástrico MALT, púrpura trombocitopénica idiopática, el estómago después de una extirpación endoscópica de cáncer de fase baja o gastritis por *Helicobacter pylori*.

Contraindicaciones:

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

Precauciones y advertencias:

Hepatotoxicidad

Anomalías en la función hepática incluyendo daño hepático han sido reportadas en estudios clínicos. También se han recibido reportes de pacientes tratados con vonoprazan luego de la comercialización, muchos de los cuales ocurrieron poco

después de comenzar el tratamiento, se recomienda discontinuar el uso de vonoprazan en pacientes que presentan anomalías en la función hepática o si ellos desarrollan signos o síntomas que sugieren insuficiencia hepática.

Incremento del pH intragástrico

La administración de vonoprazan genera un incremento en el pH intragástrico y es por esto que no se recomienda tomarlo con medicamentos que su absorción dependa de un pH intragástrico ácido.

Una reacción sintomática al vonoprazan no descarta la presencia de una enfermedad gástrica.

Reacciones Adversas:

Reacciones adversas con vonoprazan en estudios clínicos

Enfermedades gastrointestinales:

Diarrea

Estreñimiento

Náusea

Distensión abdominal

Enfermedades hepatobiliares:

Incremento en la gamma-glutamyl-transferasa

Incremento en AST

Anomalía en la prueba de función hepática

Incremento en ALT

Reacciones adversas con vonoprazan luego de la comercialización

Enfermedades del sistema inmunológico:

Hipersensibilidad a los medicamentos (incluyendo shock anafiláctico)

Erupción por fármacos

Urticaria

Erupción cutánea

Enfermedades hepatobiliares:

Hepatotoxicidad

Ictericia

Desordenes en piel y tejidos subcutáneos:

Rash

Interacciones:

La administración de vonoprazan genera un incremento en el pH intragástrico, lo que sugiere que puede interferir con la absorción de medicamento donde el pH gástrico es un determinante importante de la biodisponibilidad oral. Es por esto que no se recomienda el uso de vonoprazan con algunos de estos medicamentos, para los cuales la absorción depende de un pH intragástrico ácido, como atazanavir y nelfinavir, debido a una reducción significativa en su biodisponibilidad.

El Vonoprazan es metabolizado principalmente por la enzima hepática metabolizadora de medicamentos CYP3A4 y de forma parcial por CYP2B6, CYP2C19 y CYP2D6. Con fuertes inhibidores CYP3A4, ej. Claritromicina, la concentración de vonoprazan en la sangre puede aumentar. Se ha reportado que la concentración de vonoprazan en la sangre incrementa con el uso simultáneo de claritromicina en 1.5 veces, pero no se considera necesario un ajuste en la dosis de vonoprazan. La coadministración de vonoprazan con el régimen de antibióticos claritromicina y amoxicilina incrementó las concentraciones de vonoprazan a más de 1.9 veces. No se observó un incremento con el régimen de antibióticos metronidazol y amoxicilina. No se considera necesario un ajuste en la dosis de vonoprazan.

No hubo efectos clínicos significativos en la farmacocinética del vonoprazan con aspirina en baja dosis o AINEs, ni efectos clínicos significativos del vonoprazan en la farmacocinética de la aspirina en baja dosis o AINEs. El efecto en la actividad inhibidora en la agregación de plaquetas de la aspirina en baja dosis no fue considerado clínicamente significativo.

Vía de administración: Oral

Dosificación y Grupo etario:

Dosis adultos

Úlcera gástrica

La dosis usual es de 20 mg de vonoprazan una vez por día. Su administración debe estar limitada a 8 semanas.

Úlcera de duodeno

La dosis usual es de 20 mg de vonoprazan una vez por día. Su administración debe estar limitada a 6 semanas.

Esofagitis por reflujo (esofagitis erosiva)

La dosis usual es de 20 mg de vonoprazan una vez por día. Su administración debe estar limitada a 4 semanas. Sin embargo, cuando el efecto es insuficiente, el tratamiento debe ser continuado por un máximo de 8 semanas. Además, para mantener la curación de la esofagitis por reflujo en pacientes con recurrencia y recaída de la condición, se administra una dosis de 10 mg una vez por día, sin

embargo, cuando la eficacia es inadecuada, se debería administrar una dosis de 20 mg una vez por día.

Prevención de la reaparición de úlcera gástrica o duodenal durante la administración de aspirina de baja dosis.

La dosis usual es de 10 mg de vonoprazan una vez por día.

Prevención de la reaparición de úlcera gástrica o duodenal durante la administración de AINES.

La dosis usual es de 10 mg de vonoprazan una vez por día.

Adyuvante para la erradicación de *Helicobacter pylori*.

Normalmente, los 3 siguientes medicamentos son administrados vía oral al mismo tiempo dos veces al día por 7 días: 20 mg de vonoprazan, 750 mg de hidrato de amoxicilina y 200 mg de claritromicina. La dosis de claritromicina puede ser incrementada de forma apropiada como sea requerido, sin embargo, el límite máximo es de 400 mg dos veces al día. Cuando el tratamiento de erradicación de *Helicobacter pylori* con 3 medicamentos consistente en inhibidor de la bomba de protones, hidrato de amoxicilina y claritromicina falla, se recomienda el tratamiento alternativo con los siguientes 3 medicamentos: 20 mg de vonoprazan, 750 mg de hidrato de amoxicilina y 250 mg de metronidazol, administrados vía oral al mismo tiempo dos veces al día por 7 días. Las dosis de antibiótico deben seguir las respectivas recomendaciones para la erradicación de *H. pylori*.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

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

- Evaluación farmacológica
- Inclusión en Normas Farmacológicas
- Protección de datos no divulgados
- Información para el paciente, versión CCDS v.1.0 del 17 de Diciembre de 2017.
- Información para el prescriptor, versión CCDS v.1.0 del 17 de Diciembre de 2017.

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

Composición:

- Cada tableta recubierta de 10mg contiene 13.36 mg de vonoprazan fumarato
- Cada tableta recubierta de 20mg contiene 26.72 mg de vonoprazan fumarato

Forma farmacéutica: Tabletas recubiertas

Indicaciones: Como agente alternativo para:

- Tratamiento de úlcera gástrica (UG)
- Tratamiento de úlcera duodenal (UD)
- Tratamiento de esofagitis erosiva por reflujo
- Tratamiento de mantenimiento de esofagitis por reflujo (esofagitis erosiva) en pacientes con reaparición y recaída repetida de la condición.
- Prevención de la reaparición de úlcera gástrica o duodenal durante la administración de AINES.
- Adyuvante para la erradicación de *Helicobacter pylori* en pacientes con úlcera péptica o gastritis crónica

Contraindicaciones:

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

Precauciones y advertencias:

Hepatotoxicidad

Anomalías en la función hepática incluyendo daño hepático han sido reportadas en estudios clínicos. También se han recibido reportes de pacientes tratados con vonoprazan luego de la comercialización, muchos de los cuales ocurrieron poco después de comenzar el tratamiento, se recomienda discontinuar el uso de vonoprazan en pacientes que presentan anomalías en la función hepática o si ellos desarrollan signos o síntomas que sugieren insuficiencia hepática.

Incremento del pH intragástrico

La administración de vonoprazan genera un incremento en el pH intragástrico y es por esto que no se recomienda tomarlo con medicamentos que su absorción dependa de un pH intragástrico ácido.

Una reacción sintomática al vonoprazan no descarta la presencia de una enfermedad gástrica.

Reacciones Adversas:

Reacciones adversas con vonoprazan en estudios clínicos

Enfermedades gastrointestinales:

Diarrea

Estreñimiento

Náusea

Distensión abdominal

Enfermedades hepáticas:

Incremento en la gamma-glutamyl-transferasa

Incremento en AST

Anomalía en la prueba de función hepática

Incremento en ALT

Reacciones adversas con vonoprazan luego de la comercialización

Enfermedades del sistema inmunológico:

Hipersensibilidad a los medicamentos (incluyendo shock anafiláctico)

Erupción por fármacos

Urticaria

Erupción cutánea

Enfermedades hepáticas:

Hepatotoxicidad

Ictericia

Desórdenes en piel y tejidos subcutáneos:

Rash

Interacciones:

La administración de vonoprazan genera un incremento en el pH intragástrico, lo que sugiere que puede interferir con la absorción de medicamento donde el pH gástrico es un determinante importante de la biodisponibilidad oral. Es por esto que no se recomienda el uso de vonoprazan con algunos de estos medicamentos, para los cuales la absorción depende de un pH intragástrico ácido, como atazanavir y nelfinavir, debido a una reducción significativa en su biodisponibilidad.

El Vonoprazan es metabolizado principalmente por la enzima hepática metabolizadora de medicamentos CYP3A4 y de forma parcial por CYP2B6, CYP2C19 y CYP2D6. Con fuertes inhibidores CYP3A4, ej. Claritromicina, la concentración de vonoprazan en la sangre puede aumentar. Se ha reportado

que la concentración de vonoprazan en la sangre incrementa con el uso simultáneo de claritromicina en 1.5 veces, pero no se considera necesario un ajuste en la dosis de vonoprazan. La coadministración de vonoprazan con el régimen de antibióticos claritromicina y amoxicilina incrementó las concentraciones de vonoprazan a más de 1.9 veces. No se observó un incremento con el régimen de antibióticos metronidazol y amoxicilina. No se considera necesario un ajuste en la dosis de vonoprazan.

No hubo efectos clínicos significativos en la farmacocinética del vonoprazan con aspirina en baja dosis o AINEs, ni efectos clínicos significativos del vonoprazan en la farmacocinética de la aspirina en baja dosis o AINEs. El efecto en la actividad inhibidora en la agregación de plaquetas de la aspirina en baja dosis no fue considerado clínicamente significativo.

Vía de administración: Oral

Dosificación y Grupo etario:

Dosis adultos

Úlcera gástrica

La dosis usual es de 20 mg de vonoprazan una vez por día. Su administración debe estar limitada a 8 semanas.

Úlcera de duodeno

La dosis usual es de 20 mg de vonoprazan una vez por día. Su administración debe estar limitada a 6 semanas.

Esofagitis por reflujo (esofagitis erosiva)

La dosis usual es de 20 mg de vonoprazan una vez por día. Su administración debe estar limitada a 4 semanas. Sin embargo, cuando el efecto es insuficiente, el tratamiento debe ser continuado por un máximo de 8 semanas. Además, para mantener la curación de la esofagitis por reflujo en pacientes con recurrencia y recaída de la condición, se administra una dosis de 10 mg una vez por día, sin embargo, cuando la eficacia es inadecuada, se debería administrar una dosis de 20 mg una vez por día.

Prevención de la reaparición de úlcera gástrica o duodenal durante la administración de aspirina de baja dosis.

La dosis usual es de 10 mg de vonoprazan una vez por día.

Prevención de la reaparición de úlcera gástrica o duodenal durante la administración de AINES.

La dosis usual es de 10 mg de vonoprazan una vez por día.

Adyuvante para la erradicación de *Helicobacter pylori*.

Normalmente, los 3 siguientes medicamentos son administrados vía oral al mismo tiempo dos veces al día por 7 días: 20 mg de vonoprazan, 750 mg de hidrato de amoxicilina y 200 mg de claritromicina. La dosis de claritromicina puede ser incrementada de forma apropiada como sea requerido, sin embargo, el límite máximo es de 400 mg dos veces al día. Cuando el tratamiento de erradicación de *Helicobacter pylori* con 3 medicamentos consistente en inhibidor de la bomba de protones, hidrato de amoxicilina y claritromicina falla, se recomienda el tratamiento alternativo con los siguientes 3 medicamentos: 20 mg de vonoprazan, 750 mg de hidrato de amoxicilina y 250 mg de metronidazol, administrados vía oral al mismo tiempo dos veces al día por 7 días. Las dosis de antibiótico deben seguir las respectivas recomendaciones para la erradicación de *H. pylori*.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Norma farmacológica: 8.1.9.0.N10

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

Adicionalmente, la Sala considera que la información para el paciente debe ajustarse a las indicaciones aprobadas en el presente concepto.

Se solicita una vez comercializado el producto allegar los informes periodicos de seguridad en los tiempos establecidos por el invima para productos nuevos, incluyendo el analisis del comportamiento de la molecula en el pais con énfasis en hepatotoxicidad, interacción medicamentosa, disminución de absorción de la vitamina b12, fractura osea, hipomagnesemia, alteración de función renal, infección enterica por *Clostridium difficile* y tumor endocrino

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

3.1.2. MODIFICACIÓN DE INDICACIONES

3.1.2.1. FUCICORT® CREMA

Expediente : 35515
Radicado : 2017187841
Fecha : 21/12/2017
Interesado : Laboratorios Biopas S.A.

Composición:

Cada 100g de Crema contiene 2g de Acido Fusidico Hemihidrato (20,4 mg) equivalente a Acido Fusidico Anhidro y 0.1g de Betametasona Valerato (1,214 mg) equivalente a Betametasona

Forma farmacéutica: Crema Tópica

Indicaciones:

Dermatopatas inflamatorias causadas por germen sensibles al acido fusidico.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad a los componentes, infecciones micoticas o virales de la piel, evitese su uso durante periodos prolongados y en zonas extensas, durante el embarazo y en niños menores de 2 años.

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

- Modificación de Indicaciones
- Modificación de Contraindicaciones, Advertencias especiales y precauciones de uso
- Modificación de Reacciones Adversas
- Modificación de Interacciones
- Inserto e Información Para Prescribir Versión 07 septiembre 2017

Nuevas Indicaciones:

Dermatitis, especialmente alérgica y eczema tóxico infectado por microorganismos sensibles al ácido fusídico

Nuevas Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al ácido fusídico, valerato de betametasona o a cualquiera de los excipientes listados en la sección 6.1.

Debido al contenido de corticoesteroide, Fucicort® está contraindicado en las siguientes condiciones:

- Infecciones fúngicas sistémicas
- Infecciones primarias de la piel causadas por hongos, virus o bacterias, no tratadas o no controladas por un tratamiento adecuado
- Manifestaciones de la piel en relación a tuberculosis, no tratadas o no controladas por una terapia apropiada.
- Rosácea, acné vulgaris y dermatitis perioral
- Enfermedades de la piel en niños menores de un año, incluyendo dermatitis y dermatitis de pañal.

Nuevas Advertencias especiales y precauciones de uso:

La terapia tópica continua a largo plazo con corticoesteroides debe evitarse, cuando sea posible, especialmente en niños, debido a que la supresión adrenal puede ocurrir incluso sin oclusión.

Dependiendo del sitio de aplicación, debe considerarse siempre la posible absorción sistémica del valerato de betametasona durante el tratamiento con Fucicort®.

Debido al contenido de corticoesteroide, Fucicort® debe usarse con cuidado cerca de los ojos. Evitar que Fucicort® se introduzca en los ojos

Puede ocurrir supresión del eje reversible hipotalámico-pituitario-adrenal (HPA) después de la absorción sistémica de corticoesteroides tópicos.

Fucicort® debe usarse con cuidado en niños como pacientes pediátricos ya que los pacientes pediátricos pueden demostrar una mayor susceptibilidad a los corticoesteroides tópicos inducidos a la supresión del eje HPA y síndrome de Cushing que en los pacientes adultos. Evitar cantidades grandes, oclusión y tratamiento prolongado

Debido al contenido de valerato de betametasona, el uso tópico prolongado de Fucicort® puede causar atrofia de la piel.

Se ha reportado resistencia bacteriana que ocurre con el uso tópico de ácido fusídico. El uso extendido o recurrente del ácido fusídico puede incrementar el riesgo de desarrollar resistencia al antibiótico. Limitar la terapia con ácido fusídico y valerato de betametasona a no más de 14 días y al mismo tiempo minimizará el riesgo de desarrollar resistencia.

Esto también previene el riesgo de que la acción inmunosupresora del corticoesteroide pueda enmascarar cualquier síntoma potencial de infecciones debido a las bacterias resistentes al antibiótico.

Debido al contenido de corticoesteroide que tiene efecto inmunosupresor, el tratamiento de Fucicort® puede ser asociado con la susceptibilidad incrementada a infección, agravamiento de infección existente, y activación de infección latente. Se aconseja cambiar al tratamiento sistémico si la infección no puede ser controlada con tratamiento tópico

Fucicort® contiene clorocresol y alcohol cetosteárico.

El contenido de clorocresol puede causar reacciones alérgicas y el alcohol cetosteárico puede causar sarpullido local de la piel (por ejemplo dermatitis de contacto)

Nuevas Reacciones Adversas:

La estimación de la frecuencia de efectos no deseados se basa en un análisis agrupado de datos de estudios clínicos e informes espontáneos.

La reacción adversa reportada con mayor frecuencia durante el tratamiento es prurito.

Los efectos no deseados están enlistados por la Clasificación por Órganos y Sistemas (SOC) de MedDRA y los efectos no deseados individuales están enlistados comenzando con el reportado con más frecuencia. Dentro de cada grupo por frecuencia, se presentan reacciones adversas en orden descendente de severidad.

Muy frecuente $\geq 1/10$

Frecuente $\geq 1/100$ y $< 1/10$

Poco frecuente $\geq 1/1,000$ y $< 1/100$

Raro $\geq 1/10,000$ y $< 1/1,000$

Muy raro $< 1/10,000$

Trastornos del sistema inmune	
Poco frecuente: ($\geq 1/1,000$ y $< 1/100$)	Hipersensibilidad
Trastornos de la piel y tejido subcutáneo	
Poco frecuente: ($\geq 1/1,000$ y $< 1/100$)	Dermatitis de contacto Eczema (condición agravada) Sensación de quemazón de la piel Prurito Piel seca
Raro: ($\geq 1/10,000$ y $< 1/1,000$)	Eritema Urticaria Sarpullido (incluyendo sarpullido eritematoso y sarpullido generalizado)
Trastornos generales y condiciones del sitio de administración	
Poco frecuente: ($\geq 1/1,000$ y $< 1/100$)	Dolor en el sitio de aplicación Irritación en el sitio de aplicación
Raro: ($\geq 1/10,000$ y $< 1/1,000$)	Hinchazón en el sitio de aplicación Vesículas en el sitio de aplicación

Los efectos sistémicos de clase indeseable de los corticoesteroides como el valerato de betametasona incluye supresión adrenal especialmente durante la administración tópica prolongada

Puede ocurrir aumento de la presión intraocular y glaucoma después del uso tópico de corticoesteroides cerca de los ojos, particularmente con el uso prolongado y en pacientes predispuestos a desarrollar glaucoma

Los efectos dermatológicos de la clase no deseable de corticoesteroides potentes incluye: atrofia, dermatitis (incluye dermatitis de contacto y dermatitis acneiforme), dermatitis perioral, estrías en la piel, telangiectasia, rosácea, eritema, hipertrichosis, hiperhidrosis, y despigmentación. La equimosis puede ocurrir con el uso prolongado de corticoesteroides tópicos.

Los efectos de la clase para corticoesteroides han sido reportados de forma poco frecuente para Fucicort® como se describe en la tabla de frecuencia anterior.

Población pediátrica

El perfil de seguridad observado es similar en niños y adultos

Nuevas Interacciones:

No se han llevado a cabo estudios de interacción. Las interacciones con medicamentos administrados sistemáticamente son consideradas mínimas

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

- **Modificación de Indicaciones**
- **Modificación de Contraindicaciones, Advertencias especiales y precauciones de uso**
- **Modificación de Reacciones Adversas**
- **Modificación de Interacciones**
- **Inserto e Información Para Prescribir Versión 07 septiembre 2017**

Nuevas Indicaciones:

Dermatitis, especialmente alérgica y eczema tóxico infectado por microorganismos sensibles al ácido fusídico

Nuevas Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al ácido fusídico, valerato de betametasona o a cualquiera de los excipientes listados en la sección 6.1.

Debido al contenido de corticoesteroide, Fucicort® está contraindicado en las siguientes condiciones:

- **Infecciones fúngicas sistémicas**

- Infecciones primarias de la piel causadas por hongos, virus o bacterias, no tratadas o no controladas por un tratamiento adecuado
- Manifestaciones de la piel en relación a tuberculosis, no tratadas o no controladas por una terapia apropiada.
- Rosácea, acné vulgaris y dermatitis perioral
- Enfermedades de la piel en niños menores de un año, incluyendo dermatitis y dermatitis de pañal.

Nuevas Advertencias especiales y precauciones de uso:

La terapia tópica continua a largo plazo con corticoesteroides debe evitarse, cuando sea posible, especialmente en niños, debido a que la supresión adrenal puede ocurrir incluso sin oclusión.

Dependiendo del sitio de aplicación, debe considerarse siempre la posible absorción sistémica del valerato de betametasona durante el tratamiento con Fucicort®.

Debido al contenido de corticoesteroide, Fucicort® debe usarse con cuidado cerca de los ojos. Evitar que Fucicort® se introduzca en los ojos

Puede ocurrir supresión del eje reversible hipotalámico-pituitario-adrenal (HPA) después de la absorción sistémica de corticoesteroides tópicos.

Fucicort® debe usarse con cuidado en niños como pacientes pediátricos ya que los pacientes pediátricos pueden demostrar una mayor susceptibilidad a los corticoesteroides tópicos inducidos a la supresión del eje HPA y síndrome de Cushing que en los pacientes adultos. Evitar cantidades grandes, oclusión y tratamiento prolongado

Debido al contenido de valerato de betametasona, el uso tópico prolongado de Fucicort® puede causar atrofia de la piel.

Se ha reportado resistencia bacteriana que ocurre con el uso tópico de ácido fusídico. El uso extendido o recurrente del ácido fusídico puede incrementar el riesgo de desarrollar resistencia al antibiótico. Limitar la terapia con ácido fusídico y valerato de betametasona a no más de 14 días y al mismo tiempo minimizará el riesgo de desarrollar resistencia.

Esto también previene el riesgo de que la acción inmunosupresora del corticoesteroide pueda enmascarar cualquier síntoma potencial de infecciones debido a las bacterias resistentes al antibiótico.

Debido al contenido de corticoesteroide que tiene efecto inmunosupresor, el tratamiento de Fucicort® puede ser asociado con la susceptibilidad incrementada a infección, agravamiento de infección existente, y activación de infección latente. Se aconseja cambiar al tratamiento sistémico si la infección no puede ser controlada con tratamiento tópico
Fucicort® contiene clorocresol y alcohol cetosteárico.

El contenido de clorocresol puede causar reacciones alérgicas y el alcohol cetosteárico puede causar sarpullido local de la piel (por ejemplo dermatitis de contacto)

Nuevas Reacciones Adversas:

La estimación de la frecuencia de efectos no deseados se basa en un análisis agrupado de datos de estudios clínicos e informes espontáneos.

La reacción adversa reportada con mayor frecuencia durante el tratamiento es prurito.

Los efectos no deseados están enlistados por la Clasificación por Órganos y Sistemas (SOC) de MedDRA y los efectos no deseados individuales están enlistados comenzando con el reportado con más frecuencia. Dentro de cada grupo por frecuencia, se presentan reacciones adversas en orden descendente de severidad.

Muy frecuente $\geq 1/10$

Frecuente $\geq 1/100$ y $< 1/10$

Poco frecuente $\geq 1/1,000$ y $< 1/100$

Raro $\geq 1/10,000$ y $< 1/1,000$

Muy raro $< 1/10,000$

Trastornos del sistema inmune	
Poco frecuente: ($\geq 1/1,000$ y $< 1/100$)	Hipersensibilidad
Trastornos de la piel y tejido subcutáneo	
Poco frecuente: ($\geq 1/1,000$ y $< 1/100$)	Dermatitis de contacto Eczema (condición agravada) Sensación de quemazón de la piel Prurito Piel seca
Raro: ($\geq 1/10,000$ y $< 1/1,000$)	Eritema Urticaria Sarpullido (incluyendo sarpullido eritematoso y sarpullido generalizado)
Trastornos generales y condiciones del sitio de administración	
Poco frecuente: ($\geq 1/1,000$ y $< 1/100$)	Dolor en el sitio de aplicación Irritación en el sitio de aplicación
Raro: ($\geq 1/10,000$ y $< 1/1,000$)	Hinchazón en el sitio de aplicación Vesículas en el sitio de aplicación

Los efectos sistémicos de clase indeseable de los corticoesteroides como el valerato de betametasona incluye supresión adrenal especialmente durante la administración tópica prolongada

Puede ocurrir aumento de la presión intraocular y glaucoma después del uso tópico de corticoesteroides cerca de los ojos, particularmente con el uso prolongado y en pacientes predispuestos a desarrollar glaucoma

Los efectos dermatológicos de la clase no deseable de corticoesteroides potentes incluye: atrofia, dermatitis (incluye dermatitis de contacto y dermatitis acneiforme), dermatitis perioral, estrías en la piel, telangiectasia, rosácea, eritema, hipertrichosis, hiperhidrosis, y despigmentación. La equimosis puede ocurrir con el uso prolongado de corticoesteroides tópicos.

Los efectos de la clase para corticoesteroides han sido reportados de forma poco frecuente para Fucicort® como se describe en la tabla de frecuencia anterior.

Población pediátrica

El perfil de seguridad observado es similar en niños y adultos

Nuevas Interacciones:

No se han llevado a cabo estudios de interacción. Las interacciones con medicamentos administrados sistemáticamente son consideradas mínimas

3.1.2.2. IRESSA® 250 mg COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

Expediente : 20019022
Radicado : 2017190480
Fecha : 27/12/2017
Interesado : AstraZeneca Colombia S.A.S.

Composición:

Cada tableta recubierta contiene 250 mg de Gefitinib

Forma farmacéutica: Tabletas Recubiertas

Indicaciones:

Tratamiento de primera línea de pacientes con cáncer de pulmón no microcítico (CPNM) localmente avanzado o metastásico (también llamado cáncer de pulmón de células no pequeñas), siempre y cuando exista identificación de mutaciones activadoras de la egfr tk.

Iressa® está indicado para el tratamiento del cáncer de pulmón no microcítico (CPNM) localmente avanzado o metastásico, en pacientes que han recibido previamente una quimioterapia.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad grave al principio activo o a uno de los excipientes del producto.

Nuevas advertencias y precauciones:

Si los pacientes presentan empeoramiento de síntomas respiratorios, tales como disnea, tos y fiebre, se debe interrumpir la administración de iressa e iniciar una investigación con prontitud. Si se confirma enfermedad pulmonar intersticial (epi), se debe discontinuar iressa y ofrecer tratamiento apropiado al paciente. Se recomienda realizar pruebas de función hepática periódicamente. Se debe considerar la posibilidad de discontinuar el tratamiento si los cambios son severos.

Al contemplar el uso de iressa para el tratamiento de primera línea del cpnm avanzado o metastásico, se recomienda tratar de evaluar el estado de mutación del egfr del tejido tumoral de todos los pacientes. Para ello, es importante elegir una metodología robusta y adecuadamente validada para minimizar el riesgo de obtener resultados falsos negativos o falsos positivos. Las muestras de tejido que se usan para el diagnóstico de cpnm avanzado constituyen el tipo de muestra preferida para examinar la mutación del egfr. Siempre que sea posible, se debe recolectar y examinar una muestra del tumor. Si no se dispone de una muestra tumoral o no es evaluable, entonces se puede usar dna tumoral circulante (ctdna), obtenido de una muestra de sangre (plasma). Solo se deben usar pruebas robustas, confiables, sensibles, con utilidad demostrada en la detección de ctdna, para determinar el estatus de mutación del egfr en el ctdna. Las mutaciones del egfr identificadas en el ctdna son altamente predictivas de tumores positivos para mutación del egfr. Sin embargo, no siempre es posible detectar mutaciones del egfr usando este tipo de muestra (0.2% de falsos positivos, 34.3% de falsos negativos).

En pacientes tratados con iressa se han observado casos de enfermedad pulmonar intersticial (epi) de inicio agudo, algunos de los cuales fueron mortales.

Si empeoran los síntomas respiratorios tales como disnea, tos y fiebre, debe interrumpirse el tratamiento con iressa e investigar sin demora la causa. Si se confirma la epi, debe suspenderse iressa y el paciente debe recibir un tratamiento apropiado.

en un estudio farmacoepidemiológico japonés de casos y controles que se llevó a cabo en 3159 pacientes con cpm observados durante un periodo de 12 semanas mientras recibían iressa o una quimioterapia, se identificaron los siguientes factores de riesgo de desarrollo de epi (independientemente de que el paciente recibiera iressa o la quimioterapia): tabaquismo, estado funcional deficiente (ps 2), signos de volumen pulmonar reducido (50% del valor normal) en la tomografía computarizada, diagnóstico reciente del cpm (< 6 meses), epi preexistente, edad 55 años y cardiopatía concomitante.

El riesgo de mortalidad en los pacientes que presentaron epi con los dos tratamientos fue mayor en los pacientes que tenían los siguientes factores de riesgo: tabaquismo, signos de volumen pulmonar reducido (50% del valor normal) en la tomografía computarizada, epi preexistente, edad 65 años y extensas áreas adherentes a la pleura (50%).

Se han observado anomalías de las pruebas de la función hepática (por ejemplo, elevaciones de la alanina aminotransferasa, aspartato aminotransferasa y bilirrubina), que se manifiestan infrecuentemente en forma de hepatitis. Se han notificado casos aislados de insuficiencia hepática, a veces con un desenlace mortal. Iressa debe emplearse con precaución en caso de alteraciones leves a moderadas de la función hepática. Si las alteraciones son importantes, debe considerarse la posibilidad de suspender el tratamiento.

Se han notificado acontecimientos vasculares cerebrales durante los estudios clínicos con iressa, aunque no se ha establecido una relación con el medicamento.

Las sustancias que inducen la actividad de la isoenzima cyp3a4 pueden aumentar el metabolismo del gefitinib y disminuir las concentraciones plasmáticas del mismo. En consecuencia, la coadministración de inductores de la isoenzima cyp3a4 (como por ejemplo fenitoína, carbamazepina, rifampicina, barbitúricos o hierba de san juan), puede reducir la eficacia.

Se han señalado aumentos del índice internacional normalizado (inr) y/o reacciones hemorrágicas en algunos pacientes que toman warfarina. Los pacientes tratados con warfarina deben vigilarse regularmente para detectar posibles cambios del tiempo de protrombina (tp) o del inr.

Los medicamentos que elevan de manera importante y duradera el ph gástrico pueden reducir las concentraciones plasmáticas del gefitinib, reduciendo la eficacia.

Debe indicarse a los pacientes que consulten rápidamente a su médico si desarrollan: diarrea, náuseas, vómito o anorexia intensos o persistentes. Estos síntomas deben tratarse como esté indicado clínicamente.

Los pacientes que presenten signos y síntomas agudos de queratitis tales como inflamación ocular, lagrimeo, fotosensibilidad, visión borrosa, enrojecimiento o dolor ocular, o un empeoramiento de los mismos, deben consultar rápidamente a un oftalmólogo.

Si se confirma el diagnóstico de queratitis ulcerativa debe interrumpirse el tratamiento con iressa, y si los síntomas persisten o reaparecen después de la reintroducción de iressa, debe considerarse la suspensión definitiva del tratamiento".

En un estudio de fase i/ii con iressa y radiación en pacientes pediátricos, diagnosticados por primera vez con glioma del tallo cerebral o glioma supratentorial maligno incompletamente resecado, se notificaron 4 casos (1 mortal) de hemorragia del snc entre los 45 pacientes participantes. Se señaló un caso adicional de hemorragia del snc en un niño con un ependimoma en un estudio sobre la monoterapia con iressa. no se ha demostrado un aumento del riesgo de hemorragia cerebral en pacientes adultos con cpm que reciben iressa.

Los estudios clínicos de fase ii que utilizaron iressa y la vinorelbina en forma concomitante indican que iressa puede exacerbar el efecto neutropénico de la vinorelbina.

Se han notificado casos de perforación gastrointestinal en pacientes tratados con iressa. La mayoría de estos casos se asociaron con otros factores de riesgo conocidos como edad creciente, tratamiento concomitante con esteroides o antiinflamatorios no esteroides, antecedentes de úlceras gastrointestinales, tabaquismo o metástasis intestinales en las zonas de perforación.

Fertilidad, embarazo y lactancia:

Mujeres en edad fértil

Se debe aconsejar a las mujeres en edad fértil que deben evitar el embarazo durante el tratamiento.

Embarazo

No se dispone de información sobre el uso de iressa en mujeres embarazadas. Los estudios en animales han demostrado efectos tóxicos sobre la reproducción. Se desconoce el riesgo potencial para humanos. Iressa no debe usarse durante el embarazo a menos que sea claramente necesario.

Lactancia

No se dispone de información sobre el uso de iressa durante la lactancia en humanos. Los estudios en animales indican que el gefitinib y algunos de sus metabolitos se secretan en la leche materna de ratas. Se debe advertir a las mujeres que amamantan, que deben suspender la lactancia durante el tratamiento con iressa.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Durante el tratamiento con iressa se ha señalado astenia; en consecuencia, los pacientes que presentan este síntoma deben tener precaución al conducir o utilizar máquinas

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

- Nuevas Indicaciones
- Información Para Prescribir Clave: 1-2017 Fecha de preparación de la versión: Mayo de 2017
- Inserto Fuente: Doc ID-003611521 Versión 1.0

Nuevas Indicaciones:

Indicado para el tratamiento de pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas localmente avanzado o metastásico con mutaciones activadoras de la EGFR TK

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

- Nuevas Indicaciones
- Información Para Prescribir Clave: 1-2017 Fecha de preparación de la versión: Mayo de 2017
- Inserto Fuente: Doc ID-003611521 Versión 1.0

Nuevas Indicaciones:

Indicado para el tratamiento de pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas localmente avanzado o metastásico con mutaciones activadoras de la EGFR TK

3.1.2.3. BUPRION® 150 mg

Expediente : 20058938
Radicado : 2017189125
Fecha : 22/12/2017
Interesado : Eurofarma Colombia S.A.S.

Composición:

Cada tableta de liberación prolongada contiene bupropion clorhidrato 150 mg

Forma farmacéutica: Tableta de Liberación Prolongada

Indicaciones:

Indicado en el tratamiento de episodios depresivos graves. Después de haber obtenido una respuesta satisfactoria, la continuación de la terapia con bupropion resulta eficaz para prevenir una recidiva.

Contraindicaciones:

Cualquiera de los componentes de la preparación. Se contraindica en los pacientes que sufren trastornos convulsivos. Se contraindica en los pacientes sometidos a una suspensión abrupta de alcohol o sedantes. Bupropion en tabletas no debe administrarse a pacientes que actualmente se encuentren bajo tratamiento con cualquier otra preparación que contenga bupropion, ya que la incidencia de casos de convulsiones depende de la dosis.

Se contraindica en los pacientes que presentan un diagnóstico actual o previo de bulimia o anorexia nerviosa, ya que en esta población de pacientes se observó una mayor incidencia de casos de convulsiones cuando se administró una formulación de bupropion de liberación inmediata.

Se contraindica el uso concomitante de bupropion con inhibidores de la monoaminooxidasa (imaos). Deberán transcurrir por lo menos 14 días entre la suspensión de la terapia con imaos irreversibles y la iniciación del tratamiento con bupropion tabletas.

Precauciones y advertencias:

Convulsiones: no se debe exceder la dosis recomendada ya que el riesgo de sufrir convulsiones se asocia con la dosificación de bupropion. El riesgo de que se presenten convulsiones al usar bupropion parece asociarse fuertemente con la presencia de factores de riesgo predisponentes. Por tanto, bupropion debe administrarse con extrema precaución en pacientes con uno o más factores predisponentes para un bajo umbral de convulsivo. Estos incluyen:

- Historial de traumatismos craneoencefálicos.
- Tumor en el sistema nervioso central (snc).
- Historial de convulsiones.
- Administración concomitante de otros medicamentos que se sabe disminuyen el umbral de convulsiones.

Además, se debe tener precaución en aquellas circunstancias clínicas asociadas con un aumento en el riesgo de convulsiones. Estas incluyen: uso excesivo de alcohol o sedantes, diabetes tratada con hipoglucemiantes o insulina y el uso de estimulantes o productos anoréxicos.

Se debe suspender la terapia con bupropion, y no volverse a iniciar, en aquellos pacientes que experimenten alguna convulsión durante el tratamiento.

Reacciones de hipersensibilidad:

La terapia con bupropion debe suspenderse inmediatamente si los pacientes experimentan reacciones de hipersensibilidad durante el tratamiento. Los médicos deben estar conscientes de que los síntomas pueden persistir aún después de suspender la terapia con bupropion. Además, se debe proporcionar un tratamiento clínico, según sea el caso.

Insuficiencia hepática:

Bupropion debe emplearse con extrema precaución en los pacientes con cirrosis hepática grave. Es necesario reducir la frecuencia de la administración en estos pacientes, ya que experimentan un aumento sustancial en las concentraciones máximas de bupropion, por lo que es probable que haya lugar a una mayor acumulación en estos pacientes.

Se debe vigilar estrechamente a todos los pacientes con insuficiencia hepática, con el fin de determinar posibles efectos adversos (p.ej., insomnio, boca seca, convulsiones), los cuales podrían indicar concentraciones elevadas de fármaco o sus metabolitos.

Insuficiencia renal: el bupropion se metaboliza ampliamente en el hígado a metabolitos activos, los cuales a su vez se metabolizan posteriormente y se excretan por la vía renal. Por tanto, el tratamiento de los pacientes con insuficiencia renal debe iniciarse a una dosis y frecuencia reducida, ya que el bupropion y sus metabolitos podrían experimentar un mayor grado de acumulación en estos pacientes. Se debe vigilar estrechamente a los pacientes con el fin de determinar posibles efectos adversos (p.ej., insomnio, boca seca, convulsiones), los cuales podrían indicar concentraciones elevadas de fármaco o metabolitos.

Pacientes de edad avanzada: la experiencia clínica existente con bupropion no ha identificado diferencia alguna entre la tolerabilidad por los pacientes de edad avanzada y los demás pacientes adultos. Sin embargo, no es posible descartar que algunos individuos de edad avanzada tengan una mayor sensibilidad al bupropion. Por lo que es posible que se requiera reducir la frecuencia y la dosis de administración.

Niños y adolescentes <18 años de edad: el tratamiento con antidepresivos se asocia con un aumento en el comportamiento y pensamientos suicidas en niños y adolescentes con trastorno depresivo mayor, así como otros trastornos psiquiátricos,

Agravamiento clínico y riesgo de suicidio en adultos con trastornos psiquiátricos. Los pacientes deprimidos podrían experimentar un agravamiento de sus síntomas depresivos, o ideación y comportamiento suicida (tendencias suicidas), o ambas cosas, independientemente si se encuentran o no bajo tratamiento con medicamentos antidepresivos. El riesgo persiste hasta que se presenta una remisión significativa. Debido a que es posible que los pacientes no muestren alguna mejoría durante las primeras semanas o más de tratamiento, deben ser vigilados estrechamente con el fin de determinar si hay agravamiento clínico (incluyendo el desarrollo de nuevos síntomas) y tendencias suicidas, especialmente al inicio de un ciclo de tratamiento, o cuando se realicen cambios en la dosificación, ya sean aumentos o disminuciones. La experiencia clínica general existente con todas las terapias antidepresivas indica un posible aumento del riesgo de suicidio en los pacientes que se encuentran en las primeras etapas de recuperación. Los pacientes con antecedentes de comportamiento o pensamientos suicidas, adultos jóvenes y aquellos pacientes que presentan algún grado significativo de ideación suicida antes de comenzar el tratamiento, se encuentran en un mayor riesgo de experimentar pensamientos suicidas o intentos de suicidio, por lo cual deben ser vigilados cuidadosamente durante el tratamiento. además, en un meta-análisis de estudios clínicos en los que se usaron antidepresivos, controlados con placebo, administrados a pacientes adultos con trastorno depresivo mayor y otros trastornos psiquiátricos, se demostró un incremento en el riesgo de desarrollar comportamientos y pensamientos suicidas asociados con el uso de antidepresivos, en comparación con el placebo, en pacientes menores de 25 años de edad.

Se debe advertir a los pacientes (y a los que los cuidan) que es necesario establecer vigilancia para determinar cualquier agravamiento de sus trastornos (incluyendo el desarrollo de nuevos síntomas) y/o el surgimiento de ideación/comportamiento suicida o pensamientos de autoagresión, así como buscar asesoría médica en forma inmediata, en caso de que se presenten estos síntomas. Es preciso reconocer que la aparición de algunos síntomas

neuropsiquiátricos podría relacionarse tanto como con el estado de la enfermedad subyacente, como con la terapia medicamentosa.

Se debe considerar la realización de un cambio en el régimen terapéutico, incluyendo la posible suspensión de la terapia medicamentosa, en aquellos pacientes que experimenten agravamiento clínico (incluyendo el desarrollo de nuevos síntomas) y/o el surgimiento de ideación/ comportamiento suicida, especialmente si estos síntomas son graves, de aparición abrupta, o si no formaban parte de los síntomas que ya presentaba el paciente.

Síntomas neuropsiquiátricos, incluyendo manía y trastorno bipolar: se han reportado síntomas neuropsiquiátricos. En particular, se ha observado sintomatología psicótica y maníaca, principalmente en

Pacientes con antecedentes de enfermedades psiquiátricas. Además, existe la posibilidad de que los pacientes experimenten un episodio depresivo grave como la presentación de trastorno bipolar. Es de consenso general (aunque no se estableció en los estudios controlados) que al tratar un episodio de este tipo con algún agente antidepresivo solo, es posible que aumente la probabilidad de una precipitación de algún episodio mixto/ maníaco en los pacientes en riesgo de padecer trastorno bipolar. La limitada información clínica existente sobre el uso de bupropion en combinación con tranquilizantes en pacientes con antecedentes de trastorno bipolar, sugiere una tasa reducida de cambio a la fase maníaca. Antes de iniciar el tratamiento con algún antidepresivo, se debe evaluar adecuadamente a los pacientes, con el fin de determinar

Si se encuentran en riesgo de presentar trastorno bipolar; estas pruebas de detección deben incluir un historial psiquiátrico detallado, incluyendo un historial familiar de suicidio, trastorno bipolar y depresión.

Enfermedad cardiovascular: existe poca experiencia clínica sobre el uso de bupropion para tratar la depresión en pacientes con enfermedades cardiovasculares. Se debe tener cuidado al emplear bupropion en estos pacientes. Sin embargo, bupropion fue generalmente bien tolerado, en estudios para cesación de tabaquismo realizados en pacientes con cardiopatía isquémica.

Tensión arterial: en un estudio realizado en sujetos no deprimidos (incluyendo tanto fumadores como no fumadores), que padecían hipertensión en etapa I sin tratamiento, el bupropion no produjo efecto estadísticamente significativo en la tensión arterial. Sin embargo, se han recibido comunicaciones espontáneas de aumentos (en ocasiones graves) en la presión arterial; además, el uso concomitante de bupropion con algún sistema transdérmico de nicotina podría ocasionar elevaciones en la tensión arterial.

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

Nuevas Indicaciones:

Indicado en el tratamiento de episodios depresivos graves. Después de haber obtenido una respuesta satisfactoria, la continuación de la terapia con bupropion resulta eficaz para prevenir una recidiva

Indicado en el manejo farmacológico de primera línea para pacientes con que quieren dejar de fumar.

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

Nuevas Indicaciones:

Indicado en el tratamiento de episodios depresivos graves. Después de haber obtenido una respuesta satisfactoria, la continuación de la terapia con bupropion resulta eficaz para prevenir una recidiva

Como coadyuvante en el manejo farmacológico de pacientes que quieren dejar de fumar.

3.1.2.4. AFRIN SOLUCIÓN NASAL ADULTOS 0,05%

Expediente : 35490
Radicado : 2017099418/20181007725
Fecha : 17/01/2018
Interesado : Bayer S.A.

Composición:

Cada mL contiene 0.5mg de Oximetazolina Clorhidrato

Forma farmacéutica: Solución Nasal

Indicaciones: Vasoconstrictor descongestionante de la mucosa nasal.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad a la oximetazolina, niños menores de 6 años. Adminístrese con precaución a pacientes con hipertensión, hipertiroidismo, insuficiencia coronaria o diabetes mellitus. No exceder la dosis recomendada ni usar durante más de tres días.

Solicitud: El interesado presenta ante la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2017013018 del 31/10/2017 con el fin de continuar con la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- Modificación de Indicaciones
- Modificación de Contraindicaciones, Advertencias y precauciones especiales para el uso
- Modificación de Interacciones
- Información Para Prescribir Versión 01 del 03 de Enero de 2017

Nuevas Indicaciones:

Vasoconstrictor descongestionante de la mucosa nasal. Coadyuvante en el tratamiento de la infección del oído medio

Nuevas Contraindicaciones:

- Las gotas nasales de oximetazolina no deben ser utilizados:
 - En pacientes con hipersensibilidad conocida a la oximetazolina u otros agentes adrenérgicos, o a cualquier componente del producto medicamentoso;
 - En pacientes tomando inhibidores de la monoamino oxidasa (IMAO) o en pacientes que han tomado IMAO en las dos semanas previas;
 - En pacientes con un glaucoma de ángulo estrecho;
 - En pacientes lugeo de hipofisectomía trans - esfenoidal;
 - Donde existe inflamación de la piel y la mucosa del vestíbulo nasal y incrustación (rinitis seca);
 - En pacientes con enfermedad cardiovascular aguda o asma cardíaca;
 - En pacientes con hipertensión severa.
- <Clorhidrato de Oximetazolina 0.25 mg/ml (0.025%)>
- Oximetazolina al 0.025% no debe ser utilizada en niños menores de 2 años de edad.

Nuevas Advertencias y precauciones especiales para el uso:

Las gotas nasales de oximetazolina deben ser utilizadas con precaución en pacientes con enfermedad cardiovascular, hipertensión, hipertiroidismo, diabetes mellitus o dificultad para orinar debido al agrandamiento de la glándula prostática. En tales pacientes debe ser consultado un médico antes del uso. El uso

prolongado puede resultar en congestión de rebote. La duración del tratamiento no debe exceder 7 días, a menos que sea indicado por un médico.

Nuevas Interacciones:

El uso concomitante de antidepresivos tricíclicos, maprotilina, otros fármacos vasoconstrictores, o inhibidores de la monoamino oxidasa (IMAO) pueden potenciar los efectos presores de al oximetazolina

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, y dado que el interesado presentó respuesta satisfactoria al concepto emitido mediante Acta No. 02 de 2017 SEMNNIMB, numeral 3.1.2.7., 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, Advertencias y precauciones especiales para el uso**
- **Modificación de Interacciones**
- **Información Para Prescribir Versión 01 del 03 de Enero de 2017**

Nuevas Indicaciones:

Vasoconstrictor descongestionante de la mucosa nasal. Coadyuvante en el tratamiento de la infección del oído medio

Nuevas Contraindicaciones:

- **Las gotas nasales de oximetazolina no deben ser utilizados:**
- **En pacientes con hipersensibilidad conocida a la oximetazolina u otros agentes adrenérgicos, o a cualquier componente del producto medicamentoso;**
- **En pacientes tomando inhibidores de la monoamino oxidasa (IMAO) o en pacientes que han tomado IMAO en las dos semanas previas;**
- **En pacientes con un glaucoma de ángulo estrecho;**
- **En pacientes lugeo de hipofisectomía trans - esfenoidal;**
- **Donde existe inflamación de la piel y la mucosa del vestíbulo nasal y incrustación (rinitis seca);**
- **En pacientes con enfermedad cardiovascular aguda o asma cardíaca;**
- **En pacientes con hipertensión severa.**

<Clorhidrato de Oximetazolina 0.25 mg/ml (0.025%)>

- **Oximetazolina al 0.025% no debe ser utilizada en niños menores de 2 años de edad.**

Nuevas Advertencias y precauciones especiales para el uso:

Las gotas nasales de oximetazolina deben ser utilizadas con precaución en pacientes con enfermedad cardiovascular, hipertensión, hipertiroidismo, diabetes mellitus o dificultad para orinar debido al agrandamiento de la glándula prostática. En tales pacientes debe ser consultado un médico antes del uso. El uso prolongado puede resultar en congestión de rebote. La duración del tratamiento no debe exceder 7 días, a menos que sea indicado por un médico.

Nuevas Interacciones:

El uso concomitante de antidepresivos tricíclicos, maprotilina, otros fármacos vasoconstrictores, o inhibidores de la monoamino oxidasa (IMAO) pueden potenciar los efectos presores de al oximetazolina

3.1.2.5. AFRIN® GOTAS NASALES PEDIATRICAS 0.025%

Expediente : 35491
Radicado : 2017099419/20181007723
Fecha : 17/01/2018
Interesado : Bayer S.A.

Composición:

Cada mL contiene 0.25mg de Oximetazolina Clorhidrato

Forma farmacéutica: Solución Nasal

Indicaciones:

Vasoconstrictor descongestionante de la mucosa nasal.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad a la oximetazolina, niños menores de 6 años. Adminístrese con precaución a pacientes con hipertensión, hipertiroidismo, insuficiencia coronaria o diabetes mellitus. No exceder la dosis recomendada ni usar durante más de tres días.

Solicitud: El interesado presenta ante la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2017013024 del 01/11/2017 con el fin de continuar con la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- Modificación de Indicaciones
- Modificación de Contraindicaciones, Advertencias y precauciones especiales para el uso

- Modificación de Interacciones
- Información Para Prescribir Versión 01 del 03 de Enero de 2017

Nuevas Indicaciones:

Vasoconstrictor descongestionante de la mucosa nasal. Coadyuvante en el tratamiento de la infección del oído medio

Nuevas Contraindicaciones:

- Las gotas nasales de oximetazolina no deben ser utilizados:
- En pacientes con hipersensibilidad conocida a la oximetazolina u otros agentes adrenérgicos, o a cualquier componente del producto medicamentoso;
- En pacientes tomando inhibidores de la monoamino oxidasa (IMAO) o en pacientes que han tomado IMAO en las dos semanas previas;
- En pacientes con un glaucoma de ángulo estrecho;
- En pacientes lugeo de hipofisectomía trans - esfenoidal;
- Donde existe inflamación de la piel y la mucosa del vestíbulo nasal y incrustación (rinitis seca);
- En pacientes con enfermedad cardiovascular aguda o asma cardíaca;
- En pacientes con hipertensión severa.

<Clorhidrato de Oximetazolina 0.25 mg/ml (0.025%)>

- Oximetazolina al 0.025% no debe ser utilizada en niños menores de 2 años de edad.

Nuevas Advertencias y precauciones especiales para el uso:

Las gotas nasales de oximetazolina deben ser utilizadas con precaución en pacientes con enfermedad cardiovascular, hipertensión, hipertiroidismo, diabetes mellitus o dificultad para orinar debido al agrandamiento de la glándula prostática. En tales pacientes debe ser consultado un médico antes del uso. El uso prolongado puede resultar en congestión de rebote. La duración del tratamiento no debe exceder 7 días, a menos que sea indicado por un médico.

Nuevas Interacciones:

El uso concomitante de antidepresivos tricíclicos, maprotilina, otros fármacos vasoconstrictores, o inhibidores de la monoamino oxidasa (IMAO) pueden potenciar los efectos presores de al oximetazolina

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, y dado que el interesado presentó respuesta satisfactoria al concepto emitido mediante Acta No. 02 de 2017 SEMNNIMB, numeral 3.1.2.8., 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, Advertencias y precauciones especiales para el uso**
- **Modificación de Interacciones**
- **Información Para Prescribir Versión 01 del 03 de Enero de 2017**

Nuevas Indicaciones:

Vasoconstrictor descongestionante de la mucosa nasal. Coadyuvante en el tratamiento de la infección del oído medio

Nuevas Contraindicaciones:

- **Las gotas nasales de oximetazolina no deben ser utilizados:**
- **En pacientes con hipersensibilidad conocida a la oximetazolina u otros agentes adrenérgicos, o a cualquier componente del producto medicamentoso;**
- **En pacientes tomando inhibidores de la monoamino oxidasa (IMAO) o en pacientes que han tomado IMAO en las dos semanas previas;**
- **En pacientes con un glaucoma de ángulo estrecho;**
- **En pacientes lugeo de hipofisectomía trans - esfenoidal;**
- **Donde existe inflamación de la piel y la mucosa del vestíbulo nasal y incrustación (rinitis seca);**
- **En pacientes con enfermedad cardiovascular aguda o asma cardíaca;**
- **En pacientes con hipertensión severa.**

<Clorhidrato de Oximetazolina 0.25 mg/ml (0.025%)>

- **Oximetazolina al 0.025% no debe ser utilizada en niños menores de 2 años de edad.**

Nuevas Advertencias y precauciones especiales para el uso:

Las gotas nasales de oximetazolina deben ser utilizadas con precaución en pacientes con enfermedad cardiovascular, hipertensión, hipertiroidismo, diabetes mellitus o dificultad para orinar debido al agrandamiento de la glándula prostática. En tales pacientes debe ser consultado un médico antes del uso. El uso prolongado puede resultar en congestión de rebote. La duración del tratamiento no debe exceder 7 días, a menos que sea indicado por un médico.

Nuevas Interacciones:

El uso concomitante de antidepresivos tricíclicos, maprotilina, otros fármacos vasoconstrictores, o inhibidores de la monoamino oxidasa (IMAO) pueden potenciar los efectos presores de al oximetazolina

3.1.2.6. IMBRUVICA® CÁPSULAS de 140 mg

Expediente : 20078755
Radicado : 2017044795/2017188032
Fecha : 21/12/2017
Interesado : Janssen Cilag S.A.

Composición:

Cada Cápsula de gelatina dura contiene 140mg de Ibrutinib

Forma farmacéutica: Cápsula de Gelatina Dura

Indicaciones:

Linfoma de células del manto (LCM)

Imbruvica® está indicado para el tratamiento de pacientes con linfoma de células del manto que han recibido al menos una terapia previa.

Leucemia linfocítica crónica/ linfoma linfocítico de células pequeñas (LLC/LLCP): imbruvica® está indicado para el tratamiento de pacientes con llc/llcp

Contraindicaciones:

Pacientes que tiene hipersensibilidad conocida (como reacciones anafilácticas y anafilactoides) a ibrutinib o a los excipientes en su formulación.

Precauciones: Los pacientes fueron excluidos de la participación en los estudios de fase 2 y 3 de este medicamento si requerían warfarina u otros antagonistas de la vitamina k. no deben administrarse warfarina u otros antagonistas de la vitamina k al mismo tiempo que este medicamento. Se deben de evitar los suplementos tales como aceite de pescado y preparaciones de vitamina e. utilizar este medicamento en pacientes que requieren otros anticoagulantes o medicamentos que inhiban la función plaquetaria puede aumentar el riesgo de hemorragia. Los pacientes con diátesis hemorrágica congénita no han sido estudiados. Mantener la vigilancia clínica periódica de los pacientes en busca da fibrilación auricular. Los pacientes que desarrollen síntomas de arritmia (p. ej., palpitaciones, sensación de desmayo) o disnea de reciente aparición deben evaluarse, con obtención de ecg si existe indicación clínica. En caso de fibrilación auricular persistente, considerar los riesgos y beneficios del tratamiento con este medicamento y seguir los lineamientos para modificación de la dosis.

Advertencias:

Eventos relacionados con hemorragias

Se han informado eventos hemorrágicos en pacientes tratados con imbruvica?, tanto con trombocitopenia como sin ella. Entre ellos se incluyen eventos hemorrágicos menores tales como contusiones, epistaxis y petequias, así como eventos hemorrágicos mayores, algunos mortales, tales como sangrado intestinal, hemorragia intracraneal y hematuria.

Se excluyó de los estudios clínicos de fase 2 y 3 de imbruvica a todos los pacientes que requirieran warfarina u otros antagonistas de la vitamina k. la warfarina u otros antagonistas de la vitamina k no deben administrarse en simultáneo con imbruvica. Deben evitarse suplementos tales como el aceite de pescado y los preparados de vitamina e. la administración de imbruvica? en pacientes que necesitan otros anticoagulantes o medicamentos que inhiben la función plaquetaria puede aumentar el riesgo de hemorragia. No se han realizado estudios en pacientes con diátesis hemorrágica congénita.

La administración de imbruvica debe interrumpirse al menos de 3 a 7 días antes y después de una intervención quirúrgica, según el tipo de cirugía y el riesgo de hemorragia presente.

Leucostasis

Se han informado casos aislados de leucostasis en pacientes tratados con imbruvica. Un número elevado de linfocitos en circulación (> 400.000/mcl) puede aumentar el riesgo. Considere interrumpir temporalmente la administración de imbruvica. Los pacientes deben controlarse de cerca. Brinde asistencia complementaria, incluidas hidratación y leucaféresis, según se indique.

Infecciones

Se observaron infecciones (como infecciones de sepsis, bacterianas, virales o fúngicas) en pacientes tratados con imbruvica. Algunas de estas infecciones se han asociado con la hospitalización y la muerte. A pesar de que no se ha establecido la causalidad, se han producido casos de leucoencefalopatía multifocal progresiva (Imp) en pacientes tratados con imbruvica. Deben monitorizarse los síntomas de los pacientes (fiebre, escalofríos, debilidad, confusión) y aplicarse medidas terapéuticas según sea necesario.

Citopenias

Se informaron citopenias de grado 3 o 4 relacionadas con el tratamiento (neutropenia, trombocitopenia y anemia) en pacientes tratados con imbruvicatm. Monitoree mensualmente los hemogramas.

Fibrilación auricular

Se ha informado fibrilación auricular y aleteo auricular en pacientes tratados con imbruvica, en particular en pacientes con factores de riesgo cardíaco, infecciones

agudas y antecedentes previos de fibrilación auricular. Monitoree a los pacientes de forma periódica y clínica para detectar fibrilación auricular. Se debería evaluar clínicamente y, si se indica, someter a ecg a pacientes que desarrollen síntomas arrítmicos (p. ej. palpitaciones, mareos) o en quienes aparezca disnea. En el caso de fibrilación auricular persistente, considere los riesgos y beneficios del tratamiento con imbruvica y siga las instrucciones para la modificación de la dosis.

Segundas neoplasias primarias

Se han producido otras neoplasias, con mayor frecuencia cánceres cutáneos, en pacientes tratados con imbruvica.

Síndrome de lisis tumoral

Se ha informado síndrome de lisis tumoral con el tratamiento con imbruvica. Los pacientes en riesgo de contraer el síndrome de lisis tumoral son los que presentan una alta carga tumoral antes del tratamiento. Monitoree a los pacientes de cerca y tome las precauciones adecuadas.

Solicitud: El interesado presenta ante la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2017011442 del 29 de Septiembre de 2017 emitido con base en el concepto del Acta No. 14 de 2017 numeral 3.3.16., con el fin de continuar con la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- Modificación de Indicaciones
- Inserto e Información Para Prescribir Versión Enero 10 de 2017

Nuevas Indicaciones:

Linfoma de células del manto (LCM):

Imbruvica® está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con linfoma de células del manto que han recibido por lo menos una terapia previa.

Leucemia linfocítica crónica/linfoma linfocítico de células pequeñas (LLC/LLCP):

Imbruvica® está indicado para el tratamiento de pacientes con llc/llcp.

Macroglobulinemia de waldenström (MW):

Imbruvica® está indicado para el tratamiento de pacientes con mw.

Linfoma de zona marginal (LZM):

Imbruvica® está indicado para el tratamiento de pacientes con lzm que requieren terapia sistémica.

Enfermedad de injerto contra huésped crónica (CGVHD):

Imbruvica® está indicado para el tratamiento de pacientes con enfermedad de injerto contra huésped crónica (CGVHD) que han recibido al menos una línea de terapia sistémica.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, y dado que el interesado presentó respuesta satisfactoria al concepto emitido mediante Acta No. 14 de 2017 SEMPB, numeral 3.3.16., la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar los siguientes puntos para el producto de la referencia, únicamente así:

Nuevas Indicaciones:

Linfoma de células del manto (LCM):

Imbruvica® está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con linfoma de células del manto que han recibido por lo menos una terapia previa.

Leucemia linfocítica crónica/linfoma linfocítico de células pequeñas (LLC/LLCP):

Imbruvica® está indicado para el tratamiento de pacientes con llc/llcp.

Macroglobulinemia de waldenström (MW):

Imbruvica® está indicado para el tratamiento de pacientes con MW, en pacientes refractarios a rituximab.

Linfoma de zona marginal (LZM):

Imbruvica® está indicado para el tratamiento de pacientes con LZM que requieren terapia sistémica y han recibido al menos una terapia previa basada en anti CD20.

Enfermedad de injerto contra huésped crónica (CGVHD):

Imbruvica® está indicado para el tratamiento de pacientes con enfermedad de injerto contra huésped crónica (CGVHD) que han recibido al menos una línea de terapia sistémica, en pacientes refractarios a corticoides.

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

3.1.2.7. BALANCED SALT SOLUTION B.S.S

Expediente : 24068
Radicado : 2017191958
Fecha : 29/12/2017
Interesado : Laboratorios Alcon de Colombia S.A

Composición:

Cada bolsa por 500 ml contiene Cloruro de Magnesio Hexahidratado 150mg, Cloruro de Sodio 3200mg, Cloruro de Potasio 375mg, Cloruro de Calcio Dihidratado 240mg, Citrato de Sodio Dihidratado 850mg, Acetato de Sodio Trihidratado 1950mg.

Forma farmacéutica: Solución Estéril para Irrigación

Indicaciones:

Irrigación de los tejidos oculares durante procedimientos quirúrgicos

Contraindicaciones:

Ninguna Conocida

Solicitud: El interesado solicita ante 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 Indicación
- Modificación de Contraindicaciones, Precauciones y Advertencias
- Modificación de Reacciones Adversas
- Inserto e Información Para Prescribir Versión A190885

Nueva Dosificación:

Dosis y Administración

Esta solución de irrigación se debe usar de acuerdo con el formato estándar para cada procedimiento quirúrgico. Siga las instrucciones del paquete de administración específico que se va a usar. Retire la envoltura externa. Limpie y desinfecte el tapón de hule usando una tela con alcohol estéril. Inserte el pico asépticamente en la bola a través del área objetivo del tapón de hule. Permita que el fluido se mueva y retire el aire del tubo antes de que comience la irrigación.

Nueva Indicación:

Para uso como solución de irrigación intraocular durante un proceso quirúrgico que involucre perfusión ocular con una duración máxima esperada de menos de 60 minutos.

Nuevas Contraindicaciones, Precauciones y Advertencias:

Nuevas Contraindicaciones:

Ninguna conocida.

Nuevas Advertencias:

- No usar para inyección o infusión intravenosa.
- No usar a menos que la envoltura externa esté intacta y la bolsa no esté dañada
- Producto de uso delicado que debe ser administrado bajo estricta vigilancia médica por el especialista oftalmólogo.
- No se administre durante el embarazo o cuando se sospeche su existencia ni durante la lactancia, a menos que a criterio médico el balance riesgo/beneficio sea favorable.
- No use si el producto está coloreado o contiene algún precipitado.
- Sólo para usarse en un solo paciente. El contenido de esta bolsa no debe ser usado en más de un paciente.
- El uso de aditivos con esta solución puede causar descompensación corneal.
- -Esta solución no contiene conservadores, el contenido no utilizado se debe desechar.

Nuevas Precauciones:

- Abra solo en condiciones asépticas.
- Estudios sugieren que las soluciones de irrigación que son iso-osmóticas con fluidos acuosos normales se deben usar con precaución en pacientes diabéticos que han sido sometidos a vitrectomía debido a que se han observado cambios en el cristalino.
- Han habido reportes de opacidad corneal y edema después de la cirugía ocular donde se usó BSS Solución de Irrigación Estéril como solución de irrigación”

Nuevas Reacciones Adversas:

La irrigación o cualquier otro trauma puede ocasionar inflamación corneal o queratopatía bulosa. Se han reportado reacciones inflamatorias post-operatorias así como incidentes de edema corneal y descompensación corneal.

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

Comisión Revisora recomienda aprobar los siguientes puntos para el producto de la referencia, así:

- **Modificación de Dosificación**
- **Modificación de Indicación**
- **Modificación de Contraindicaciones, Precauciones y Advertencias**
- **Modificación de Reacciones Adversas**
- **Inserto e Información Para Prescribir Versión A190885**

Nueva Dosificación:

Dosis y Administración

Esta solución de irrigación se debe usar de acuerdo con el formato estándar para cada procedimiento quirúrgico. Siga las instrucciones del paquete de administración específico que se va a usar. Retire la envoltura externa. Limpie y desinfecte el tapón de hule usando una tela con alcohol estéril. Inserte el pico asépticamente en la bola a través del área objetivo del tapón de hule. Permita que el fluido se mueva y retire el aire del tubo antes de que comience la irrigación.

Nueva Indicación:

Para uso como solución de irrigación intraocular durante un proceso quirúrgico que involucre perfusión ocular con una duración máxima esperada de menos de 60 minutos.

Nuevas Contraindicaciones, Precauciones y Advertencias:

Nuevas Contraindicaciones:

Ninguna conocida.

Nuevas Advertencias:

- **No usar para inyección o infusión intravenosa.**
- **No usar a menos que la envoltura externa esté intacta y la bolsa no esté dañada**
- **Producto de uso delicado que debe ser administrado bajo estricta vigilancia médica por el especialista oftalmólogo.**
- **No se administre durante el embarazo o cuando se sospeche su existencia ni durante la lactancia, a menos que a criterio médico el balance riesgo/beneficio sea favorable.**
- **No use si el producto está coloreado o contiene algún precipitado.**
- **Sólo para usarse en un solo paciente. El contenido de esta bolsa no debe ser usado en más de un paciente.**
- **El uso de aditivos con esta solución puede causar descompensación corneal.**

- **-Esta solución no contiene conservadores, el contenido no utilizado se debe desechar.**

Nuevas Precauciones:

- **Abra solo en condiciones asépticas.**
- **Estudios sugieren que las soluciones de irrigación que son iso-osmóticas con fluidos acuosos normales se deben usar con precaución en pacientes diabéticos que han sido sometidos a vitrectomía debido a que se han observado cambios en el cristalino.**
- **Han habido reportes de opacidad corneal y edema después de la cirugía ocular donde se usó BSS Solución de Irrigación Estéril como solución de irrigación”**

Nuevas Reacciones Adversas:

La irrigación o cualquier otro trauma puede ocasionar inflamación corneal o queratopatía bulosa. Se han reportado reacciones inflamatorias post-operatorias así como incidentes de edema corneal y descompensación corneal.

3.1.2.8. XARELTO® 2,5 mg COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

Expediente : 20067147
Radicado : 20181009162
Fecha : 19/01/2018
Interesado : Bayer Pharma A.G.

Composición:

Cada tableta recubierta contiene 2.5mg de Rivaroxabán Micronizado

Forma farmacéutica: Tabletas Recubiertas

Indicaciones:

Xarelto®, administrado en combinación con ácido acetilsalicílico (aas) solo, o con aas más clopidogrel o ticlopidina, está indicado en la prevención de eventos aterotrombóticos en pacientes adultos tras un síndrome coronario agudo (sca) con biomarcadores cardiacos elevados.

Contraindicaciones:

Xarelto® está contraindicado en los pacientes con hipersensibilidad a rivaroxabán o a cualquier excipiente del comprimido.

Xarelto® está contraindicado en los pacientes con hemorragia activa, clínicamente significativa (p. ej., hemorragia intracraneal, hemorragia gastrointestinal).

Xarelto® está contraindicado en los pacientes con enfermedad hepática asociada a coagulopatía llevando a un riesgo de hemorragia clínicamente relevante. no se ha establecido la seguridad y eficacia de xarelto® en mujeres embarazadas. los datos en animales demuestran que el rivaroxabán atraviesa la barrera placentaria. por lo tanto, el uso de xarelto® está contraindicado durante el embarazo.

No se ha establecido la seguridad y eficacia de xarelto® en madres lactantes. los datos en animales indican que el rivaroxabán se secreta por la leche materna. por lo tanto, xarelto® sólo debe administrarse después de interrumpir la lactancia materna.

Precauciones: xarelto® se ha de usar con precaución en pacientes con insuficiencia renal moderada que reciben comedición que ocasiona concentraciones plasmáticas aumentadas de rivaroxabán.

En pacientes con insuficiencia renal severa, las concentraciones plasmáticas de rivaroxabán pueden aumentar significativamente (en promedio 1.6 veces) y ocasionar un riesgo aumentado de hemorragia.

Debido a los datos clínicos limitados, xarelto® debería usarse con precaución en pacientes con $\text{cCr} < 30\text{-}15$ ml/min.

No se dispone de datos clínicos en los pacientes con insuficiencia renal severa ($\text{cCr} < 15$ ml/min). Por tanto, no se recomienda el uso de xarelto® en estos pacientes.

Los pacientes con insuficiencia renal grave o riesgo hemorrágico aumentado y los pacientes que reciben tratamiento sistémico concomitante con antimicóticos azólicos o inhibidores de la proteasa del hiv se han de monitorizar cuidadosamente en cuanto a signos de complicaciones hemorrágicas después de la iniciación del tratamiento.

Esto puede realizarse por exámenes físicos regulares de los pacientes, observación estrecha del drenaje de la herida quirúrgica y determinaciones periódicas de hemoglobina.

Xarelto®, al igual que otros antitrombóticos, deberá emplearse con precaución en los pacientes con un riesgo aumentado de hemorragia, por ejemplo:

- Trastornos hemorrágicos congénitos o adquiridos.-hipertensión arterial grave y no controlada
- Enfermedad gastrointestinal ulcerosa activa. - ulceraciones gastrointestinales recientes. - retinopatía vascular. -hemorragia intracraneal o intracerebral reciente. - Anormalidades vasculares intracerebrales o intrarraquídeas. - cirugía reciente cerebral, espinal u oftalmológica. - bronquiectasia o antecedentes de hemorragia pulmonar.

Advertencias: Xarelto® no está recomendado en pacientes que reciben tratamiento sistémico concomitante con antimicóticos azólicos (p. ej. ketoconazol) o inhibidores de la proteasa del hiv (p. ej. ritonavir). Estos fármacos son potentes inhibidores de cyp3a4 y p-gp. Por tanto, estos fármacos pueden aumentar las concentraciones plasmáticas de rivaroxabán hasta un grado clínicamente relevante (en promedio 2.6 veces) lo cual puede ocasionar un riesgo aumentado de hemorragia. Sin embargo, el antimicótico azólico fluconazol, un inhibidor moderado del cyp3a4, tiene menos efecto sobre la exposición a rivaroxabán y puede coadministrarse.

Xarelto® 2.5 mg dos veces al día se debe evitar en el tratamiento de pacientes con sca que tengan antecedentes de accidente cerebrovascular o ait. Se ha estudiado a pocos pacientes con sca y antecedentes de accidente cerebrovascular o ait pero los limitados datos de eficacia disponibles indican que es posible que estos pacientes no se beneficien con el tratamiento.

Solicitud: El interesado solicita ante 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 Dosificación
- Modificación de Precauciones y Advertencias
- Modificación de Reacciones Adversas
- Modificación de Interacciones
- Inserto e Información Para Prescribir Versión CCDS 12

Nuevas Indicaciones:

Xarelto® está indicado para la prevención de muerte de origen cardiovascular, infarto de miocardio y trombosis de prótesis endovascular (*stent*) en pacientes que han sufrido un síndrome coronario agudo (SCA) (infarto del miocardio con o sin elevación del segmento ST o angina inestable) en combinación con ácido acetilsalicílico (AAS) solo, o con AAS más las tienopiridinas clopidogrel o ticlopidina

Xarelto® está indicado para la prevención de eventos adversos mayores cardiacos (Accidente cerebrovascular, infarto de miocardio y muerte cardiovascular), y para la prevención de la isquemia aguda de extremidades inferiores y mortalidad en pacientes con enfermedad arterial coronaria (EAC) o enfermedad arterial periférica (EAP) en combinación con Ácido acetil salicílico AAS

Nueva Dosificación:

Después de un síndrome coronario agudo, el régimen de protección vascular recomendado es un comprimido de 2.5 mg de Xarelto® dos veces al día. Los pacientes también deberían tomar una dosis diaria de 75-100 mg de AAS o una dosis diaria de 75-100 mg de AAS más una dosis diaria de 75 mg de clopidogrel o una dosis diaria estándar de ticlopidina.

Se recomienda administrar el tratamiento al menos por 24 meses. Después del SCA, los pacientes continúan estando en riesgo alto de eventos cardiovasculares, por lo que podrían beneficiarse del tratamiento prolongado.

El tratamiento con Xarelto® 2.5 mg se debe iniciar tan pronto como sea posible después de la estabilización del evento índice de SCA (lo que incluye procedimientos de revascularización). Se debe comenzar la terapia con Xarelto® no antes de 24 horas después del ingreso hospitalario. Se debe iniciar Xarelto® 2.5 mg al momento en que normalmente se interrumpiría la anticoagulación parenteral.

Se debe tomar un comprimido de 2.5 mg de Xarelto® dos veces al día. Los comprimidos de 2.5 mg de Xarelto® se pueden tomar con o sin alimentos. Si olvida una dosis, el paciente debería continuar con la dosis habitual de 2.5 mg de Xarelto® según las recomendaciones, a la hora programada siguiente.

El régimen de dosificación vascular que se recomienda para pacientes con EAC o EAP es un comprimido de Xarelto® 2.5 mg dos veces al día en combinación con una dosis diaria de 75-100 mg de AAS

La terapia con Xarelto debe continuarse a largo plazo siempre y cuando el beneficio supere al riesgo.

En pacientes con un evento trombotico agudo o procedimiento vascular que requiere de terapia antiplaquetaria dual, la continuación de Xarelto 2.5 mg dos veces al día debe de valorarse dependiendo del tipo de evento o procedimiento y régimen antiplaquetario. La seguridad y eficacia de Xarelto 2.5 mg dos veces al día en combinación con AAS más clopidogrel/ticlopidina se ha estudiado

solamente en pacientes con SCA reciente. La terapia antiplaquetaria doble no se ha estudiado en combinación con Xarelto 2.5 mg dos veces al día en pacientes con EAC o EAP

En pacientes diagnosticados con EAC o EAP, el tratamiento con Xarelto® 2.5 mg dos veces al día en combinación con 75-100 mg de AAS una vez al día puede iniciarse en cualquier momento.

Un comprimido de Xarelto® 2.5 mg debe tomarse dos veces al día. Los comprimidos de Xarelto® 2.5 mg pueden tomarse con o sin alimentos. Si olvida una dosis, el paciente debe continuar con la dosis habitual de Xarelto® 2.5 mg según las recomendaciones, a la hora programada siguiente

Nuevas Precauciones y Advertencias:

Xarelto® no está recomendado en pacientes que reciben tratamiento sistémico concomitante con antimicóticos azólicos (por ejemplo, ketoconazol)) o inhibidores de la proteasa del VIH (por ejemplo, ritonavir). Estos fármacos son potentes inhibidores de CYP3A4 y gp-P. Por tanto, estos fármacos pueden aumentar las concentraciones plasmáticas de rivaroxabán hasta un grado clínicamente relevante (en promedio 2.6 veces) lo cual puede ocasionar un riesgo aumentado de sangrado

Sin embargo, el antimicótico azólico fluconazol, un inhibidor moderado del CYP3A4, tiene menos efecto sobre la exposición a rivaroxabán y puede coadministrarse Xarelto® 2.5 mg dos veces al día se debe evitar en el tratamiento de pacientes con SCA que tengan antecedentes de accidente cerebrovascular o AIT. Se ha estudiado a pocos pacientes con SCA y antecedentes de accidente cerebrovascular o AIT pero los limitados datos de eficacia disponibles indican que es posible que estos pacientes no se beneficien con el tratamiento.

Precauciones y Advertencias:

Xarelto® se ha de usar con precaución en pacientes con insuficiencia renal moderada que reciben medicación causante de un aumento en las concentraciones plasmáticas de rivaroxabán. En pacientes con insuficiencia renal severa, las concentraciones plasmáticas de rivaroxabán pueden aumentar significativamente (en promedio 1.6 veces) y ocasionar un riesgo aumentado de sangrado.

Debido a los datos clínicos limitados, Xarelto® debería usarse con precaución en pacientes con CrC <30 - 15 mL/min.

No se dispone de datos clínicos en los pacientes con insuficiencia renal severa (CrC <15 mL/min). Por tanto, no se recomienda el uso de Xarelto® en estos pacientes.

Los pacientes con insuficiencia renal severa o riesgo hemorrágico aumentado y los pacientes que reciben tratamiento sistémico concomitante con antimicóticos azólicos o inhibidores de la proteasa del VIH se han de monitorizar cuidadosamente en cuanto a signos de complicaciones hemorrágicas después de la iniciación del tratamiento

Esto puede realizarse por exámenes físicos regulares de los pacientes, observación estrecha del drenaje de la herida quirúrgica y determinaciones periódicas de hemoglobina.

No se ha estudiado a pacientes con EAC o EAP con antecedente de accidente cerebrovascular hemorrágico o lacunar. En estos pacientes debe de evitarse el tratamiento con Xarelto® 2.5 mg dos veces al día en combinación con AAS.

No se ha estudiado a pacientes con EAC o EAP que han padecido un accidente cerebrovascular isquémico, no lacunar, durante el mes anterior. El tratamiento con Xarelto® 2.5 mg dos veces al día en combinación con AAS debe evitarse en el primer mes después del accidente cerebrovascular.

Xarelto®, al igual que otros antitrombóticos, deberá emplearse con precaución en los pacientes con un riesgo aumentado de sangrado, por ejemplo:

- trastornos hemorrágicos congénitos o adquiridos
- hipertensión arterial severa y no controlada
- enfermedad gastrointestinal ulcerosa activa
- ulceraciones gastrointestinales recientes
- retinopatía vascular
- sangrado intracraneal o intracerebral reciente
- anomalías vasculares intracerebrales o intrarraquídeas
- cirugía reciente cerebral, espinal u oftalmológica
- bronquiectasia o antecedentes de sangrado pulmonar

Debe tenerse precaución si los pacientes reciben tratamiento concomitante con fármacos que afectan a la hemostasia, como los antiinflamatorios no esteroideos (AINE), los inhibidores de la agregación plaquetaria u otros antitrombóticos, así como con los inhibidores selectivos de recaptación de serotonina (ISRS) y los inhibidores de recaptación de serotonina norepinefrina (IRSN).

Los pacientes en tratamiento con Xarelto® y AAS o con Xarelto® y AAS más

clopidogrel/ticlopidina solamente deberían recibir tratamiento crónico concomitante con AINE si el beneficio compensa el riesgo de sangrado.

Puede considerarse un tratamiento profiláctico adecuado en aquellos pacientes que presenten riesgo de sufrir enfermedad ulcerosa gastrointestinal.

Cualquier descenso inexplicado de la hemoglobina o de la presión arterial deberá llevar a una búsqueda de un sitio de sangrado.

En pacientes con SCA, se investigó la eficacia y la seguridad de Xarelto® 2.5 mg dos veces al día en combinación con los agentes antiplaquetarios AAS solo o AAS más clopidogrel/ticlopidina. No se estudió el tratamiento en combinación con otros agentes antiplaquetarios, por ejemplo, prasugrel o ticagrelor y, por lo tanto, no se recomienda.

Cuando se aplica anestesia neuroaxial (epidural/espinal) o se realiza una punción lumbar en los pacientes tratados con antitrombóticos para la prevención de complicaciones tromboembólicas, tienen riesgo de presentar un hematoma epidural o medular, que puede causar parálisis a largo plazo.

El riesgo de estos incidentes aumenta más incluso por el uso de catéteres epidurales permanentes o por el uso concomitante de fármacos que afectan a la hemostasia. El riesgo también puede aumentar por la punción epidural o lumbar traumática o repetida.

Se debe vigilar con frecuencia en los pacientes la presencia de signos y síntomas de trastorno neurológico (por ejemplo, adormecimiento o debilidad de las extremidades inferiores, o disfunción intestinal o vesical). Si se observan deficiencias neurológicas, son necesarios el diagnóstico y tratamiento urgentes.

El médico deberá tener en cuenta el posible beneficio frente al riesgo de intervención neuroaxial en los pacientes con tratamiento anticoagulante o que van a recibir anticoagulantes para tromboprolifaxis.

No hay experiencia clínica con el uso de Xarelto® 2.5 mg dos veces al día administrado con AAS solo o con AAS más clopidogrel o ticlopidina en estas situaciones.

Se debe evaluar el uso concomitante de inhibidores de la agregación plaquetaria e interrumpir dichos medicamentos según corresponda.

Si se requiere un procedimiento invasivo o intervención quirúrgica, se debería interrumpir la administración de Xarelto® 2.5 mg cuando menos 12 horas antes de

la intervención, siempre y cuando sea posible y con base en el juicio clínico del médico.

Si un paciente que recibe de manera concomitante inhibidores de la agregación plaquetaria será sometido a cirugía electiva y no se desea el efecto antiplaquetario, se deberá interrumpir la administración de inhibidores de la agregación plaquetaria según las instrucciones de la información de prescripción del fabricante.

Si no se puede posponer el procedimiento, se debería evaluar el riesgo de sangrado contra la urgencia de la intervención.

Se debe reiniciar el tratamiento con Xarelto® tan pronto como sea posible después del procedimiento invasivo o la intervención quirúrgica, siempre que lo permita la situación clínica y que se haya establecido una hemostasia adecuada.

La seguridad y eficacia de Xarelto® no se ha estudiado en pacientes con válvulas protésicas cardíacas; por lo tanto, no hay datos que apoyen que Xarelto® proporciona anticoagulación adecuada en esta población de pacientes.

Xarelto® deberá utilizarse en las mujeres en edad fértil solo con medidas anticonceptivas efectivas.

No se ha observado efecto de prolongación del intervalo QTc con Xarelto®. Dado que este medicamento contiene lactosa, los pacientes con problemas hereditarios raros de intolerancia a la lactosa o a la galactosa (por ejemplo, deficiencia de lactasa de Lapp o mal absorción de glucosa-galactosa) no deberían tomar Xarelto®

Nuevas Reacciones Adversas:

La seguridad de rivaroxabán ha sido evaluada en trece estudios de fase III incluyendo a 53,103 pacientes expuestos a rivaroxabán, como se enlista en la siguiente tabla:

El número de pacientes estudiado, dosis diaria total y la duración máxima de tratamiento en los estudios de fase III de Xarelto® se establecen a continuación:

*Pacientes expuestos a al menos una dosis de rivaroxabán

Indicación	Número de pacientes*	Dosis diaria total	Duración máxima del tratamiento
Prevención de tromboembolismo venoso (TEV) en pacientes adultos que se someten a cirugía electiva de reemplazo de cadera o rodilla.	6,097	10 mg	39 días
Prevención de tromboembolismo venoso en pacientes no quirúrgicos médicamente enfermos	3,997	10 mg	39 días
Tratamiento de TVP, EP y prevención de TVP y EP recurrentes	6,790	Día 1 - 21: 30 mg Día 22 y en adelante: 20 mg Después de al menos 6 meses: 10 mg o 20 mg	21 meses
Prevención de accidente cerebrovascular y embolismo sistémico en pacientes con fibrilación auricular no valvular	7,750	20 mg	41 meses
Prevención de un evento aterotrombótico en pacientes después de un SCA.	10,225	5 mg o 10 mg respectivamente, coadministrado en combinación ya sea con AAS o AAS más clopidogrel o ticlopidina	31 meses
Prevención de accidente cerebrovascular, infarto de miocardio y muerte cardiovascular y prevención de isquemia aguda de extremidades inferiores y mortalidad en pacientes con enfermedad arterial coronaria (EAC) o enfermedad arterial periférica (EAP).	18,244	5 mg en combinación con AAS de 100 mg o solo 10 mg	47 meses

*Pacientes expuestos a al menos una dosis de rivaroxabán

Debido al mecanismo de acción farmacológico, Xarelto® puede asociarse con un aumento de riesgo de sangrado oculto o manifiesto de cualquier tejido y órgano que puede producir anemia posthemorrágica.

El riesgo de sangrado puede estar aumentado en algunos grupos de pacientes, por ejemplo, pacientes con hipertensión arterial severa no controlada y/o en tratamiento concomitante con fármacos que afectan a la hemostasia

Los signos, síntomas y severidad (incluso desenlace mortal) variarán según la localización y el grado o la magnitud del sangrado y/o anemia

Pueden presentarse complicaciones hemorrágicas como debilidad, palidez, mareos, cefalea o hinchazón inexplicada, disnea y shock inexplicado. En algunos casos, se han observado síntomas de isquemia cardiaca, como dolor torácico o angina de pecho, como consecuencia de la anemia.

Se han notificado de Xarelto® complicaciones conocidas, secundarias a sangrado mayor, como síndrome compartimental e insuficiencia renal por hipoperfusión. Por lo tanto, al evaluar el estado de cualquier paciente anticoagulado, deberá plantearse la posibilidad de un sangrado.

Las frecuencias de los EA reportados con Xarelto® se resumen en la tabla siguiente. Los eventos adversos se presentan en orden decreciente de severidad dentro de cada intervalo de frecuencia. Las frecuencias se definen como:

- muy frecuentes ($\geq 1/10$),
- frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$),
- poco frecuentes ($\geq 1/1,000$ a $< 1/100$),
- raras ($\geq 1/10,000$ a $< 1/1,000$)

La tabla 1 es el tema a incluir:

Tabla 1: Todos los eventos adversos relacionados al fármaco, emergentes del tratamiento, reportados en pacientes en estudios fase III (RECORD 1-4 combinados, ROCKET AF, J-ROCKET, MAGELLAN, ATLAS, EINSTEIN (TVP /EP/Extension / CHOICE) y COMPASS*)

Clase de órgano o sistema (MedDRA)	Frecuentes	Poco frecuentes	Raros
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Anemia (incl. parámetros de laboratorio respectivos)	Trombocitosis (incl. aumento del recuento de plaquetas) ^A	
Trastornos cardíacos		Taquicardia	
Trastornos oculares	Sangrado ocular (incl. sangrado conjuntival)		

Tabla 1: Todos los eventos adversos relacionados al fármaco, emergentes del tratamiento, reportados en pacientes en estudios fase III (RECORD 1-4 combinados, ROCKET AF, J-ROCKET, MAGELLAN, ATLAS, EINSTEIN (TVP /EP/Extension / CHOICE) y COMPASS*)

Clase de órgano o sistema (MedDRA)	Frecuentes	Poco frecuentes	Raros
Trastornos gastrointestinales	Sangrado gingival Sangrado del tracto gastrointestinal (incl. sangrado rectal) Dolores gastrointestinales y abdominales Dispepsia Náuseas Estreñimiento ^A Diarrea Vómitos ^A	Sequedad de boca	
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Fiebre ^A Edema periférico Disminución general de energía y fuerza (incl. fatiga y astenia)	Sensación de malestar	Edema localizado ^A
Trastornos hepatobiliares		Disfunción hepática	Ictericia
Trastornos del sistema inmunológico		Reacción alérgica Dermatitis alérgica	
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones tras procedimientos terapéuticos	Sangrado después de la intervención (incl. anemia postoperatoria y sangrado de la herida) Contusión	Secreción por la herida ^A	Seudoaneurisma vascular ^C

Tabla 1: Todos los eventos adversos relacionados al fármaco, emergentes del tratamiento, reportados en pacientes en estudios fase III (RECORD 1-4 combinados, ROCKET AF, J-ROCKET, MAGELLAN, ATLAS, EINSTEIN (TVP /EP/Extension / CHOICE) y COMPASS*)

Clase de órgano o sistema (MedDRA)	Frecuentes	Poco frecuentes	Raros
Exploraciones complementarias	Aumento de las transaminasas	Aumento de la bilirrubina Aumento de la fosfatasa alcalina en sangre ^A Aumento de la LDH ^A Aumento de la lipasa ^A Aumento de la amilasa ^A Aumento de la GGT ^A	Aumento de la bilirrubina conjugada (con o sin aumento concomitante de la ALT)
Trastornos musculoesqueléticos, óseos y del tejido conectivo	Dolor en las extremidades ^A	Hemartrosis	Sangrado muscular
Trastornos del sistema nervioso	Mareos Cefalea	Sangrado cerebral e intracraneal Síncope	
Trastornos renales y urinarios	Sangrado del tracto urogenital (incl. hematuria y menorragia ^B) Insuficiencia renal (incl. aumento de la creatinina en la sangre, aumento de la urea en la sangre) ^A		
Trastornos del tracto respiratorio	Epistaxis Hemoptisis		

Tabla 1: Todos los eventos adversos relacionados al fármaco, emergentes del tratamiento, reportados en pacientes en estudios fase III (RECORD 1-4 combinados, ROCKET AF, J-ROCKET, MAGELLAN, ATLAS, EINSTEIN (TVP /EP/Extension / CHOICE) y COMPASS*)

Clase de órgano o sistema (MedDRA)	Frecuentes	Poco frecuentes	Raros
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Prurito (incl. casos poco frecuentes de prurito generalizado) Exantema Equimosis Sangrado cutáneo y subcutáneo	Urticaria	
Trastornos vasculares	Hipotensión Hematoma		

^A observado después de cirugía ortopédica mayor en las extremidades inferiores

^B observado en el tratamiento de TEV como muy frecuente en mujeres < 55 años

^C observado infrecuentemente en la terapia de prevención en el SCA (después de la intervención percutánea)

* Se aplicó un enfoque selectivo previamente especificado para la recopilación de eventos adversos. Como la incidencia de reacciones adversas a la droga (RAD) no aumentó y no se identificaron nuevos RAD, los datos del estudio COMPASS no se incluyeron para el cálculo de frecuencia en esta tabla.

<La representación de los términos EA se basa en MedDRA, versión 20.0>

Observaciones posteriores a la comercialización

Los siguientes eventos adversos se han reportado después de la comercialización en asociación temporal con el uso de Xarelto®

- Alteraciones del sistema inmunológico: angioedema y edema alérgico.

- Alteraciones hepatobiliares: Colestasis, Hepatitis (incluyendo lesión hepática).
- Trastornos linfáticos y sanguíneos: Trombocitopenia

Nuevas Interacciones:

El uso concomitante de Xarelto® con inhibidores potentes del CYP 3A4 y de la gp-P puede llevar a una disminución de la depuración hepática y renal y, por lo tanto, puede aumentar significativamente la exposición sistémica.

La administración concomitante de Xarelto® con el ketoconazol, un antimicótico azólico, (400 mg una vez al día), un inhibidor potente del CYP 3A4 y de la gp-P, produjo un aumento de 2.6 veces del ABC media de rivaroxabán, en estado de equilibrio, y un aumento de 1.7 veces de la $C_{m\acute{a}x}$ media de rivaroxabán, con aumentos significativos de sus efectos farmacodinámicos.

La administración concomitante de Xarelto® con ritonavir, un inhibidor de la proteasa del VIH (600 mg dos veces al día), un inhibidor potente del CYP 3A4 y de la gp-P, produjo un aumento de 2.5 veces del ABC media de rivaroxabán y un aumento de 1.6 veces de la $C_{m\acute{a}x}$ media de rivaroxabán, con aumentos significativos de sus efectos farmacodinámicos.

Por lo tanto, Xarelto® no está recomendado en los pacientes que reciben tratamiento concomitante, por vía sistémica con antimicóticos azólicos o inhibidores de la proteasa del VIH

La claritromicina (500 mg dos veces al día), considerada como inhibidora potente del CYP 3A4 e inhibidora moderada de la gp-P, ocasionó un aumento de 1.5 veces del ABC media de rivaroxabán y un aumento de 1.4 veces de la $C_{m\acute{a}x}$. Este aumento, próximo a la magnitud de la variabilidad normal del ABC y de la $C_{m\acute{a}x}$, se considera no relevante clínicamente.

La eritromicina (500 mg cada 8 horas), que inhibe moderadamente el CYP 3A4 y la gp-P, produjo un aumento de 1.3 veces del ABC y la $C_{m\acute{a}x}$ medias de rivaroxabán. Este aumento está dentro de la magnitud de la variabilidad normal del ABC y de la $C_{m\acute{a}x}$ y se considera clínicamente no relevante.

El fluconazol (400 mg una vez al día), considerado como inhibidor moderado del CYP 3A4, ocasionó un aumento de 1.4 veces del ABC media de rivaroxabán y un aumento de 1.3 veces de la $C_{m\acute{a}x}$ media. Este aumento está dentro de la magnitud de la variabilidad normal del ABC y de la $C_{m\acute{a}x}$ y se considera clínicamente no relevante.

La administración concomitante de Xarelto® con rifampicina, un potente inductor del CYP 3A4 y de la gp-P, produjo una disminución aproximada del 50% del ABC media del rivaroxabán, con disminuciones paralelas de sus efectos farmacodinámicos.

El uso concomitante de Xarelto® con otros inductores potentes del CYP 3A4 (por ejemplo, fenitoína, carbamazepina, fenobarbital o hipérico) también puede causar una disminución de la concentración plasmática de rivaroxabán.

Se deben usar con cautela los inductores potentes del CYP 3A4 en pacientes con SCA, EAC o EAP tratados con 2.5 mg de Xarelto® dos veces al día.”

CONCEPTO: Revisada la información allegada, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe justificar los beneficios del producto de acuerdo a cada uno de los componentes del desenlace principal compuesto (IAM, ACV y muerte), teniendo en cuenta que en los resultados estratificados no soportan la indicación propuesta o presentar información clínica adicional que sustente la utilidad del producto en la misma.

Adicionalmente, el interesado debe allegar información clínica en la prevención de trombosis de prótesis endovascular (STENT) en pacientes que han sufrido un síndrome coronario agudo.

Así mismo, la Sala considera que el interesado debe adicionar en reacciones adversas (y en todos los documentos que contengan este ítem) la siguiente información según concepto del Acta No. 07 de 2017 SEMPB, numeral 3.6.2:

Reacciones adversas:

Potenciales reacciones adversas con frecuencia desconocida: riesgo de presentar Síndrome de Stevens-Johnson y agranulocitosis.

3.1.2.9. BYDUREON® PEN

Expediente : 20033981
Radicado : 20181009540
Fecha : 19/01/2018
Interesado : AstraZeneca Colombia S.A.S.

Composición: Cada pen prellenado de liberación prolongada contiene 2mg de Exenatida

Forma farmacéutica: Polvo para suspensión inyectable de liberación prolongada

Indicaciones:

Bydureon® pen está indicado para el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2 en combinación con: metformina, sulfonilúrea, tiazolidinediona, metformina y sulfonilúrea, metformina y tiazolidinediona en adultos que no han alcanzado control glicémico adecuado con dosis de tolerancia máxima de estas terapias orales.

Contraindicaciones:

Bydureon® pen está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida a exenatida o a alguno de los componentes del producto.

Precauciones y Advertencias:

Úsese solo por indicación y bajo supervisión médica. Bydureon® pen no debe usarse en pacientes con diabetes mellitus tipo 1 o para el tratamiento de cetoacidosis diabética. Bydureon® pen no debe administrarse por inyección intravenosa o intramuscular.

Desde la comercialización del producto se ha notificado casos de pancreatitis aguda en pacientes tratados con este principio activo. Al empezar el tratamiento con este medicamento, se requiere una supervisión cuidadosa de los signos y síntomas de pancreatitis. Si se sospecha de pancreatitis el producto debe ser suspendido inmediatamente e iniciar el tratamiento adecuado. Los pacientes deben ser informados sobre los síntomas característicos de pancreatitis.

Solicitud: El interesado solicita ante 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
- Información Para Prescribir Clave 1-2018
- Inserto para el usuario Fuente Doc ID-003766728 Versión 1.0, Fecha de preparación Diciembre de 2017

Nuevas Indicaciones:

Bydureon está indicado en adultos de 18 años de edad o mayores con diabetes mellitus tipo 2 para mejorar el control glucémico en combinación con otros

medicamentos hipoglucemiantes incluyendo insulina basal cuando el tratamiento utilizado, junto con la dieta y el ejercicio, no logran un adecuado control glucémico.

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

Nuevas Indicaciones:

Como coadyuvante a la dieta y el ejercicio para el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2 en pacientes que no han respondido adecuadamente a metformina, junto con otros hipoglicemiantes como sulfonilúrea, tiazolidinediona, dapaglifozina e insulina basal en adultos.

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

3.1.3. OTRAS EVALUACIONES FARMACOLÓGICAS

3.1.3.1. ONYVIDE (IRINOTECAN LIPOSOME INJECTION) 5mg/mL

Expediente : 20105680
Radicado : 2016019097/2016102843/2017021298
Fecha : 17/02/2017
Interesado : Baxalta Colombia S.A.S
Fabricante : Merrimack Pharmaceuticals, Inc.

Composición: Cada vial contiene 5mg/mL de Cloruro de Irinotecan Trihidrato en una dispersión liposómica

Forma farmacéutica: Solución Inyectable

Indicaciones: Onivyde® está indicado, en combinación con fluorouracilo y leucovorina, para el tratamiento de pacientes con adenocarcinoma metastásico del páncreas tras la progresión de la enfermedad después del tratamiento con gemcitabina.

Limitación de uso: Onivyde® no está indicado como agente único para el tratamiento de pacientes con adenocarcinoma del páncreas metastásico.

Contraindicaciones: Onivyde® está contraindicado en pacientes que han sufrido reacciones de hipersensibilidad severa a Onivyde® o al clorhidrato de Irinotecan.

Precauciones y Advertencias:

Neutropenia Severa:

Onivyde® puede causar neutropenia severa o potencialmente fatal y sepsis neutropénica fatal. En el estudio 1 la incidencia de sepsis neutrogénica fatal fue del 0.8% entre los pacientes que recibían Onivyde®: Se produjo en uno de cada 117 pacientes en el brazo de Onivyde® más Fluorouracilo/leucovorina (Onyvide /5-FU/LV) y en uno de 147 pacientes que recibían Onivyde® como agente único. Se produjo neutropenia severa o potencialmente fatal en el 20% de los pacientes que recibían Onyvide/5-FU/LV comparados el 2% de los pacientes que recibían Fluorouracilo/leucovorina (Onyvide/5-FU/LV). Se produjo fiebre neutropénica/sepsis neutrogénica grado 3 o 4 en el 3% de los pacientes que recibían Onyvide/5FU/LV; y no se produjo en pacientes que recibían 5-FU/LV.

En pacientes que recibían Onyvide/5-FU/LV, la incidencia de neutropenia grado 3 o 4 fue mayor en los pacientes asiáticos (18 de 33 (55%)) comparados con los pacientes blancos (13 de 73 (18%))

Se documentó fiebre neutropénica/sepsis neutrogénica en el 6% de los pacientes asiáticos comparados con el 1% de los pacientes blancos.

Supervise el conteo total de células sanguíneas los días 1 y 8 de cada ciclo, y más frecuentemente si está clínicamente indicado. Suspenda la administración de Onyvide si el conteo absoluto de neutrófilos (CAN) es inferior a 1500mm^3 o si se produce fiebre neutropénica. Reanude la administración de Onyvide cuando el CAN sea de 1500mm^3 o superior. Después de la recuperación, reduzca la dosis de ONYVIDE con neutropenia o fiebre neutropénica grado 3-4 en los ciclos posteriores.

Diarrea Severa:

Onyvide puede causar diarrea severa y potencialmente fatal. No administre Onyvide con obstrucción intestinal.

La diarrea potencial o potencialmente fatal siguió uno de dos patrones: Diarrea de aparición tardía (Inicio más de 24 horas después de la quimioterapia) y diarrea de aparición temprana (Inicio en las 24 horas antes de la quimioterapia, produciéndose en ocasiones con otros síntomas de reacción colinérgica).

Un mismo paciente puede presentar ambos tipos de diarrea, temprano y tardía. En el estudio 1 se produjo diarrea grado 3 o 4 en el 13% de los que recibían Onyvide /5-FU/LV comparados con el 4% de quienes recibían 5-FU/LV.

La incidencia de diarrea de aparición tardía grado 3 o 4 fue del 9% en los pacientes que recibían Onyvide /5-FU/LV comparados con el 4% en los pacientes que recibían 5-FU/LV. La incidencia de diarrea de aparición temprana grado 3 o 4

fue del 3% en los pacientes que recibían Onyvide /5-FU/LV comparados con la ausencia de diarrea de aparición temprana grado 3 o 4 en los pacientes que recibían 5-FU/LV. De aquellos pacientes que recibían Onyvide /5-FU/LV en el Estudio 1, al 34% se le administró loperamida para la diarrea de aparición tardía y al 26% se le administró atropina para la diarrea de aparición temprana. Suspenda la administración de Onyvide con diarrea grado 2-4. Inicie con Loperamida para la diarrea de aparición tardía de cualquier gravedad. Administre entre 0.25mg a 1mg de atropina por vía Intravenosa o subcutánea (Salvo que esté clínicamente contraindicada) para la diarrea de aparición temprana de cualquier gravedad. Tras la recuperación a diarrea fase 1, reanude la administración de Onyvide a una dosis reducida.

Enfermedad Pulmonar Intersticial:

El clorhidrato de Irinotecan puede causar Enfermedad Pulmonar Intersticial (EPI) severa y fatal. Suspenda la administración de Onyvide en pacientes con disnea, tos y fiebre recientes y progresivas, a la espera de la evaluación diagnóstica.

Suspenda la administración de Onyvide en pacientes con diagnóstico confirmado de EPI.

Reacción de Hipersensibilidad Severa:

El clorhidrato de Irinotecan puede causar reacciones de hipersensibilidad severas, incluyendo reacciones anafilácticas. Descontinúe de forma permanente la administración de Onyvide en pacientes que sufran una reacción de hipersensibilidad severa.

Toxicidad Fetal y Embrionaria:

Basándose en datos de animales con clorhidrato de Irinotecan y el mecanismo de acción de Onyvide, Onyvide puede causar daño fetal si es administrado a una mujer embarazada. Se observó toxicidad fetal y teratogenicidad después del tratamiento después del tratamiento con Clorhidrato de Irinotecan, en dosis que representan exposiciones al Irinotecan inferiores a las obtenidas con 70mg/m² de Onyvide en humanos, administradas en conejas y ratas embarazadas deben ser informadas de riesgo potencial para el feto. Las mujeres en edad fértil ser informadas de la necesidad de emplear un anticonceptivo eficaz durante el tratamiento con Onyvide y durante un mes después de la dosis final.

Reacciones Adversas:

Las siguientes reacciones adversas al medicamento:

- *Neutropenia Severa
- *Diarrea Severa
- *Reacciones de Hipersensibilidad severa

Interacciones:

Inductores potentes de CYP3A4: Evitar en lo posible el uso de inductores potentes CYP3A4. Sustituir las terapias inductoras no enzimáticas como mínimo dos semanas antes del inicio de Onyvide®

Inhibidores potentes de CYP3A4: Evitar en lo posible el uso de inhibidores potentes de CYP3A4 o UGT1A1; descontinuar los inhibidores potentes de CYP3A4 como mínimo 1 semana antes del tratamiento.

Dosificación y Grupo Etario:

Administrar Onyvide® antes de la leucovorina y del fluorouracilo.

La dosis recomendada de Onyvide® es de 70mg/m² administrados mediante infusión intravenosa durante 90 minutos cada 2 semanas.

La dosis inicial recomendada de Onyvide® en pacientes homocigóticos para el alelo UGT1A1* 28 es de 50mg/m² mediante infusión intravenosa durante 90 minutos. Si se toleran aumentar la dosis de Onyvide® a 70mg/m² en ciclos posteriores.

No hay dosis recomendada de Onyvide® para pacientes con bilirrubina sérica por encima del límite superior al normal.

Administrar un corticosteroide y un antiemético 30 minutos antes del ONYVIDE®.

Vía de Administración: Intravenosa

Condición de Venta: Venta con Fórmula Médica

Solicitud: El interesado interpone recurso de reposición contra la Resolución No. 2017002141 del 23 de Enero de 2017 a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora bajo los siguientes argumentos:

Mediante Resolución No. 2017002141 del 23 de Enero de 2017, se negó la solicitud de Evaluación Farmacológica e Información Para Prescribir del medicamento Onyvide® (Irinotecan Liposome Injection) solución inyectable de 5mg/5mL, en donde la Sala Especializada conceptuó:

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada y dado que el interesado no se ajustó a lo solicitado en el Acta No. 11 de 2016, numeral 3.1.1.7., la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda negar el producto de la referencia por cuanto la información clínica presentada en el estudio NAPOLI-1 no ofrece resultados clínicamente relevantes en cuanto a sobrevida global y supervivencia libre de progresión en la indicación. Adicionalmente, de los efectos adversos serios tales como anemia leucopenia, trombocitopenia, diarrea, entre otros.

Por último, el análisis comparativo entre la forma liposomal y no liposomal no muestra diferencias relevantes en el estudio presentado (PEP02-MM-398).

Se manifiestan no estar de acuerdo con la decisión proferida, por razones de carácter científico que soportan resultados relevantes en cuanto a la sobrevida global, supervivencia libre progresión t efectos adversos.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada y teniendo en cuenta que el balance riesgo beneficio es desfavorable, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora ratifica la negación para el producto de la referencia según concepto emitido mediante Acta No. 24 de 2016 SEMPB, numeral 3.1.2.1., lo anterior se sustenta en el hecho que aunque muestra algunas diferencias en sobrevida global, también se presentan diferencias estadísticamente significativas en la mayoría de eventos adversos más frecuentes grado 3 y 4 que a criterio de la Sala supera los beneficios del medicamento.

3.2 MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS

3.2.1 MOLÉCULAS NUEVAS

3.2.1.1. BESPONSA®

Expediente : 20139004
Radicado : 2017189783
Fecha : 26/12/2017
Interesado : Pfizer S.A.S

Composición:
Cada vial contiene 1mg de Inotuzumab Ozogamicina

Forma farmacéutica: Polvo Liofilizado para Inyección

Indicaciones:
Inotuzumab ozogamicina está indicado para el tratamiento de la leucemia linfoblástica aguda (LLA) de precursores de células B recidivante o refractaria.

Contraindicaciones:
Ninguna

Precauciones y Advertencias:

Hepatotoxicidad, incluidos la enfermedad veno-oclusiva hepática/el síndrome de obstrucción sinusoidal (EVO/SOS)

En un estudio clínico aleatorizado de inotuzumab ozogamicina en pacientes con LLA en recaída o refractaria al tratamiento (Estudio 1), se informó la presencia de hepatotoxicidad, incluidos casos de EVO/SOS severos, potencialmente mortales y, a veces, mortales, además de aumentos en las pruebas hepáticas (consultar la Sección 4.8).

Se informó EVO/SOS en 23/164 (14 %) pacientes durante o después del tratamiento, o después de un TCMH posterior a completarse el tratamiento. Se produjeron resultados anómalos en las pruebas hepáticas de AST, ALT y bilirrubina total de grados 3 y 4 en 7/160 (4 %), 7/161 (4 %) y 8/161 (5 %) pacientes, respectivamente.

Entre los 164 pacientes sometidos a tratamiento, se informó EVO/SOS en 5/164 (3%) pacientes durante la terapia del estudio o en el seguimiento sin un TCMH interviniente. Entre los 79 pacientes que se sometieron a un TCMH subsiguiente (8 de los cuales recibieron tratamiento de rescate adicional después del tratamiento con inotuzumab ozogamicina antes de someterse al TCMH), se informó EVO/SOS en 18/79 (23 %) pacientes. Cinco de los 18 eventos de EVO/SOS que ocurrieron posterior al TCMH fueron mortales.

Se informó EVO/SOS hasta 56 días después de la última dosis durante el tratamiento o durante el seguimiento sin un TCMH interviniente. La mediana de tiempo desde el TCMH hasta la aparición de EVO/SOS fue de 15 días (rango: 3-57 días).

Algunos pacientes pueden estar en mayor riesgo de desarrollar EVO/SOS.

Los pacientes que han presentado EVO/SOS anteriormente o que presentan una enfermedad hepática seria en curso (p. ej., cirrosis, hiperplasia nodular regenerativa, hepatitis activa) pueden correr un mayor riesgo de empeoramiento de la enfermedad hepática, incluido el desarrollo de EVO/SOS después del tratamiento con inotuzumab ozogamicina.

Es posible que exista una relación entre TCMH previo y un mayor riesgo de EVO/SOS. De los 5 pacientes que presentaron EVO/SOS durante el tratamiento con inotuzumab ozogamicina pero sin un TCMH interviniente, 2 pacientes también se habían sometido a un TCMH antes del tratamiento con inotuzumab ozogamicina. Entre los pacientes que se sometieron al TCMH, se informó EVO/SOS después del TCMH que siguió al tratamiento con inotuzumab

ozogamicina en 5/11 (46 %) pacientes que se sometieron a un TCMH tanto antes como después del tratamiento con inotuzumab ozogamicina y 13/68 (19 %) pacientes que solo recibieron un TCMH después del tratamiento con inotuzumab ozogamicina.

Entre los pacientes que se someten a un TCMH, el uso de regímenes de acondicionamiento de TCMH que contienen 2 agentes alquilantes y el último nivel de bilirrubina total \geq LSN antes del seguimiento al TCMH están significativamente relacionados con un mayor riesgo de EVO/SOS después del TCMH. Entre otros factores que también pueden tener relación con un mayor riesgo de EVO/SOS después del TCMH se encuentran edad avanzada, antecedentes de enfermedad hepática y/o hepatitis antes del tratamiento, líneas posteriores de rescate y una mayor cantidad de ciclos de tratamiento.

Debido al riesgo de EVO/SOS, en especial después de un TCMH, se debe monitorear detenidamente a los pacientes para detectar la presencia de signos y síntomas de EVO/SOS. Estos pueden incluir elevaciones en la bilirrubina total, hepatomegalia (que puede ser dolorosa), aumento rápido del peso y ascitis. Es posible que monitorear solamente la bilirrubina total no permita identificar a todos los pacientes con riesgo de EVO/SOS. En todos los pacientes, se deben monitorear las pruebas hepáticas, donde se incluyen ALT, AST, bilirrubina total y fosfatasa alcalina, antes y después de cada dosis de inotuzumab ozogamicina. En el caso de los pacientes con alteraciones en los resultados de las pruebas hepáticas, se recomienda un monitoreo más frecuente de las pruebas hepáticas y de los signos y síntomas clínicos de hepatotoxicidad. En el caso de los pacientes que se someten a un TCMH, se deben monitorear detenidamente las pruebas hepáticas durante el primer mes luego del TCMH y, en lo sucesivo, con menos frecuencia de acuerdo con la práctica médica estándar.

El aumento de las pruebas hepáticas puede requerir la interrupción de la dosificación, la reducción de la dosis o la interrupción permanente del tratamiento con inotuzumab ozogamicina

Se recomienda considerar cuidadosamente el beneficio/riesgo antes de administrar inotuzumab ozogamicina a pacientes que han presentado EVO/SOS anteriormente o a pacientes con una enfermedad hepática seria en curso (p. ej., cirrosis, hiperplasia nodular regenerativa, hepatitis activa). Si se trata a estos pacientes con inotuzumab ozogamicina, se recomienda monitorear cuidadosamente los signos y síntomas de EVO/SOS y suspender permanentemente el tratamiento si se produce EVO/SOS

Debe prestarse especial atención al administrar inotuzumab ozogamicina a pacientes ancianos, que se han realizado un TCMH anterior y que están en líneas

posteriores de rescate o que tienen antecedentes anteriores de enfermedad hepática y/o hepatitis. En los pacientes que se someterán un TCMH, la duración recomendada del tratamiento es de 3 ciclos para reducir el riesgo de EVO/SOS. Se debe evitar la administración de regímenes de acondicionamiento para TCMH con 2 agentes alquilantes.

Debe interrumpirse permanentemente el tratamiento si se produce EVO/SOS. Si se presenta EVO/SOS severos, se debe tratar a los pacientes según la práctica médica estándar.

Mielosupresión/citopenias

En un estudio clínico aleatorizado de inotuzumab ozogamicina en pacientes con LLA recidivante o resistente al tratamiento (Estudio 1), se informó neutropenia, trombocitopenia, anemia, leucopenia, neutropenia febril, linfopenia y pancitopenia, algunas de las cuales fueron potencialmente mortales (consultar la Sección 4.8).

Se informó trombocitopenia y neutropenia en 83/164 (51 %) y 81/164 (49 %) pacientes, respectivamente. Se informaron trombocitopenia y neutropenia de grado 3 en 23/164 (14 %) pacientes y 33/164 (20 %) pacientes, respectivamente. Se informaron trombocitopenia y neutropenia de grado 4 en 46/164 (28 %) pacientes y 45/164 (27 %) pacientes, respectivamente. Se informó neutropenia febril, que es potencialmente mortal en 43/164 (26 %) pacientes.

Se informaron complicaciones asociadas a la neutropenia y a la trombocitopenia (incluidas infecciones y eventos de sangrado/hemorrágicos, respectivamente) en algunos pacientes (consultar la Sección 4.8).

Se informaron infecciones, incluidas infecciones graves, algunas de las cuales fueron potencialmente mortales o mortales, en 79/164 (48%) pacientes. Se informaron infecciones mortales, incluidas neumonía, sepsis neutropénica, sepsis, choque séptico y sepsis por pseudomona en 8/164 (5%) pacientes. Se informaron infecciones bacterianas, virales y micóticas.

Se informaron eventos de sangrado/hemorrágicos, mayoritariamente de gravedad leve, en 54/164 (33 %) pacientes. Se informaron eventos de sangrado/hemorrágicos de grados 3 y 4 en 8/164 (5 %) pacientes. Se informó un evento de sangrado/hemorrágico de grado 5 (hemorragia intraabdominal) en 1/164 (1 %) paciente. El evento de sangrado más frecuente fue la epistaxis, que se informó en 24/164 (15 %) pacientes.

Se deben monitorear los hemogramas antes de cada dosis de inotuzumab ozogamicina y a los pacientes para detectar signos y síntomas de infección, sangrado/hemorragia u otros efectos de mielosupresión durante el tratamiento con

inotuzumab ozogamicina. Según corresponda, se deben administrar antiinfecciosos preventivos y realizar pruebas de vigilancia durante el tratamiento con inotuzumab ozogamicina y después de este. Es posible que el manejo terapéutico de los pacientes con infecciones, sangrado/hemorragias u otros efectos de mielosupresión severos, incluidas la neutropenia o la trombocitopenia severas, requieran de la interrupción de la dosificación, la reducción de la dosis, o bien de la interrupción permanente del tratamiento con inotuzumab ozogamicina (consultar la Sección 4.2).

Reacciones relacionadas con la infusión

En un estudio clínico aleatorizado de inotuzumab ozogamicina en pacientes con LLA recidivante o resistente al tratamiento (Estudio 1), las reacciones relacionadas con la infusión, todas las cuales tuvieron una severidad de grado 2, se informaron en 4/164 (2 %) pacientes (consultar la Sección 4.8). Estas reacciones relacionadas con la infusión se presentaron, por lo general, poco tiempo después de la finalización de la infusión de inotuzumab ozogamicina y se resolvieron.

Se recomienda la medicación previa con corticosteroides, antipiréticos y antihistamínicos antes de la dosificación.

Se debe monitorear detenidamente a los pacientes durante y por, al menos, 1 hora después de la finalización de la infusión para detectar la posible aparición de reacciones relacionadas con la infusión, incluidos síntomas como hipotensión, sofocones, erupción o problemas respiratorios. En caso de que se produzca una reacción relacionada con la infusión, se debe interrumpir la infusión e iniciar el manejo terapéutico médico adecuado. Según la severidad de la reacción relacionada con la infusión, se debe tener en cuenta la opción de interrumpir la infusión o de administrar corticosteroides y antihistamínicos. En el caso de reacciones a la infusión severa o potencialmente mortal, se debe interrumpir el tratamiento con inotuzumab ozogamicina de manera permanente

Síndrome de lisis tumoral

En un estudio clínico aleatorizado de inotuzumab ozogamicina en pacientes con LLA recidivante o resistente al tratamiento (Estudio 1), se informaron casos de síndrome de lisis tumoral (SLT), que podrían ser potencialmente mortales o mortales, en 4/164 (2 %) pacientes. Se informaron casos de SLT de grados 3 y 4 en 3/164 (2 %) pacientes. El SLT se presentó poco tiempo después de la finalización de la infusión de inotuzumab ozogamicina y se resolvió con manejo terapéutico médico.

Se debe monitorear al paciente para detectar signos y síntomas de SLT y tratarlo de acuerdo con la práctica médica estándar.

Prolongación del intervalo QT

En un estudio clínico aleatorizado de inotuzumab ozogamicina en pacientes con LLA en recaída o refractaria al tratamiento (Estudio 1), se midieron incrementos en el intervalo QT corregido para la frecuencia cardíaca utilizando la fórmula de Fridericia (QTcF) ≥ 60 ms desde el inicio en 4/162 (3 %) pacientes. Ningún paciente tuvo valores de QTcF > 500 ms. Se informó prolongación QT de grado 2 en 2/164 (1 %) de los pacientes. No se informaron prolongaciones QT de grado ≥ 3 ni eventos de Torsade de Pointes (consultar las Secciones 4.8 y 5.1).

Inotuzumab ozogamicina se debe administrar con precaución en los pacientes con antecedentes de prolongación del intervalo QT o con predisposición a esta, que se encuentren en tratamiento con medicamentos conocidos por prolongar el intervalo QT y en pacientes que presenten alteraciones electrolíticas (consultar la Sección 4.5). Antes de iniciar el tratamiento se deben obtener electrocardiogramas (ECG) y niveles de electrolitos, y estos se deben monitorear periódicamente durante el tratamiento.

Reacciones Adversas:

- Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas que se describen en esta sección reflejan la exposición a inotuzumab ozogamicina de 164 pacientes con LLA recidivante o resistente al tratamiento que participaron en un estudio clínico aleatorizado de inotuzumab ozogamicina frente a la quimioterapia de elección del investigador (fludarabina + citarabina + factor estimulante de colonias de granulocitos [FLAG], mitoxantrona + citarabina [MXN/Ara-C] o citarabina de dosis alta [HIDAC]) (Estudio 1) (consultar la Sección 5.1).

De los 164 pacientes que recibieron inotuzumab ozogamicina, con una edad mediana de 47 años (rango: 18-78 años), el 56 % eran hombres, el 68 % había recibido 1 régimen de tratamiento previo para la LLA, el 31 % había recibido 2 regímenes de tratamiento previo para la LLA, el 68 % eran blancos, el 19 % eran asiáticos y el 2 % eran de raza negra.

En los pacientes que recibieron tratamiento con inotuzumab ozogamicina, la duración mediana de tratamiento fue de 8,9 semanas (rango: 0,1-26,4 semanas), con una mediana de 3 ciclos de tratamiento iniciados en cada paciente.

En la Sección 4.4, se analizan las siguientes reacciones adversas, incluidas las recomendaciones para el manejo terapéutico: hepatotoxicidad (incluidos EVO/SOS), mielosupresión/citopenias (incluidos las complicaciones de infecciones y los eventos de sangrado/hemorrágicos), reacciones relacionadas con la infusión, SLT y prolongación del intervalo QT.

En los pacientes que recibieron inotuzumab ozogamicina, las reacciones adversas más frecuentes ($\geq 20\%$) fueron trombocitopenia, neutropenia, infección, anemia, leucopenia, fatiga, hemorragia, pirexia, náuseas, dolor de cabeza, neutropenia febril, aumento de las transaminasas, dolor abdominal, aumento de la gamma-glutamilttransferasa e hiperbilirrubinemia.

En los pacientes que recibieron inotuzumab ozogamicina, las reacciones adversas serias más frecuentes ($\geq 2\%$) fueron infección, neutropenia febril, hemorragia, dolor abdominal, pirexia, EVO/SOS y fatiga.

En los pacientes que recibieron inotuzumab ozogamicina, las reacciones adversas más frecuentes ($\geq 2\%$) que se informaron como la causa de la interrupción permanente del tratamiento con inotuzumab ozogamicina fueron infección (6%), trombocitopenia (2%), hiperbilirrubinemia (2%), aumento de las transaminasas (2%) y hemorragia (2%). Las reacciones adversas más frecuentes ($\geq 5\%$) que se informaron como la causa de la interrupción de la dosificación fueron neutropenia (17%), infección (10%), trombocitopenia (10%), aumento de las transaminasas (6%) y neutropenia febril (5%).¹⁴³ Las reacciones adversas más frecuentes ($\geq 1\%$) que se informaron como la causa de la reducción de la dosis fueron neutropenia (1%), trombocitopenia (1%) y aumento de las transaminasas (1%).

Lista tabulada de reacciones adversas

En la Tabla 5, se muestran las reacciones adversas informadas en pacientes con LLA recidivante o resistente al tratamiento que recibieron inotuzumab ozogamicina.

Las reacciones adversas se presentan conforme a la clasificación por órganos y sistemas (System organ class, SOC). Dentro de cada SOC, se presentan las reacciones adversas en orden de gravedad decreciente.

Tabla 5. RAM y frecuencias numéricas detalladas en orden de frecuencia descendente dentro de cada SOC

Clasificación por órganos y sistemas	Término de RAM	Frecuencia %
Infecciones e infestaciones	Infección ^a	48
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Trombocitopenia ^b	51
	Neutropenia ^c	49
	Anemia ^d	36
	Leucopenia ^e	35
	Neutropenia febril	26
	Linfopenia ^f	18
	Pancitopenia ^g	2
Trastornos del metabolismo y la nutrición	Disminución del apetito	12
	Hiperuricemia	4
	Síndrome de lisis tumoral	2
Trastornos del sistema nervioso	Dolor de cabeza ^h	28

Trastornos vasculares	Hemorragia ⁱ	33
Trastornos gastrointestinales	Náuseas	31
	Dolor abdominal ^l	23
	Diarrea	17
	Estreñimiento	17
	Vómitos	15
	Estomatitis ^k	13
	Distensión abdominal	6
	Ascitis	4
Trastornos hepatobiliares	Hiperbilirrubinemia	21
	Enfermedad veno-oclusiva hepática (síndrome de obstrucción sinusoidal)	3 ^l
Trastornos generales y afecciones en el lugar de la administración	Fatiga ^m	35
	Pirexia	32
	Escalofríos	11
Investigaciones	Aumento de las transaminasas ⁿ	26
	Aumento de la gamma-glutamyltransferasa	21
	Aumento de fosfatasa alcalina	13
	Aumento de la lipasa	9
	Aumento de la amilasa	5
	QT prolongado de electrocardiograma	1
Lesiones, intoxicaciones y complicaciones del procedimiento	Reacción relacionada con la infusión ^o	2

Las reacciones adversas incluyeron los eventos de todas las causas emergentes del tratamiento que comenzaron a partir del Día 1 del Ciclo 1, inclusive, dentro de los 42 días después de la última dosis de inotuzumab ozogamicina, pero antes del comienzo de un nuevo tratamiento para el cáncer (incluido el TCMH).

Los términos preferidos se obtuvieron aplicando el Diccionario Médico para Actividades Regulatorias (MedDRA) versión 18.1.

Abreviaturas: RAM: reacción adversa al medicamento; TCMH: trasplante de células madre hematopoyéticas; SOC: Clasificación por órganos y sistemas; SOS: síndrome de obstrucción sinusoidal; EVO: enfermedad veno-oclusiva hepática / síndrome de obstrucción sinusoidal.

- a Las infecciones incluyen los términos preferentes informados para el tratamiento con inotuzumab ozogamicina obtenidos de la clasificación por órganos y sistemas Infecciones e infestaciones.
- b Los casos de trombocitopenia incluyen los siguientes términos preferentes informados: Disminución del recuento de plaquetas y trombocitopenia.
- c Los casos de neutropenia incluyen los siguientes términos preferentes informados: Neutropenia y disminución del recuento de neutrófilos.
- d Los casos de anemia incluyen los siguientes términos preferentes informados: Anemia y disminución de la hemoglobina.
- e Los casos de linfopenia incluyen los siguientes términos preferentes informados: Linfopenia y disminución del recuento de linfocitos.
- f Los casos de leucopenia incluyen los siguientes términos preferentes informados: Leucopenia, monocitopenia y disminución del recuento de glóbulos blancos.
- g Los casos de pancitopenia incluyen los siguientes términos preferentes informados: Aplasia, aplasia febril medular y pancitopenia.
- h Los casos de dolor de cabeza incluyen los siguientes términos preferentes informados: Dolor de cabeza, migraña, dolor de cabeza sinusal.
- i Los casos de hemorragia incluyen los términos preferentes informados para el tratamiento con

inotuzumab ozogamicina obtenidos de la consulta normalizada de MedDRA (estrecha) para los términos hemorrágicos (con exclusión de los términos de laboratorio) de la versión 17.1 del Diccionario Médico de Actividades Regulatorias (MedDRA), lo que da lugar a los siguientes términos preferentes: Hemorragia conjuntival, contusión, epistaxis, equimosis, sangrado de párpado, hemorragia gastrointestinal, sangrado gingival, gastritis hemorrágica, hematuria, hemorragia hemorroidal, hematemesis, hematoma, hematotímpano, hemorragia subcutánea, hemorragia labial, hemorragia digestiva baja, metrorragia, hemorragia bucal, hemorragia muscular, hematoma de mucosa oral, petequias, hematoma posterior al procedimiento, hemorragia rectal, hematoma subdural, hemorragia gastrointestinal alta y hemorragia vaginal.

j El dolor abdominal incluye los siguientes términos preferentes informados: Dolor abdominal, dolor en la zona inferior del abdomen, dolor en la zona superior del abdomen, dolor a la palpación abdominal, dolor esofágico.

k Los casos de estomatitis incluyen los siguientes términos preferentes informados: Estomatitis aftosa, inflamación de mucosa, ulceración de la boca, dolor bucal, dolor orofaríngeo y estomatitis.

l Incluye 1 paciente adicional con enfermedad veno-oclusiva hepática que se presentó el Día 57 sin TCMH interviniente. También se informaron casos de EVO/SOS en 10 pacientes después de un TCMH subsiguiente (consultar la Sección 4.4).

m Los casos de fatiga incluyen los siguientes términos preferentes informados: Astenia y fatiga.

n Los casos de aumento de las transaminasas incluyen los siguientes términos preferentes informados: Aumento de la aspartato aminotransferasa, aumento de la alanina aminotransferasa, lesión hepatocelular e hipertransaminasemia.

o Las reacciones relacionadas con la infusión incluyen los siguientes términos preferentes informados: Reacciones relacionadas con la infusión e hipersensibilidad.

Interacciones:

No se han realizado estudios clínicos sobre interacciones medicamentosas con inotuzumab ozogamicina

En un estudio clínico aleatorizado de inotuzumab ozogamicina en pacientes con LLA recidivante o resistente al tratamiento (Estudio 1), se observó la prolongación del intervalo QT con inotuzumab ozogamicina. Por tanto, debe considerarse cuidadosamente el uso concomitante de inotuzumab ozogamicina con medicamentos conocidos por prolongar el intervalo QT o con la capacidad de inducir Torsade de Pointes. Se debe monitorear el intervalo QT en caso de que se administren combinaciones de dichos medicamentos

Vía de administración: Intravenoso

Dosificación y Grupo etario:

De la primera dosis, se recomienda la realización de citorreducción con una combinación de hidroxiaurea, corticosteroides y/o vincristina hasta llegar a un recuento de blastos periféricos $\leq 10.000/\text{mm}^3$.

Se recomienda la medicación previa con corticosteroides, antipiréticos y antihistamínicos antes de la dosificación

Se debe observar a los pacientes durante un período mínimo de 1 hora después de la finalización de la infusión, a fin de detectar la presencia de síntomas de reacciones relacionadas con la infusión

Posología

Inotuzumab ozogamicina debe administrarse en ciclos de 3 a 4 semanas.

En el caso de los pacientes que se someterán a un trasplante de células madre hematopoyéticas (TCMH), la duración recomendada del tratamiento con inotuzumab ozogamicina es de 2 ciclos. Un tercer ciclo debe ser considerado para aquellos pacientes que no alcancen una remisión completa (RC) o una remisión completa con recuperación hematológica incompleta (RCi) y enfermedad mínima residual (EMR) negativa después de 2 ciclos (ver sección 4.4).

Para pacientes que no se someterán a un TCMH después de alcanzar RC o RCi y EMR negativa, se pueden suministrar ciclos adicionales de tratamiento, hasta un máximo de 6 ciclos.

Los pacientes que no alcancen un RC o RCi después de 3 ciclos deben discontinuar el tratamiento.

En la Tabla 1, se muestran las pautas posológicas recomendadas.

Para el primer ciclo, la dosis total recomendada de inotuzumab ozogamicina para todos los pacientes es de 1,8 mg/m² por ciclo, administrados en 3 dosis divididas los Días 1 (0,8 mg/m²), 8 (0,5 mg/m²) y 15 (0,5 mg/m²). Si bien el Ciclo 1 tiene una duración de 3 semanas, puede extenderse a 4 semanas, si el paciente alcanza una remisión completa (RC) o una remisión completa con una recuperación hematológica incompleta (RCi), y/o para recuperarse de la toxicidad.

Para los ciclos subsiguientes, la dosis total recomendada de inotuzumab ozogamicina es de 1,5 mg/m² por ciclo, administrados en 3 dosis divididas los Días 1 (0,5 mg/m²), 8 (0,5 mg/m²) y 15 (0,5 mg/m²) para los pacientes que alcancen una RC o una RCi, o bien de 1,8 mg/m² por ciclo administrados en 3 dosis divididas los Días 1 (0,8 mg/m²), 8 (0,5 mg/m²) y 15 (0,5 mg/m²) en el caso de los pacientes que no alcancen una RC o una RCi. Los ciclos subsiguientes tienen una duración de 4 semanas.

Tabla 1. Dosificación para el Ciclo 1 y los ciclos subsiguientes de acuerdo con la respuesta al tratamiento

	Día 1	Día 8 ^a	Día 15 ^a
--	-------	--------------------	---------------------

	Día 1	Día 8 ^a	Día 15 ^a
Dosificación para el Ciclo 1			
Todos los pacientes:			
Dosis (mg/m ²) ^b	0,8	0,5	0,5
Duración del ciclo	21 días ^c		
Pauta posológica para los ciclos subsiguientes de acuerdo con la respuesta al tratamiento			
Pacientes que alcanzaron una RC ^d o una RCi ^e			
Dosis (mg/m ²) ^b	0,5	0,5	0,5
Duración del ciclo	28 días ^f		
Pacientes que no alcanzaron una RCRC o una RCi ^d :			
Dosis (mg/m ²) ^b	0,8	0,5	0,5
Duración del ciclo	28 días ^f		

RC: remisión completa; RCi: remisión completa con recuperación hematológica incompleta.

- ^a +/- 2 días (mantener un mínimo de 6 días entre dosis)
- ^b La dosis se determina en función del área de superficie corporal del paciente (m²).
- ^c En el caso de los pacientes que alcancen una RC o una RCi y/o para que se recuperen de la toxicidad, la duración del ciclo puede extenderse hasta un máximo de 28 días (es decir, un intervalo sin tratamiento durante 7 días a partir del Día 21).
- ^d La RC se define como <5% de blastos en la médula ósea y la ausencia de blastos leucémicos en la sangre periférica, la recuperación total de los recuentos en la sangre periférica (plaquetas $\geq 100 \times 10^9/L$ y recuentos absolutos de neutrófilos [RAN] $\geq 1 \times 10^9/L$) y la resolución de cualquier enfermedad extra medular.
- ^e La RCi se define como la presencia <5% de blastos en la médula ósea y la ausencia de blastos leucémicos en la sangre periférica, la recuperación incompleta de los recuentos en la sangre periférica (plaquetas $< 100 \times 10^9/L$ y/o RAN $< 1 \times 10^9/L$) y la resolución de cualquier enfermedad extra medular⁸.

^f Intervalo sin tratamiento durante 7 días a partir del Día 21.

Modificaciones de la Dosis

La modificación de la dosis de inotuzumab ozogamicina puede ser requerida con base en la seguridad y tolerabilidad individual de los pacientes (ver sección 4.4). El manejo de las reacciones adversas al medicamento puede requerir de interrupciones y/o reducciones de la dosis, o bien de la interrupción permanente del tratamiento con inotuzumab ozogamicina (ver sección 4.4 y sección 4.8). Si se reduce la dosis debido a toxicidad relacionada con la administración de inotuzumab ozogamicina, ésta no se debe volver a aumentar.

En las Tablas 2 y 3, se muestran los lineamientos para la modificación de la dosis en el caso de presencia de toxicidades hematológicas y no hematológicas, respectivamente. No es necesario interrumpir la administración de inotuzumab ozogamicina dentro de un ciclo de tratamiento (es decir, días 8 y/o 15) debido a la presencia de neutropenia o trombocitopenia, pero se recomienda la interrupción de la administración dentro de un ciclo en caso de toxicidades no hematológicas.

Tabla 2. Modificaciones de la dosis por presencia de toxicidades hematológicas

Toxicidad hematológica	Modificación (modificaciones) de la dosis
Si antes del tratamiento con inotuzumab ozogamicina:	
RAN $\geq 1 \times 10^9/L$	Si el RAN disminuye, se debe interrumpir el próximo ciclo de tratamiento hasta que el RAN alcance un valor $\geq 1 \times 10^9/L$.
Recuento de plaquetas $\geq 50 \times 10^9/L^a$	Si el recuento de plaquetas disminuye, se debe interrumpir el próximo ciclo de tratamiento hasta que el recuento alcance un valor $\geq 50 \times 10^9/L^a$.
El RAN $< 1 \times 10^9/L$ y/o el recuento de plaquetas era $< 50 \times 10^9/L^a$	Si el RAN y/o el recuento de plaquetas disminuyen, se debe interrumpir el próximo ciclo de tratamiento hasta que se produzca, al menos, una de las siguientes situaciones: <ul style="list-style-type: none"> - El RAN y el recuento de plaquetas se recuperan, al menos, los niveles iniciales del ciclo anterior. - El RAN alcanza un valor de $\geq 1 \times 10^9/L$ y el recuento de plaquetas alcanza un valor de $\geq 50 \times 10^9/L^a$. - Estabilidad o mejora de la enfermedad (en función de la evaluación más reciente de la médula ósea) y se considera que el RAN y el recuento de plaquetas disminuyen debido a la enfermedad subyacente (no se considera una toxicidad relacionada con la administración de inotuzumab ozogamicina).

RAN: recuento absoluto de neutrófilos.

^a El recuento de plaquetas empleado para fines de dosificación debe ser independiente de la transfusión de sangre.

Tabla 3. Modificaciones de la dosis por presencia de toxicidades no hematológicas

Toxicidad no hematológica	Modificación (modificaciones) de la dosis
EVO/SOS u otras toxicidades hepáticas severas	Interrupción permanente del tratamiento (ver sección 4.4).
Bilirrubina total $> 1,5$ el LSN y AST/ALT $> 2,5$ el LSN	Se debe interrumpir la dosificación hasta que se alcance un valor de bilirrubina total $\leq 1,5$ del LSN y de AST/ALT $\leq 2,5$ del LSN, antes de cada dosis, salvo que se deba al síndrome de Gilbert o a la presencia de hemólisis. Se debe interrumpir el tratamiento de manera permanente si la bilirrubina total no alcanza un valor de $\leq 1,5$ del LSN o si la AST/ALT no alcanza un valor de $\leq 2,5$ del LSN (ver sección 4.4).
Reacción relacionada con la infusión	Se debe interrumpir la infusión e iniciar el control médico correspondiente. Según la severidad de la reacción relacionada con la infusión, se debe tener en cuenta la

Toxicidad no hematológica	Modificación (modificaciones) de la dosis
	opción de interrumpir la infusión o de administrar corticosteroides y antihistamínicos. En el caso de reacciones a la infusión severas o potencialmente mortales, se debe interrumpir el tratamiento de manera permanente (ver sección 4.4).
Toxicidad no hematológica de grado $\geq 2^a$ (relacionada con la administración de inotuzumab ozogamicina)	Se debe interrumpir el tratamiento hasta alcanzar un grado 1 o el grado previo al tratamiento antes de cada dosis.

ALT: alanina aminotransferasa; AST: aspartato aminotransferasa; EVO/SOS: enfermedad veno-oclusiva hepática/síndrome de obstrucción sinusoidal; LSN: límite superior normal.

^a Grado de severidad de acuerdo con la versión 3.0 de los criterios Comunes de Terminología para Eventos Adversos (CTCAE) del Instituto Nacional del Cáncer (NCI) de Estados Unidos.

En la Tabla 4, se muestran los lineamientos para la modificación de la dosis según la duración de las interrupciones de la dosificación debido a la presencia de toxicidad.

Tabla 4. Modificaciones de la dosis según la duración de la interrupción de la dosificación debido a la presencia de toxicidad

Duración de la interrupción de la dosificación debido a la presencia de toxicidad	Modificación (modificaciones) de la dosis
<7 días (dentro de un ciclo)	Se debe interrumpir la próxima dosis (debe transcurrir un mínimo de 6 días entre las dosis).
≥ 7 días	Se debe omitir la próxima dosis dentro del ciclo.
≥ 14 días	Una vez que se alcance la recuperación adecuada, se debe disminuir la dosis total en un 25% para el ciclo subsiguiente. Si deben realizarse otras modificaciones a la dosis, se debe reducir la cantidad de dosis a 2 por ciclo para los ciclos subsiguientes. Si no se tolera la disminución del 25% en la dosis total seguida de la disminución a 2 dosis por ciclo, se debe interrumpir el tratamiento de manera permanente.
>28 días	Se debe tener en cuenta la opción de interrumpir el tratamiento de manera permanente.

Poblaciones especiales

Pacientes adultos mayores (ancianos)

No es necesario realizar ningún ajuste a la dosis inicial en función de la edad.

Deterioro hepático

No es necesario realizar ningún ajuste a la dosis inicial cuando se administra inotuzumab ozogamicina a pacientes con deterioro hepático definido por un valor de bilirrubina total $\leq 1,5$ el límite superior normal (LSN) y un valor de aspartato aminotransferasa (AST)/alanina aminotransferasa (ALT) $\leq 2,5$ el LSN (ver sección

Farmacocinética y Farmacodinamia). La información con la que se cuenta sobre la seguridad en pacientes con una bilirrubina total $>1,5$ el LSN y un valor de AST/ALT $>2,5$ el LSN antes de la dosificación es limitada. Se debe interrumpir la dosificación hasta que se alcance un valor de bilirrubina total $\leq 1,5$ el LSN y de AST/ALT $\leq 2,5$ el LSN antes de cada dosis, salvo que se deba al síndrome de Gilbert o a la presencia de hemólisis. Se debe interrumpir el tratamiento de manera permanente si la bilirrubina total no se recupera a un valor de $\leq 1,5$ el LSN o si la AST/ALT no se recupera a un valor de $\leq 2,5$ el LSN (consultar la Tabla 3 sección Precauciones generales).

Deterioro renal

No es necesario realizar ningún ajuste a la dosis inicial si se administra inotuzumab ozogamicina a pacientes con deterioro renal leve, moderado o severo (depuración de Creatinina [CLCr] 60 mL/min a 89 mL/min, 30 mL/min a 59 mL/min o 15 mL/min a 29 mL/min, respectivamente) (ver sección 5.2). La seguridad y eficacia de inotuzumab ozogamicina no ha sido estudiada en pacientes con enfermedad renal en etapa terminal.

Población Pediátrica

Todavía no se han establecido la seguridad y la eficacia de inotuzumab ozogamicina en pacientes pediátricos (<18 años).

Método de administración

Inotuzumab ozogamicina es para uso intravenoso. La infusión debe ser administrada durante 1 hora.

No debe administrarse este medicamento como inyección por vía intravenosa rápida o en bolus.

Inotuzumab ozogamicina debe reconstituirse y diluirse antes de su administración.

Para instrucciones sobre reconstitución y dilución de inotuzumab ozogamicina antes de la administración.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Historial comercial: El producto va ser comercializado próximamente en otros países

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

- Evaluación farmacológica
- Inserto e Información Para Prescribir Versión CDSv3.0_09Mar2017_v1.0
- Protección de datos no divulgados.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe:

- **Allegar un análisis estadístico comparativo de diferencias de proporciones de los eventos adversos presentados en los dos brazos de tratamiento**
- **Allegar análisis estratificado de eficacia de acuerdo al porcentaje de pacientes con expresión CD22 en las células leucémicas blástica.**
- **Justificar la razón por qué aunque hay diferencias en la remisión completa no impacta los resultados en el desenlace de sobrevida global.**
- **Así mismo el interesado debe allegar los datos finales del estudio presentado como soporte a esta solicitud.**

La Sala considera que en cuanto a los aspectos de calidad, se deben aclarar los ítem relacionados a continuación, los cuales se detallaran en el acto administrativo:

Principio Activo

Producto terminado

Adicionalmente, el interesado debe allegar información de contraindicaciones ya que no se reporta y debe estar en la información para prescribir e inserto, las mismas deben incluir como mínimo:

- **Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.**
- **Pacientes con enfermedad venooclusiva hepática o síndrome de obstrucción sinusoidal (EVO/SOS) grave, de forma previa o en la actualidad.**
- **Pacientes con enfermedad hepática grave en curso (por ejemplo, cirrosis, hiperplasia nodular regenerativa, hepatitis activa).**

Estas contraindicaciones debene estar contempladas en el plan de gestión del riesgo.

Así mismo, se solicita formalizar dentro del plan de gestión del riesgo, como riesgos importantes identificados, las reacciones relacionadas con la infusión, síndrome de lisis tumoral e infecciones, ya que estas condiciones médicas pueden tener impacto en el balance beneficio-riesgo del medicamento y en los estudios clínicos se evidencia asociación de estos eventos con el uso del medicamento en mención.

3.2.1.2. PANHEMATIN

Expediente : 20138464
Radicado : 2017184627
Fecha : 18/12/2017
Interesado : Recordati Rare Diseases Colombia SAS

Composición:
Cada vial contiene 350mg de Hemina Humana

Forma farmacéutica: Polvo liofilizado

Indicaciones:

Panhematin es una hemina inyectable indicada para el tratamiento de los ataques agudos de porfiria hepática: (porfiria aguda intermitente, porfiria variegata, coproporfiria hereditaria).

Contraindicaciones:

Pacientes con hipersensibilidad a la hemina

Precauciones y advertencias:

Riesgo de flebitis

Se debe utilizar una vena grande del brazo o un catéter venoso central para la administración de Panhematin para minimizar el riesgo de flebitis.

Dado que Panhematin reconstituido no es transparente, cualquier materia particulada no disuelta es difícil de ver cuando se inspecciona visualmente. Por lo tanto, se recomienda la filtración del terminal a través de un filtro estéril de 0.45 micrones o más pequeño.

Reacciones Adversas:

Las reacciones adversas más comunes (que ocurren en > 1% de los pacientes) son: dolor de cabeza, pirexia, reacciones en el sitio de infusión y flebitis.

Debido a que los ensayos clínicos se realizan bajo condiciones ampliamente variables, las tasas de reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos de un medicamento no se pueden comparar directamente con las tasas en los ensayos clínicos de otro medicamento y pueden no reflejar las tasas observadas en la práctica.

La seguridad del uso de Panhematin se evaluó en un estudio de uso compasivo. Un total de 130 pacientes fueron tratados con hemina para ataques agudos, profilaxis o ambos. De ellos, a 111 pacientes se les administró hemina para el tratamiento de 305 ataques agudos de porfiria y a 40 pacientes para la profilaxis. La mayoría (92%) de los pacientes eran caucásicas. La mayoría (72%) eran mujeres; todos los pacientes adultos tenían una edad media \pm DE de 40,3 \pm 12,3 años. Proporcionalmente más mujeres (15 de 19) recibieron profilaxis o una combinación de tratamiento agudo y profilaxis (19 de 21). Para el tratamiento de ataques agudos, los pacientes recibieron Panhematin de 2 a 4 mg / kg / día por vía intravenosa de 1 a 9 dosis. Para los pacientes con profilaxis, las dosis más comunes fueron infusiones semanales o quincenales. La Tabla 1 resume las reacciones adversas que ocurren en > 1% de los pacientes tratados con Panhematin, categorizados por sistema corporal y orden de frecuencia decreciente

Table 1: Reacciones Adversas en >1% de Pacientes Tratados con PANHEMATIN

Clase de órgano del sistema Término preferido	Eventos Adversos N (% de Eventos Adversos)	
	Total	Posiblemente o probablemente relacionado con el tratamiento
Descripción		
Infecciones e infestaciones		
celulitis	3 (1.5%)	2 (1.0%)
Trastornos del sistema nervioso		
Dolor de cabeza	18 (9.2%)	5 (2.6%)
Desordenes Vasculares		
Flebitis / flebitis por inyección	7 (3.6%)	6 (3.1%)
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		
Rash	3 (1.5%)	3 (1.5%)
Desordenes generales y condiciones administrativas del sitio		
Pirexia	9 (4.6%)	6 (3.1%)
Complicación relacionada con el catéter	7 (3.6%)	3 (1.5%)

Interacciones:

La terapia con Panhematin tiene como objetivo limitar la tasa de biosíntesis de porfiria / hemo posiblemente mediante la inhibición de la enzima δ -ácido aminolevulínico sintetasa 1 (ALAS1) [ver Farmacología clínica (12.1)]. La mayor parte del hemo sintetizado en el hígado se usa para la producción de enzimas del citocromo P450 (CYP). Por lo tanto, evite los fármacos inductores de CYP (como estrógenos, derivados del ácido barbitúrico y metabolitos esteroideos) durante el tratamiento con Panhematin, ya que estos fármacos aumentan la actividad de ALAS y conducen a la inducción de ALAS1 a través de un mecanismo de retroalimentación

Vía de administración: Intravenosa

Dosificación y Grupo etario:

La dosis de Panhematin es de 1 a 4 mg / kg / día de hematina durante 3 a 14 días según los signos clínicos. La dosis estándar en la práctica clínica es de 3 a 4 mg / kg / día. En casos más severos, esta dosis puede repetirse no antes de cada 12 horas. No exceda 6 mg / kg de hematina en un período de 24 horas. Después de la reconstitución, cada ml de Panhematin contiene el equivalente a aproximadamente 7 mg de hematina (consulte la tabla de cálculo de dosis a continuación).

Dosage Calculation Table

1 mg hematina equivalente = 0.14 mL PANHEMATIN
2 mg hematina equivalente = 0.28 mL PANHEMATIN
3 mg hematina equivalente = 0.42 mL PANHEMATIN
4 mg hematina equivalente = 0.56 mL PANHEMATIN

Condición de venta: Venta con Fórmula Médica

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

- Evaluación farmacológica por Decreto 1782 de 2014
- Inserto e Información Para prescribir allegado mediante radicado No. 2017184627

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora considera que en cuanto a los

aspectos de calidad, se deben aclarar los ítem relacionados a continuación los cuales se detallaran en el acto administrativo:

- CPP (Certificate of pharmaceutical product)
- Presentación del producto
- Validación Del Proceso
- Especificaciones y métodos analíticos
- Impurezas
- Proceso de Manufactura
- Estabilidad del principio activo
- Controles en proceso
- Compuestos Relacionados
- Estudios de estabilidad
- Análisis de producto terminado
- Consistencia en la fabricación
- Impurezas

La Sala considera que el interesado debe dar cumplimiento a los requerimientos del Laboratorio de Microbiología de Productos Farmacéuticos y otras Tecnologías, los cuales serán especificados en el acto administrativo

Así mismo, en lo relacionado con los aspectos de seguridad y eficacia, la Sala considera que el interesado debe:

- Allegar lo estudios de seguridad y eficacia completos
- Adjuntar los resultados de los estudios en curso
- Allegar información relacionada con la inunogenicidad del producto.

Adicionalmente, en cuanto a la información farmacológica presentada la Sala considera que el interesado debe:

Incluir en precauciones y advertencias:

- Es necesario confirmar un ataque de Porfiria hepática
- Actividad cardiovasculares y neurológicas se debe monitorizar
- Es también importante advertir a los pacientes del riesgo de que los ataques sean más graves o se desencadenen por ayuno y tomando ciertos medicamentos (particularmente estrógenos, barbitúricos y esteroides) porque aumentan la demanda de grupo hemo en el hígado, y son capaces de

inducir indirectamente la actividad de la ácido delta-amino-levulínico sintetasa.

Incluir en las indicaciones:

Limitaciones de uso:

Antes de administrar Panhematin, considere un período adecuado de carga de hidratos de carbono (es decir, 400 g glucosa/día durante 1 a 2 días). Los ataques de porfiria pueden progresar a un punto donde ha ocurrido un daño neuronal irreversible. La terapia con PANHEMATIN pretende evitar un ataque hasta llegar a la etapa crítica de la degeneración neuronal. Panhematin no es eficaz en la reparación del daño

En cuanto al plan de gestión del riesgo, la Sala solicita:

- Ajustar en la etiqueta, la información de contacto para reporte de reacciones adversas en Colombia.
- Establecer un programa de seguimiento para pacientes, dada la naturaleza del medicamento y sus indicaciones lo cual permite realizar medidas de farmacovigilancia activa.

3.2.1.3. CEREBROLYSIN®

Expediente : 20120808
Radicado : 2016181995/20181001497
Fecha : 05/01/2018
Interesado : Laboratorios Legrand S.A.
Fabricante : Ever Pharma Jena GmbH

Composición:

- Cada 1.0 mL de Solución Inyectable contiene: Concentrado de Cerebrolysin (preparación peptídica derivada de cerebro porcino) 215.2 mg.
- Cada 5.0 mL de Solución Inyectable contiene: Concentrado de Cerebrolysin (preparación peptídica derivada de cerebro porcino) 1076 mg.
- Cada 10.0 mL de Solución Inyectable contiene: Concentrado de Cerebrolysin (preparación peptídica derivada de cerebro porcino) 2152 mg.

Forma farmacéutica: Solución Inyectable

Indicaciones:

- Tratamiento a corto plazo de complicaciones posteriores a un accidente cerebrovascular
- Tratamiento a medio plazo en la demencia senil del tipo de Alzheimer leve a moderado y la demencia vascular

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad a cualquiera de los componentes del medicamento, epilepsia, trastornos renales severos.

Precauciones y advertencias: Se recomienda especial cuidado en casos de: Diátesis alérgica, Condiciones epilépticas y crisis convulsivas tónico-clónicas generalizadas (gran mal).

El tratamiento con Cerebrolisina puede producir un incremento en la frecuencia de los ataques epilépticos. Aunque no existen indicios de que Cerebrolisina produzca estrés renal, el producto no debe administrarse si se padece de insuficiencia renal severa.

Efectos sobre la capacidad para conducir vehículos y utilizar maquinaria: los ensayos clínicos realizados no evidencian efectos sobre la capacidad para conducir u operar maquinaria

Reacciones adversas: Enfermedades del Sistema inmune:

Muy raras (1/10000) Hipersensibilidad o reacciones alérgicas tales como reacciones de picazón cutáneas, reacciones inflamatorias locales, dolor de cabeza, dolor de cuello, dolor en las extremidades, fiebre, dolor lumbar, disnea, escalofríos y estado de shock.

Trastornos del metabolismo y de la nutrición:

Raras ($> 1 / 10.000 - < 1 / 1.000$) pérdida de apetito

Desórdenes psiquiátricos

Raras ($> 1 / 10.000 - < 1 / 1.000$)

Los efectos de activación deseados también se han asociado con agitación (agresión, confusión, insomnio).

Trastornos del sistema nervioso

Raras ($> 1 / 10.000 - < 1 / 1.000$)

Si se inyectan con demasiada rapidez, pueden producirse mareos.

Muy raros ($< 1 / 10.000$)

Se han notificado casos únicos de ataques grand mal y convulsiones tras la administración de Cerebrolisin®.

Trastornos cardiacos

Muy raros ($< 1 / 10.000$)

Si se inyecta con demasiada rapidez, pueden producirse palpitaciones o arritmias.

Desórdenes gastrointestinales

Muy raros (<1 / 10.000)

Dispepsia, diarrea, estreñimiento, vómitos y náuseas.

Trastorno de la piel y del tejido subcutáneo

Raras (> 1 / 10.000 - <1 / 1.000)

Si se inyecta demasiado rápido, pueden producirse sensaciones de calor o sudoración. Prurito.

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración:

Muy raros (<1 / 10.000)

Se han descrito reacciones en el sitio de inyección, tales como eritema y ardor.

En un estudio casos raros (> 1 / 10.000, <1 / 1.000) de hiperventilación, hipertensión, hipotensión, cansancio, temblor, depresión, apatía, somnolencia y síntomas de la influenza (por ejemplo, resfriado, tos, infecciones de las vías respiratorias).

Como Cerebrolysin® se utiliza en los ancianos, y los efectos indeseables mencionados anteriormente son típicos de esta población de pacientes, también pueden observarse sin el consumo de drogas

Interacciones: Sobre la base del perfil farmacológico de Cerebrolysin®, se debe prestar especial atención a los posibles efectos aditivos cuando se usa junto con antidepresivos o inhibidores de MAO. En tales casos, se recomienda reducir la dosis del antidepresivo.

Cerebrolysin® no debe mezclarse con soluciones equilibradas de aminoácidos en una infusión

Vía de administración: Intramuscular (IM) o intravenosa (IV)

Dosificación y Grupo etario: Se pueden administrar dosis únicas de hasta 50 ml, pero se recomienda realizar un tratamiento continuado.

La duración óptima y recomendada del tratamiento comprende la administración diaria durante un total de 10-20 días.

Recomendaciones diarias / dosis diaria:

Trastornos cerebrales orgánicos, trastornos metabólicos y enfermedades neurodegenerativas (demencia) 5 a 30 ml/día

Trastornos post-apopléjicos 10 a 50 ml/ día

Trauma craneocerebral 10 a 50 ml/ día

Niños 1 a 2 ml/ día

La efectividad de la terapia se puede incrementar mediante la repetición de ciclos hasta obtener el mayor beneficio terapéutico. Después del ciclo de tratamiento inicial, la frecuencia de las dosis se puede reducir a 2 o 3 veces por semana. Por

cada ciclo de tratamiento que se realice se debe discontinuar el tratamiento durante un ciclo de igual duración que los ciclos de tratamiento.

Se pueden administrar dosis de hasta 5 ml IM y hasta 10 ml IV sin diluir. Las dosis entre 10 ml hasta un máximo de 50 ml se recomiendan sólo como una vía Infusión intravenosa lenta después de la dilución con las soluciones de infusión estándar sugeridas. El volumen total recomendado de Cerebrolysin diluido en solución de infusión estándar debe ser de 100 ml. La duración de la infusión debe ser entre 15 y 60 minutos.

La compatibilidad durante 24 horas a temperatura ambiente en presencia de luz ha sido probada con las siguientes soluciones de infusión estándar:

- Solución de cloruro de sodio al 0,9% (9 mg de NaCl / ml)
- Solución de Ringer (Na + 153,98 mmol / l, Ca²⁺ 2,74 mmol / l, K + 4,02 mmol / l, Cl - 163,48 mmol / l)
- Glucosa al 5%

Las vitaminas y los fármacos cardiovasculares pueden administrarse concomitantemente con Cerebrolysin®, pero los fármacos no deben mezclarse con Cerebrolysin® en la jeringa

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Solicitud: El interesado presenta ante la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2017013082 del 02 de Noviembre de 2017 emitido con base en el concepto del Acta No. 02 de 2017 numeral 3.2.1.3., de la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora con el fin de continuar con la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- Evaluación farmacológica
- Inserto allegado mediante radicado No. 2016181995
- Información Para Prescribir allegado mediante radicado No. 2016181995

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada y dado que el interesado no presenta respuesta satisfactoria al Acta No. 02 de 2017 SEMNNIMB, numeral 3.2.1.3., la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda negar el producto de la referencia dado que no allega información adicional suficiente sobre la eficacia y seguridad del producto para las indicaciones solicitadas.

Para la indicación “tratamiento a corto plazo de complicaciones posteriores a un accidente cerebrovascular”, se allega la revisión sistemática BORNSTEIN 2017 en la que relaciona algún beneficio en la escala NHISSI, en la que el estudio más grande es considerado un valor atípico negativo. Para esta misma indicación otra revisión sistemática de 2017, no aportada por el interesado, concluye que no hay evidencia de un efecto benéfico y si por el contrario, se encontró evidencia de un incremento de eventos adversos serios no fatales.

En cuanto a la indicación “tratamiento a mediano plazo de la demencia senil tipo alzheimer leve a moderado y la demencia vascular”, se allega la revisión sistemática GAUTHIER 2015 en la que relaciona algún beneficio en la escala NHISSI, en la que se concluye un pequeño efecto benéfico en el cambio clínico global y la función cognitiva (mw=057). Para esta misma indicación otra revisión sistemática de 2013, aportada por el interesado, concluye que puede tener un efecto benéfico en la función cognitiva y la función global en pacientes ancianos con demencia vascular de severidad ligera a moderada pero la evidencia es insuficiente para recomendarlo como tratamiento rutinario en la demencia vascular debido al limitado número de estudios incluidos, la amplia variación de la duración de los tratamientos y el corto seguimiento en la mayoría de los estudios.

Adicionalmente, no se cuenta con un fundamento farmacológico para su utilidad; y aunque parecen ser péptidos, no se presenta una adecuada caracterización del producto lo que representaría dificultades en la reproducibilidad del mismo.

3.2.1.4. PASURTA

Expediente : 20131691
Radicado : 2017113014/20181008617
Fecha : 18/01/2018
Interesado : Novartis de Colombia S.A.
Fabricante : Novartis de Colombia S.A.

Composición:
Cada mL contiene 70 mg de Erenumab

Forma farmacéutica: Solución Inyectable

Indicaciones:

Pasurta está indicado para el tratamiento profiláctico de la migraña. Se entiende por profiláctico la reducción de la frecuencia y del impacto de la migraña.

Contraindicaciones: Ninguna

Precauciones y Advertencias: Ninguna

Reacciones Adversas:

Resumen del perfil toxicológico

Se agruparon los datos de dos estudios clínicos de fase III y dos estudios clínicos de fase II sobre migraña a fin de evaluar la seguridad de PASURTA en comparación con el placebo hasta 12 semanas después de haber iniciado el tratamiento.

Participaron en dichos estudios 2656 pacientes en total (1613 en el grupo de PASURTA y 1043 en el del placebo), de los cuales 507 recibieron la dosis de 140 mg de PASURTA.

La población total para el análisis de la seguridad que ingresó en la fase de prolongación con PASURTA sin enmascaramiento incluye 2537 pacientes (2310,3 años-paciente) que recibieron al menos una dosis de PASURTA: 2066 pacientes estuvieron expuestos durante 6 meses como mínimo y 1213 durante al menos 12 meses.

Resumen tabulado de reacciones adversas

La Tabla 1 resume las reacciones adversas registradas en los pacientes que recibieron PASURTA en la dosis recomendada de 140 mg durante el período de 12 semanas comparativo con placebo de los estudios agrupados. La mayoría de las reacciones adversas fueron de carácter leve o moderado.

La frecuencia se basa en la categoría correspondiente del Consejo de Organizaciones Internacionales de Ciencias Médicas (CIOMS), a saber: muy frecuente ($\geq 10\%$), frecuente ($\geq 1\%$ y $< 10\%$), infrecuente ($\geq 0,1\%$ y $< 1\%$), rara ($\geq 0,01\%$ y $< 0,1\%$) y muy rara ($< 0,01\%$).

Ver Tabla 1 Reacciones adversas con PASURTA

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Reacciones en la zona de inyección

En el período comparativo con placebo de 12 semanas de los estudios agrupados, las reacciones más frecuentes en la zona de inyección en los sujetos que recibieron PASURTA fueron el dolor, el eritema y el prurito. La mayoría de las reacciones en el lugar de inyección fueron leves. Ninguno de los sujetos que

recibió la dosis subcutánea de 140 mg de PASURTA interrumpió el tratamiento debido a reacciones en la zona de inyección en el período comparativo con placebo de 12 semanas de los estudios.

Inmunogenia

Al igual que sucede con todas las proteínas terapéuticas, no puede descartarse la posibilidad de inmunogenia. La inmunogenia de PASURTA se evaluó mediante un inmunoanálisis para detectar la unión de anticuerpos contra el erenumab (anticuerpos anti-erenumábicos). En los pacientes cuyo suero daba positivo en el inmunoanálisis se realizó un bioanálisis *in vitro* para detectar anticuerpos neutralizantes.

En los estudios pivotaes, la incidencia de formación de anticuerpos anti-erenumábicos entre los sujetos que habían recibido la dosis de 140 mg de PASURTA fue del 2,6%. Ninguno de ellos presentó actividad neutralizante *in vitro*. Las concentraciones mínimas medias de erenumab en la semana 12 eran un 40% menores en los sujetos con anticuerpos anti-erenumábicos que en los sujetos sin dichos anticuerpos. La formación de anticuerpos anti-erenumábicos no afectó la eficacia ni la seguridad del erenumab.

La incidencia de formación de anticuerpos contra un fármaco (ACF) depende en gran medida de la sensibilidad y la especificidad del ensayo que se utilice. Por otro lado, la incidencia observada de positividad de anticuerpos (incluidos los neutralizantes) en un ensayo puede verse afectada por factores tan diversos como el método analítico, la manipulación de las muestras, el momento de la recogida de las muestras, la medicación concomitante y la enfermedad subyacente. Por estos motivos, la comparación de la incidencia de anticuerpos dirigidos contra el erenumab con la incidencia de anticuerpos dirigidos contra otros productos puede resultar engañosa.

Interacciones:

En un estudio de interacciones farmacocinéticas de PASURTA con un anticonceptivo oral combinado que se realizó sin enmascaramiento en mujeres sanas, el erenumab (en dosis únicas subcutáneas de 140 mg) no afectó la farmacocinética del anticonceptivo oral combinado a base de etinilestradiol y norgestimato.

En un estudio aleatorizado, de doble enmascaramiento y comparativo con placebo efectuado en voluntarios sanos, la administración simultánea de erenumab (en dosis únicas intravenosas de 140 mg) con sumatriptán no afectó la tensión arterial en reposo en comparación con el sumatriptán solo. PASURTA no afectó la farmacocinética del sumatriptán.

El erenumab no es metabolizado por las enzimas del citocromo P450 y es improbable que cause alteraciones significativas en citocinas proinflamatorias capaces de afectar la expresión o la actividad de tales enzimas. Por eso mismo, no es probable que presente interacciones con medicamentos concurrentes que sean sustratos, inductores o inhibidores de las enzimas del citocromo P450.

Interferencia con pruebas diagnósticas y analíticas

No se ha estudiado la interferencia de PASURTA con pruebas diagnósticas o analíticas

Vía de administración: Subcutánea

Dosificación y Grupo etario:

La dosis recomendada de PASURTA es de 140 mg por vía subcutánea una vez al mes.

Si se omite una dosis de PASURTA, hay que administrarla lo antes posible. Después puede administrarse mensualmente contando a partir del día en que se administró por última vez.

Poblaciones especiales

Población pediátrica

No se ha estudiado la seguridad ni la efectividad de PASURTA en pacientes pediátricos.

Población geriátrica

No se considera necesario hacer una recomendación concreta sobre ajuste de la dosis en los pacientes mayores de 65 años, pues no se dispone de suficiente información para determinar si responden de forma diferente de los sujetos más jóvenes.

Disfunción renal

No es necesario ajustar la dosis en los pacientes con disfunción renal leve o moderada. El análisis farmacocinético poblacional de los datos conjuntos de los ensayos clínicos efectuados con PASURTA no reveló diferencias en la farmacocinética del erenumab entre los pacientes con disfunción renal leve o moderada y los pacientes con función renal normal. No se han realizado estudios en pacientes con disfunción renal severa (filtración glomerular estimada [FGe] < 30 ml/min/1,73 m²).

Disfunción hepática

No se han realizado estudios clínicos para evaluar el efecto de la disfunción hepática.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No es de esperar que PASURTA afecte la capacidad para conducir y utilizar máquinas.

Modo de administración

PASURTA se administra por vía subcutánea.

PASURTA está pensado para que el paciente se lo autoadministre.

La administración debe realizarla una persona que haya aprendido a utilizar el producto. Para administrar la dosis de 140 mg, hay que administrar dos inyecciones subcutáneas consecutivas de PASURTA.

Siga las indicaciones que figuran en las «Instrucciones de uso» donde se brindan detalles sobre la conservación, la manipulación y la administración del producto.

Instrucciones importantes de uso

Inspeccione visualmente PASURTA para cerciorarse de que no presenta partículas ni un cambio de coloración. PASURTA es una solución límpida a opalescente, entre incolora y amarillenta. No use el producto si la solución está turbia, tiene otro color o contiene grumos o partículas.

Administre PASURTA por vía subcutánea en el abdomen, el muslo o el brazo. Si desea usar la misma zona de inyección, elija un punto de inyección diferente del que usó en la inyección anterior. No inyecte el producto en zonas en las que la piel esté sensible, magullada, enrojecida o dura.

Tanto la jeringa precargada como el autoinyector/pluma precargada son para uso único y se han concebido para administrar todo el contenido sin que queden restos.

El capuchón de la aguja de la jeringa precargada y del autoinyector/pluma precargada de PASURTA contiene goma natural seca, que puede causar reacciones alérgicas en las personas sensibles al látex.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Historial comercial: N.A

Solicitud: El interesado presenta ante la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2017014731 del 12 de Diciembre de 2017 emitido con base en el concepto del Acta No. 03 de 2017 numeral 3.2.1.2., de la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora con el fin de continuar con la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- Evaluación farmacológica
- Declaración de nueva entidad química, con protección de datos bajo el decreto 2085 de 2002.
- Inserto (NPI): fecha de distribución 7 de julio de 2017
- Declaración Sucinta (BSS):): fecha de distribución 7 de julio de 2017

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, y dado que el interesado no presenta respuesta satisfactoria al concepto emitido mediante Acta No. 03 de 2017 SEMNNIMB, numeral 3.2.1.2., la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda negar la evaluación farmacológica del producto de la referencia, dado que la justificación respecto a la no presentación de comprador activo no es suficiente ya que existen múltiples alternativas disponibles en profilaxis, las alternativas disponibles tienen un perfil de seguridad conocido y los pacientes incluidos no agotaron las alternativas disponibles.

3.2.2. MOLÉCULAS COMPETIDORAS

3.2.2.1. MONONINE®

Expediente : 20138660
Radicado : 2017186330
Fecha : 20/12/2017
Interesado : Biotoscana Farma S.A.

Composición:

- Cada vial contiene 500UI de Factor IX de coagulación humano (Proteína Total 1.5mg – 4.0mg)
- Cada vial contiene 1000UI de Factor IX de coagulación humano (Proteína Total 3.0mg – 8.0mg)

Forma farmacéutica: Polvo liofilizado y solvente para solución para inyección o infusión

Indicaciones: Mononine® se elabora a partir de plasma humano (esta es la parte líquida de la sangre) y contiene factor IX de coagulación humano. Se utiliza para prevenir o detener el sangrado causado por la deficiencia congénita de factor IX (hemofilia B) en la sangre.

Contraindicaciones:

- Si es alérgico al factor IX de coagulación humano o a cualquiera de los otros componentes de este medicamento (indicado en la sección 6) o a la proteína de ratón. Informe a su médico si es alérgico a cualquier medicamento o alimento.
- Si tiene un riesgo alto de formación de coágulos sanguíneos (trombosis) o una probabilidad superior a la normal de que se le formen coágulos de sangre (coagulación intravascular diseminada)

Precauciones y advertencias:

Las reacciones alérgicas son posibles. Los primeros signos incluyen ronchas, erupción cutánea generalizada, opresión en el pecho, sibilancias, caída de la presión arterial y anafilaxia (una reacción alérgica grave que causa dificultad grave para respirar o mareos). Si se presentan estos síntomas, debe dejar de usar el producto de inmediato y ponerse en contacto con el médico.

- Mononine contiene, como restos de un paso de purificación especial, trazas de proteína de ratón. Aunque las concentraciones de proteína de ratón son extremadamente bajas, la infusión de estas proteínas puede provocar reacciones alérgicas.
- La formación de inhibidores (anticuerpos neutralizantes) del factor IX es una complicación conocida del tratamiento e indica que el tratamiento deja de funcionar. Si su sangrado no se controla con Mononine, informe de ello inmediatamente a su médico. Se le debe monitorear cuidadosamente para detectar el desarrollo de un inhibidor.
- Existe el riesgo de un aumento en la formación de coágulos de sangre en un vaso sanguíneo (complicaciones tromboembólicas), especialmente:
 - si tiene una enfermedad hepática
 - si se le ha practicado una cirugía
 - en recién nacidos
 - si tiene factores de riesgo trombóticos adicionales p. ej., embarazo, anticonceptivos orales, obesidad, tabaquismo.
- Si es una persona con factores de riesgo cardiovascular existentes, es posible que el tratamiento con el factor IX aumente el riesgo cardiovascular.
- Si se requiere un dispositivo de acceso venoso central, se debe considerar el riesgo de complicaciones relacionadas con el catéter, incluyendo infecciones locales, bacteriemia y trombosis en el sitio del catéter.
- No hay datos de seguridad ni eficacia sobre el uso de la infusión continua en niños, especialmente se desconoce el potencial de desarrollo de inhibidores.

Su médico considerará cuidadosamente el beneficio del tratamiento con Mononine frente al riesgo de estas complicaciones.

Seguridad viral

Cuando se fabrican medicamentos a partir de sangre o plasma humano, se implementan determinadas medidas para evitar la transmisión de infecciones a los pacientes. Estas incluyen

- Selección cuidadosa de los donantes de sangre y plasma para asegurarse de excluir a aquellas personas en riesgo de portar infecciones.
- La prueba de cada donación y de grupos de plasma para detectar signos de virus/infecciones.
- La inclusión de pasos en el procesamiento de la sangre o el plasma que puedan inactivar o eliminar virus.

A pesar de estas medidas, cuando se administren medicamentos preparados a partir de sangre o plasma humano, la posibilidad de transmitir infecciones no puede descartarse por completo. Esto también aplica a cualquier virus emergente o desconocido u otros tipos de infecciones.

Las medidas tomadas se consideran eficaces para los virus encapsulados, tal como el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH, el virus del SIDA), virus de la hepatitis B y C (inflamación del hígado) y para los virus no encapsulados de la hepatitis A y parvovirus B19.

Es posible que el médico le recomiende vacunarse contra la hepatitis A y B si usted periódicamente/repetidamente recibe productos derivados de plasma humano (p. ej., factor IX).

Se recomienda encarecidamente que cada vez que reciba Mononine, registre en su diario de tratamiento la fecha de administración, el número de lote y el volumen inyectado.

Otros medicamentos y Mononine

- Informe a su médico o farmacéutico si está tomando, ha recientemente tomado o podría tomar cualquier otro medicamento.
- El factor IX y el ácido aminocaproico-□ (un medicamento químico que detiene la descomposición de los coágulos sanguíneos) se pueden utilizar para tratar el sangrado de la boca, ya sea que este ocurra después de una lesión o después de una cirugía dental, tal como cuando le extraen un diente. Sin embargo, no hay mucha información sobre lo que sucede cuando se administran simultáneamente ácido aminocaproico-□ y Mononine.
- Mononine no se debe mezclar con otros medicamentos, diluyentes y disolventes, excepto aquellos que recomiende el fabricante

Embarazo, lactancia y fertilidad

- Si está embarazada o amamantando, piensa que podría estar embarazada o planeando quedar embarazada, pida a su médico o farmacéutico consejo antes de tomar este medicamento.
- Durante el embarazo y la lactancia, Mononine se debe administrar solamente si es claramente necesario.
- No se dispone de datos sobre la fertilidad.

Manejo y uso de máquinas

Mononine no tiene ninguna influencia sobre la capacidad de manejar y usar máquinas.

Información importante sobre algunos de los componentes de Mononine

Una dosis estándar de 2000 UI de Mononine contiene hasta 30,36 mg de sodio. Por favor, tenga esto en cuenta si está en una dieta con control de sodio.

Reacciones Adversas:

Como todos los medicamentos, este medicamento puede causar efectos secundarios, aunque no todo el mundo los desarrolle.

Si se presenta alguno de los siguientes efectos, comuníquese de inmediato con su médico o acuda al Departamento de Emergencias o al Centro de Hemofilia de su hospital más cercano:

Una reacción alérgica repentina (tal como erupción cutánea o ronchas, comezón, hinchazón de la cara, los labios, la lengua u otras partes del cuerpo), falta de aire, sibilancias o dificultad para respirar, arrebatos, pérdida de efecto (sangrado continuo).

Otros efectos secundarios incluyen:

- Reacciones alérgicas, que pueden incluir:
- Quemazón y picazón, enrojecimiento e hinchazón de la vena en la que se administra la inyección o infusión
- Hinchazón de la cara, la garganta u otras partes del cuerpo, escalofríos, sofocos, erupción cutánea en todo el cuerpo, ronchas
- Dolor de cabeza
- Caída de la presión arterial, ansiedad, latido cardíaco más rápido, opresión en el pecho, sibilancias
- Cansancio (letargo)
- Sensación de estar enfermo/sentirse enfermo;
- Hormigueo

Estos efectos secundarios se han observado en raras ocasiones y en algunos casos progresan a reacciones alérgicas graves (anafilaxia), incluyendo choque (esto se ha asociado estrechamente con el desarrollo de inhibidores del factor IX).

- En raras ocasiones se ha informado fiebre.
- Muy raramente se ha reportado una forma especial de inflamación de los riñones (síndrome nefrótico) después del tratamiento de pacientes que sufren de inhibidores del factor IX. Estos pacientes también son conocidos por tener antecedentes de reacción alérgica.
- Existe un posible riesgo de aumento en la formación de coágulos sanguíneos lo que puede provocar un ataque al corazón (infarto de miocardio), coágulos de sangre en las piernas (trombosis venosa) y coágulos de sangre en los pulmones (embolia pulmonar) después de la administración de productos del factor IX. El uso de Mononine está raramente asociado con estos efectos secundarios.
- Muy rara vez podría desarrollar un inhibidor (anticuerpo neutralizante) del factor IX, en cuyo caso el factor IX ya no funcionará correctamente. Si esto sucede, se recomienda comunicarse con un centro especializado en hemofilia.

Efectos secundarios en niños y adolescentes

Se prevé que la frecuencia, el tipo y la intensidad de las reacciones adversas en niños sean similares a la de adultos.

Interacciones:

Otros medicamentos y Mononine

- Informe a su médico o farmacéutico si está tomando, ha recientemente tomado o podría tomar cualquier otro medicamento.
- El factor IX y el ácido aminocaproico (un medicamento químico que detiene la descomposición de los coágulos sanguíneos) se pueden utilizar para tratar el sangrado de la boca, ya sea que este ocurra después de una lesión o después de una cirugía dental, tal como cuando le extraen un diente. Sin embargo, no hay mucha información sobre lo que sucede cuando se administran simultáneamente ácido aminocaproico y Mononine.
- Mononine no se debe mezclar con otros medicamentos, diluyentes y disolventes, excepto aquellos que recomiende el fabricante

Vía de administración: Intravenosa

Dosificación y Grupo etario:

La dosis y la duración de la terapia de sustitución dependen de la gravedad de la deficiencia de factor IX, de la localización e importancia de la hemorragia y del cuadro clínico del paciente.

El número de unidades de factor IX administradas se expresa en Unidades Internacionales (UI), en relación con el estándar de la Organización mundial de la Salud (OMS) vigente para concentrados de factor IX. La actividad plasmática de factor IX se expresa como un porcentaje (en relación con el plasma humano normal) o en Unidades Internacionales (en relación con un Estándar Internacional para el factor IX en plasma).

La actividad de una Unidad Internacional (UI) de factor IX es equivalente a la cantidad de factor IX contenido en un ml de plasma humano normal.

Tratamiento a demanda

El cálculo de la dosis necesaria de factor IX se basa en la observación empírica de que 1 UI de factor IX por kilogramo de peso corporal incrementa la actividad plasmática de factor IX aproximadamente en un 1% sobre la actividad normal. La dosis requerida se determina mediante la fórmula siguiente:

Unidades requeridas = peso corporal (kg) x aumento deseado de factor IX [% o UI/dL] x 1.0

La dosis, el método y la frecuencia de administración se establecerán siempre en función de la efectividad clínica observada en cada caso.

En los siguientes episodios hemorrágicos, la actividad de factor IX no deberá ser inferior al nivel plasmático de actividad que se indica (en % del valor normal o UI/dl), durante el período correspondiente. La siguiente tabla puede emplearse como guía de dosificación en episodios hemorrágicos y cirugía

Tabla 1: Inyección Intravenosa en Bolo			
Tipo de hemorragia / tipo de cirugía	Nivel de factor IX requerido (% o UI/dL)	Frecuencia de dosificación (horas)/Duración de la terapia (días)	
Hemorragias			
Hemartrosis precoz y sangrado muscular u oral	20-40	Repetir cada 24 horas. Al menos 1 día, hasta que el episodio hemorrágico manifestado por dolor se detenga o hasta cicatrización de la herida	
Hemartrosis más extensa y hemorragia muscular o hematoma	30-60	Repetir la perfusión cada 24 horas durante 3-4 días o más hasta que el dolor y la discapacidad aguda se hayan resuelto	
Hemorragias con riesgo vital	60-100	Repetir la perfusión cada 8-24 horas hasta que el riesgo desaparezca	
Cirugía			
Menor	Incluyendo	30-60	Cada 24 horas, al menos 1 día, hasta la

extracciones dentales		cicatrización
Mayor	80-100 (pre y postoperatorio)	Repetir la perfusión cada 8-24 horas, hasta la adecuada cicatrización de la herida, y luego tratamiento durante un mínimo de 7 días más para mantener un nivel de actividad de factor IX de 30 a 60% (UI/dL)

Tabla 2: Perfusión Continua En Cirugía	
Niveles de factor IX necesarios para alcanzar la hemostasia	40-100% (o UI/dL)
Dosis de carga inicial para conseguir el nivel deseado	Dosis única en bolo de 90 UI por kg p.c. (Rango 75- 100 UI kg p.c.), o guía de dosificación según farmacocinética
Frecuencia de dosificación	Perfusión intravenosa continua, dependiendo del aclaramiento y de los niveles de factor IX medidos
Duración del tratamiento	Durante 5 días. La continuación del tratamiento puede ser necesaria, dependiendo del tipo de cirugía

Profilaxis:

En la profilaxis a largo plazo de las hemorragias en pacientes con hemofilia B grave, las dosis usuales son 20 a 40 UI de factor IX por kilo de peso corporal cada 3 ó 4 días. En algunos casos, especialmente en los pacientes más jóvenes, pueden ser necesarias dosis mayores a las calculadas o acortar los intervalos entre administraciones.

Durante el tratamiento, se aconseja realizar un seguimiento apropiado de los niveles plasmáticos de factor IX a fin de determinar la dosis y la frecuencia de las perfusiones. En el caso concreto de la cirugía mayor, es imprescindible un control exacto de la terapia de sustitución mediante pruebas de la coagulación (actividad plasmática de factor IX). La respuesta individual de los pacientes al tratamiento con factor IX puede variar, tanto en los niveles de recuperación in vivo, como en la vida media.

En los pacientes deberá controlarse, el desarrollo de inhibidores del factor IX.

Pacientes no tratados previamente:

No se ha establecido la seguridad y eficacia de Mononine en pacientes no tratados previamente.

Población pediátrica:

La dosis en niños se basa en el peso corporal y por lo tanto, generalmente se basa en las mismas instrucciones que en adultos. Siempre se debe orientar la frecuencia de administración a la efectividad clínica en el caso individual.

Condición de venta: Venta con Fórmula Médica

Historial comercial:

Mononine® se encuentra actualmente registrado en más de 30 países, entre los que se encuentran:

- ✓ Estados Unidos
- ✓ Francia
- ✓ Italia
- ✓ Alemania
- ✓ Reino unido
- ✓ Holanda
- ✓ España
- ✓ Portugal
- ✓ Rusia
- ✓ Suiza
- ✓ Austria

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

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 los aspectos de calidad, se deben aclarar los ítem relacionados a continuación los cuales se detallaran en el acto administrativo:

- **Proceso de fabricación del principio activo (PA) y caracterización:**
 - Control de Materiales**
 - Impurezas**
 - Especificaciones y su justificación**
 - Estabilidad**
- **Proceso de fabricación del producto terminado (PT) y caracterización:**
- **Compatibilidad (Diluyente y Dispositivos de Administración)**
- **Validación del Proceso y/o Evaluación**
- **Excipientes**
- **Estudios de estabilidad**
- **Validación cadena de frío**
- **Evaluación del solvente**

- **Modulo generalidades e informacion legal**

La Sala considera que el interesado debe dar cumplimiento a los requerimientos de los laboratorios de Microbiología de Productos Farmacéuticos y otras Tecnologías, Productos Biológicos y Físicoquímicos los cuales serán especificados en el acto administrativo

Así mismo, la Sala considera que el interesado debe allegar información adicional con respecto a la inmunogenicidad del producto.

En cuanto a la información farmacológica solicitada la Sala considera que se ajuste en lo siguiente:

Dosis

La cantidad de factor IX que necesita y la duración del tratamiento dependerán de diversos factores, como su peso corporal, la gravedad de su enfermedad, la zona e intensidad del sangrado o la necesidad de prevenir sangrados durante una intervención quirúrgica o una revisión médica.

Si se le ha recetado Mononine para usar en casa, su médico se asegurará que se le ha enseñado cómo inyectarse o infundirse el medicamento y qué cantidad usar.

Siga las instrucciones que le haya dado su médico o el personal de enfermería del centro de hemofilia.

Reconstitución:

Atemperar los viales de Mononine (vial con el producto y el vial con el disolvente), sin abrirlos, a temperatura ambiente. Esto se puede hacer dejando los viales a temperatura ambiente durante aproximadamente una hora o manteniéndolo en las manos durante unos cuantos minutos.

Aclare el término arrebatos en la sección Posibles efectos secundarios.

Incluya en la sección Posibles efectos adversos: Espasmos musculares.

En cuanto al Plan de Gestión de Riesgo, sin registro de su versión, se solicita presentar el PGR con las secciones establecidas en el módulo 7 del Formato de presentación de evaluación farmacológica para medicamentos biológicos - SEMNNIMB, que contemple y consolide la información presentada.

3.2.2.2. INFLIXI®

Expediente : 20138819
Radicado : 2017187712
Fecha : 21/12/2017
Interesado : Laboratorios Legrand S.A.

Composición: Cada vial contiene 100mg de Infliximab

Forma farmacéutica: Polvo para Inyección

Indicaciones:

Enfermedad de crohn: control de los síntomas y signos de la enfermedad de crohn de moderada a severa, en pacientes adultos que responden en forma inadecuada a los tratamientos convencionales y a la enfermedad de crohn fistulizante.

Inflixí® está indicado para el tratamiento de la enfermedad de crohn activa severa, en niños y adolescentes entre 6 y 17 años de edad, quienes no han respondido a terapia convencional incluyendo un corticoide , un inmunomodulador y terapia nutricional primaria; quienes son intolerantes o tienen contraindicaciones para tales terapias. Inflixí® ha sido estudiado solamente en combinación con terapia inmunosupresora convencional. Colitis ulcerativa: inflixí® está indicando en el tratamiento de la colitis ulcerativa activa, incluyendo la inducción y mantenimiento de la cicatrización de la remisión clínica, inducción y mantenimiento de la cicatrización de la mucosa y la reducción o retiro de los corticosteroides, en pacientes que presentan una respuesta inadecuada a la terapia convencional. Inflixí® está indicando para el tratamiento de colitis ulcerativa activa severa, en pacientes pediátricos entre 6 y 17 años de edad, quienes han tenido una respuesta inadecuada a la terapia convencional incluyendo corticoides y 6-mercaptopurina o azatioprina, o quienes son intolerantes o tienen contraindicaciones médicas para tales terapias. Medicamento alternativo para el manejo de la artritis reumatoidea. Espondilitis anquilosante. Artritis psoriásica. Psoriasis moderada a severa como medicamento de segunda línea en pacientes con psoriasis moderada a severa.

Contraindicaciones:

Inflixí® no debe administrarse a pacientes con sensibilidad conocida a cualquiera de los componentes del producto o a proteínas murínicas. Inflixí® está contraindicado en pacientes con sepsis. Pacientes menores de 6 años. Embarazo y lactancia. Se ha observado reactivación de hepatitis b. Tuberculosis u otras infecciones severas como sepsis, abscesos, e infecciones oportunistas. Insuficiencia cardiaca de moderada a severa (nyha clase III/IV)

Precauciones y Advertencias:

Uso de especialista.

Existe una relación de riesgo entre el uso de estos medicamentos en psoriasis y el desarrollo de leucemia (mieloide aguda, linfocítica crónica y mieloide crónica). Reacciones adversas: en los estudios clínicos con infliximab, las reacciones adversas atribuidas al tratamiento fueron observadas aproximadamente en el 40% de los pacientes que recibieron placebo y en el 60% de los pacientes que recibieron infliximab.

Casos post-comercialización de linfoma de células T hepatoesplénico (hstcl), un tipo raro de linfoma de células t, se han reportado en pacientes tratados con bloqueadores del tnf, incluido infliximab. Estos casos han tenido un curso de enfermedad muy agresivo y han sido fatales. Casi todos los pacientes habían recibido tratamiento con azatioprina o 6-mercaptopurina de forma concomitante con un bloqueador de tnf en o antes del diagnóstico. La mayoría de los casos reportados de infliximab han ocurrido en pacientes con enfermedad de Crohn o colitis ulcerosa y la mayoría fueron en adolescentes y hombres adultos jóvenes.

Embarazo, lactancia, y fertilidad

Si está embarazada o en periodo de lactancia, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada, consulte a su médico antes de utilizar este medicamento. Remicade sólo se debe usar durante el embarazo si su médico considera que es necesario para usted. • Debe evitar quedarse embarazada mientras esté siendo tratada con Remicade y hasta 6 meses después de terminar el tratamiento. Comente el uso de medidas anticonceptivas durante ese tiempo con su médico. • No dé el pecho mientras está siendo tratada con Remicade y hasta 6 meses después del último tratamiento con Remicade. • Si recibió Remicade durante su embarazo, su bebé puede tener un mayor riesgo de contraer una infección. • Es importante que informe a los médicos de su bebé y a otros profesionales sanitarios sobre su tratamiento con Remicade antes de que su bebé vaya a ser vacunado. Si recibió Remicade mientras estaba embarazada, la administración de la vacuna BCG (utilizada para prevenir la tuberculosis) a su bebé dentro de los 6 meses después del nacimiento, puede producir infección con complicaciones graves, incluso la muerte. No se deben administrar a su bebé vacunas de microorganismos vivos, como la BCG, dentro de los 6 meses después del nacimiento. Para más información vea la sección sobre las vacunaciones. • En niños nacidos de mujeres tratadas con Remicade durante el embarazo, se ha comunicado un descenso grave en el número de glóbulos blancos en sangre. Si su bebé tiene fiebres o infecciones continuas, póngase en contacto con el médico de su bebé inmediatamente. Conducción y uso de máquinas Es poco probable que Remicade afecte a la capacidad para conducir o usar herramientas o

máquinas. Si se siente cansado o se encuentra mal después de que le administren Remicade, no conduzca o use herramientas o máquinas.

Reacciones Adversas:

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran. La mayoría de los efectos adversos son leves a moderados. Sin embargo, algunos pacientes pueden experimentar efectos adversos graves y pueden requerir tratamiento. Los efectos adversos también se pueden producir después de que su tratamiento con Infliximab haya finalizado. Informe a su médico inmediatamente si nota algo de lo siguiente:

- Signos de una reacción alérgica como hinchazón de su cara, labios, boca o garganta, que puede causar dificultad para tragar o respirar, erupción en la piel, urticaria, hinchazón de las manos, pies o tobillos. Una reacción alérgica se puede producir dentro de las 2 horas de su inyección o más tarde. Se pueden producir más signos de reacción alérgica hasta 12 días 6 después de su inyección como dolor en los músculos, fiebre, dolor en las articulaciones o la mandíbula, dolor de garganta, o dolor de cabeza.
- Signos de un problema del corazón como dolor o molestia en el pecho, dolor en el brazo, dolor de estómago, dificultad para respirar, ansiedad, aturdimiento, mareos, desmayos, sudoración, náuseas, vómitos, palpitaciones o golpeteo en el pecho, latido rápido o lento del corazón, y/o hinchazón de los pies.
- Signos de infección (entre ellos TB) como fiebre, cansancio, tos(persistente), dificultad para respirar, síntomas parecidos a la gripe, pérdida de peso, sudores nocturnos, diarrea, heridas, problemas dentales o escozor al orinar.
- Signos de un problema pulmonar como tos, dificultad para respirar u opresión en el pecho.
- Signos de un problema del sistema nervioso (incluyendo problemas oculares) como convulsiones, entumecimiento u hormigueo en cualquier parte de su cuerpo, debilidad en brazos o piernas, alteraciones de la vista como visión doble u otros problemas oculares.
- Signos de un problema hepático como piel u ojos amarillentos, orina de color marrón oscuro o dolor en la parte superior derecha del estómago, fiebre.
- Signos de una enfermedad del sistema inmunitario denominada lupus como dolor en las articulaciones, erupción sensible al sol en las mejillas o brazos.
- Signos de recuento bajo de células de la sangre como fiebre persistente, hemorragia o aparición de cardenales con facilidad o palidez. Informe a su médico inmediatamente si nota algo de lo anterior. Efectos adversos muy frecuentes (afectan a más de 1 de cada 10 pacientes)
- Dolor de estómago, náuseas • Infecciones víricas como herpes o gripe • Infecciones del aparato respiratorio alto como sinusitis • Dolor de cabeza • Efecto adverso debido a una perfusión • Dolor. Efectos adversos frecuentes (afectan

- entre 1 y 10 de cada 100 pacientes) • Cambios en el funcionamiento del hígado, aumento de las enzimas hepáticas (se muestran en los análisis de sangre)
- Infecciones de pulmón o pecho, como bronquitis o neumonía • Respiración difícil o dolorosa, dolor en el pecho
 - Hemorragias en el estómago o intestinos, diarrea, indigestión, ardor de estómago, estreñimiento
 - Erupción tipo urticaria (habones), erupción cutánea con picor o piel seca • Problemas de equilibrio o sensación de mareo • Fiebre, aumento de la sudoración
 - Problemas de circulación como presión sanguínea baja o alta • Cardenales, sofoco o hemorragia nasal, calor, enrojecimiento de la piel (rubefacción)
 - Sensación de cansancio o debilidad
 - Infecciones bacterianas como septicemia, absceso o infección de la piel (celulitis)
 - Problemas de la sangre como anemia o recuento bajo de glóbulos blancos
 - Inflamación de los ganglios linfáticos
 - Depresión, problemas para dormir
 - Problemas oculares, entre ellos ojos rojos e infecciones
 - Latidos rápidos del corazón (taquicardia) o palpitaciones
 - Dolor en las articulaciones, músculos o espalda
 - Infección del tracto urinario
 - Psoriasis, problemas de la piel como eccema y pérdida del pelo
 - Reacciones en el lugar de la inyección como dolor, hinchazón, enrojecimiento o picazón
 - Escalofríos, acumulación de líquido bajo la piel que causa hinchazón
 - Sensación de entumecimiento o de hormigueo. 7 Efectos adversos poco frecuentes (afectan entre 1 y 10 de cada 1.000 pacientes)
 - Falta de riego sanguíneo, hinchazón de una vena
 - Problemas de la piel como ampollas, verrugas, coloración o pigmentación anormal de la piel, o labios hinchados
 - Reacciones alérgicas graves (por ejemplo, anafilaxis), enfermedad del sistema inmunitario llamada lupus, reacciones alérgicas a proteínas extrañas
 - Heridas que tardan en cicatrizar
 - Inflamación del hígado (hepatitis) o de la vesícula biliar, daño hepático
 - Sentirse olvidadizo, irritable, confundido, nervioso
 - Problemas oculares, incluyendo visión borrosa o reducida, ojos hinchados o con orzuelos
 - Mal funcionamiento del corazón o empeoramiento del mismo, disminución del latido del corazón
 - Desmayo
 - Convulsiones, problemas de nervios
 - Úlcera de intestino u obstrucción intestinal, dolor o retortijones en el estómago
 - Inflamación del páncreas (pancreatitis)
 - Infecciones por hongos como infección por Cándida
 - Problemas pulmonares (como edema)

- Líquido alrededor de los pulmones (derrame pleural)
- Infecciones renales
- Recuento bajo de plaquetas, demasiados glóbulos blancos en sangre
- Infecciones en la vagina. Efectos adversos raros (afectan entre 1 y 10 de cada 10.000 pacientes)
- Un tipo de cáncer sanguíneo (linfoma)
- Su sangre no proporciona suficiente oxígeno a su cuerpo, problemas de circulación como estrechamiento de un vaso sanguíneo
- Inflamación de las membranas que protegen el cerebro (meningitis)
- Infecciones debidas a un sistema inmunitario debilitado
- Infección por hepatitis B, cuando ha tenido hepatitis B con anterioridad
- Hinchazón o crecimiento anormal de tejidos
- Inflamación de pequeños vasos sanguíneos (vasculitis)
- Enfermedades del sistema inmunitario que pueden afectar a los pulmones, a la piel y a los ganglios linfáticos (como sarcoidosis)
- Falta de interés o emoción
- Problemas de la piel graves como necrólisis epidérmica tóxica, síndrome de Stevens-Johnson o eritema multiforme, problemas de la piel como forúnculos
- Enfermedades del sistema nervioso graves como mielitis transversa, enfermedad parecida a la esclerosis múltiple, neuritis óptica y síndrome de Guillain-Barré
- Líquido en la lámina que protege el corazón (derrame pericárdico)
- Problemas de pulmón graves (como enfermedad pulmonar intersticial)
- Melanoma (un tipo de cáncer de piel)
- Cáncer de cuello de útero
- Recuento bajo en sangre, incluyendo un descenso grave en el número de glóbulos blancos en sangre. Otros efectos adversos (frecuencia no conocida)
- Cáncer en niños y adultos
- Un cáncer sanguíneo raro que afecta principalmente a personas jóvenes (linfoma hepatoesplénico de células T)
- Fallo del hígado
- Carcinoma de células de Merkel (un tipo de cáncer de piel)
- Empeoramiento de una enfermedad llamada dermatomiositis (se manifiesta como una erupción de la piel acompañada de debilidad muscular)
- Pérdida temporal de la vista durante o en las 2 horas de perfusión
- El uso de una vacuna “de microorganismos vivos” puede producir una infección causada por los virus o bacterias “de microorganismos vivos” contenidos en la vacuna (cuando tiene un sistema inmunológico debilitado). Otros efectos adversos en niños y adolescentes Los niños que se trataron con Infliximab para la enfermedad de Crohn mostraron algunas diferencias en los efectos adversos en comparación con adultos tratados con Infliximab para la enfermedad de Crohn. Los efectos adversos que se produjeron más en niños fueron: glóbulos rojos bajos (anemia), sangre en heces, glóbulos blancos bajos (leucopenia), enrojecimiento o rubor facial(rubefacción), infecciones víricas, neutrófilos bajos que son glóbulos

blancos que luchan contra la infección (neutropenia), fractura ósea, infección bacteriana y reacciones alérgicas del tracto respiratorio.

Interacciones:

Los pacientes que tienen enfermedades inflamatorias y que ya toman medicamentos para tratar su problema. Estos medicamentos pueden causar efectos adversos. Su médico le aconsejará que otros medicamentos pueda seguir usando mientras esté en tratamiento con Infliximab. Informe a su médico si está utilizando o ha utilizado recientemente cualquier otro medicamento, incluso cualquier otro medicamento para el tratamiento de la enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, artritis reumatoide, espondilitis anquilosante, artritis psoriásica o psoriasis o medicamentos adquiridos sin receta médica, como vitaminas o plantas medicinales. En particular, diga a su médico si está usando alguno de los siguientes medicamentos: • Medicamentos que afectan a su sistema inmunitario. • Anakinra. Infliximab y Anakinra no se deben utilizar a la vez. • Abatacept. Infliximab y Abatacept no se deben utilizar a la vez. No debe recibir vacunas de microorganismos vivos mientras usa Infliximab. Si estaba usando Infliximab durante el embarazo, informe al médico de su bebé y a otros profesionales sanitarios al cuidado de su bebé sobre su tratamiento con Infliximab antes de que el bebé reciba alguna vacuna.

Si no está seguro de si algo de lo anterior le ocurre a usted, consulte a su médico o farmacéutico antes de usar Infliximab

Vía de administración: Intravenosa

Dosificación y Grupo etario:

Inflixixi® debe administrarse por vía intravenosa en adultos.

El tratamiento debe ser administrado bajo la supervisión de médicos especialistas con experiencia en el diagnóstico y tratamiento de artritis reumatoidea, espondilitis anquilosante, artritis psoriásica o enfermedad inflamatoria intestinal.

El tiempo recomendado para la infusión es de 2 horas. Todos los pacientes deben ser observados durante por lo menos 1 hora después de la infusión por la posible ocurrencia de efectos colaterales. Se debe disponer de medicación de emergencia, ventilación artificial y otros materiales apropiados para el tratamiento de estos efectos. La velocidad de la infusión se puede enlentecer a fin de disminuir el riesgo de reacciones vinculadas a la infusión, especialmente si las mismas ocurrieron con anterioridad.

• Artritis Reumatoidea: La dosis inicial recomendada es de 3 mg/kg administrados como infusión intravenosa en un período de 2 horas, seguida de dosis adicionales de 3 mg/kg en infusión, 2 y 6 semanas después de la primera administración y cada 8 semanas con posterioridad. Después de 22 semanas de tratamiento, la

dosis puede aumentarse a 10 mg/kg, si es necesario. Infliximab debe administrarse en combinación con metotrexato.

- **Espondilitis Anquilosante:** La dosis de Infliximab es de 5 mg/kg administrados como una infusión intravenosa en un período de 2 horas, seguida de dosis adicionales de 5 mg/kg en infusión, 2 y 6 semanas después de la primera administración y cada 6-8 semanas con posterioridad.
- **Artritis Psoriásica:** La dosis de Infliximab es de 5 mg/kg administrados como una infusión intravenosa en un período de 2 horas, seguida de dosis adicionales de 5 mg/kg en infusión, 2 y 6 semanas después de la primera administración y cada 8 semanas con posterioridad.
- **Psoriasis:** La dosis de Infliximab es de 5 mg/kg administrados como una infusión intravenosa en un período de 2 horas, seguida de dosis adicionales de 5 mg/kg en infusión, 2 y 6 semanas después de la primera administración y cada 8 semanas con posterioridad. Si un paciente no evidencia respuesta después de 14 semanas (es decir, luego de 4 dosis), no debe administrarse tratamiento adicional con infliximab.
- **Enfermedad de Crohn moderada a grave en pacientes adultos:** La dosis es de 5 mg/kg administrados como una infusión intravenosa en un período de 2 horas. Si un paciente no responde después de 2 dosis, no se deberá administrar ningún tratamiento adicional con infliximab. Los datos disponibles no justifican prolongar el tratamiento con infliximab, en pacientes que no respondan a las 6 semanas de la perfusión inicial.

En los pacientes que presentan respuesta, las estrategias alternativas para continuar el tratamiento son:

Mantenimiento: Perfusión adicional de 5 mg/kg a las 6 semanas después de la dosis inicial, seguidas de perfusiones cada 8 semanas o **Readministración:** Perfusión de 5mg/kg si vuelven a aparecer los signos y síntomas de la enfermedad.

Aunque se carece de datos comparativos, los datos limitados disponibles de pacientes que respondieron inicialmente a 5 mg/kg pero que perdieron la respuesta, indican que algunos pacientes pueden recuperar la respuesta con un aumento de dosis. Se debe reconsiderar detenidamente continuar el tratamiento en pacientes que no muestran evidencia de beneficio terapéutico después del ajuste de dosis.

- **Enfermedad de Crohn (6 a 17 años):** La dosis es de 5 mg/kg administrados como una infusión intravenosa, seguida de dosis adicionales de 5 mg/kg en infusión, 2 y 6 semanas después de la primera administración y cada 8 semanas con posterioridad. Algunos pacientes pueden requerir un intervalo de dosificación más corto para mantener el beneficio clínico, mientras que para otros pacientes un intervalo de dosificación más largo puede ser suficiente. Los datos disponibles no

apoyan un tratamiento posterior con infliximab en pacientes pediátricos que no hayan respondido dentro de las primeras 10 semanas de tratamiento

Los pacientes pediátricos con enfermedad de Crohn a quienes se les ha ajustado la dosis a más de 5mg/kg cada 8 semanas, podrían tener mayor riesgo de reacciones adversas. La continuación del tratamiento con una dosis ajustada debe ser considerada cuidadosamente en los pacientes que no muestran evidencia de beneficio terapéutico adicional después del ajuste de la dosis.

Infliximab no se ha estudiado en pacientes menores de 6 años con enfermedad de Crohn.

Debido a los insuficientes datos de seguridad y eficacia, no se recomienda el uso para cualquier otra indicación pediátrica.

- Enfermedad de Crohn con fistulización en pacientes adultos: 5 mg/kg por vía intravenosa, administrados en un período de 2 horas, seguidos de dosis adicionales de 5mg/kg, 2 y 6 semanas después de la primera infusión, para el tratamiento de pacientes con enfermedad de Crohn fistulizante. Si el paciente no responde luego de la aplicación de estas 3 dosis, no se debe administrar un tratamiento adicional con infliximab.

Las estrategias para el tratamiento continuado son:

- Infusiones adicionales de 5 mg/kg cada 8 semanas, o
- Readministración si los signos y síntomas de la enfermedad recurren, seguida de infusiones de 5 mg/kg cada 8 semanas

En la enfermedad de Crohn, la experiencia con la readministración si los signos y síntomas de la enfermedad recurren es limitada, y no hay datos comparativos sobre el beneficio / riesgo de las estrategias alternativas para el tratamiento continuado.

- Colitis Ulcerosa: La dosis es de 5 mg/kg administrados como una infusión intravenosa en un período de 2 horas, seguida de dosis adicionales de 5 mg/kg en infusión, 2 y 6 semanas después de la primera administración y cada 8 semanas con posterioridad. Los datos disponibles sugieren que la respuesta clínica usualmente se alcanza al cabo de 14 semanas de tratamiento, esto es, después de 3 dosis. Se debe reconsiderar cuidadosamente la continuación de la terapia en los pacientes que no presentaron evidencias de beneficio terapéutico durante este período.

- Readministración del tratamiento en Enfermedad de Crohn y Artritis Reumatoidea: Si los signos y síntomas de la enfermedad recurren, se puede volver a administrar dentro de las 16 semanas posteriores a la última infusión. La readministración de una formulación alterna de infliximab, con un intervalo libre del

fármaco de 2 a 4 años posterior a una infusión previa, se ha asociado con una reacción de hipersensibilidad tardía en 10 pacientes con enfermedad de Crohn.

No se conoce el riesgo de hipersensibilidad tardía posterior a la readministración de la droga luego de un intervalo libre de tratamiento de 16 semanas a 2 años. Por lo tanto, no se puede recomendar la readministración de la droga después de un intervalo libre de administración de 16 semanas.

- Readministración en la Colitis Ulcerosa: A la fecha, no se dispone de datos que avalen una readministración del fármaco que no sea cada 8 semanas.
- Readministración en la Espondilitis Anquilosante: A la fecha, no se dispone de datos que avalen una readministración del fármaco que no sea cada 6-8 semanas.
- Readministración en la Artritis Psoriásica: A la fecha, no se dispone de datos que avalen una readministración del fármaco que no sea cada 8 semanas.
- Readministración en la Psoriasis: Limitada experiencia proveniente del retratamiento de la psoriasis con una sola dosis de infliximab luego de un intervalo de 20 semanas sugiere reducción de la eficacia y mayor incidencia de reacciones a la infusión leves a moderadas en comparación con el régimen de inducción inicial.

Condición de venta: Venta con Fórmula Médica

Historial comercial: Inicio comercialización Infliximab de Reliance en Sep 2014

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

- Evaluación farmacológica por Decreto 1782 de 2014
- Inserto e Información Para Prescribir allegado mediante radicado No. 2017187712

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 los aspectos de calidad, se deben aclarar los ítems relacionados a continuación los cuales se detallaran en el acto administrativo:

- **Bancos Celulares.**
- **Aclaración respecto a los sitios de fabricación, liberación y análisis de calidad.**
- **Comparabilidad.**
- **Control del Principio Activo.**

- Descripción y Validación de Técnicas Analíticas:
- Estándares de Referencia.
- Estabilidad del Principio Activo.
- Estabilidad del Producto Terminado.
- Validación de la Cadena de Frío.
- Información de Seguridad.
- Información del Fabricante del Solvente.

Adicionalmente, la Sala considera que el interesado debe allegar información adicional de seguridad y eficacia incluyendo inmunogenicidad hasta la semana 54 como esta propuesto en el protocolo presentado.

Así mismo, dado que el producto se presenta por la vía de comparabilidad el interesado debe justificar la no presentación de estudios no clínicos comparativos.

La Sala considera que el interesado debe justificar si el tamaño de la muestra es suficiente para encontrar diferencias clínicas frente al producto de referencia.

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

- Incluir la descripción del programa de farmacovigilancia activa a implementar con el medicamento.
- Formalizar dentro del PGR como riesgos importantes identificados, las reacciones relacionadas con la infusión con las respectivas medidas de minimización de riesgos.

3.2.2.3. MVASI100 mg / 4 mL MVASI400 mg / 16 mL

Expediente : 20127045
Radicado : 2017063118/ 2017188234
Fecha : 21/12/2017
Interesado : Amgen Biotecnológica S.A.S

Composición:

- Cada vial de 4 mL contiene 100 mg de bevacizumab (25 mg/mL) y excipientes.

- Cada vial de 16 mL contiene 400 mg de bevacizumab (25 mg/mL) y excipientes.

Forma farmacéutica: Concentrado para solución para infusión.

Indicaciones:

- Carcinoma colorrectal metastásico (CCRm):

MVASI, en asociación con quimioterapia a base de fluoropirimidinas está indicado como tratamiento de primera línea en pacientes con carcinoma metastásico de colon o recto.

- Carcinoma pulmonar no microcítico (CPNM) avanzado, metastásico o recurrente:

MVASI, agregado a quimioterapia basada en platino, está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes con carcinoma pulmonar no microcítico (CPNM) no escamoso, avanzado, metastásico o recurrente e irresecable.

MVASI, en combinación con erlotinib, está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes con carcinoma pulmonar no microcítico (CPNM) no escamoso, avanzado, metastásico o recidivante e irresecable, con mutaciones activadoras del gen EGFR.

- Cáncer renal avanzado y/o metastásico (CRm):

MVASI, está indicado en el tratamiento de primera línea del cáncer renal avanzado y/o metastásico en combinación con interferón alfa-2a (INF).

- Glioblastoma:

MVASI, está indicado en el tratamiento de pacientes con glioblastoma con enfermedad progresiva posterior a terapia previa.

- Cáncer epitelial de ovario:

MVASI, en combinación con carboplatino y paclitaxel, está indicado para el tratamiento adyuvante (“front line”) de los pacientes adultos con cáncer epitelial de ovario estadio III concitorreducción sub-óptima o no cirugía de citorreducción y estadio IV.

- Carcinoma de cuello uterino:

MVASI, en asociación con quimioterapia basada en platinos (cisplatino) más paclitaxel o topotecán más paclitaxel, está indicado como tratamiento de pacientes con carcinoma de cuello uterino persistente, recidivante o metastásico.

Contraindicaciones:

Bevacizumab está contraindicado en pacientes con metástasis no tratadas en el sistema nervioso central; hipersensibilidad conocida a:

- Cualquier componente del producto
- Productos obtenidos en células de Ovario de Hámster Chino u otros anticuerpos recombinantes humanos o humanizados.

Perforaciones gastrointestinales (GI) y fístulas

El tratamiento con bevacizumab puede elevar el riesgo de perforación gastrointestinal y de la vesícula biliar. El tratamiento con bevacizumab debe suspenderse definitivamente en caso de perforación gastrointestinal. Las pacientes que reciben bevacizumab para el tratamiento del cáncer cervicouterino persistente, recidivante o metastásico pueden tener mayor riesgo de desarrollar fístulas entre la vagina y cualquier parte del tubo gastrointestinal (fístulas gastrointestinales-vaginales).

Fístulas no gastrointestinales

Los pacientes tratados con bevacizumab pueden tener mayor riesgo de desarrollar fístulas. Se suspenderá definitivamente la administración de bevacizumab en pacientes con fístula traqueoesofágica (TE) o con cualquier tipo de fístula de grado 4. La información sobre el uso continuado de bevacizumab en pacientes con otros tipos de fístulas es limitada. En caso de fístulas internas que no se localicen en el tubo digestivo, se debe considerar la suspensión del tratamiento con bevacizumab.

Cicatrización de heridas

Bevacizumab puede afectar negativamente el proceso de cicatrización de heridas. El tratamiento con bevacizumab no debe iniciarse hasta que hayan transcurrido al menos 28 días desde una intervención de cirugía mayor o hasta que la herida quirúrgica haya cicatrizado por completo. En caso de complicaciones de la cicatrización durante el tratamiento con bevacizumab, este debe retirarse temporalmente hasta la plena cicatrización de la herida. La administración de bevacizumab debe suspenderse de forma transitoria ante una intervención quirúrgica programada.

En raras ocasiones se han notificado casos de fascitis necrotizante, algunos de ellos mortales, en pacientes tratados con bevacizumab; generalmente fueron secundarios a complicaciones de la cicatrización de heridas, perforación gastrointestinal o formación de fístulas. En pacientes que desarrollen una fascitis

necrotizante se interrumpirá la administración de bevacizumab y se instaurará cuanto antes el tratamiento pertinente.

Hipertensión arterial

Entre los pacientes tratados con bevacizumab se ha observado un aumento de la incidencia de hipertensión. De los datos clínicos sobre seguridad se infiere que la incidencia de la hipertensión probablemente depende de la dosis. La hipertensión preexistente debe controlarse adecuadamente antes de empezar el tratamiento con bevacizumab. No hay datos sobre el efecto de bevacizumab en pacientes con hipertensión no controlada en el momento de comenzar el tratamiento con este medicamento. Se recomienda vigilar la tensión arterial durante el tratamiento con bevacizumab.

En la mayoría de los casos, la hipertensión se controló adecuadamente con un tratamiento antihipertensivo estándar ajustado a la situación particular del paciente afectado. El tratamiento con bevacizumab debe suspenderse definitivamente si una hipertensión clínicamente importante no puede controlarse de modo adecuado con un tratamiento antihipertensivo o si el paciente sufre una crisis hipertensiva o una encefalopatía hipertensiva.

Síndrome de encefalopatía reversible posterior (SERP)

En raras ocasiones se han descrito en pacientes tratados con bevacizumab signos y síntomas compatibles con el SERP, un raro trastorno neurológico que se manifiesta clínicamente con los siguientes signos y síntomas (entre otros): convulsiones, cefalea, estado mental alterado, deterioro visual o ceguera cortical, con o sin hipertensión asociada. El diagnóstico de SERP requiere la confirmación por técnicas de imagen cerebral, preferiblemente la resonancia magnética (RM). En pacientes con SERP se recomienda el tratamiento de los síntomas específicos, incluido el control de la hipertensión, junto con la retirada de bevacizumab. Se desconocen los efectos toxicológicos de reiniciar la administración de bevacizumab en los pacientes que hayan experimentado antes el SERP.

Proteinuria

En los estudios clínicos, la incidencia de proteinuria fue mayor en los pacientes tratados con bevacizumab en combinación con quimioterapia que en los que recibieron quimioterapia sola. Proteinuria de grado 4 (síndrome nefrótico) fue poco frecuente en los pacientes tratados con bevacizumab. En caso de proteinuria de grado 4, la administración de bevacizumab debe suspenderse definitivamente.

Tromboembolia arterial

En los estudios clínicos, la incidencia de episodios tromboembólicos arteriales (accidentes cerebrovasculares, accidentes isquémicos transitorios e infarto agudo

de miocardio) fue superior en los pacientes tratados con bevacizumab + quimioterapia que en los que recibieron quimioterapia sola. Bevacizumab se suspenderá definitivamente en caso de eventos de tromboembolia arterial. Los pacientes tratados con bevacizumab + quimioterapia que tengan más de 65 años o antecedentes de tromboembolia arterial corren un mayor riesgo de sufrir un episodio de tromboembolia arterial mientras reciben bevacizumab. El tratamiento de tales pacientes con bevacizumab exige precaución.

Tromboembolia venosa

Los pacientes tratados con bevacizumab pueden correr el riesgo de sufrir un episodio de tromboembolia venosa, incluida una embolia pulmonar.

Los pacientes que reciben bevacizumab como tratamiento del cáncer cervicouterino persistente, recidivante o metastásico pueden tener mayor riesgo de sufrir eventos tromboembólicos venosos: se suspenderá la administración de bevacizumab en los pacientes con episodios de tromboembolia venosa potencialmente mortales (grado 4), como embolia pulmonar. Si esta es de grado 3, se los vigilará estrechamente.

Hemorragia

En los pacientes tratados con bevacizumab el riesgo de hemorragia, en particular de hemorragia asociada al tumor, es elevado. Se suspenderá definitivamente la administración de bevacizumab en pacientes que sufran hemorragias de grado 3 o 4 durante el tratamiento.

Se excluyó sistemáticamente de los ensayos clínicos con bevacizumab a los pacientes que, según las pruebas de diagnóstico por imágenes o los signos y síntomas, presentaran metástasis del sistema nervioso central (SNC), por lo que el riesgo de hemorragia del SNC en tales pacientes no se ha evaluado prospectivamente en estudios clínicos aleatorizados. Se vigilará en los pacientes la presencia de signos y síntomas de hemorragia del SNC, y se suspenderá la administración de bevacizumab en caso de hemorragia intracraneal.

No hay datos sobre el perfil de toxicidad de bevacizumab en pacientes con diátesis hemorrágica congénita, coagulopatía adquirida o en tratamiento anticoagulante con dosis plenas de una tromboembolia anterior al inicio del tratamiento con bevacizumab, puesto que tales pacientes fueron excluidos de los estudios clínicos. Por consiguiente, se requiere precaución antes de iniciar el tratamiento con bevacizumab en tales pacientes. Sin embargo, no parece que en los pacientes que sufren una trombosis venosa durante el tratamiento con bevacizumab sea mayor el riesgo de hemorragia de grado 3 o superior si reciben dosis plenas de warfarina y bevacizumab simultáneamente.

Hemorragia pulmonar/hemoptisis

Los pacientes con CPNM tratados con bevacizumab pueden correr un riesgo de hemorragia pulmonar/hemoptisis grave o, en algunos casos, letal. Los pacientes con historia reciente de hemorragia pulmonar/hemoptisis (> 1/2 cucharilla de sangre roja) no deben recibir bevacizumab.

Insuficiencia cardíaca congestiva (ICC)

En los estudios clínicos se han descrito episodios compatibles con insuficiencia cardíaca congestiva (ICC). Las observaciones clínicas iban desde descenso asintomático de la fracción de eyección ventricular izquierda a ICC sintomática, con necesidad de tratamiento u hospitalización. La administración de bevacizumab a pacientes con una cardiopatía clínicamente importante, por ejemplo una coronariopatía preexistente, o ICC preexistente exige especial precaución.

La mayoría de los pacientes que sufrieron ICC presentaban carcinoma de mama metastásico y habían recibido previamente tratamiento con antraciclinas o radioterapia de la pared torácica izquierda o tenían otros factores de riesgo de ICC. En los pacientes del estudio AVF3694g tratados con antraciclinas y que no habían recibido antraciclinas previamente no se elevó la incidencia de ICC de todos los grados en el grupo de antraciclina + bevacizumab en comparación con los que habían recibido antraciclinas solamente.

Tanto en el estudio AVF3694g como en AVF3693g, episodios de ICC de grado 3 o superior fueron algo más frecuentes entre los pacientes tratados con bevacizumab en combinación con quimioterapia que entre los que recibieron quimioterapia sola. Esta observación concuerda con los resultados de otros estudios del carcinoma de mama metastásico sin tratamiento antraciclínico concomitante.

Neutropenia

Se ha observado un incremento de las tasas de neutropenia, neutropenia febril e infección con neutropenia grave (incluidos algunos fallecimientos) en los pacientes tratados con ciertos regímenes quimioterápicos mielotóxicos + bevacizumab en comparación con la quimioterapia sola.

Reacciones de hipersensibilidad, reacciones a la infusión

Los pacientes pueden sufrir reacciones a la infusión/de hipersensibilidad. Se recomienda observar estrechamente a los pacientes durante la administración de bevacizumab y tras la misma, como corresponde a cualquier infusión de un anticuerpo monoclonal humanizado terapéutico. En caso de que se produzca una reacción, se debe retirar la infusión e instaurar las medidas terapéuticas adecuadas. No se considera necesaria la premedicación sistemática.

Infecciones oculares graves tras la preparación de la solución para uso intravítreo no aprobado

Se han descrito casos individuales y series de graves acontecimientos oculares adversos (endofthalmitis infecciosa y otros trastornos oculares inflamatorios inclusive) tras el uso intravítreo no aprobado de bevacizumab preparado a partir de viales aprobados para la administración intravenosa en pacientes con cáncer. Algunos de estos acontecimientos han causado pérdida visual de diversos grados, incluida la ceguera permanente.

Insuficiencia ovárica/fecundidad

Bevacizumab puede alterar la fecundidad femenina. Por tanto, antes de comenzar el tratamiento con bevacizumab de mujeres con capacidad de procrear deben analizarse con ellas estrategias para preservar la fecundidad.

Reacciones Adversas:

Resumen del perfil de seguridad

El perfil general de seguridad del bevacizumab se basa en los datos de más de 5.400 pacientes con diferentes neoplasias tratadas, predominantemente, con bevacizumab en combinación con quimioterapia en ensayos clínicos.

Las reacciones adversas más graves fueron:

- Perforaciones gastrointestinales
- Hemorragia, incluyendo hemorragia pulmonar/hemoptisis, que es más frecuente en los pacientes con carcinoma pulmonar no microcítico
- Tromboembolismo arterial

Las reacciones adversas observadas con más frecuencia en todos los ensayos clínicos en pacientes tratados con bevacizumab fueron hipertensión, fatiga o astenia, diarrea y dolor abdominal.

Los análisis de los datos de seguridad clínica sugieren que la aparición de hipertensión y proteinuria con el tratamiento de bevacizumab dependa, probablemente, de la dosis.

Tabla de reacciones adversas

Las reacciones adversas que se enumeran en esta sección pertenecen a las siguientes categorías de frecuencias: Muy frecuente ($\geq 1/10$); frecuente ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuente ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); rara ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); muy rara ($< 1/10.000$), desconocida (no se puede estimar a partir de los datos disponibles).

Las tablas 1 y 2 enumeran las reacciones adversas asociadas con el uso del bevacizumab en combinación con diferentes esquemas de quimioterapia para múltiples indicaciones.

La tabla 1 enumera todas las reacciones adversas, según su frecuencia, que se determinó tienen una relación causal con bevacizumab a través de:

- incidencias comparativas observadas entre los grupos de tratamiento de ensayos clínicos (con al menos una diferencia del 10% con respecto al grupo de control para las reacciones de Grado 1-5 NCI-CTCAE o al menos una diferencia del 2% para las reacciones de Grado 3-5 NCI-CTCAE,
- estudios de seguridad posterior a la autorización de comercialización,
- reporte espontáneo,
- estudios epidemiológicos/estudios sin intervención u observacionales,
- o a través de la evaluación de reportes de casos individuales.

La tabla 2 muestra la frecuencia de las reacciones adversas graves. Las reacciones graves se definen como eventos adversos con una diferencia en su incidencia de al menos 2% en comparación con el grupo de control en los ensayos clínicos para las reacciones de Grado 3-5 NCI-CTCAE. La tabla 2 también incluye las reacciones adversas que se consideran clínicamente significativas o graves.

Las reacciones adversas reportadas después de la comercialización se incluyen en las tablas 1 y 2, cuando proceda. En la tabla 3 se brinda una información detallada sobre estas reacciones.

En las siguientes tablas, las reacciones adversas se especifican en la categoría de frecuencia adecuada de acuerdo con la mayor incidencia observada en cualquier indicación.

Dentro de cada categoría de frecuencia, se presentan las reacciones adversas en orden de gravedad decreciente.

Algunas de las reacciones adversas son reacciones comúnmente observadas con la quimioterapia; sin embargo, bevacizumab puede exacerbar estas reacciones cuando se usa con otros medicamentos quimioterapéuticos. El síndrome de eritrodisestesia palmoplantar con doxorubicina liposomal pegilada o capecitabina, neuropatía sensitiva periférica con paclitaxel u oxaliplatino, trastornos de las uñas o alopecia con paclitaxel y paroniquia con erlotinib son algunos ejemplos.

Tabla 1: Reacciones adversas por frecuencia

Clasificación por órganos y sistemas	Muy frecuente	Frecuente	Poco frecuente	Rara	Muy rara	Frecuencia desconocida
Infecciones e infestaciones		Sepsis ^{a,b,d} , Abscesos ^{a,d} , Celulitis, Infección, Infección de las vías urinarias		Fascitis necrotizante ^a		
Trastornos del sistema linfático y de la sangre	Neutropenia febril, Leucopenia, Neutropenia ^a , Trombocitopenia	Anemia, Linfopenia				

Clasificación por órganos y sistemas	Muy frecuente	Frecuente	Poco frecuente	Rara	Muy rara	Frecuencia desconocida
Trastornos del sistema inmune		Hipersensibilidad, Reacciones a la infusión ^{a,b,d}				
Trastornos del metabolismo y la nutrición	Anorexia	Deshidratación				
Trastornos del sistema nervioso	Neuropatía sensitiva periférica ^b , Disartria, Cefalea, Disgeusia	Accidente cerebrovascular, Síncope, Somnolencia		Síndrome de encefalopatía posterior reversible ^{a,b,d}	Encefalopatía hipertensiva ^a	
Trastornos oculares	Trastorno ocular, Aumento de la lacrimación					
Trastornos cardíacos		Insuficiencia cardíaca congestiva ^{a,d} , Taquicardia supraventricular				
Trastornos vasculares	Hipertensión ^{a,b} , Tromboembolismo (venoso) ^{b,d}	Tromboembolismo (arterial) ^{b,d} , Hemorragia ^{b,d} , Trombosis venosa profunda				Microangiopatía trombótica renal ^{a,b}
Trastornos respiratorios, del tórax y del mediastino	Disnea, Rinitis	Hemorragia pulmonar/ Hemoptisis ^{b,d} , Embolia pulmonar, Epistaxis, Hipoxia, Disfonía				Hipertensión pulmonar ^a , Perforación del tabique nasal ^a
Trastornos gastrointestinales	Hemorragia rectal, Estomatitis, Estreñimiento, Diarrea, Náuseas, Vómito, Dolor abdominal	Perforación gastrointestinal ^{a,d} , Perforación intestinal, íleo, Obstrucción intestinal, Fístula rectovaginal ^{a,e} , Trastorno gastrointestinal, Proctalgia				Úlcera gastrointestinal ^a
Trastornos hepato biliares						Perforación de la vesícula biliar ^{a,b}
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Complicaciones en la cicatrización de heridas ^{b,d} , Dermatitis exfoliativa, Piel seca, Decoloración de la piel	Síndrome de entodisestesia palmoplantar				
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Artralgia	Fístula ^{a,d} , Mialgia, Debilidad muscular, Dolor de espalda				Osteonecrosis mandibular ^{a,b} , Osteonecrosis no mandibular ^{a,f}
Trastornos renales y urinarios	Proteinuria ^{a,d}					
Trastornos del sistema reproductor	Insuficiencia ovárica ^{b,c,d}	Dolor pélvico				

Clasificación por órganos y sistemas	Muy frecuente	Frecuente	Poco frecuente	Rara	Muy rara	Frecuencia desconocida
y las mamas						Anomalías fetales ^{2a}
Trastornos congénitos, familiares y genéticos						
Trastornos generales y afecciones en el sitio de administración	Astenia, Fatiga, Fiebre, Dolor, Inflamación de las mucosas	Letargo				
Exámenes Complementarios	Reducción en el peso					

Quando se observaron eventos como reacciones adversas medicamentosas de todos los Grados y Grados 3-5 en los ensayos clínicos, se reportó la mayor frecuencia observada en los pacientes. Los datos no están ajustados por el tiempo diferencial del tratamiento.

- a. Para obtener mayor información, por favor remitase a la tabla 3 "Reacciones adversas reportadas en la vigilancia posterior a la comercialización".
- b. Los términos representan un grupo de eventos que describen un concepto médico más que una única condición o un término preferido de MedDRA (Diccionario Médico para Actividades Regulatorias). Este grupo de términos médicos puede involucrar la misma fisiopatología subyacente (p.ej., los eventos tromboembólicos arteriales incluyen accidente cerebrovascular, infarto de miocardio, ataque isquémico transitorio y otros eventos tromboembólicos arteriales).
- c. Con base en un estudio secundario en 285 pacientes.
- d. Para obtener información adicional remitase a la siguiente sección "Información adicional sobre reacciones adversas graves seleccionadas".
- e. Las fistulas rectovaginales son las fistulas más frecuentes en la categoría fistula GI vaginal.
- f. Observado únicamente en población pediátrica.

Tabla 2: Reacciones adversas graves por frecuencia

Clasificación por órganos y sistemas	Muy frecuente	Frecuente	Poco frecuente	Rara	Muy rara	Frecuencia desconocida
Infecciones e infestaciones		Sepsis, Celulitis, Absceso ^{a,b} , Infección, Infección de las vías urinarias				Fascitis necrotizante ^c
Trastornos del sistema linfático y de la sangre	Neutropenia febril, Leucopenia, Neutropenia ^a , Trombocitopenia	Anemia, Linfopenia				
Trastornos del sistema inmune						Hipersensibilidad, Reacciones a la infusión ^{a,b,c}
Trastornos del metabolismo y la nutrición		Deshidratación				

Clasificación por órganos y sistemas	Muy frecuente	Frecuente	Poco frecuente	Rara	Muy rara	Frecuencia desconocida
Trastornos del sistema nervioso	Neuropatía sensitiva periférica	Accidente cerebrovascular, Síncope, Somnolencia, Cefalea				Síndrome de encefalopatía posterior reversible ^{a,b,c} , Encefalopatía hipertensiva ^a
Trastornos cardíacos		Insuficiencia cardíaca congestiva ^{a,b} , Taquicardia supraventricular				
Trastornos vasculares	Hipertensión ^{a,b}	Tromboembolismo arterial ^{a,b} , Hemorragia ^{a,b} , Tromboembolismo (venoso) ^{a,b} , Trombosis venosa profunda				Microangiopatía trombótica renal ^{b,c}
Trastornos respiratorios, del tórax y del mediastino		Hemorragia pulmonar/ Hemoptisis ^{a,b} , Embolia pulmonar, Epistaxis, Disnea, Hipoxia				Hipertensión pulmonar ^c , Perforación del tabique nasal ^f
Trastornos gastrointestinales	Diarrea, Náuseas, Vómito, Dolor abdominal	Perforación intestinal, ileo, Obstrucción intestinal, Fístula rectovaginal ^{c,d} , Trastornos gastrointestinales, Estomatitis, Proctalgia				Perforación gastrointestinal ^{a,b} , Úlcera gastrointestinal ^c , Hemorragia rectal
Trastornos hepatobiliares						Perforación de la vesícula biliar ^{b,c}
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		Complicaciones en la cicatrización de heridas ^{a,b} , Síndrome de eritrodisestesia palmoplantar				
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo		Fístula ^{a,b} , Mialgia, Artralgia, Debilidad muscular, Dolor de espalda				Osteonecrosis de la mandíbula ^{b,c}
Trastornos renales y urinarios		Proteinuria ^{a,b}				
Trastornos del sistema reproductor y las mamas		Dolor pélvico				Insuficiencia ovárica ^{a,b}
Trastornos congénitos, familiares y genéticos						Anomalías fetales ^{a,c}

Clasificación por órganos y sistemas	Muy frecuente	Frecuente	Poco frecuente	Rara	Muy rara	Frecuencia desconocida
Trastornos generales y afecciones en el sitio de administración	Astenia, Fatiga	Dolor, Letargo, Inflamación de mucosas				

La tabla 2 proporciona la frecuencia de las reacciones adversas graves. Las reacciones graves se definen como eventos adversos con una diferencia en su incidencia de al menos 2% en comparación con el grupo de control en los ensayos clínicos para las reacciones de Grado 3-5 NCI-CTCAE. La tabla 2 también incluye las reacciones adversas que se consideran clínicamente significativas o graves. Estas reacciones adversas clínicamente significativas se reportaron en ensayos clínicos pero las reacciones de Grado 3-5 no cumplieron con el umbral mínimo de una diferencia del 2% en comparación con el grupo de control. La tabla 2 también incluye las reacciones adversas clínicamente significativas que se observaron únicamente en la vigilancia posterior a la comercialización y, por lo tanto, la frecuencia y el grado NCI-CTCAE se desconocen. Estas reacciones clínicamente significativas se incluyeron en la tabla 2 dentro de la columna titulada "Frecuencia desconocida".

- Los términos representan un grupo de eventos que describen un concepto médico más que una única condición o un término preferido de MedDRA (Diccionario Médico para Actividades Regulatorias). Este grupo de términos médicos puede involucrar la misma fisiopatología subyacente (p.ej., los eventos tromboembólicos arteriales incluyen accidente cerebrovascular, infarto de miocardio, ataque isquémico transitorio y otros eventos tromboembólicos arteriales).
- Para obtener información adicional remítase a la siguiente sección "Información adicional sobre reacciones adversas graves seleccionadas".
- Para obtener mayor información, por favor remítase a la tabla 3 "Reacciones adversas reportadas en la vigilancia posterior a la comercialización".
- Las fístulas rectovaginales son las fístulas más frecuentes en la categoría fístula GI vaginal.

Descripción de reacciones adversas graves seleccionadas

Perforaciones y fístulas gastrointestinales (GI)

La administración de bevacizumab se ha asociado con casos serios de perforación gastrointestinal.

Se han reportado casos de perforaciones gastrointestinales en los ensayos clínicos con una incidencia inferior al 1% en pacientes con carcinoma pulmonar no escamoso no microcítico, de hasta el 1,3% en pacientes con carcinoma de mama metastásico, de hasta el 2,0% en pacientes con cáncer de células renales metastásico, o en pacientes con carcinoma ovárico que recibieron tratamiento de primera línea, y de hasta el 2,7% (incluyendo fístula gastrointestinal y absceso) en pacientes con carcinoma colorrectal metastásico. De un ensayo clínico en pacientes con carcinoma cervical persistente, recurrente o metastásico, se reportaron perforaciones GI (de todos los grados) en el 3,2% de los pacientes, quienes tenían un antecedente de radiación pélvica previa.

La aparición de esos eventos varió en tipo y gravedad, oscilando entre aire libre observado en radiografía abdominal simple, que se resolvió sin tratamiento, y perforación intestinal con absceso abdominal y desenlace fatal. En algunos casos se presentó inflamación intraabdominal subyacente, bien sea secundaria a úlcera gástrica, necrosis tumoral, diverticulitis o colitis asociada a la quimioterapia.

Se reportó un desenlace fatal en aproximadamente una tercera parte de los casos graves de perforación gastrointestinal, lo que representa entre el 0,2% y el 1% de todos los pacientes tratados con bevacizumab.

En los ensayos clínicos con bevacizumab, se reportaron fístulas gastrointestinales (de todos los grados) con una incidencia de hasta el 2% en pacientes con carcinoma colorrectal metastásico y carcinoma ovárico, pero también se reportaron, con menos frecuencia, en pacientes con otros tipos de cáncer.

Fístulas GI vaginales

En un ensayo clínico en pacientes con carcinoma cervical persistente, recurrente o metastásico la incidencia de fístulas GI vaginales fue del 8,3% en los pacientes tratados con bevacizumab y del 0,9% en pacientes del grupo de control, quienes tenían un antecedente de radiación pélvica previa. La frecuencia de fístulas GI vaginales en el grupo de pacientes tratados con bevacizumab más quimioterapia fue mayor en aquellos con recurrencia dentro del campo de radiación previa (16,7%) en comparación con los pacientes con recurrencia fuera del campo de radiación previa (3,6%). Las frecuencias correspondientes en el grupo de control tratado con quimioterapia únicamente fueron de 1,1% frente a 0,8%,

respectivamente. Los pacientes que desarrollaron fístulas GI vaginales también pueden presentar obstrucciones intestinales y requerir intervención quirúrgica y ostomías de derivación.

Fístulas no GI

El uso de bevacizumab se ha asociado con casos graves de fístulas, incluyendo casos fatales.

En un ensayo clínico en pacientes con carcinoma cervical persistente, recurrente o metastásico se reportó la presencia de fístulas vaginales, vesicales o del tracto genital femenino no gastrointestinales en 1,8% de los pacientes tratados con bevacizumab y 1,4% de los pacientes del grupo de control.

Se observaron casos poco frecuentes ($\geq 0,1\%$ a $< 1\%$) de fístulas que involucraron áreas del organismo diferentes al tracto gastrointestinales (p.ej., fístulas broncopleurales y biliares) fueron observadas en varias indicaciones. También se han reportado fístulas en la vigilancia posterior a la comercialización.

Estos eventos se han reportado en diferentes puntos de tiempo durante el tratamiento oscilando entre una semana y más de 1 año del inicio de la administración de bevacizumab, la mayoría ocurre en los primeros 6 meses de tratamiento.

Cicatrización de heridas

Dado que bevacizumab puede afectar negativamente la cicatrización de heridas, se excluyeron de los ensayos clínicos de fase III a los pacientes que se sometieron a cirugía mayor en los últimos 28 días.

En los ensayos clínicos ejecutados en pacientes con carcinoma colorrectal metastásico no se presentó un aumento del riesgo de sangrado postoperatorio o de las complicaciones observadas relacionadas con la cicatrización de las heridas en los pacientes que se sometieron a cirugía mayor 28-60 días antes de iniciar bevacizumab. Se observó un aumento en la incidencia de sangrado postoperatorio o de las complicaciones relacionadas con la cicatrización de las heridas en los 60 días posteriores a una cirugía mayor en los pacientes tratados con bevacizumab al momento del procedimiento. La incidencia varió entre el 10% (4/40) y el 20% (3/15).

Se reportaron complicaciones graves relacionadas con la cicatrización de heridas incluyendo las complicaciones de las anastomosis, algunas de las cuales tuvieron un desenlace fatal.

En ensayos clínicos realizados en pacientes con carcinoma de mama con recurrencia local y metastásico se observaron complicaciones relacionadas con la cicatrización de heridas de Grado 3-5 en hasta el 1,1% de los pacientes tratados con bevacizumab en comparación con el 0,9% de los pacientes del grupo de control (NCI-CTCAE v.3).

En ensayos clínicos realizados en pacientes con carcinoma ovárico se observaron complicaciones relacionadas con la cicatrización de heridas de Grado 3-5 en hasta el 1,2% de los pacientes en el grupo con bevacizumab en comparación con el 0,1% en el grupo de control (NCI-CTCAE v.3).

Hipertensión

En ensayos clínicos, con excepción del estudio JO25567, la incidencia global de hipertensión (de todos los grados) osciló hasta el 42,1% en los grupos de tratamiento con bevacizumab en comparación con el 14% en los grupos de control. La incidencia global de hipertensión de Grado 3 y 4 NCI-CTC en los pacientes tratados con bevacizumab osciló entre el 0,4% y el 17,9%. Se reportó hipertensión de Grado 4 (crisis hipertensiva) en hasta el 1,0% de los pacientes tratados con bevacizumab y quimioterapia en comparación con el 0,2% de los pacientes tratados con el mismo esquema de quimioterapia únicamente.

En el estudio JO25567, se observó hipertensión de todos los Grados en el 77,3% de los pacientes que recibieron bevacizumab en combinación con erlotinib como tratamiento de primera línea para CPNM no escamoso con mutaciones activadoras del *EGFR*, en comparación con el 14,3% de los pacientes tratados únicamente con erlotinib. Se reportó hipertensión de Grado 3 en el 60,0% de los pacientes tratados con bevacizumab en combinación con erlotinib en comparación con el 11,7% de los pacientes tratados únicamente con erlotinib. No se presentaron eventos hipertensivos de Grado 4 o 5.

Por lo general, la hipertensión se controló de manera adecuada con antihipertensivos orales como los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, diuréticos e inhibidores de los canales de calcio. En muy pocas situaciones ocasiona la discontinuación del tratamiento con bevacizumab u hospitalización.

Se han reportado casos muy raros de encefalopatía hipertensiva, algunos fatales.

El riesgo de hipertensión asociado con el uso de bevacizumab no se correlacionó con las características clínicas iniciales del paciente, la enfermedad subyacente o el tratamiento concomitante.

Síndrome de encefalopatía posterior reversible

Se han reportado casos poco frecuentes de pacientes tratados con bevacizumab que desarrollaron signos y síntomas congruentes con SEPR, un trastorno neurológico poco común. La presentación puede incluir convulsiones, cefalea, estado mental alterado, alteración de la visión o ceguera cortical, con o sin hipertensión asociada. La presentación clínica del SEPR usualmente es inespecífica, y por lo tanto, el diagnóstico requiere confirmación mediante imágenes cerebrales, preferiblemente RM.

En los pacientes que desarrollan SEPR, se recomienda un reconocimiento temprano de los síntomas y un tratamiento sintomático oportuno, que incluya el control de la hipertensión (si se asocia con hipertensión grave no controlada) además de la discontinuación del tratamiento con bevacizumab. Los síntomas se resuelven o mejoran generalmente en los días siguientes a la discontinuación del tratamiento, aunque algunos pacientes han experimentado algunas secuelas neurológicas. Se desconoce la seguridad de reiniciar el tratamiento con bevacizumab en pacientes que hayan experimentado previamente SEPR.

A lo largo de los ensayos clínicos, se reportaron 8 casos de SEPR. Dos de los ocho casos no tuvieron una confirmación radiológica a través de RM.

Proteinuria

En los ensayos clínicos se ha reportado proteinuria entre el 0,7% y el 54,7% de pacientes tratados con bevacizumab.

La gravedad de la proteinuria varió entre la presencia transitoria de trazas de proteinuria clínicamente asintomática a síndrome nefrótico; la mayoría de los casos de proteinuria fueron de Grado 1 (NCI-CTCAE v.3). Se reportó proteinuria de Grado 3 en hasta el 8,1% de los pacientes tratados. Se observó proteinuria de Grado 4 (síndrome nefrótico) en hasta el 1,4% de los pacientes tratados. Se recomienda realizar pruebas de proteinuria antes de iniciar el tratamiento con MVASI.

En la mayoría de los ensayos clínicos, niveles de proteína en la orina de ≥ 2 g/24 h desencadenaron la discontinuación del tratamiento con bevacizumab hasta la recuperación a < 2 g/24 h.

Hemorragia

En los ensayos clínicos realizados en los pacientes de todas las indicaciones la incidencia global de los eventos de sangrado de Grado 3-5 NCI-CTCAE v.3 osciló entre el 0,4% y el 6,9% de los pacientes tratados con bevacizumab, en comparación con el 4,5% de los pacientes en el grupo de control tratado con quimioterapia.

En un ensayo clínico realizado en pacientes con carcinoma cervical persistente, recurrente o metastásico, se reportaron eventos de sangrado de Grado 3-5 en hasta el 8,3% de los pacientes tratados con bevacizumab en combinación con paclitaxel y topotecán en comparación con hasta el 4,6% de los pacientes tratados con paclitaxel y topotecán únicamente.

Los eventos hemorrágicos que se observaron en los ensayos clínicos fueron principalmente hemorragias asociadas al tumor (véase a continuación) y hemorragias mucocutáneas menores (p.ej., epistaxis).

Hemorragia asociada al tumor

Se han observado casos de hemorragia pulmonar/hemoptisis mayor o masiva en los ensayos clínicos realizados en pacientes con carcinoma pulmonar no microcítico (CPNM). Los factores de riesgo potenciales incluyeron histología celular escamosa, tratamiento con sustancias antiirreumáticas/antiinflamatorias, tratamiento con anticoagulantes, radioterapia previa, tratamiento con bevacizumab, antecedentes médicos de aterosclerosis, localización central del tumor y cavitación tumoral antes o durante el tratamiento. Las únicas variables que presentaron una correlación estadísticamente significativa con el sangrado fueron el tratamiento con bevacizumab y la histología celular escamosa. Los pacientes con CPNM de histología celular escamosa conocida o histología celular escamosa predominante se excluyeron de los ensayos clínicos posteriores en fase III, mientras que se incluyeron los pacientes con histología tumoral desconocida.

En pacientes con CPNM sin histología predominantemente escamosa, se observaron reacciones de todos los Grados con una frecuencia de hasta el 9,3% cuando se trataron con bevacizumab en combinación con quimioterapia en comparación con el 5% de pacientes tratados únicamente con quimioterapia. Las reacciones de Grado 3-5 se observaron en hasta el 2,3% de los pacientes tratados con bevacizumab más quimioterapia en comparación con < 1% en los pacientes tratados con quimioterapia sola (NCI-CTCAE v.3). Se puede presentar hemorragia pulmonar/hemoptisis mayor o masiva de forma súbita y hasta dos terceras partes de los casos graves dan como resultado un desenlace mortal.

Se han reportado hemorragias gastrointestinales, como sangrado rectal y melenas, en los pacientes con carcinoma colorrectal, valoradas como hemorragias asociadas al tumor.

Se han observado casos poco frecuentes de hemorragia asociada al tumor en otro tipo de tumores y lugares que incluyen casos de sangrado del sistema nervioso central (SNC) en pacientes con metástasis en el SNC (véase la sección 4.4).

La incidencia de sangrado en el SNC en pacientes con metástasis no tratada del SNC que reciben bevacizumab no se evaluó de forma prospectiva en los ensayos clínicos aleatorizados. En un análisis retrospectivo exploratorio de los datos de 13 estudios aleatorizados realizados en pacientes con diversos tipos de tumores, 3 de 91 pacientes (3,3%) tratados con bevacizumab y con metástasis cerebrales sufrieron sangrado del SNC (Grado 4 en todos los casos) en comparación con 1 caso (de Grado 5) de 96 pacientes (1%) no expuestos a bevacizumab. En dos estudios secundarios en pacientes con metástasis cerebrales tratadas (que incluyeron cerca de 800 pacientes), se reportó un caso de hemorragia del SNC de Grado 2 en 83 individuos tratados con bevacizumab (1,2%) en el momento del análisis preliminar de seguridad (NCI-CTCAE v.3).

En todos los ensayos clínicos se observó hemorragia mucocutánea en hasta el 50% de los pacientes tratados con bevacizumab. Los eventos más frecuentes fueron epistaxis de Grado 1 NCI-CTCAE v.3 de menos de 5 minutos de duración, que se resolvió sin intervención médica y no requirió ningún cambio en el esquema del tratamiento con bevacizumab. Los datos de seguridad clínica sugieren que la incidencia de hemorragia mucocutánea menor (p.ej., epistaxis) puede depender de la dosis.

También se presentaron eventos poco frecuentes de hemorragia mucocutánea menor en otras ubicaciones, como sangrado gingival o sangrado vaginal.

Tromboembolismo

Tromboembolismo arterial: Se observó un aumento en la incidencia de eventos tromboembólicos arteriales en pacientes tratados con bevacizumab en todas las indicaciones, incluyendo accidentes cerebrovasculares, infarto de miocardio, ataque isquémico transitorio y otros eventos tromboembólicos arteriales.

En ensayos clínicos, la incidencia global de eventos tromboembólicos arteriales alcanzó el 3,8% en los grupos de tratamiento con bevacizumab en comparación con el 2,1% en los grupos de control tratados con quimioterapia. Se reportó un desenlace mortal en el 0,8% de los pacientes tratados con bevacizumab en comparación con el 0,5% de pacientes tratados con quimioterapia sola. Se reportaron accidentes cerebrovasculares (incluyendo ataques isquémicos transitorios) en hasta el 2,7% de los pacientes tratados con bevacizumab en combinación con quimioterapia en comparación con el 0,5% de pacientes tratados con quimioterapia sola. Se reportó infarto de miocardio en hasta el 1,4% de los pacientes tratados con bevacizumab en combinación con quimioterapia en comparación con el 0,7% de pacientes tratados con quimioterapia sola.

En un ensayo clínico que evaluó el tratamiento con bevacizumab en combinación con 5-fluorouracilo/ácido fólico fueron incluidos pacientes con carcinoma

colorrectal metastásico que no eran candidatos para el tratamiento con irinotecán. En este estudio se observaron eventos tromboembólicos arteriales en el 11% (11/100) de los pacientes en comparación con el 5,8% (6/104) del grupo de control tratado con quimioterapia.

Tromboembolismo venoso:

La incidencia de eventos tromboembólicos venosos en los ensayos clínicos fue similar en pacientes tratados con bevacizumab en combinación con quimioterapia en comparación con aquellos tratados únicamente con quimioterapia de control. Los eventos tromboembólicos venosos incluyen trombosis venosa profunda, tromboembolismo pulmonar y tromboflebitis.

En los ensayos clínicos realizados en pacientes de todas las indicaciones, la incidencia global de los eventos tromboembólicos venosos osciló entre el 2,8% y el 17,3% de los pacientes tratados con bevacizumab en comparación con los grupos de control, en los que la incidencia varió entre 3,2% y el 15,6%.

Se reportaron eventos tromboembólicos venosos de Grado 3-5 (NCI-CTCAE v.3) en hasta el 7,8% de los pacientes tratados con quimioterapia más bevacizumab en comparación con los pacientes tratados con quimioterapia únicamente en donde la incidencia alcanzó el 4,9% (en todas las indicaciones, excluyendo el carcinoma cervical persistente, recurrente, o metastásico).

En un ensayo clínico realizado en pacientes con carcinoma cervical persistente, recurrente o metastásico, se reportaron eventos tromboembólicos venosos de Grado 3-5 en hasta el 15,6% de pacientes tratados con bevacizumab en combinación con paclitaxel y cisplatino en comparación con el 7,0% de los pacientes tratados con paclitaxel y cisplatino.

Los pacientes que experimentaron un evento tromboembólico venoso pueden tener un mayor riesgo de recurrencia si se tratan con bevacizumab en combinación con quimioterapia en comparación con quimioterapia sola.

Insuficiencia cardíaca congestiva (ICC)

En los ensayos clínicos con bevacizumab, se observaron casos de insuficiencia cardíaca congestiva (ICC) en todas las indicaciones de cáncer estudiadas a la fecha, pero se presentó predominantemente en los pacientes con cáncer de mama metastásico (CMm). En cuatro estudios de fase III en pacientes con cáncer de mama metastásico se reportó ICC de Grado 3 (NCI-CTCAE v.3) o superior en hasta el 3,5% de los pacientes tratados con bevacizumab y quimioterapia en comparación con hasta el 0,9% en los grupos de control. En un estudio realizado en pacientes tratados con antraciclinas y bevacizumab, las incidencias de ICC de Grado 3 o superior en los respectivos grupos de tratamiento y de control

fueron similares a las reportadas en otros estudios en pacientes con cáncer de mama metastásico: 2,9% en el grupo de tratamiento con antraciclinas + bevacizumab y 0% en el grupo con antraciclinas + placebo. Además, en este estudio las incidencias de ICC de todos los Grados fueron similares entre los grupos de antraciclinas +bevacizumab (6,2%) y antraciclinas + placebo (6,0%).

La mayoría de pacientes que desarrollaron ICC durante los ensayos clínicos de CMm mostraron mejoría de los síntomas y/o de la función ventricular izquierda después del tratamiento médico apropiado.

En la mayoría de ensayos clínicos de bevacizumab, se excluyeron los pacientes con ICCpreexistente II-IV NYHA (New York Heart Association) y, por lo tanto, no hay información disponible del riesgo de ICC en esta población.

La exposición previa a antraciclinas y/o radiación previa de la pared torácica pueden ser posibles factores de riesgo para el desarrollo de ICC.

Se observó un aumento en la incidencia de ICC en un ensayo clínico de pacientes con linfoma difuso de células grandes B cuando se trataron con bevacizumab y tenían una dosis acumulada de doxorubicina mayor a 300 mg/m². Este ensayo clínico de fase III comparó rituximab/ciclofosfamida/doxorubicina/vincristina/prednisona (R-CHOP) más bevacizumab con R-CHOP sin bevacizumab. Mientras que la incidencia del ICC fue, en los dos grupos, superior a la que se observó anteriormente en el tratamiento con doxorubicina, la tasa fue superior en el grupo de R-CHOP más bevacizumab. Estos resultados sugieren que se debe considerar una vigilancia clínica estricta con valoraciones cardíacas adecuadas en los pacientes expuestos a dosis acumuladas de doxorubicina mayores a 300 mg/m² cuando se tratan en combinación con bevacizumab.

Reacciones de hipersensibilidad/reacciones a la infusión

En algunos ensayos clínicos se reportaron reacciones anafilácticas y de tipo anafilactoide con más frecuencia en los pacientes tratados con bevacizumab en combinación con quimioterapia que en los pacientes tratados con quimioterapia sola. La incidencia de estas reacciones en algunos ensayos clínicos de bevacizumab es común (hasta el 5% en pacientes tratados con bevacizumab).

Infecciones

En un ensayo clínico realizado en pacientes con carcinoma cervical persistente, recurrente o metastásico, se reportaron infecciones de Grado 3-5 en hasta el 24% de pacientes tratados con bevacizumab en combinación con paclitaxel y topotecán en comparación con hasta el 13% de los pacientes tratados con paclitaxel y topotecán.

Insuficiencia ovárica/fertilidad

En un estudio de fase III de bevacizumab como tratamiento adyuvante en pacientes con carcinoma de colon, la incidencia de casos nuevos de insuficiencia ovárica, definida como menorrea de 3 meses o más, concentración de FSH \geq 30 mUI/mL y una prueba de embarazo de β -HCG sérica negativa, se evaluó en 295 mujeres premenopáusicas. Los nuevos casos de insuficiencia ovárica se reportaron en el 2,6% de los pacientes en el grupo mFOLFOX-6 en comparación con el 39% en el grupo mFOLFOX-6 + bevacizumab. Después de la suspensión del tratamiento con bevacizumab, la insuficiencia ovárica se recuperó en un 86,2% de las mujeres evaluadas. Se desconocen los efectos a largo plazo del tratamiento con bevacizumab sobre la fertilidad.

Anormalidades de las pruebas de laboratorio

La disminución del recuento de neutrófilos, la disminución del recuento de leucocitos y la presencia de proteína en orina pueden estar asociadas con el tratamiento con bevacizumab.

En todos los ensayos clínicos, se presentaron las siguientes anomalías de laboratorio de Grado 3 y 4 (NCI-CTCAE v.3) en los pacientes tratados con bevacizumab con una diferencia de al menos el 2% con respecto a los grupos de control correspondientes: hiperglucemia, disminución de la hemoglobina, hipocalcemia, hiponatremia, disminución del recuento de leucocitos, aumento de la relación internacional normalizada (INR, por sus siglas en inglés).

Los ensayos clínicos mostraron que el aumento transitorio de la creatinina sérica (que oscila entre 1,5-1,9 veces el nivel inicial), con y sin proteinuria, se asocia con el uso de bevacizumab. El aumento observado en la creatinina sérica no se asoció con una incidencia mayor de manifestaciones clínicas de insuficiencia renal en los pacientes tratados con bevacizumab.

Otras poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada

En ensayos clínicos aleatorizados, la edad $>$ 65 años se asoció con un aumento del riesgo de desarrollar eventos tromboembólicos arteriales, incluyendo los accidentes cerebrovasculares (ACVs), los ataques isquémicos transitorios (AITs) y los infartos de miocardio (IMs). Otros eventos que se observaron con mayor frecuencia en los pacientes mayores de 65 años son leucopenia y trombocitopenia de Grado 3-4 (NCI-CTCAE v.3); y todos los Grados de neutropenia, diarrea, náuseas, cefalea y fatiga en comparación con los pacientes de \leq 65 años tratados con bevacizumab. En un ensayo clínico, la incidencia de la hipertensión de Grado \geq 3 fue dos veces mayor en pacientes $>$ 65 años que en el grupo de menor edad.

(< 65 años). En un estudio de pacientes con cáncer ovárico recurrente y resistente al platino también se reportaron alopecia, inflamación de las mucosas, neuropatía sensitiva periférica, proteinuria e hipertensión y se presentaron a una tasa de por lo menos 5% mayor en el grupo CT + BV para los pacientes tratados con bevacizumab \geq 65 años en comparación con pacientes tratados con bevacizumab < 65 años.

No se observó un aumento en la incidencia de otras reacciones, incluyendo perforación gastrointestinal, complicaciones de cicatrización de heridas, insuficiencia cardíaca congestiva y hemorragia en pacientes de edad avanzada (> 65 años) tratados con bevacizumab en comparación con aquellos \leq 65 años.

Población pediátrica

No se ha estudiado la seguridad y eficacia de bevacizumab en niños menores de 18 años de edad.

En un estudio de bevacizumab con el estándar actual de cuidado en el rhabdomyosarcoma metastásico y el sarcoma de tejido blando no rhabdomyosarcoma, el perfil de seguridad de los niños tratados con bevacizumab fue comparable al observado en los adultos tratados con bevacizumab.

MVASI no está aprobado para su uso en pacientes menores de 18 años de edad. En la literatura médica publicada, se han reportado casos de osteonecrosis no mandibular en pacientes menores de 18 años tratados con bevacizumab

Experiencia posterior a la comercialización

Tabla 3: Reacciones adversas reportadas en la vigilancia posterior a la comercialización

Clasificación por órganos y sistemas (COS)	Reacciones (frecuencia*)
Infecciones e infestaciones	Fascitis necrotizante, por lo general, secundaria a complicaciones relacionadas con la cicatrización de heridas, perforación gastrointestinal o formación de fistulas (rara) (véase también la sección 4.4)
Trastornos del sistema inmune	Reacciones de hipersensibilidad y reacciones a la infusión (desconocida); con las siguientes posibles co-manifestaciones: disnea/dificultad para respirar, eritema/enrojecimiento/sarpullido, hipotensión o hipertensión, desaturación de oxígeno, dolor en el pecho, rigidez y náuseas/vómito (véase también la sección 4.4 y <i>Reacciones de hipersensibilidad/reacciones a la infusión</i> mencionadas anteriormente)
Trastornos del sistema nervioso	Encefalopatía hipertensiva (muy rara) (véase también la sección 4.4 e <i>Hipertensión</i> en la sección 4.8) Síndrome de Encefalopatía Posterior Reversible (SEPR) (rara) (véase la sección 4.4)
Trastornos vasculares	Microangiopatía trombótica renal, que se puede manifestar clínicamente con proteinuria (desconocida) con o sin uso concomitante de sunitinib. Para consultar mayor información sobre <i>Proteinuria</i> véase la sección 4.4 y <i>Proteinuria</i> en la sección 4.8.
Trastornos respiratorios, del tórax y del mediastino	Perforación del tabique nasal (desconocida) Hipertensión pulmonar (desconocida) Disfonía (frecuente)
Trastornos gastrointestinales	Úlcera gastrointestinal (desconocida)
Trastornos hepatobiliares	Perforación de la vesícula biliar (desconocida)
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Se han reportado casos de osteonecrosis mandibular (ONM) en pacientes tratados con bevacizumab, la mayoría se presentaron en pacientes con factores de riesgo identificados de ONM, en especial, exposición a bifosfonatos intravenosos y/o un antecedente de enfermedad dental que requiere procedimientos dentales invasivos (véase también la sección 4.4) Se observaron casos de osteonecrosis no mandibular en pacientes pediátricos tratados con bevacizumab (véase la sección 4.8, Población pediátrica)
Clasificación por órganos y sistemas (COS)	Reacciones (frecuencia*)
Trastornos congénitos, familiares y genéticos	Se observaron casos de anomalías fetales en mujeres tratadas únicamente con bevacizumab o en combinación con quimioterapias embriotóxicas conocidas (véase la sección 4.6)

* Si se especifica, la frecuencia se ha derivado de datos de ensayos clínicos.

Reporte de presuntas reacciones adversas

Es importante reportar las presuntas reacciones adversas al medicamento después de su aprobación de comercialización. Esto permite una vigilancia continua de la relación beneficio/riesgo del medicamento.

Interacciones:

Efecto de los medicamentos antineoplásicos en la farmacocinética de bevacizumab

No se observó una interacción clínicamente significativa de la administración simultánea de quimioterapia en la farmacocinética de bevacizumab con base en los resultados de los análisis farmacocinéticos poblacionales. No hubo diferencias estadística o clínicamente significativas en la depuración de bevacizumab entre los pacientes tratados con bevacizumab en monoterapia en comparación con aquellos

tratados con bevacizumab e interferón alfa-2a, erlotinib o quimioterapia (IFL, 5-FU/LV, carboplatino/paclitaxel, capecitabina, doxorubicina o cisplatino/gemcitabina).

Efecto de bevacizumab en la farmacocinética de otros medicamentos antineoplásicos.

No se observó una interacción clínicamente significativa de bevacizumab en la farmacocinética de interferón alfa 2a, erlotinib (y su metabolito activo OSI-420) o irinotecán (y su metabolito activo SN38), capecitabina, oxiplatino (con base en la medición de platino libre y platino total) y cisplatino. No se pueden deducir conclusiones sobre el impacto de bevacizumab en la farmacocinética de gemcitabina.

Tratamiento con bevacizumab y maleato de sunitinib

En dos ensayos clínicos en pacientes con carcinoma renal metastásico se reportó anemia hemolítica microangiopática (MAHA, por sus siglas en inglés) en 7 de 19 pacientes tratados con bevacizumab (10 mg/kg cada dos semanas) en combinación con maleato de sunitinib (50 mg al día).

MAHA es un trastorno hemolítico que se puede presentar con fragmentación de eritrocitos, anemia, y trombocitopenia. Además, en algunos de estos pacientes se observó hipertensión (incluyendo crisis hipertensivas), aumento de la creatinina y síntomas neurológicos. Todos estos hallazgos se revirtieron con la discontinuación de bevacizumab y maleato de sunitinib

Combinación con terapias basadas en platino o taxanos

Se observó un aumento de la tasa de neutropenia grave, neutropenia febril, o infección con o sin neutropenia grave (incluyendo algunas muertes) principalmente en los pacientes tratados con platino o taxanos para CPNM.

Radioterapia

No se ha determinado la seguridad y eficacia de la administración concomitante de radioterapia y bevacizumab.

Anticuerpos monoclonales contra EGFR y esquemas de quimioterapia con bevacizumab

No se han realizado estudios de interacciones. Los anticuerpos monoclonales contra EGFR no se deben administrar junto con esquemas de quimioterapia con bevacizumab para el tratamiento del CCRm. Los resultados de los ensayos clínicos aleatorizados de fase III en pacientes con CCRm sugieren que el uso de los anticuerpos monoclonales contra EGFR, panitumumab y cetuximab, en combinación con bevacizumab más quimioterapia se asocia con una disminución de la supervivencia libre de progresión (SLP) y/o la supervivencia

global (SG) y con un aumento de la toxicidad en comparación con bevacizumab en combinación con quimioterapia únicamente.

Vía de Administración: Intravenosa

Dosificación y Grupo Etario:

MVASI se debe administrar bajo la supervisión de un médico capacitado en el uso de medicamentos antineoplásicos.

Posología

Carcinoma colorrectal metastásico (CCRm)

Se recomienda que el tratamiento continúe hasta la progresión de la enfermedad subyacente o hasta el desarrollo de toxicidad inaceptable.

Carcinoma pulmonar no microcítico (CPNM) avanzado, metastásico o recurrente:

Tratamiento de primera línea del CPNM no escamoso en combinación con quimioterapia con platino

MVASI se administra en combinación con la quimioterapia con platino hasta por 6 ciclos de tratamiento y luego MVASI como único agente hasta la progresión de la enfermedad.

La dosis recomendada de MVASI es 7,5 mg/kg o 15 mg/kg de peso corporal administrado una vez cada 3 semanas en infusión intravenosa.

El beneficio clínico en pacientes con CPNM se ha demostrado con las dosis de 7,5 mg/kg y 15 mg/kg

Se recomienda que el tratamiento continúe hasta la progresión de la enfermedad subyacente o hasta el desarrollo de toxicidad inaceptable.

Tratamiento de primera línea del CPNM no escamoso con mutaciones activadoras del gen EGFR en combinación con erlotinib.

La prueba de la mutación del gen receptor del factor de crecimiento epidérmico, EGFR (por sus siglas en inglés) se debe realizar antes de iniciar el tratamiento con MVASI y erlotinib en combinación. Es importante elegir una metodología adecuadamente validada y robusta para evitar falsos negativos o falsos positivos.

La dosis recomendada de MVASI con erlotinib es de 15 mg/kg de peso corporal administrado una vez cada 3 semanas en infusión intravenosa. Se recomienda que el tratamiento con MVASI y erlotinib continúe hasta la progresión de la enfermedad.

Para consultar la posología y el modo de administración de erlotinib, remítase a la información de prescripción completa de erlotinib.

Cáncer renal avanzado y/o metastásico (CRm)

La dosis recomendada de MVASI es de 10 mg/kg de peso corporal administrado una vez cada 2 semanas en infusión intravenosa.

Se recomienda que el tratamiento continúe hasta la progresión de la enfermedad subyacente o hasta la toxicidad inaceptable.

Glioblastoma

La dosis recomendada de MVASI es de 10 mg/kg del peso corporal administrado una vez cada 2 semanas o 15 mg/kg del peso corporal administrado una vez cada 3 semanas en infusión intravenosa. Se recomienda que el tratamiento con MVASI continúe hasta la progresión de la enfermedad subyacente.

Cáncer epitelial de ovario

MVASI se administra en combinación con carboplatino y paclitaxel hasta por 6 ciclos de tratamiento, seguido por el uso continuo de MVASI administrado como medicamento único hasta la progresión de la enfermedad o por un máximo de 15 meses o hasta el desarrollo de toxicidad inaceptable, lo que ocurra primero.

La dosis recomendada de MVASI es 15 mg/kg de peso corporal administrado una vez cada 3 semanas en infusión intravenosa.

Carcinoma de cuello uterino

MVASI se administra en combinación con uno de los siguientes esquemas de quimioterapia: paclitaxel y cisplatino o paclitaxel y topotecán.

La dosis recomendada de MVASI es 15 mg/kg del peso corporal administrado una vez cada 3 semanas en infusión intravenosa.

Se recomienda que el tratamiento continúe hasta la progresión de la enfermedad subyacente o hasta el desarrollo de toxicidad inaceptable.

Poblaciones especiales

Pacientes de la tercera edad: No es necesario ajustar la dosis en los ancianos.

Pacientes con insuficiencia renal: No se ha estudiado la seguridad y eficacia en pacientes con insuficiencia renal.

Pacientes con insuficiencia hepática: No se ha estudiado la seguridad y eficacia en pacientes con insuficiencia hepática.

Población pediátrica

No se ha estudiado la seguridad y eficacia de bevacizumab en niños menores de 18 años de edad. MVASI no está aprobado para su uso en pacientes menores de 18 años de edad. No existe una indicación de uso pertinente de bevacizumab en la población pediátrica y no se puede hacer ninguna recomendación sobre su posología.

Modo de administración

La dosis inicial se debe administrar durante 90 minutos en infusión intravenosa. Si la primera infusión se tolera bien, la segunda infusión se puede administrar durante 60 minutos. Si la infusión de 60 minutos se tolera bien, todas las infusiones posteriores se pueden administrar durante 30 minutos.

No se debe administrar en inyección rápida intravenosa o bolo intravenoso.

No se recomienda reducir la dosis en caso de presentarse reacciones adversas. De ser necesario, el tratamiento debe suspenderse permanente o temporalmente.

Precauciones que se deben tomar antes de la manipulación o administración del medicamento

La sección 6.4 contiene las instrucciones de dilución del medicamento antes de su administración. Las infusiones de MVASI no se deben administrar o mezclar con soluciones de glucosa. Este medicamento no se debe mezclar con otros medicamentos excepto los mencionados.

Condición de Venta: Venta con fórmula médica

Solicitud: El interesado presenta ante la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2017013744 de 20 de noviembre de 2017 emitido con base en el concepto del

Acta No. 02 de 2017 de SEMNNIMB numeral 3.2.2.8., con el fin de continuar con la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia.

- Evaluación Farmacológica del medicamento biotecnológico
- Aprobación de inserto para paciente Versión 1 de Febrero de 2017
- Aprobación Información para Prescribir Versión 1 de Febrero de 2017

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada y dado que el interesado presenta respuesta satisfactoria al requerimiento emitido en el Acta No. 02 de 2017 SEMNNIMB, numeral 3.2.2.8., la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión

Revisora recomienda aprobar el producto de la referencia, únicamente con la siguiente información:

Composición:

- Cada vial de 4 mL contiene 100 mg de bevacizumab (25 mg/mL) y excipientes.
- Cada vial de 16 mL contiene 400 mg de bevacizumab (25 mg/mL) y excipientes.

Forma farmacéutica: Concentrado para solución para infusión.

Indicaciones:

- **Carcinoma colorrectal metastásico (CCRm):**

MVASI, en asociación con quimioterapia a base de fluoropirimidinas está indicado como tratamiento de primera línea en pacientes con carcinoma metastásico de colon o recto.

- **Carcinoma pulmonar no microcítico (CPNM) avanzado, metastásico o recurrente:**

MVASI, agregado a quimioterapia basada en platino, está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes con carcinoma pulmonar no microcítico (CPNM) no escamoso, avanzado, metastásico o recurrente e irresecable.

MVASI, en combinación con erlotinib, está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes con carcinoma pulmonar no microcítico (CPNM) no escamoso, avanzado, metastásico o recidivante e irresecable, con mutaciones activadoras del gen EGFR.

- **Cáncer renal avanzado y/o metastásico (CRm):**

MVASI, está indicado en el tratamiento de primera línea del cáncer renal avanzado y/o metastásico en combinación con interferón alfa-2a (INF).

- **Cáncer epitelial de ovario:**

MVASI, en combinación con carboplatino y paclitaxel, está indicado para el tratamiento adyuvante (“front line”) de los pacientes adultos con cáncer

epitelial de ovario estadio III concitorreducción sub-óptima o no cirugía de citorreducción y estadio IV.

- Carcinoma de cuello uterino:

MVASI, en asociación con quimioterapia basada en platinos (cisplatino) más paclitaxel o topotecán más paclitaxel, está indicado como tratamiento de pacientes con carcinoma de cuello uterino persistente, recidivante o metastásico.

Contraindicaciones:

Bevacizumab está contraindicado en pacientes con metástasis no tratadas en el sistema nervioso central; hipersensibilidad conocida a:

- Cualquier componente del producto
- Productos obtenidos en células de Ovario de Hámster Chino u otros anticuerpos recombinantes humanos o humanizados.

Perforaciones gastrointestinales (GI) y fístulas

El tratamiento con bevacizumab puede elevar el riesgo de perforación gastrointestinal y de la vesícula biliar. El tratamiento con bevacizumab debe suspenderse definitivamente en caso de perforación gastrointestinal. Las pacientes que reciben bevacizumab para el tratamiento del cáncer cervicouterino persistente, recidivante ometastásico pueden tener mayor riesgo de desarrollar fistulas entre la vagina y cualquier parte del tubo gastrointestinal (fistulas gastrointestinales-vaginales).

Fístulas no gastrointestinales

Los pacientes tratados con bevacizumab pueden tener mayor riesgo de desarrollar fístulas. Se suspenderá definitivamente la administración de bevacizumab en pacientes con fístula traqueoesofágica (TE) o con cualquier tipo de fístula de grado 4. La información sobre el uso continuado de bevacizumab en pacientes con otros tipos de fístulas es limitada. En caso defístulas internas que no se localicen en el tubo digestivo, se debe considerar la suspensión deltratamiento con bevacizumab.

Cicatrización de heridas

Bevacizumab puede afectar negativamente el proceso decicatrización de heridas. El tratamientocon bevacizumab no debe iniciarse hasta que hayan transcurrido al menos 28 días desde unaintervención de cirugía mayor o hasta que la herida quirúrgica haya cicatrizado por completo. Encaso de complicaciones de la cicatrización durante el tratamiento con bevacizumab, este deberetirarse temporalmente hasta la plena cicatrización de la herida.

La administración de bevacizumab debe suspenderse de forma transitoria ante una intervención quirúrgica programada.

En raras ocasiones se han notificado casos de fascitis necrotizante, algunos de ellos mortales, en pacientes tratados con bevacizumab; generalmente fueron secundarios a complicaciones de la cicatrización de heridas, perforación gastrointestinal o formación de fistulas. En pacientes que desarrollen una fascitis necrotizante se interrumpirá la administración de bevacizumab y se instaurará cuanto antes el tratamiento pertinente.

Hipertensión arterial

Entre los pacientes tratados con bevacizumab se ha observado un aumento de la incidencia de hipertensión. De los datos clínicos sobre seguridad se infiere que la incidencia de la hipertensión probablemente depende de la dosis. La hipertensión preexistente debe controlarse adecuadamente antes de empezar el tratamiento con bevacizumab. No hay datos sobre el efecto de bevacizumab en pacientes con hipertensión no controlada en el momento de comenzar el tratamiento con este medicamento. Se recomienda vigilar la tensión arterial durante el tratamiento con bevacizumab.

En la mayoría de los casos, la hipertensión se controló adecuadamente con un tratamiento antihipertensivo estándar ajustado a la situación particular del paciente afectado. El tratamiento con bevacizumab debe suspenderse definitivamente si una hipertensión clínicamente importante no puede controlarse de modo adecuado con un tratamiento antihipertensivo o si el paciente sufre una crisis hipertensiva o una encefalopatía hipertensiva.

Síndrome de encefalopatía reversible posterior (SERP)

En raras ocasiones se han descrito en pacientes tratados con bevacizumab signos y síntomas compatibles con el SERP, un raro trastorno neurológico que se manifiesta clínicamente con los siguientes signos y síntomas (entre otros): convulsiones, cefalea, estado mental alterado, deterioro visual o ceguera cortical, con o sin hipertensión asociada. El diagnóstico de SERP requiere la confirmación por técnicas de imagen cerebral, preferiblemente la resonancia magnética (RM). En pacientes con SERP se recomienda el tratamiento de los síntomas específicos, incluido el control de la hipertensión, junto con la retirada de bevacizumab. Se desconocen los efectos toxicológicos de reiniciar la administración de bevacizumab en los pacientes que hayan experimentado antes el SERP.

Proteinuria

En los estudios clínicos, la incidencia de proteinuria fue mayor en los pacientes tratados con bevacizumab en combinación con quimioterapia que

en los que recibieron quimioterapia sola. Proteínuria de grado 4 (síndrome nefrótico) fue poco frecuente en los pacientes tratados con bevacizumab. En caso de proteinuria de grado 4, la administración de bevacizumab debe suspenderse definitivamente.

Tromboembolia arterial

En los estudios clínicos, la incidencia de episodios tromboembólicos arteriales (accidente cerebrovascular, accidente isquémico transitorio e infarto agudo de miocardio) fue superior en los pacientes tratados con bevacizumab + quimioterapia que en los que recibieron quimioterapia sola. Bevacizumab se suspenderá definitivamente en caso de eventos de tromboembolia arterial. Los pacientes tratados con bevacizumab + quimioterapia que tengan más de 65 años o antecedentes de tromboembolia arterial corren un mayor riesgo de sufrir un episodio de tromboembolia arterial mientras reciben bevacizumab. El tratamiento de tales pacientes con bevacizumab exige precaución.

Tromboembolia venosa

Los pacientes tratados con bevacizumab pueden correr el riesgo de sufrir un episodio de tromboembolia venosa, incluida una embolia pulmonar.

Las pacientes que reciben bevacizumab como tratamiento del cáncer cervicouterino persistente, recidivante o metastásico pueden tener mayor riesgo de sufrir eventos tromboembólicos venosos: se suspenderá la administración de bevacizumab en los pacientes con episodios de tromboembolia venosa potencialmente mortales (grado 4), como embolia pulmonar. Si esta es de grado 3, se los vigilará estrechamente.

Hemorragia

En los pacientes tratados con bevacizumab el riesgo de hemorragia, en particular de hemorragia asociada al tumor, es elevado. Se suspenderá definitivamente la administración de bevacizumab en pacientes que sufran hemorragias de grado 3 o 4 durante el tratamiento.

Se excluyó sistemáticamente de los ensayos clínicos con bevacizumab a los pacientes que, según las pruebas de diagnóstico por imágenes o los signos y síntomas, presentaran metástasis del sistema nervioso central (SNC), por lo que el riesgo de hemorragia del SNC en tales pacientes no se ha evaluado prospectivamente en estudios clínicos aleatorizados. Se vigilará en los pacientes la presencia de signos y síntomas de hemorragia del SNC, y se suspenderá la administración de bevacizumab en caso de hemorragia intracraneal.

No hay datos sobre el perfil de toxicidad de bevacizumab en pacientes con diátesis hemorrágica congénita, coagulopatía adquirida o en tratamiento anticoagulante con dosis plenas de una tromboembolia anterior al inicio del tratamiento con bevacizumab, puesto que tales pacientes fueron excluidos de los estudios clínicos. Por consiguiente, se requiere precaución antes de iniciar el tratamiento con bevacizumab en tales pacientes. Sin embargo, no parece que en los pacientes que sufren una trombosis venosa durante el tratamiento con bevacizumab sea mayor el riesgo de hemorragia de grado 3 o superior si reciben dosis plenas de warfarina y bevacizumab simultáneamente.

Hemorragia pulmonar/hemoptisis

Los pacientes con CPNM tratados con bevacizumab pueden correr un riesgo de hemorragiapulmonar/hemoptisis grave o, en algunos casos, letal. Los pacientes con historia reciente dehemorragia pulmonar/hemoptisis (> 1/2 cucharilla de sangre roja) no deben recibir bevacizumab.

Insuficiencia cardíaca congestiva (ICC)

En los estudios clínicos se han descrito episodios compatibles con insuficiencia cardíacacongestiva (ICC). Las observaciones clínicas iban desde descenso asintomático de la fracciónde eyección ventricular izquierda a ICC sintomática, con necesidad de tratamiento uhospitalización. La administración de bevacizumab a pacientes con una cardiovasculopatíaclínicamente importante, por ejemplo una coronariopatía preexistente, o ICC preexistente exigeespecial precaución.

La mayoría de los pacientes que sufrieron ICC presentaban carcinoma de mama metastásico yhabían recibido previamente tratamiento con antraciclinas o radioterapia de la pared torácicaizquierda o tenían otros factores de riesgo de ICC. En los pacientes del estudio AVF3694gtratados con antraciclinas y que no habían recibido antraciclinas previamente no se elevó laincidencia de ICC de todos los grados en el grupo de antraciclina + bevacizumab encomparación con los que habían recibido antraciclinas solamente.

Tanto en el estudio AVF3694g como en AVF3693g, episodios de ICC de grado 3 o superiorfueron algo más frecuentes entre los pacientes tratados con bevacizumab en combinación conquimioterapia que entre los que recibieron quimioterapia sola. Esta observación concuerda conlos resultados de otros estudios del carcinoma de mama metastásico sin tratamientoantraciclínico concomitante.

Neutropenia

Se ha observado un incremento de las tasas de neutropenia, neutropenia febril e infección con neutropenia grave (incluidos algunos fallecimientos) en los pacientes tratados con ciertos regímenes quimioterápicos mielotóxicos + bevacizumab en comparación con la quimioterapia sola.

Reacciones de hipersensibilidad, reacciones a la infusión

Los pacientes pueden sufrir reacciones a la infusión/de hipersensibilidad. Se recomienda observar estrechamente a los pacientes durante la administración de bevacizumab y tras la misma, como corresponde a cualquier infusión de un anticuerpo monoclonal humanizado terapéutico. En caso de que se produzca una reacción, se debe retirar la infusión e instaurar las medidas terapéuticas adecuadas. No se considera necesaria la premedicación sistemática.

Infecciones oculares graves tras la preparación de la solución para uso intravítreo no aprobado

Se han descrito casos individuales y series de graves acontecimientos oculares adversos (endofalmitis infecciosa y otros trastornos oculares inflamatorios inclusive) tras el uso intravítreo no aprobado de bevacizumab preparado a partir de viales aprobados para la administración intravenosa en pacientes con cáncer. Algunos de estos acontecimientos han causado pérdida visual de diversos grados, incluida la ceguera permanente.

Insuficiencia ovárica/fecundidad

Bevacizumab puede alterar la fecundidad femenina. Por tanto, antes de comenzar el tratamiento con bevacizumab de mujeres con capacidad de procrear deben analizarse con ellas estrategias para preservar la fecundidad.

Reacciones Adversas:

Resumen del perfil de seguridad

El perfil general de seguridad del bevacizumab se basa en los datos de más de 5.400 pacientes con diferentes neoplasias tratadas, predominantemente, con bevacizumab en combinación con quimioterapia en ensayos clínicos.

Las reacciones adversas más graves fueron:

- Perforaciones gastrointestinales
- Hemorragia, incluyendo hemorragia pulmonar/hemoptisis, que es más frecuente en los pacientes con carcinoma pulmonar no microcítico
- Tromboembolismo arterial

Las reacciones adversas observadas con más frecuencia en todos los ensayos clínicos en pacientes tratados con bevacizumab fueron hipertensión, fatiga o astenia, diarrea y dolor abdominal.

Los análisis de los datos de seguridad clínica sugieren que la aparición de hipertensión y proteinuria con el tratamiento de bevacizumab dependa, probablemente, de la dosis.

Tabla de reacciones adversas

Las reacciones adversas que se enumeran en esta sección pertenecen a las siguientes categorías de frecuencias: Muy frecuente ($\geq 1/10$); frecuente ($\geq 1/100$ a $< 1/10$) poco frecuente ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); rara ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); muy rara ($< 1/10.000$), desconocida (no se puede estimar a partir de los datos disponibles).

Las tablas 1 y 2 enumeran las reacciones adversas asociadas con el uso del bevacizumab en combinación con diferentes esquemas de quimioterapia para múltiples indicaciones.

La tabla 1 enumera todas las reacciones adversas, según su frecuencia, que se determinó tienen una relación causal con bevacizumab a través de:

- incidencias comparativas observadas entre los grupos de tratamiento de ensayos clínicos (con al menos una diferencia del 10% con respecto al grupo de control para las reacciones de Grado 1-5 NCI-CTCAE o al menos una diferencia del 2% para las reacciones de Grado 3-5 NCI-CTCAE,
- estudios de seguridad posterior a la autorización de comercialización,
- reporte espontáneo,
- estudios epidemiológicos/estudios sin intervención u observacionales,
- o a través de la evaluación de reportes de casos individuales.

La tabla 2 muestra la frecuencia de las reacciones adversas graves. Las reacciones graves se definen como eventos adversos con una diferencia en su incidencia de al menos 2% en comparación con el grupo de control en los ensayos clínicos para las reacciones de Grado 3-5 NCI-CTCAE. La tabla 2 también incluye las reacciones adversas que se consideran clínicamente significativas o graves.

Las reacciones adversas reportadas después de la comercialización se incluyen en las tablas 1 y 2, cuando proceda. En la tabla 3 se brinda una información detallada sobre estas reacciones.

En las siguientes tablas, las reacciones adversas se especifican en la categoría de frecuencia adecuada de acuerdo con la mayor incidencia observada en cualquier indicación.

Dentro de cada categoría de frecuencia, se presentan las reacciones adversas en orden de gravedad decreciente.

Algunas de las reacciones adversas son reacciones comúnmente observadas con la quimioterapia; sin embargo, bevacizumab puede exacerbar estas reacciones cuando se usa con otros medicamentos quimioterapéuticos. El síndrome de eritrodisestesia palmoplantar con doxorrubicina liposomal pegilada o capecitabina, neuropatía sensitiva periférica con paclitaxel u oxaliplatino, trastornos de las uñas o alopecia con paclitaxel y paroniquia con erlotinib son algunos ejemplos.

Tabla 1: Reacciones adversas por frecuencia

Clasificación por órganos y sistemas	Muy frecuente	Frecuente	Poco frecuente	Rara	Muy rara	Frecuencia desconocida
Infecciones e infestaciones		Sepsis, Abscesos ^{b, d} , Celulitis, Infección, Infección de las vías urinarias		Fascitis necrotizante ^a		
Trastornos del sistema linfático y de la sangre	Neutropenia febril, Leucopenia, Neutropenia ^a , Trombocitopenia	Anemia, Linfopenia				

Clasificación por órganos y sistemas	Muy frecuente	Frecuente	Poco frecuente	Rara	Muy rara	Frecuencia desconocida
Trastornos del sistema inmune		Hipersensibilidad. Reacciones a la infusión ^{a,b,d}				
Trastornos del metabolismo y la nutrición	Anorexia	Deshidratación				
Trastornos del sistema nervioso	Neuropatía sensitiva periférica ^b , Disartria, Cefalea, Disgeusia	Accidente cerebrovascular, Síncope, Somnolencia		Síndrome de encefalopatía posterior reversible ^{a,b,d}	Encefalopatía hipertensiva ^a	
Trastornos oculares	Trastorno ocular, Aumento de la lacrimación					
Trastornos cardíacos		Insuficiencia cardíaca congestiva ^{b,d} , Taquicardia supraventricular				
Trastornos vasculares	Hipertensión ^{a,b} , Tromboembolismo (venoso) ^{b,d}	Tromboembolismo (arterial) ^{b,d} , Hemorragia ^{b,d} , Trombosis venosa profunda				Microangiopatía trombótica renal ^{a,b}
Trastornos respiratorios, del tórax y del mediastino	Disnea, Rinitis	Hemorragia pulmonar/ ^{a,d} , Hemoptisis ^{b,d} , Embolia pulmonar, Epistaxis, Hipoxia, Disfonía				Hipertensión pulmonar ^a , Perforación del tabique nasal ^a
Trastornos gastrointestinales	Hemorragia rectal, Estomatitis, Estreñimiento, Diarrea, Náuseas, Vómito, Dolor abdominal	Perforación gastrointestinal ^{a,d} , Perforación intestinal, íleo, Obstrucción intestinal, Fístula rectovaginal ^{a,e} , Trastorno gastrointestinal, Proctalgia				Úlcera gastrointestinal ^a
Trastornos hepatobiliares						Perforación de la vesícula biliar ^{a,b}
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Complicaciones en la cicatrización de heridas ^{b,d} , Dermatitis exfoliativa, Piel seca, Decoloración de la piel	Síndrome de entrodisestesia palmoplantar				
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Artralgia	Fístula ^{a,d} , Mialgia, Debilidad muscular, Dolor de espalda				Osteonecrosis mandibular ^{a,b} , Osteonecrosis no mandibular ^{a,f}
Trastornos renales y urinarios	Proteinuria ^{a,d}					
Trastornos del sistema reproductor	Insuficiencia ovárica ^{b,c,d}	Dolor pélvico				

Clasificación por órganos y sistemas	Muy frecuente	Frecuente	Poco frecuente	Rara	Muy rara	Frecuencia desconocida
y las mamas						Anomalías fetales ^{2a}
Trastornos congénitos, familiares y genéticos						
Trastornos generales y afecciones en el sitio de administración	Astenia, Fatiga, Fiebre, Dolor, Inflamación de las mucosas	Letargo				
Exámenes Complementarios	Reducción en el peso					

Quando se observaron eventos como reacciones adversas medicamentosas de todos los Grados y Grados 3-5 en los ensayos clínicos, se reportó la mayor frecuencia observada en los pacientes. Los datos no están ajustados por el tiempo diferencial del tratamiento.

- a. Para obtener mayor información, por favor remitase a la tabla 3 "Reacciones adversas reportadas en la vigilancia posterior a la comercialización".
- b. Los términos representan un grupo de eventos que describen un concepto médico más que una única condición o un término preferido de MedDRA (Diccionario Médico para Actividades Regulatorias). Este grupo de términos médicos puede involucrar la misma fisiopatología subyacente (p.ej., los eventos tromboembólicos arteriales incluyen accidente cerebrovascular, infarto de miocardio, ataque isquémico transitorio y otros eventos tromboembólicos arteriales).
- c. Con base en un estudio secundario en 285 pacientes.
- d. Para obtener información adicional remitase a la siguiente sección "Información adicional sobre reacciones adversas graves seleccionadas".
- e. Las fistulas rectovaginales son las fistulas más frecuentes en la categoría fistula GI vaginal.
- f. Observado únicamente en población pediátrica.

Tabla 2: Reacciones adversas graves por frecuencia

Clasificación por órganos y sistemas	Muy frecuente	Frecuente	Poco frecuente	Rara	Muy rara	Frecuencia desconocida
Infecciones e infestaciones		Sepsis, Celulitis, Absceso ^{a,b} , Infección, Infección de las vías urinarias				Fascitis necrotizante ^c
Trastornos del sistema linfático y de la sangre	Neutropenia febril, Leucopenia, Neutropenia ^a , Trombocitopenia	Anemia, Linfopenia				
Trastornos del sistema inmune						Hipersensibilidad, Reacciones a la infusión ^{a,b,c}
Trastornos del metabolismo y la nutrición		Deshidratación				

Clasificación por órganos y sistemas	Muy frecuente	Frecuente	Poco frecuente	Rara	Muy rara	Frecuencia desconocida
Trastornos del sistema nervioso	Neuropatía sensitiva periférica	Accidente cerebrovascular, Síncope, Somnolencia, Cefalea				Síndrome de encefalopatía posterior reversible ^{a,b,c} , Encefalopatía hipertensiva ^a
Trastornos cardíacos		Insuficiencia cardíaca congestiva ^{a,b} , Taquicardia supraventricular				
Trastornos vasculares	Hipertensión ^{a,b}	Tromboembolismo arterial ^{a,b} , Hemorragia ^{a,b} , Tromboembolismo (venoso) ^{a,b} , Trombosis venosa profunda				Microangiopatía trombótica renal ^{b,c}
Trastornos respiratorios, del tórax y del mediastino		Hemorragia pulmonar/ Hemoptisis ^{a,b} , Embolia pulmonar, Epistaxis, Disnea, Hipoxia				Hipertensión pulmonar ^c , Perforación del tabique nasal ^f
Trastornos gastrointestinales	Diarrea, Náuseas, Vómito, Dolor abdominal	Perforación intestinal, ileo, Obstrucción intestinal, Fístula rectovaginal ^{c,d} , Trastornos gastrointestinales, Estomatitis, Proctalgia				Perforación gastrointestinal ^{a,b} , Úlcera gastrointestinal ^c , Hemorragia rectal
Trastornos hepatobiliares						Perforación de la vesícula biliar ^{b,c}
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		Complicaciones en la cicatrización de heridas ^{a,b} , Síndrome de eritrodisestesia palmoplantar				
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo		Fístula ^{a,b} , Mialgia, Artralgia, Debilidad muscular, Dolor de espalda				Osteonecrosis de la mandíbula ^{b,c}
Trastornos renales y urinarios		Proteinuria ^{a,b}				
Trastornos del sistema reproductor y las mamas		Dolor pélvico				Insuficiencia ovárica ^{a,b}
Trastornos congénitos, familiares y genéticos						Anomalías fetales ^{a,c}

Clasificación por órganos y sistemas	Muy frecuente	Frecuente	Poco frecuente	Rara	Muy rara	Frecuencia desconocida
Trastornos generales y afecciones en el sitio de administración	Astenia, Fatiga	Dolor, Letargo, Inflamación de mucosas				

La tabla 2 proporciona la frecuencia de las reacciones adversas graves. Las reacciones graves se definen como eventos adversos con una diferencia en su incidencia de al menos 2% en comparación con el grupo de control en los ensayos clínicos para las reacciones de Grado 3-5 NCI-CTCAE. La tabla 2 también incluye las reacciones adversas que se consideran clínicamente significativas o graves. Estas reacciones adversas clínicamente significativas se reportaron en ensayos clínicos pero las reacciones de Grado 3-5 no cumplieron con el umbral mínimo de una diferencia del 2% en comparación con el grupo de control. La tabla 2 también incluye las reacciones adversas clínicamente significativas que se observaron únicamente en la vigilancia posterior a la comercialización y, por lo tanto, la frecuencia y el grado NCI-CTCAE se desconocen. Estas reacciones clínicamente significativas se incluyeron en la tabla 2 dentro de la columna titulada "Frecuencia desconocida".

- Los términos representan un grupo de eventos que describen un concepto médico más que una única condición o un término preferido de MedDRA (Diccionario Médico para Actividades Regulatorias). Este grupo de términos médicos puede involucrar la misma fisiopatología subyacente (p.ej., los eventos tromboembólicos arteriales incluyen accidente cerebrovascular, infarto de miocardio, ataque isquémico transitorio y otros eventos tromboembólicos arteriales).
- Para obtener información adicional remítase a la siguiente sección "Información adicional sobre reacciones adversas graves seleccionadas".
- Para obtener mayor información, por favor remítase a la tabla 3 "Reacciones adversas reportadas en la vigilancia posterior a la comercialización".
- Las fístulas rectovaginales son las fístulas más frecuentes en la categoría fístula GI vaginal.

Descripción de reacciones adversas graves seleccionadas

Perforaciones y fístulas gastrointestinales (GI)

La administración de bevacizumab se ha asociado con casos serios de perforación gastrointestinal.

Se han reportado casos de perforaciones gastrointestinales en los ensayos clínicos con una incidencia inferior al 1% en pacientes con carcinoma pulmonar no escamoso no microcítico, de hasta el 1,3% en pacientes con carcinoma de mama metastásico, de hasta el 2,0% en pacientes con cáncer de células renales metastásico, o en pacientes con carcinoma ovárico que recibieron tratamiento de primera línea, y de hasta el 2,7% (incluyendo fístula gastrointestinal y absceso) en pacientes con carcinoma colorrectal metastásico. De un ensayo clínico en pacientes con carcinoma cervical persistente, recurrente o metastásico, se reportaron perforaciones GI (de todos los grados) en el 3,2% de los pacientes, quienes tenían un antecedente de radiación pélvica previa.

La aparición de esos eventos varió en tipo y gravedad, oscilando entre aire libre observado en radiografía abdominal simple, que se resolvió sin tratamiento, y perforación intestinal con absceso abdominal y desenlace fatal. En algunos casos se presentó inflamación intraabdominal subyacente, bien sea secundaria a úlcera gástrica, necrosis tumoral, diverticulitis o colitis asociada a la quimioterapia.

Se reportó un desenlace fatal en aproximadamente una tercera parte de los casos graves de perforación gastrointestinal, lo que representa entre el 0,2% y el 1% de todos los pacientes tratados con bevacizumab.

En los ensayos clínicos con bevacizumab, se reportaron fístulas gastrointestinales (de todos los grados) con una incidencia de hasta el 2% en pacientes con carcinoma colorrectal metastásico y carcinoma ovárico, pero también se reportaron, con menos frecuencia, en pacientes con otros tipos de cáncer.

Fístulas GI vaginales

En un ensayo clínico en pacientes con carcinoma cervical persistente, recurrente o metastásico la incidencia de fístulas GI vaginales fue del 8,3% en los pacientes tratados con bevacizumab y del 0,9% en pacientes del grupo de control, quienes tenían un antecedente de radiación pélvica previa. La frecuencia de fístulas GI vaginales en el grupo de pacientes tratados con bevacizumab más quimioterapia fue mayor en aquellos con recurrencia

dentro del campo de radiación previa(16,7%) en comparación con los pacientes con recurrencia fuera del campo de radiación previa(3,6%). Las frecuencias correspondientes en el grupo de control tratado con quimioterapia únicamente fueron de 1,1% frente a 0,8%, respectivamente. Los pacientes que desarrollaron fistulas GI vaginales también pueden presentar obstrucciones intestinales y requerir intervención quirúrgica y ostomías de derivación.

Fístulas no GI

El uso de bevacizumab se ha asociado con casos graves de fístulas, incluyendo casos fatales.

En un ensayo clínico en pacientes con carcinoma cervical persistente, recurrente o metastásico se reportó la presencia de fístulas vaginales, vesicales o del tracto genital femenino no gastrointestinales en 1,8% de los pacientes tratados con bevacizumab y 1,4% de los pacientes del grupo de control.

Se observaron casos poco frecuentes ($\geq 0,1\%$ a $< 1\%$) de fístulas que involucraron áreas del organismo diferentes al tracto gastrointestinales (p.ej., fístulas broncopleurales y biliares) fueron observadas en varias indicaciones. También se han reportado fístulas en la vigilancia posterior a la comercialización.

Estos eventos se han reportado en diferentes puntos de tiempo durante el tratamiento oscilando entre una semana y más de 1 año del inicio de la administración de bevacizumab, la mayoría ocurre en los primeros 6 meses de tratamiento.

Cicatrización de heridas

Dado que bevacizumab puede afectar negativamente la cicatrización de heridas, se excluyeron de los ensayos clínicos de fase III a los pacientes que se sometieron a cirugía mayor en los últimos 28 días.

En los ensayos clínicos ejecutados en pacientes con carcinoma colorrectal metastásico no se presentó un aumento del riesgo de sangrado postoperatorio o de las complicaciones observadas relacionadas con la cicatrización de las heridas en los pacientes que se sometieron a cirugía mayor 28-60 días antes de iniciar bevacizumab. Se observó un aumento en la incidencia de sangrado postoperatorio o de las complicaciones relacionadas con la cicatrización de las heridas en los 60 días posteriores a una cirugía mayor en los pacientes tratados con

bevacizumab al momento del procedimiento. La incidencia varió entre el 10% (4/40) y el 20% (3/15).

Se reportaron complicaciones graves relacionadas con la cicatrización de heridas incluyendo las complicaciones de las anastomosis, algunas de las cuales tuvieron un desenlace fatal.

En ensayos clínicos realizados en pacientes con carcinoma de mama con recurrencia local y metastásico se observaron complicaciones relacionadas con la cicatrización de heridas de Grado 3-5 en hasta el 1,1% de los pacientes tratados con bevacizumab en comparación con el 0,9% de los pacientes del grupo de control (NCI-CTCAE v.3).

En ensayos clínicos realizados en pacientes con carcinoma ovárico se observaron complicaciones relacionadas con la cicatrización de heridas de Grado 3-5 en hasta el 1,2% de los pacientes en el grupo con bevacizumab en comparación con el 0,1% en el grupo de control (NCI-CTCAE v.3).

Hipertensión

En ensayos clínicos, con excepción del estudio JO25567, la incidencia global de hipertensión (de todos los grados) osciló hasta el 42,1% en los grupos de tratamiento con bevacizumab en comparación con el 14% en los grupos de control. La incidencia global de hipertensión de Grado 3 y 4 NCI-CTC en los pacientes tratados con bevacizumab osciló entre el 0,4% y el 17,9%. Se reportó hipertensión de Grado 4 (crisis hipertensiva) en hasta el 1,0% de los pacientes tratados con bevacizumab y quimioterapia en comparación con el 0,2% de los pacientes tratados con el mismo esquema de quimioterapia únicamente.

En el estudio JO25567, se observó hipertensión de todos los Grados en el 77,3% de los pacientes que recibieron bevacizumab en combinación con erlotinib como tratamiento de primera línea para CPNM no escamoso con mutaciones activadoras del *EGFR*, en comparación con el 14,3% de los pacientes tratados únicamente con erlotinib. Se reportó hipertensión de Grado 3 en el 60,0% de los pacientes tratados con bevacizumab en combinación con erlotinib en comparación con el 11,7% de los pacientes tratados únicamente con erlotinib. No se presentaron eventos hipertensivos de Grado 4 o 5.

Por lo general, la hipertensión se controló de manera adecuada con antihipertensivos orales como los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, diuréticos e inhibidores de los canales de calcio. En muy pocas situaciones ocasiona la discontinuación del tratamiento con bevacizumab u hospitalización.

Se han reportado casos muy raros de encefalopatía hipertensiva, algunos fatales.

El riesgo de hipertensión asociado con el uso de bevacizumab no se correlacionó con las características clínicas iniciales del paciente, la enfermedad subyacente o el tratamiento concomitante.

Síndrome de encefalopatía posterior reversible

Se han reportado casos poco frecuentes de pacientes tratados con bevacizumab que desarrollaron signos y síntomas congruentes con SEPR, un trastorno neurológico poco común. La presentación puede incluir convulsiones, cefalea, estado mental alterado, alteración de la visión o ceguera cortical, con o sin hipertensión asociada. La presentación clínica del SEPR usualmente es inespecífica, y por lo tanto, el diagnóstico requiere confirmación mediante imágenes cerebrales, preferiblemente RM.

En los pacientes que desarrollan SEPR, se recomienda un reconocimiento temprano de los síntomas y un tratamiento sintomático oportuno, que incluya el control de la hipertensión (si se asocia con hipertensión grave no controlada) además de la discontinuación del tratamiento con bevacizumab. Los síntomas se resuelven o mejoran generalmente en los días siguientes a la discontinuación del tratamiento, aunque algunos pacientes han experimentado algunas secuelas neurológicas. Se desconoce la seguridad de reiniciar el tratamiento con bevacizumab en pacientes que hayan experimentado previamente SEPR.

A lo largo de los ensayos clínicos, se reportaron 8 casos de SEPR. Dos de los ocho casos no tuvieron una confirmación radiológica a través de RM.

Proteinuria

En los ensayos clínicos se ha reportado proteinuria entre el 0,7% y el 54,7% de pacientes tratados con bevacizumab.

La gravedad de la proteinuria varió entre la presencia transitoria de trazas de proteinuria clínicamente asintomática a síndrome nefrótico; la mayoría de los casos de proteinuria fueron de Grado 1 (NCI-CTCAE v.3). Se reportó proteinuria de Grado 3 en hasta el 8,1% de los pacientes tratados. Se observó proteinuria de Grado 4 (síndrome nefrótico) en hasta el 1,4% de los pacientes tratados. Se recomienda realizar pruebas de proteinuria antes de iniciar el tratamiento con MVASI.

En la mayoría de los ensayos clínicos, niveles de proteína en la orina de ≥ 2 g/24 h desencadenaron la descontinuación del tratamiento con bevacizumab hasta la recuperación a < 2 g/24 h.

Hemorragia

En los ensayos clínicos realizados en los pacientes de todas las indicaciones la incidencia global de los eventos de sangrado de Grado 3-5 NCI-CTCAE v.3 osciló entre el 0,4% y el 6,9% de los pacientes tratados con bevacizumab, en comparación con el 4,5% de los pacientes en el grupo de control tratado con quimioterapia.

En un ensayo clínico realizado en pacientes con carcinoma cervical persistente, recurrente o metastásico, se reportaron eventos de sangrado de Grado 3-5 en hasta el 8,3% de los pacientes tratados con bevacizumab en combinación con paclitaxel y topotecán en comparación con hasta el 4,6% de los pacientes tratados con paclitaxel y topotecán únicamente.

Los eventos hemorrágicos que se observaron en los ensayos clínicos fueron principalmente hemorragias asociadas al tumor y hemorragias mucocutáneas menores (p.ej., epistaxis).

Hemorragia asociada al tumor

Se han observado casos de hemorragia pulmonar/hemoptisis mayor o masiva en los ensayos clínicos realizados en pacientes con carcinoma pulmonar no microcítico (CPNM). Los factores de riesgo potenciales incluyeron histología celular escamosa, tratamiento con sustancias anti-reumáticas/anti-inflamatorias, tratamiento con anticoagulantes, radioterapia previa, tratamiento con bevacizumab, antecedentes médicos de aterosclerosis, localización central del tumor y cavitación tumoral antes o durante el tratamiento. Las únicas variables que presentaron una correlación estadísticamente significativa con el sangrado fueron el tratamiento con bevacizumab y la histología celular escamosa. Los pacientes con CPNM de histología celular escamosa conocida o histología celular escamosa predominante se excluyeron de los ensayos clínicos posteriores en fase III, mientras que se incluyeron los pacientes con histología tumoral desconocida.

En pacientes con CPNM sin histología predominantemente escamosa, se observaron reacciones de todos los Grados con una frecuencia de hasta el 9,3% cuando se trataron con bevacizumab en combinación con quimioterapia en comparación con el 5% de pacientes tratados únicamente con quimioterapia. Las reacciones de Grado 3-5 se observaron en hasta el 2,3% de los pacientes tratados con bevacizumab más quimioterapia en

comparación con < 1% en los pacientes tratados con quimioterapia sola (NCI-CTCAE v.3). Se puede presentar hemorragia pulmonar/hemoptisis mayor o masiva de forma súbita y hasta dos terceras partes de los casos graves dan como resultado un desenlace mortal.

Se han reportado hemorragias gastrointestinales, como sangrado rectal y melenas, en los pacientes con carcinoma colorrectal, valoradas como hemorragias asociadas al tumor.

Se han observado casos poco frecuentes de hemorragia asociada al tumor en otro tipo de tumores y lugares que incluyen casos de sangrado del sistema nervioso central (SNC) en pacientes con metástasis en el SNC.

La incidencia de sangrado en el SNC en pacientes con metástasis no tratada del SNC que reciben bevacizumab no se evaluó de forma prospectiva en los ensayos clínicos aleatorizados. En un análisis retrospectivo exploratorio de los datos de 13 estudios aleatorizados realizados en pacientes con diversos tipos de tumores, 3 de 91 pacientes (3,3%) tratados con bevacizumab y con metástasis cerebrales sufrieron sangrado del SNC (Grado 4 en todos los casos) en comparación con 1 caso (de Grado 5) de 96 pacientes (1%) no expuestos a bevacizumab. En dos estudios secundarios en pacientes con metástasis cerebrales tratadas (que incluyeron cerca de 800 pacientes), se reportó un caso de hemorragia del SNC de Grado 2 en 83 individuos tratados con bevacizumab (1,2%) en el momento del análisis preliminar de seguridad (NCI-CTCAE v.3).

En todos los ensayos clínicos se observó hemorragia mucocutánea en hasta el 50% de los pacientes tratados con bevacizumab. Los eventos más frecuentes fueron epistaxis de Grado 1 NCI-CTCAE v.3 de menos de 5 minutos de duración, que se resolvió sin intervención médica y no requirió ningún cambio en el esquema del tratamiento con bevacizumab. Los datos de seguridad clínica sugieren que la incidencia de hemorragia mucocutánea menor (p.ej., epistaxis) puede depender de la dosis.

También se presentaron eventos poco frecuentes de hemorragia mucocutánea menor en otras ubicaciones, como sangrado gingival o sangrado vaginal.

Tromboembolismo

Tromboembolismo arterial: Se observó un aumento en la incidencia de eventos tromboembólicos arteriales en pacientes tratados con bevacizumab en todas las indicaciones, incluyendo accidentes cerebrovasculares, infarto

de miocardio, ataque isquémico transitorio y otros eventos tromboembólicos arteriales.

En ensayos clínicos, la incidencia global de eventos tromboembólicos arteriales alcanzó el 3,8% en los grupos de tratamiento con bevacizumab en comparación con el 2,1% en los grupos de control tratados con quimioterapia. Se reportó un desenlace mortal en el 0,8% de los pacientes tratados con bevacizumab en comparación con el 0,5% de pacientes tratados con quimioterapia sola. Se reportaron accidentes cerebrovasculares (incluyendo ataques isquémicos transitorios) en hasta el 2,7% de los pacientes tratados con bevacizumab en combinación con quimioterapia en comparación con el 0,5% de pacientes tratados con quimioterapia sola. Se reportó infarto de miocardio en hasta el 1,4% de los pacientes tratados con bevacizumab en combinación con quimioterapia en comparación con el 0,7% de pacientes tratados con quimioterapia sola.

En un ensayo clínico que evaluó el tratamiento con bevacizumab en combinación con 5-fluorouracilo/ácido folínico fueron incluidos pacientes con carcinoma colorrectal metastásico que no eran candidatos para el tratamiento con irinotecán. En este estudio se observaron eventos tromboembólicos arteriales en el 11% (11/100) de los pacientes en comparación con el 5,8% (6/104) del grupo de control tratado con quimioterapia.

Tromboembolismo venoso:

La incidencia de eventos tromboembólicos venosos en los ensayos clínicos fue similar en pacientes tratados con bevacizumab en combinación con quimioterapia en comparación con aquellos tratados únicamente con quimioterapia de control. Los eventos tromboembólicos venosos incluyen trombosis venosa profunda, tromboembolismo pulmonar y tromboflebitis.

En los ensayos clínicos realizados en pacientes de todas las indicaciones, la incidencia global de los eventos tromboembólicos venosos osciló entre el 2,8% y el 17,3% de los pacientes tratados con bevacizumab en comparación con los grupos de control, en los que la incidencia varió entre 3,2% y el 15,6%.

Se reportaron eventos tromboembólicos venosos de Grado 3-5 (NCI-CTCAE v.3) en hasta el 7,8% de los pacientes tratados con quimioterapia más bevacizumab en comparación con los pacientes tratados con quimioterapia únicamente en donde la incidencia alcanzó el 4,9% (en todas las indicaciones, excluyendo el carcinoma cervical persistente, recurrente, o metastásico).

En un ensayo clínico realizado en pacientes con carcinoma cervical persistente, recurrente o metastásico, se reportaron eventos tromboembólicos venosos de Grado 3-5 en hasta el 15,6% de pacientes tratados con bevacizumab en combinación con paclitaxel y cisplatino en comparación con el 7,0% de los pacientes tratados con paclitaxel y cisplatino.

Los pacientes que experimentaron un evento tromboembólico venoso pueden tener un mayor riesgo de recurrencia si se tratan con bevacizumab en combinación con quimioterapia en comparación con quimioterapia sola.

Insuficiencia cardíaca congestiva (ICC)

En los ensayos clínicos con bevacizumab, se observaron casos de insuficiencia cardíaca congestiva (ICC) en todas las indicaciones de cáncer estudiadas a la fecha, pero se presentó predominantemente en los pacientes con cáncer de mama metastásico (CMm). En cuatro estudios de fase III en pacientes con cáncer de mama metastásico se reportó ICC de Grado 3 (NCI-CTCAE v.3) o superior en hasta el 3,5% de los pacientes tratados con bevacizumab y quimioterapia en comparación con hasta el 0,9% en los grupos de control. En un estudio realizado en pacientes tratados con antraciclinas y bevacizumab, las incidencias de ICC de Grado 3 o superior en los respectivos grupos de tratamiento y de control fueron similares a las reportadas en otros estudios en pacientes con cáncer de mama metastásico: 2,9% en el grupo de tratamiento con antraciclinas + bevacizumab y 0% en el grupo con antraciclinas + placebo. Además, en este estudio las incidencias de ICC de todos los Grados fueron similares entre los grupos de antraciclinas + bevacizumab (6,2%) y antraciclinas + placebo (6,0%).

La mayoría de pacientes que desarrollaron ICC durante los ensayos clínicos de CMm mostraron mejoría de los síntomas y/o de la función ventricular izquierda después del tratamiento médico apropiado.

En la mayoría de ensayos clínicos de bevacizumab, se excluyeron los pacientes con ICC preexistente II-IV NYHA (New York Heart Association) y, por lo tanto, no hay información disponible del riesgo de ICC en esta población.

La exposición previa a antraciclinas y/o radiación previa de la pared torácica pueden ser posibles factores de riesgo para el desarrollo de ICC.

Se observó un aumento en la incidencia de ICC en un ensayo clínico de pacientes con linfoma difuso de células grandes B cuando se trataron con

bevacizumab y tenían una dosis acumulada de doxorubicina mayor a 300 mg/m². Este ensayo clínico de fase III comparó rituximab/ciclofosfamida/doxorubicina/vincristina/prednisona (R-CHOP) más bevacizumab con R-CHOP sin bevacizumab. Mientras que la incidencia del ICC fue, en los dos grupos, superior a la que se observó anteriormente en el tratamiento con doxorubicina, la tasa fue superior en el grupo de R-CHOP más bevacizumab. Estos resultados sugieren que se debe considerar una vigilancia clínica estricta con valoraciones cardíacas adecuadas en los pacientes expuestos a dosis acumuladas de doxorubicina mayores a 300 mg/m² cuando se tratan en combinación con bevacizumab.

Reacciones de hipersensibilidad/reacciones a la infusión

En algunos ensayos clínicos se reportaron reacciones anafilácticas y de tipo anafilactoide con más frecuencia en los pacientes tratados con bevacizumab en combinación con quimioterapia que en los pacientes tratados con quimioterapia sola. La incidencia de estas reacciones en algunos ensayos clínicos de bevacizumab es común (hasta el 5% en pacientes tratados con bevacizumab).

Infecciones

En un ensayo clínico realizado en pacientes con carcinoma cervical persistente, recurrente o metastásico, se reportaron infecciones de Grado 3-5 en hasta el 24% de pacientes tratados con bevacizumab en combinación con paclitaxel y topotecán en comparación con hasta el 13% de los pacientes tratados con paclitaxel y topotecán.

Insuficiencia ovárica/fertilidad

En un estudio de fase III de bevacizumab como tratamiento adyuvante en pacientes con carcinoma de colon, la incidencia de casos nuevos de insuficiencia ovárica, definida como menorrea de 3 meses o más, concentración de FSH \geq 30 mUI/mL y una prueba de embarazo de β -HCG sérica negativa, se evaluó en 295 mujeres premenopáusicas. Los nuevos casos de insuficiencia ovárica se reportaron en el 2,6% de los pacientes en el grupo mFOLFOX-6 en comparación con el 39% en el grupo mFOLFOX-6 + bevacizumab. Después de la suspensión del tratamiento con bevacizumab, la insuficiencia ovárica se recuperó en un 86,2% de las mujeres evaluadas. Se desconocen los efectos a largo plazo del tratamiento con bevacizumab sobre la fertilidad.

Anormalidades de las pruebas de laboratorio

La disminución del recuento de neutrófilos, la disminución del recuento de leucocitos y la presencia de proteína en orina pueden estar asociadas con el tratamiento con bevacizumab.

En todos los ensayos clínicos, se presentaron las siguientes anomalías de laboratorio de Grado 3 y 4 (NCI-CTCAE v.3) en los pacientes tratados con bevacizumab con una diferencia de al menos el 2% con respecto a los grupos de control correspondientes: hiperglucemia, disminución de la hemoglobina, hipocalcemia, hiponatremia, disminución del recuento de leucocitos, aumento de la relación internacional normalizada (INR, por sus siglas en inglés).

Los ensayos clínicos mostraron que el aumento transitorio de la creatinina sérica (que oscila entre 1,5-1,9 veces el nivel inicial), con y sin proteinuria, se asocia con el uso de bevacizumab. El aumento observado en la creatinina sérica no se asoció con una incidencia mayor de manifestaciones clínicas de insuficiencia renal en los pacientes tratados con bevacizumab.

Otras poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada

En ensayos clínicos aleatorizados, la edad > 65 años se asoció con un aumento del riesgo de desarrollar eventos tromboembólicos arteriales, incluyendo los accidentes cerebrovasculares (ACVs), los ataques isquémicos transitorios (AITs) y los infartos de miocardio (IMs). Otros eventos que se observaron con mayor frecuencia en los pacientes mayores de 65 años son leucopenia y trombocitopenia de Grado 3-4 (NCI-CTCAE v.3); y todos los Grados de neutropenia, diarrea, náuseas, cefalea y fatiga en comparación con los pacientes de ≤ 65 años tratados con bevacizumab. En un ensayo clínico, la incidencia de la hipertensión de Grado ≥ 3 fue dos veces mayor en pacientes > 65 años que en el grupo de menor edad (< 65 años). En un estudio de pacientes con cáncer ovárico recurrente y resistente al platino también se reportaron alopecia, inflamación de las mucosas, neuropatía sensitiva periférica, proteinuria e hipertensión y se presentaron a una tasa de por lo menos 5% mayor en el grupo CT + BV para los pacientes tratados con bevacizumab ≥ 65 años en comparación con pacientes tratados con bevacizumab < 65 años.

No se observó un aumento en la incidencia de otras reacciones, incluyendo perforación gastrointestinal, complicaciones de cicatrización de heridas, insuficiencia cardíaca congestiva y hemorragia en pacientes de edad avanzada (> 65 años) tratados con bevacizumab en comparación con aquellos ≤ 65 años.

Población pediátrica

No se ha estudiado la seguridad y eficacia de bevacizumab en niños menores de 18 años de edad.

En un estudio de bevacizumab con el estándar actual de cuidado en el rabdomiosarcomametástasico y el sarcoma de tejido blando no rabdomiosarcoma, el perfil de seguridad de los niños tratados con bevacizumab fue comparable al observado en los adultos tratados con bevacizumab.

MVASI no está aprobado para su uso en pacientes menores de 18 años de edad. En la literatura médica publicada, se han reportado casos de osteonecrosis no mandibular en pacientes menores de 18 años tratados con bevacizumab

Experiencia posterior a la comercialización

Tabla 3: Reacciones adversas reportadas en la vigilancia posterior a la comercialización

Clasificación por órganos y sistemas (COS)	Reacciones (frecuencia*)
Infecciones e infestaciones	Fascitis necrotizante, por lo general, secundaria a complicaciones relacionadas con la cicatrización de heridas, perforación gastrointestinal o formación de fistulas (rara) (véase también la sección 4.4)
Trastornos del sistema inmune	Reacciones de hipersensibilidad y reacciones a la infusión (desconocida); con las siguientes posibles co-manifestaciones: disnea/dificultad para respirar, eritema/enrojecimiento/sarpullido, hipotensión o hipertensión, desaturación de oxígeno, dolor en el pecho, rigidez y náuseas/vómito (véase también la sección 4.4 y Reacciones de hipersensibilidad/reacciones a la infusión mencionadas anteriormente)
Trastornos del sistema nervioso	Encefalopatía hipertensiva (muy rara) (véase también la sección 4.4 e Hipertensión en la sección 4.8) Síndrome de Encefalopatía Posterior Reversible (SEPR) (rara) (véase la sección 4.4)
Trastornos vasculares	Microangiopatía trombótica renal, que se puede manifestar clínicamente con proteinuria (desconocida) con o sin uso concomitante de sunitinib. Para consultar mayor información sobre Proteinuria véase la sección 4.4 y Proteinuria en la sección 4.8.
Trastornos respiratorios, del tórax y del mediastino	Perforación del tabique nasal (desconocida) Hipertensión pulmonar (desconocida) Disfonía (frecuente)
Trastornos gastrointestinales	Úlcera gastrointestinal (desconocida)
Trastornos hepatobiliares	Perforación de la vesícula biliar (desconocida)
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Se han reportado casos de osteonecrosis mandibular (ONM) en pacientes tratados con bevacizumab, la mayoría se presentaron en pacientes con factores de riesgo identificados de ONM, en especial, exposición a bifosfonatos intravenosos y/o un antecedente de enfermedad dental que requiere procedimientos dentales invasivos (véase también la sección 4.4) Se observaron casos de osteonecrosis no mandibular en pacientes pediátricos tratados con bevacizumab (véase la sección 4.8, Población pediátrica)

Clasificación por órganos y sistemas (COS)	Reacciones (frecuencia*)
Trastornos congénitos, familiares y genéticos	Se observaron casos de anomalías fetales en mujeres tratadas únicamente con bevacizumab o en combinación con quimioterapias embriotóxicas conocidas (véase la sección 4.6)

* Si se especifica, la frecuencia se ha derivado de datos de ensayos clínicos.

Reporte de presuntas reacciones adversas

Es importante reportar las presuntas reacciones adversas al medicamento después de su aprobación de comercialización. Esto permite una vigilancia continua de la relación beneficio/riesgo del medicamento.

Interacciones:

Efecto de los medicamentos antineoplásicos en la farmacocinética de bevacizumab

No se observó una interacción clínicamente significativa de la administración simultánea de quimioterapia en la farmacocinética de bevacizumab con base en los resultados de los análisis farmacocinéticos poblacionales. No hubo diferencias estadísticas o clínicamente significativas en la depuración de bevacizumab entre los pacientes tratados con bevacizumab en monoterapia en comparación con aquellos tratados con bevacizumab e interferón alfa-2a, erlotinib o quimioterapia (IFL, 5-FU/LV, carboplatino/paclitaxel, capecitabina, doxorubicina o cisplatino/gemcitabina).

Efecto de bevacizumab en la farmacocinética de otros medicamentos antineoplásicos.

No se observó una interacción clínicamente significativa de bevacizumab en la farmacocinética de interferón alfa 2a, erlotinib (y su metabolito activo OSI-420) o irinotecán (y su metabolito activo SN38), capecitabina, oxiplatino (con base en la medición de platino libre y platino total) y cisplatino. No se pueden deducir conclusiones sobre el impacto de bevacizumab en la farmacocinética de gemcitabina.

Tratamiento con bevacizumab y maleato de sunitinib

En dos ensayos clínicos en pacientes con carcinoma renal metastásico se reportó anemia hemolítica microangiopática (MAHA, por sus siglas en inglés) en 7 de 19 pacientes tratados con bevacizumab (10 mg/kg cada dos semanas) en combinación con maleato de sunitinib (50 mg al día).

MAHA es un trastorno hemolítico que se puede presentar con fragmentación de eritrocitos, anemia, trombocitopenia. Además, en algunos de estos pacientes se observó hipertensión (incluyendo crisis hipertensivas), aumento de la creatinina y síntomas neurológicos. Todos estos hallazgos se revirtieron con la discontinuación de bevacizumab y maleato de sunitinib.

Combinación con terapias basadas en platino o taxanos

Se observó un aumento de la tasa de neutropenia grave, neutropenia febril, o infección con o sin neutropenia grave (incluyendo algunas muertes) principalmente en los pacientes tratados con platino o taxanos para CPNM.

Radioterapia

No se ha determinado la seguridad y eficacia de la administración concomitante de radioterapia y bevacizumab.

Anticuerpos monoclonales contra EGFR y esquemas de quimioterapia con bevacizumab

No se han realizado estudios de interacciones. Los anticuerpos monoclonales contra EGFR no se deben administrar junto con esquemas de quimioterapia con bevacizumab para el tratamiento del CCRm. Los resultados de los ensayos clínicos aleatorizados de fase III en pacientes con CCRm sugieren que el uso de los anticuerpos monoclonales contra EGFR, panitumumab y cetuximab, en combinación con bevacizumab más quimioterapia se asocia con una disminución de la supervivencia libre de progresión (SLP) y/o la supervivencia global (SG) y con un aumento de la toxicidad en comparación con bevacizumab en combinación con quimioterapia únicamente.

Vía de Administración: Intravenosa

Dosificación y Grupo Etario:

MVASI se debe administrar bajo la supervisión de un médico capacitado en el uso de medicamentos antineoplásicos.

Posología

Carcinoma colorrectal metastásico (CCRm)

Se recomienda que el tratamiento continúe hasta la progresión de la enfermedad subyacente o hasta el desarrollo de toxicidad inaceptable.

Carcinoma pulmonar no microcítico (CPNM) avanzado, metastásico o recurrente:

Tratamiento de primera línea del CPNM no escamoso en combinación con quimioterapia con platino

MVASI se administra en combinación con la quimioterapia con platino hasta por 6 ciclos de tratamiento y luego MVASI como único agente hasta la progresión de la enfermedad.

La dosis recomendada de MVASI es 7,5 mg/kg o 15 mg/kg de peso corporal administrado una vez cada 3 semanas en infusión intravenosa.

El beneficio clínico en pacientes con CPNM se ha demostrado con las dosis de 7,5 mg/kg y 15 mg/kg

Se recomienda que el tratamiento continúe hasta la progresión de la enfermedad subyacente o hasta el desarrollo de toxicidad inaceptable.

Tratamiento de primera línea del CPNM no escamoso con mutaciones activadoras del genEGFR en combinación con erlotinib.

La prueba de la mutación del gen receptor del factor de crecimiento epidérmico, EGFR (por sus siglas en inglés) se debe realizar antes de iniciar el tratamiento con MVASI y erlotinib en combinación. Es importante elegir una metodología adecuadamente validada y robusta para evitar falsos negativos o falsos positivos.

La dosis recomendada de MVASI con erlotinib es de 15 mg/kg de peso corporal administrado una vez cada 3 semanas en infusión intravenosa. Se recomienda que el tratamiento con MVASI y erlotinib continúe hasta la progresión de la enfermedad.

Para consultar la posología y el modo de administración de erlotinib, remítase a la información de prescripción completa de erlotinib.

Cáncer renal avanzado y/o metastásico (CRm)

La dosis recomendada de MVASI es de 10 mg/kg de peso corporal administrado una vez cada 2 semanas en infusión intravenosa.

Se recomienda que el tratamiento continúe hasta la progresión de la enfermedad subyacente o hasta la toxicidad inaceptable.

Cáncer epitelial de ovario

MVASI se administra en combinación con carboplatino y paclitaxel hasta por 6 ciclos de tratamiento, seguido por el uso continuo de MVASI administrado como medicamento único hasta la progresión de la enfermedad o por un máximo de 15 meses o hasta el desarrollo de toxicidad inaceptable, lo que ocurra primero.

La dosis recomendada de MVASI es 15 mg/kg de peso corporal administrado una vez cada 3 semanas en infusión intravenosa.

Carcinoma de cuello uterino

MVASI se administra en combinación con uno de los siguientes esquemas de quimioterapia: paclitaxel y cisplatino o paclitaxel y topotecán.

La dosis recomendada de MVASI es 15 mg/kg del peso corporal administrado una vez cada 3 semanas en infusión intravenosa.

Se recomienda que el tratamiento continúe hasta la progresión de la enfermedad subyacente o hasta el desarrollo de toxicidad inaceptable

Poblaciones especiales

Pacientes de la tercera edad: No es necesario ajustar la dosis en los ancianos.

Pacientes con insuficiencia renal: No se ha estudiado la seguridad y eficacia en pacientes con insuficiencia renal

Pacientes con insuficiencia hepática: No se ha estudiado la seguridad y eficacia en pacientes con insuficiencia hepática

Población pediátrica

No se ha estudiado la seguridad y eficacia de bevacizumab en niños menores de 18 años de edad. MVASI no está aprobado para su uso en pacientes menores de 18 años de edad. No existe una indicación de uso pertinente de bevacizumab en la población pediátrica y no se puede hacer ninguna recomendación sobre su posología.

Modo de administración

La dosis inicial se debe administrar durante 90 minutos en infusión intravenosa. Si la primera infusión se tolera bien, la segunda infusión se puede administrar durante 60 minutos. Si la infusión de 60 minutos se tolera bien, todas las infusiones posteriores se pueden administrar durante 30 minutos.

No se debe administrar en inyección rápida intravenosa o bolo intravenoso.

No se recomienda reducir la dosis en caso de presentarse reacciones adversas. De ser necesario, el tratamiento debe suspenderse permanente o temporalmente

Precauciones que se deben tomar antes de la manipulación o administración del medicamento

Las infusiones de MVASI no se deben administrar o mezclar con soluciones de glucosa. Este medicamento no se debe mezclar con otros medicamentos excepto los mencionados.

Condición de Venta: Venta con fórmula médica

Norma farmacológica: 6.0.0.0.N10

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

En cuanto al plan de gestión de riesgos se ajusto a lo requerido, por tanto la Sala recomienda aprobar el plan de gestión del riesgo allegado mediante 2017188234 para el producto de la referencia.

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

3.2.2.5. REDDITUX® 500mg/50mL SOLUCIÓN CONCENTRADA PARA INFUSIÓN REDDITUX® 100mg/10mL SOLUCIÓN CONCENTRADA PARA INFUSIÓN

Expediente : 20113058
Radicado : 2017189156
Fecha : 22/12/2017
Interesado : Dr. Reddy's Laboratories S.A.S.

Composición:

- Cada vial por 50mL de Solución concentrada contiene 500mg de Rituximab
- Cada vial por 10mL de Solución concentrada contiene 100mg de Rituximab

Forma farmacéutica: Solución concentrada para Infusión

Indicaciones:

- Coadyuvante en el tratamiento de pacientes con LNH de células B indoloro, en recaída o resistencia a la quimioterapia
- Redditux en combinación con CHOP para tratamiento de pacientes con linfomas con células B grandes
- Tratamiento de primera línea en pacientes con Linfoma No Hodgkin indolente de células B, en combinación con quimioterapia a base de CVP
- Terapia de mantenimiento con LNH folicular que hayan respondido al tratamiento de inducción
- Tratamiento en primera línea de la Leucemia Linfocítica Crónica (LLC) en asociación con quimioterapia

- Redditux en asociación con quimioterapia para tratamiento de Leucemia Linfocítica Crónica (LLC) recidivante o refractaria
- Redditux está indicado, en combinación con metotrexato, para reducir los signos y síntomas en pacientes adultos con artritis reumatoide moderada a severamente activa que tuvieron una respuesta inadecuada o intolerancia a una o más terapias antagonistas de TNF. Se ha demostrado que Redditux reduce la tasa de progresión del daño en las articulaciones medido por rayos X y mejora la función física cuando se administra en combinación con metotrexato.
- Redditux está indicado para el tratamiento de la vasculitis activa grave asociada a ANCA (Anticuerpos Citoplásmicos Antineutrófilos) asociado con granulomatosis con poliangeítis (GPA) también conocida como granulomatosis de Wegener y poliangeítis microscópica (MPA), en pacientes adultos en combinación con glucocorticoides

Contraindicaciones:

Pacientes con antecedentes de alergia a cualquier componente del producto o a las proteínas murinas

Precauciones y Advertencias:

En la historia clínica del paciente, debe indicarse con claridad el nombre del medicamento que se está suministrando. Esto permite mejorar la trazabilidad de los medicamentos biológicos.

Leucoencefalopatía multifocal progresiva

El uso de Rituximab puede estar asociado con un mayor riesgo de leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP). Sin embargo, muy raros casos de LMP fatales se han reportado después del uso de Rituximab. Los pacientes deben ser monitoreados a intervalos regulares para cualquier síntoma o signos neurológicos nuevos o peores que pueden ser indicativos de LMP. Si se sospecha de LMP, además deberá interrumpirse la administración hasta que se haya descartado una LMP. El médico debe evaluar al paciente para determinar si los síntomas son indicativos de disfunción neurológica, y si es así, si estos síntomas son indicativos de LMP. La consulta con un neurólogo debe ser considerada como clínicamente indicado.

Si existe alguna duda, la evaluación adicional, incluyendo resonancia magnética preferiblemente con contraste, un análisis del líquido cefalorraquídeo (LCR) para detectar ADN del virus JC y repetir las evaluaciones neurológicas, debe ser considerado.

El médico debe estar especialmente alerta a los síntomas indicativos de LMP que el paciente puede no darse cuenta (por ejemplo, cognitiva, neurológica o síntomas psiquiátricos). Los pacientes deben ser advertidos de informar a su pareja o cuidadores acerca de su tratamiento, ya que pueden notar los síntomas que el paciente no es consciente.

Si un paciente desarrolla LMP la dosis de Rituximab debe interrumpirse de forma permanente.

Después de la reconstitución del sistema inmune en pacientes inmunocomprometidos con LMP, se ha visto la estabilización o la mejora de los resultados clínicos. Aún se desconoce si la detección precoz de la LMP y la suspensión de la terapia con Rituximab pueden conducir a la estabilización similar o a un mejor resultado clínico.

Linfoma no Hodgkin y leucemia linfocítica crónica

Reacciones a la infusión:

Los pacientes con una alta carga tumoral o con un número alto ($\geq 25 \times 10^9 / l$) de células malignas circulantes, tales como pacientes con LLC, que pueden estar en mayor riesgo de síndrome de liberación de citoquinas especialmente grave, sólo deben ser tratados con extrema precaución. Estos pacientes deben ser monitoreados muy de cerca a lo largo de la primera infusión.

Se debe considerar el uso de una velocidad de infusión reducido para la primera infusión en estos pacientes o una fracción de la dosificación de más de dos días durante el primer ciclo y cualquiera de los ciclos subsiguientes si el recuento de linfocitos es todavía $> 25 \times 10^9 / L$.

El síndrome de liberación de citoquinas grave se caracteriza por disnea grave, frecuentemente acompañada de broncoespasmo e hipoxia, además de fiebre, escalofríos, rigidez, urticaria y angioedema. Este síndrome puede estar asociado con algunas de las características del síndrome de lisis tumoral tales como hiperuricemia, hiperpotasemia, hipocalcemia, hiperfosfatemia, insuficiencia renal aguda, lactato deshidrogenasa elevada (LDH) y puede estar asociada con insuficiencia respiratoria aguda y la muerte. La insuficiencia respiratoria aguda puede ir acompañada de eventos tales como la infiltración intersticial pulmonar o edema, visible en una radiografía de tórax. El síndrome se manifiesta frecuentemente dentro de una o dos horas de iniciada la primera infusión. Los pacientes con antecedentes de insuficiencia pulmonar o con infiltración tumoral pulmonar, pueden estar en mayor riesgo y deben ser tratados con una mayor precaución. Los pacientes que desarrollan un síndrome de liberación de citoquinas grave deben interrumpir la perfusión inmediatamente y deben recibir el tratamiento

sintomático de choque. Dado que la mejoría inicial de los síntomas clínicos puede ser seguido por deterioro, estos pacientes deben ser estrechamente monitoreados hasta que el síndrome de lisis tumoral y la infiltración pulmonar se hayan resuelto o descartado.

Estos síntomas son generalmente reversibles con la interrupción de la infusión de Rituximab y administración de un antipirético, un antihistamínico, y, ocasionalmente, oxígeno, solución salina intravenosa o broncodilatadores, y glucocorticoides, si es necesario.

Las reacciones anafilácticas y de hipersensibilidad, se han reportado después de la administración intravenosa de proteínas a los pacientes. A diferencia del síndrome de liberación de citoquinas, las verdaderas reacciones de hipersensibilidad suelen producirse en cuestión de minutos después de iniciar la infusión. Medicamentos para el tratamiento de reacciones de hipersensibilidad, por ejemplo, la epinefrina (adrenalina), antihistamínicos y glucocorticoides, deben estar disponibles para su uso inmediato en caso de una reacción alérgica durante la administración de Rituximab.

Las manifestaciones clínicas de anafilaxia pueden parecerse a las manifestaciones clínicas del síndrome de liberación de citoquinas (descrito anteriormente). Las reacciones atribuibles a la hipersensibilidad se han notificado menos frecuentemente que las atribuidas a la liberación de citoquinas.

Las reacciones notificadas en algunos casos fueron infarto de miocardio, fibrilación auricular, edema pulmonar y trombocitopenia aguda reversible.

Dado que se puede producir hipotensión durante la infusión de rituximab, se debe considerar interrumpir los tratamientos antihipertensivos 12 horas antes de la infusión de Rituximab.

Trastornos Cardiacos

Angina de pecho o arritmias cardíacas tales como aleteo auricular y la insuficiencia cardíaca o infarto de miocardio han ocurrido en pacientes tratados con Rituximab. Por lo tanto, los pacientes con antecedentes de enfermedad cardíaca y / o quimioterapia cardiotoxicos deben ser estrechamente monitoreados.

Toxicidad Hematológica

Aunque no es mielosupresor, Rituximab cuando se utiliza en monoterapia, se debe tener precaución al considerar el tratamiento de pacientes con recuento de neutrófilos $<1,5 \times 10^9 / l$ y / o recuento de plaquetas $<75 \times 10^9 / l$, según la experiencia clínica en esta población es limitada. El Rituximab se ha utilizado en pacientes sometidos a trasplante autólogo de médula ósea y otros grupos de

riesgo con una función de la médula ósea presumiblemente reducida sin inducir mielotoxicidad.

Infecciones

Las infecciones graves, incluso fatales, pueden ocurrir durante el tratamiento con Rituximab no se debe administrar a pacientes con una infección activa, grave (por ejemplo, la tuberculosis, sepsis e infecciones oportunistas). Los médicos deben tener precaución cuando consideren el uso de Rituximab en pacientes con antecedentes de infecciones recurrentes o crónicas o con condiciones subyacentes que puedan predisponer a infecciones graves.

Los casos de reactivación de hepatitis B han sido reportados en los sujetos que recibieron Rituximab incluyendo hepatitis fulminante con desenlace fatal. La mayoría de estos pacientes habían estado expuestos también a la quimioterapia citotóxica. La información limitada de un estudio en pacientes con LLC en recaída / refractario sugiere que el tratamiento con Rituximab también puede empeorar el resultado de las infecciones por hepatitis B primarias. Virus de la hepatitis B de cribado (VHB) se debe realizar en todos los pacientes antes de iniciar el tratamiento con rituximab.

Los pacientes con serología positiva de la hepatitis B (HBsAg o bien anti-HBc) deben consultar a los expertos en enfermedades del hígado antes de comenzar el tratamiento y deben ser monitoreados y administrados siguiendo los estándares médicos locales para prevenir la hepatitis B reactivación.

Se han notificado casos muy raros de leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP) durante el uso post-comercialización de Rituximab en el LNH y LLC. La mayoría de los pacientes habían recibido Rituximab en combinación con quimioterapia o como parte de un trasplante de células madre hematopoyéticas.

Neutropenia tardía

Se debe medir los neutrófilos de sangre antes de cada curso de Rituximab, y regularmente hasta 6 meses después de la interrupción del tratamiento, y en los signos o síntomas de infección.

Reacciones Cutáneas

Se han reportado reacciones graves en la piel, tales como necrólisis epidérmica tóxica (síndrome de Lyell) y el Síndrome de Stevens-Johnson, algunas con desenlace fatal. En caso de un evento de este tipo, el tratamiento debe interrumpirse de forma permanente.

Inmunización

Los médicos deben revisar el estado de vacunación del paciente y seguir las pautas de vacunación vigente antes de proceder a la terapia con Rituximab. La vacunación debe completarse al menos 4 semanas antes de la primera administración de Rituximab. La seguridad de la inmunización con vacunas de virus vivos después de la terapia con Rituximab no se ha estudiado. Por lo tanto, la vacunación con vacunas de virus vivos no se recomienda mientras este bajo tratamiento con Rituximab o mientras haya depleción de célula B periféricas.

Los pacientes tratados con Rituximab pueden recibir las vacunas no vivas. Sin embargo, las tasas de respuesta a las vacunas no vivas pueden ser reducidas. En un estudio aleatorizado, los pacientes con AR tratados con Rituximab y metotrexato tuvieron tasas de respuesta comparables con el antígeno de recuerdo del tétanos (39% vs. 42%), la reducción de las tasas a la vacuna antineumocócica de polisacáridos (43% vs. 82% a por lo menos 2 serotipos de neumococo de anticuerpos), y KLH neoantígeno (47% vs. 93%), cuando se les da 6 meses después de Rituximab en comparación con los pacientes sólo recibieron metotrexato. Si se requieren las vacunas no vivas mientras estaban recibiendo la terapia con Rituximab, estos deben ser completados al menos 4 semanas antes de comenzar el próximo curso de Rituximab.

En general, la experiencia de la repetición del tratamiento con Rituximab más de un año en la artritis reumatoide, la proporción de pacientes con títulos de anticuerpos positivos contra *S. pneumoniae*, la gripe, las paperas, la rubéola, la varicela y el tétanos tóxico fueron generalmente similares a las proporciones al inicio del estudio.

Uso concomitante / secuencial de otros FAMEs (Fármacos Modificadores de Enfermedad)

No se recomienda el uso concomitante de Rituximab y terapias antiartríticas distintos de los incluidos en la indicación artritis reumatoide y la posología.

Existen datos limitados de ensayos clínicos para evaluar plenamente la seguridad del uso secuencial de otros FAMEs (incluidos los inhibidores de TNF y otros productos biológicos) después de Rituximab.

Los datos disponibles indican que la tasa de infección clínicamente relevante es sin cambios cuando se utilizan este tipo de terapias en pacientes previamente tratados con Rituximab, sin embargo, los pacientes deben ser estrechamente monitorizados para detectar signos de infección si se utilizan agentes biológicos y / o un FAME después de la terapia con Rituximab.

Malignidad

Los fármacos inmunomoduladores pueden aumentar el riesgo de malignidad. La experiencia limitada con Rituximab en pacientes con artritis reumatoide indica que un posible riesgo para el desarrollo de los tumores sólidos no se puede excluir en este momento, aunque los datos presentes no parecen sugerir un aumento del riesgo.

Pacientes con artritis reumatoide (AR) y pacientes con vasculitis asociada a ANCA (VAA)

Se desconoce la eficacia y seguridad de rituximab en el tratamiento de enfermedades autoinmunes distintas de la artritis reumatoide y la vasculitis asociada a ANCA [Granulomatosis con poliangeítis (GPA) y poliangeítis microscópica (MPA)].

Reacciones relacionadas con la perfusión

El uso de Rituximab se asocia con reacciones relacionadas con la perfusión (RRP) que pueden estar mediadas por la liberación de citoquinas y/u otros mediadores químicos. Siempre antes de cada perfusión de rituximab se debe administrar premedicación consistente en un analgésico/antipirético y un antihistamínico. En los pacientes con artritis reumatoide, la premedicación con glucocorticoides por vía i.v redujo significativamente la incidencia y la gravedad de estas reacciones (ver sección eventos adversos).

En los pacientes con AR, la mayoría de las reacciones a la infusión eran leves o moderadas. Los síntomas más frecuentes fueron cefalea, prurito, irritación faríngea, rubefacción, exantema, urticaria, hipertensión y pirexia. En general, la proporción de pacientes que experimentaron alguna reacción a la infusión fue mayor tras la primera infusión de cualquier ciclo que tras la segunda infusión. Los pacientes toleraron mejor las infusiones siguientes de Rituximab IV que la infusión inicial. Menos del 1 % de los pacientes sufrieron RRI graves, y la mayoría de estas que se notificaron correspondieron a la primera infusión del primer ciclo (ver sección Eventos adversos). Por lo general, las reacciones notificadas fueron reversibles tras la disminución de la velocidad de infusión o la interrupción de Rituximab IV y la administración de un antipirético, un antihistamínico y, ocasionalmente, oxígeno, solución salina intravenosa, broncodilatadores o glucocorticoides según las necesidades. En la mayoría de los casos, la infusión puede reinstaurarse a la mitad de la velocidad anterior (reduciéndola, por ejemplo, de 100 mg/h a 50 mg/h) cuando los síntomas se hayan resuelto por completo.

Las reacciones relacionadas con la infusión en los pacientes con VAA [Granulomatosis con poliangeítis (GPA) y poliangeítis microscópica (MPA)] eran similares a las observadas en los pacientes con AR (ver sección Vasculitis asociada a ANCA - Eventos adversos). En los pacientes con VAA, Rituximab se administró en combinación con altas dosis de glucocorticoides i.v. (ver sección Posología y método de administración), que redujeron la incidencia y la gravedad de estas reacciones (ver información de la indicación para AR arriba).

Anafilaxia / reacciones de hipersensibilidad

Se han descrito reacciones alérgicas anafilácticas de otro tipo tras la administración i.v. de proteína a pacientes. Durante la administración intravenosa de Rituximab, es preciso disponer de medicamento para tratar inmediatamente las reacciones alérgicas (p. Ej., Epinefrina, antihistamínicos, glucocorticosteroides) en el caso de que sobrevengan.

Episodios cardiovasculares

Dada la posibilidad de hipotensión durante la infusión de Rituximab IV, debe considerarse la conveniencia de retirar la medicación antihipertensiva desde 12 horas antes de la infusión hasta el final de la misma.

Se han descrito angina de pecho y arritmias cardíacas, como aleteo auricular y fibrilación, insuficiencia cardíaca e infarto de miocardio en pacientes con LNH tratados con Rituximab IV. Por consiguiente, es preciso vigilar estrechamente durante las infusiones a los pacientes con antecedentes de cardiopatía (consulte las reacciones relacionadas con la infusión más arriba).

Infecciones

Considerando el mecanismo de acción de Rituximab y sabiendo que las células B desempeñan una función importante en el mantenimiento de la respuesta inmunitaria fisiológica, los pacientes pueden correr un riesgo más alto de infección tras el tratamiento con Rituximab IV. Rituximab IV no debe administrarse a pacientes con infección activa o inmunodeficiencia grave (p. Ej., En caso de cifras muy bajas de CD4 o CD8). Los médicos deben extremar la precaución ante la administración de Rituximab a pacientes con antecedentes de infección recurrente o crónica o con enfermedades subyacentes que puedan incrementar su predisposición a contraer una infección grave (ver sección Eventos adversos). A los pacientes que sufren una infección tras el tratamiento con Rituximab IV, se les someterá a una pronta evaluación y se les aplicará el tratamiento adecuado.

Hepatitis B

Entre los pacientes con AR y VAA [granulomatosis con poliangeítis (GPA) y poliangeítis microscópica (MPA)] tratados con Rituximab IV, se han descrito casos de reactivación de una hepatitis B, incluso con desenlace mortal.

La prueba para la detección de hepatitis B (VHB) se debe realizar en todos los pacientes antes de iniciar el tratamiento con Rituximab según las directrices locales. Como mínimo debe incluir el estado del paciente respecto al antígeno de superficie del virus de la hepatitis B (HBsAg) y el respecto al anticuerpo contra el antígeno nuclear del virus de la hepatitis B (HBcAb). A estos se pueden añadir otros marcadores apropiados, conforme a las pautas locales. Los pacientes con

enfermedad activa contra la hepatitis B no deben ser tratados con Rituximab. Los pacientes con serología positiva para hepatitis B deben consultar a los expertos en enfermedades hepáticas antes de comenzar el tratamiento y deben ser monitoreados y administrados siguiendo las normas médicas locales para prevenir la reactivación de la hepatitis B.

Reacciones cutáneas

Reacciones graves de la piel tales como necrólisis epidérmica tóxica y síndrome de Stevens-Johnson, algunas con desenlace fatal, se ha informado (véase la sección Experiencia post-comercialización). Si tal reacción tiene una relación causal con Rituximab, el tratamiento se suspenderá definitivamente.

Leucoencefalopatía multifocal progresiva (LEMP)

Se han descrito casos de Leucoencefalopatía multifocal progresiva letal tras la utilización de Rituximab IV para el tratamiento de enfermedades autoinmunitarias, la AR inclusive. Varios, pero no todos los casos notificados presentaban factores potenciales de riesgo de LEMP, incluidos enfermedad subyacente, tratamiento inmunosupresor de larga duración o quimioterapia. LEMP se ha descrito también en pacientes con enfermedades autoinmunitarias no tratados con Rituximab IV. Los médicos que traten a pacientes con enfermedades autoinmunitarias deben considerar la posibilidad de LEMP en el diagnóstico diferencial de los que refieran síntomas neurológicos; la consulta de un neurólogo debe considerarse clínicamente indicada.

Inmunización

No se ha estudiado la seguridad de la inmunización con vacunas de virus vivos tras el tratamiento con Rituximab. Por consiguiente, no se recomienda la vacunación con vacunas elaboradas con virus vivos mientras dure el tratamiento con Rituximab IV o la depleción de células B periféricas. Los pacientes tratados con Rituximab pueden recibir vacunas de virus no vivos. Ahora bien, las tasas de respuesta de las vacunas no vivas pueden ser menores.

En los pacientes con AR, los médicos deben evaluar el estado vacunal del paciente antes del tratamiento con Rituximab y aplicar las directrices de inmunización actuales. La vacunación debe haber finalizado al menos 4 semanas antes de la primera administración de Rituximab IV.

En un estudio aleatorizado, en comparación con pacientes tratados con metotrexato únicamente, pacientes con AR tratados con Rituximab IV y metotrexato tuvieron tasas de respuesta comparables al antígeno de recuerdo del tetanos (39% frente al 42%) y tasas de respuesta menores a la vacuna neumocócica polisacárida (43% frente al 82% o por lo menos 2 serotipos neumocócicos) y al neoantígeno KLH (34% frente al 80%) cuando se

administraban al menos 6 meses después de Rituximab IV. Si fueran necesarias vacunaciones con virus no vivos durante el tratamiento con Rituximab, deberían estar terminadas al menos 4 semanas antes de empezar el próximo ciclo de Rituximab IV.

En la experiencia global del tratamiento repetido con Rituximab IV a lo largo de un año, la proporción de pacientes con títulos positivos de anticuerpos contra *S. pneumoniae*, virus de la gripe, paperas, rubéola, varicela y toxoide tetánico era similar, en general, a las proporciones obtenidas antes de comenzar el tratamiento.

Pacientes no pretratados con metotrexato

No se recomienda administrar Rituximab a pacientes no tratados anteriormente con metotrexato (MTX), ya que no se ha establecido un balance favorable de riesgos y beneficios.

Reacciones Adversas:

Experiencia en linfoma no –Hodgking y leucemia linfática crónica

El perfil de seguridad global de rituximab en linfoma no-Hodgking y leucemia linfática crónica se basa en los datos de pacientes de ensayos clínicos y de los estudios postcomercialización. Estos pacientes fueron tratados con rituximab en monoterapia (como tratamiento de inducción o como tratamiento de mantenimiento tras el tratamiento de inducción) o en combinación con quimioterapia.

En pacientes que recibieron rituximab, las reacciones adversas al fármaco (RAF) observadas con mayor frecuencia fueron las reacciones relacionadas con la perfusión y en la mayoría de los pacientes ocurrieron durante la primera perfusión. La incidencia de los síntomas relacionados con la perfusión disminuyó sustancialmente con las posteriores perfusiones y fue menor del 1 % después de ocho 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.

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

- Reacciones relacionadas con la perfusión (incluyendo síndrome de liberación de citoquinas, síndrome de lisis tumoral), ver sección advertencias y precauciones especiales de uso.
- Infecciones, ver sección advertencias y precauciones especiales de uso
- Acontecimientos cardiovasculares, ver sección advertencias y precauciones especiales de uso.

Otras RAF graves notificadas incluyen reactivación de la hepatitis B y LMP (advertencias y precauciones especiales de uso)

En siguiente tabla están incluidas las frecuencias de las RAF notificadas con rituximab tanto sólo como en combinación con quimioterapia. Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia. Las frecuencias se definen como muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$) y muy raras ($< 1/10.000$). Las RAF identificadas solo durante la vigilancia postcomercialización, y cuya frecuencia no puede ser estimada, se definen como “frecuencia no conocidas”.

Tabla 1: Resumen de las RAF notificadas en pacientes con LNH y LLC tratados con rituximab en monoterapia/mantenimiento o en combinación con quimioterapia en los ensayos clínicos o durante los estudios de postcomercialización

Clasificación de Órganos del Sistema	Muy Frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Muy raras	Frecuencia no conocidas ⁸
Infecciones e infestaciones	infecciones bacterianas, infecciones virales, +bronquitis	sepsis, +neumonía, +infección febril, +herpes zoster, +infección del tracto respiratorio, infección por hongos, infecciones de etiología desconocida +bronquitis aguda, +sinusitis, hepatitis B ¹		infecciones virales graves ² Pneumocystis jiroveci	LMP	
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	neutropenia, leucopenia, +neutropenia febril, trombocitopenia	anemia, +pancitopenia, +granulocitopenia	trastornos en la coagulación, anemia aplásica, anemia hemolítica, linfadenopatía		aumento transitorio en los niveles séricos de IgM ³	neutropenia tardía ³
Trastornos del sistema inmunológico	reacciones relacionadas con la	hipersensibilidad		anafilaxis	síndrome de lisis tumoral ⁴ , síndrome	trombocitopenia aguda reversible

Clasificación de Órganos del Sistema	Muy Frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Muy raras	Frecuencia no conocidas ⁸
	perfusión ⁴ , angioedema				de liberación de citoquinas ⁴ , enfermedad del suero	relacionada con la perfusión ⁴
Trastornos del metabolismo y de la nutrición		hiperglucemia, pérdida de peso, edema periférico, edema facial, aumento de LDH, hipocalcemia				
Trastornos psiquiátricos			depresión, nerviosismo			
Trastornos del sistema nervioso		parestesia, hipoestesia, agitación, insomnio, vasodilatación, vértigos, ansiedad	disguesia (alteración del gusto)		neuropatía periférica, parálisis del nervio facial ⁵	neuropatía craneal, pérdida de otros sentidos ⁵
Trastornos oculares		trastornos del lagrimeo, conjuntivitis			pérdida grave de visión ⁵	
Trastornos del oído y del laberinto		tinnitus, dolor de oído				pérdida de audición ⁵
Trastornos cardiacos		+infarto de miocardio ⁴ y ⁶ , arritmia, +fibrilación auricular, taquicardia, +trastornos cardiacos	+fallo del ventrículo izquierdo, +taquicardia supraventricular, +taquicardia ventricular, +angina, +isquemia miocárdica,	trastornos cardiacos graves ⁴ y ⁶	insuficiencia cardiaca ⁴ y ⁶	

Clasificación de Órganos del Sistema	Muy Frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Muy raras	Frecuencia no conocidas ⁸
			bradicardia,			
Trastornos vasculares		hipertensión, hipotensión ortostática, hipotensión			vasculitis (mayoritariamente cutáneas), vasculitis leucocito-clástica	
Trastornos respiratorios torácicos y mediastínicos		broncoespasmo ⁴ , enfermedad respiratoria, dolor torácico, disnea, aumento de tos, rinitis	asma, bronquiolitis obliterante, alteración pulmonar, hipoxia	afección pulmonar intersticial ⁷	insuficiencia respiratoria ⁴	infiltración pulmonar
Trastornos gastrointestinales	Nausea	vómitos, diarrea, dolor abdominal, disfagia, estomatitis, estreñimiento, dispepsia, anorexia, irritación de garganta	aumento abdominal		perforación gastrointestinal ⁷	
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	prurito, erupción, +alopecia	urticaria, sudación, sudores nocturnos, +trastornos de la piel			reacciones graves de la piel bullosa, necrólisis epidérmica tóxica (síndrome de Lyell) ⁷ , síndrome de Stevens-Johnson	
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido		hipertonía, mialgia, artralgia, dolor de				

Clasificación de Órganos del Sistema	Muy Frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Muy raras	Frecuencia no conocidas ⁸
conectivo		espalda, dolor de cuello, dolor				
Trastornos renales y urinarios					insuficiencia renal ⁴	
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	fiebre, escalofrío, astenia, cefalea	dolor del tumor, rubefacción, malestar general, síndrome catarral, *fatiga, +temblores, +insuficiencia multiorgánica ⁴	dolor en el lugar de perfusión			
Exploraciones complementarias	niveles de IgG bajos					

Para el cálculo de la frecuencia de cada reacción se tuvo en cuenta todos los grados de la reacción (de leve a grave), exceptuando las reacciones marcadas con "+" donde el cálculo de la frecuencia se realizó teniendo en cuenta sólo las reacciones graves (\geq del grado 3 de NCI criterios comunes de toxicidad). Solo se notifica la frecuencia más alta observada en los ensayos clínicos.

¹ incluye reactivación e infecciones primarias, la frecuencia está basada en régimen R-FC en LLC en recidiva o refractaria.

² ver también más abajo la sección infección

³ ver también más abajo la sección reacciones adversas hematológicas

⁴ ver también más abajo la sección reacciones relacionadas con la perfusión. Raramente se han notificado casos mortales

⁵ Signos y síntomas de la neuropatía craneal. Ocurridos en diferentes tiempos hasta varios meses tras la finalización de la terapia con rituximab

⁶ Observados principalmente en pacientes con enfermedad cardíaca preexistente y/o cardiotoxicidad asociada a quimioterapia.

La mayoría de ellas fueron asociadas con reacciones relacionadas con la perfusión

⁷ Incluye casos mortales

⁸ Frecuencia no conocida (no puede ser estimada a partir de los datos disponibles)

Los siguientes acontecimientos han sido notificados como acontecimientos adversos durante los ensayos clínicos, sin embargo, fueron notificados con una incidencia menor o similar en el brazo de rituximab comparado con el brazo control: hematotoxicidad, infección neutropénica, infección en el tracto urinario, trastorno sensorial, pirexia.

Reacciones relacionadas con la perfusión

Los signos y síntomas indican que más del 50% de los pacientes en los ensayos clínicos sufrieron reacciones relacionadas con la perfusión, que en su mayoría se observaron durante la primera perfusión, generalmente durante las primeras dos horas. Estos síntomas incluyeron principalmente fiebre, escalofríos y rigidez. Otros síntomas incluyeron rubor, angioedema, broncoespasmo, vómitos, náuseas, urticaria/sarpullido, 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 perfusión (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 trastornos cardíacos graves (insuficiencia cardíaca, infarto de miocardio, fibrilación auricular), edema pulmonar, insuficiencia multiorgánica, síndrome de lisis tumoral, síndrome de liberación de citoquinas, insuficiencia renal, síndrome de dificultad respiratoria aguda, fibrilación ventricular, shock cardiogénico e insuficiencia respiratoria. La incidencia de síntomas relacionados con la perfusión disminuye considerablemente en las perfusiones 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 ensayos aleatorizados en el brazo de rituximab se notificó una mayor incidencia en las infecciones localizadas de candida así como de Herpes zoster. Se notificaron infecciones graves en aproximadamente el 4% de los pacientes tratados con rituximab en monoterapia. Comparando un tratamiento de mantenimiento con rituximab de hasta dos años de duración con el brazo de observación, 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 Zóster 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, 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 e infección primaria) grado 3/4 fue 2 % en R-FC frente 0 % 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 Hematológicas

En los ensayos clínicos con rituximab en 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 trombocitopenias 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 (<1, grado 3/4) y no hubo diferencias entre los brazos del tratamiento. Durante los ciclos de tratamiento de los ensayos con rituximab en combinación con quimioterapia se notificó normalmente con un aumento en las frecuencias de leucopenia (grado 3/4 R-CHOP 88 % vs CHOP 79 %, R-FC 23 % vs FC 12 %) neutropenia (R-CVP 24 % vs CVP 14 %; R-CHOP 97 % vs CHOP 88 %, R-FC 30 % vs FC 19 % en LLC no tratada previamente) y pancitopenia (R-FC 3 % vs FC 1 % en LLC no tratada previamente) en comparación con los ensayos con quimioterapia sola. Sin embargo, esta mayor incidencia de neutropenia en pacientes tratados con rituximab y quimioterapia no se asoció con una mayor incidencia de infecciones e infestaciones en comparación con pacientes tratados sólo con quimioterapia. Estudios en pacientes con LLC no tratados previamente que están en recaída o refractarios, han mostrado que hasta en el 25% de los pacientes tratados con R-FC 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 y FC. No se notificaron diferencias para la incidencia de anemia. Se notificaron algunos casos de neutropenia tardía ocurridas tras más de 4 semanas después de la última perfusión de rituximab. En los ensayos de LLC en primera línea en el estadio C de la clasificación de Binet los pacientes en el brazo de R-FC experimentaron mayor número de reacciones adversas frente al brazo de FC (R-FC 83 % vs FC 71 %). En el estudio de LLC en recidiva o refractaria, fue notificada trombocitopenia grado 3/4 en el 11 % de los pacientes en el grupo R-FC comparado con el 9 % de los pacientes en el grupo FC.

Reacciones adversas cardiovasculares

Durante los ensayos clínicos con rituximab en 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 o 4 (incluyendo taquicardia ventricular y supraventricular) y de angina de pecho durante la perfusión. Durante el tratamiento de mantenimiento, la incidencia de los trastornos cardiacos de grado 3/4 fue comparable entre los pacientes tratados con rituximab y el brazo de observación. Los acontecimientos cardiacos se notificaron como reacciones adversas graves (fibrilación auricular, infarto de miocardio, fallo 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 combinación con quimioterapia, la incidencia de arritmias cardíacas de grado 3 y 4, fundamentalmente arritmia supraventricular como taquicardia y aleteo/fibrilación auricular, fue mayor en el grupo de R-CHOP (14 pacientes, 6,9 %) comparado con el grupo de CHOP (3 pacientes, 1,5 %). Todas estas arritmias estuvieron relacionadas con la perfusión de rituximab o asociadas a condiciones propensas como fiebre, infección, infarto agudo de miocardio o enfermedad preexistente respiratoria y cardiovascular. No se observaron diferencias entre los grupos de R-CHOP y CHOP en la incidencia de otras reacciones cardíacas de grado 3 y 4 incluido insuficiencia cardíaca, trastorno miocárdico y trastorno de las arterias coronarias. En la leucemia linfática crónica, la incidencia global de los trastornos cardíacos de grado 3 o 4 fue menor tanto en los estudios en primera línea de tratamiento (4 % R-FC, 3 % FC) como para los estudios en recidiva o refractarios (4 % R-FC, 4 % FC).

Sistema respiratorio

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

Eventos neurológicos

Durante el periodo de tratamiento cuatro pacientes (2 %) tratados con R-CHOP, todos con factores de riesgo cardiovascular, sufrieron accidentes cerebrovasculares tromboembólicos durante el primer ciclo de tratamiento. No hubo diferencias en la incidencia de otros trastornos tromboembólicos entre los grupos de tratamiento. En contraste, tres pacientes (1,5 %) tuvieron acontecimientos cerebrovasculares en el grupo de CHOP, todos ellos ocurridos durante el periodo de seguimiento. En la leucemia linfática crónica, la incidencia global de los trastornos del sistema nervioso de grado 3 o 4 fue menor, tanto en estudios en primera línea de tratamiento (4 % R-FC, 4 % FC) como en estudios en recidiva o refractarios (3 % R-FC, 3 % FC)

Han sido notificados casos de síndrome de encefalopatía posterior reversible (PRES) /Síndrome Leucoencefalopatía posterior reversible (RPLS). 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 PRES/RPLS debe confirmarse mediante técnicas de imagen cerebral. En los casos notificados se han reconocido factores de riesgo para PRES/RPLS, incluyendo enfermedad subyacente, hipertensión, terapia inmunosupresora y/o quimioterapia.

Trastornos Gastrointestinales

En pacientes tratados con Rituximab en combinación con quimioterapia, pueden presentarse casos de dolor abdominal, obstrucción y perforación gastrointestinal. En los informes postcomercialización, el tiempo promedio para la perforación gastrointestinal documentada fue de 6 (rango 1-77) días en pacientes con LNH. Evaluar si aparecen síntomas de obstrucción como dolor abdominal o vómitos repetidos.

Niveles de IgG

En los ensayos clínicos que evaluaban el tratamiento de mantenimiento con rituximab, después del tratamiento de inducción, la mediana de los niveles de IgG estaba por debajo del límite inferior de la normalidad (LLN) (< 7g/L) en ambos grupos, tanto en el de observación como en el de rituximab. En el grupo de observación, la mediana del nivel de IgG aumentó posteriormente por encima del LLN, pero se mantuvo constante en el grupo de rituximab. La proporción de pacientes con niveles IgG por debajo del LLN 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).

En pacientes pediátricos tratados con rituximab se han observado un número pequeño de casos, espontáneos y en la bibliografía, de hipogammaglobulinemia, en algunos casos grave y que requiere terapia prolongada de reemplazo de inmunoglobulinas. No se conocen las consecuencias de la depleción prolongada de células B en pacientes pediátricos.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

En pacientes tratados con Rituximab pueden presentarse reacciones mucocutáneas, algunas con desenlace fatal. Estas reacciones incluyen pénfigo paraneoplásico, síndrome de Stevens-Johnson, dermatitis liquenoide, dermatitis vesiculobulosa y necrólisis epidérmica tóxica. El inicio de estas reacciones ha sido variable e incluye notificaciones con inicio el primer día de exposición a Rituximab. Suspender Rituximab en pacientes que experimentan una reacción mucocutánea grave. No ha sido determinada la seguridad de la readministración de Rituximab a pacientes con reacciones mucocutáneas severas.

Subpoblaciones de pacientes –Rituximab en monoterapia

Pacientes de edad avanzada (≥65 años):

La incidencia de RAF de todos los grados y las RAF 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 RAF de grado 3/4 en pacientes con enfermedad voluminosa que en pacientes sin enfermedad voluminosa (25,6 % vs 15,4 %). La incidencia de RAF de cualquier grado fue similar en estos dos grupos.

Retratamiento

El porcentaje de pacientes que notificaron RAF, en el retratamiento con ciclos posteriores de rituximab fue similar al porcentaje de pacientes que notificaron RAF al momento de la exposición inicial (cualquier grado y RAF de grado 3/4).

Subpoblación de pacientes – Rituximab como terapia de combinación

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 reumatoide

El perfil de seguridad global de rituximab en artritis reumatoide se basa en los datos de pacientes de ensayos clínicos y de los estudios post comercialización.

El perfil de seguridad de rituximab en pacientes con artritis reumatoide (AR) grave se resume en las siguientes secciones.

Los pacientes recibieron 2 dosis de 1000 mg de rituximab, separadas por un intervalo de 2 semanas, además de metotrexato (10-25 mg/semana). Las perfusiones de rituximab se administraron después de la perfusión intravenosa de 100 mg de metilprednisolona; los pacientes recibieron también tratamiento con prednisona oral durante 15 días. Las reacciones adversas están enumeradas en la siguiente Tabla. Las frecuencias se definen como muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$) y muy raras ($< 1/10.000$). Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

La reacción adversa más frecuente y que se consideraron atribuibles a la administración de rituximab consistieron en reacciones relacionadas a la perfusión (RRP). El total de las incidencias de RRP en los ensayos clínicos fue del 23% en la primera perfusión y disminuyó en las sucesivas perfusiones. Las RRP graves 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 ha notificado, durante la comercialización de rituximab, leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP) ver sección de advertencias y precauciones especiales de uso) y reacciones tipo enfermedad del suero.

Tabla 2: Resumen de las reacciones adversas al medicamento observadas en pacientes con artritis reumatoide que habían recibido rituximab en ensayos clínicos o durante los estudios de postcomercialización

Clasificación de órganos del sistema	Muy Frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Muy raras
Infecciones e infestaciones	infección del tracto respiratorio superior, infección del tracto urinario	bronquitis, sinusitis, gastroenteritis, tiña del pie			LMP, reactivación de la Hepatitis B
Trastornos de la sangre y del sistema linfático		Neutropenia ¹		neutropenia tardía ²	reacciones tipo enfermedad del suero
Trastornos cardiacos				angina de pecho, fibrilación auricular,	aleteo auricular

				insuficiencia cardiaca, infarto de miocardio	
Trastornos del sistema inmunológico	³ reacciones relacionadas con la perfusión (hipertensión, náuseas, erupción, fiebre, prurito, urticaria, irritación de garganta, sensación de sofoco, hipotensión, rinitis, rigidez, taquicardia, fatiga, dolor orofaríngeo, edema periférico, eritema)				
Trastornos generales y alteraciones en el Lugar de administración			³ reacciones relacionadas con la perfusión (edema generalizado, broncoespasmo, sibilancias, edema laríngeo edema angioneurótico, prurito generalizado, anafilaxis, reacción anafilactoide)		
Trastornos del metabolismo y de la nutrición		hipercolesterolemia			
Trastornos del sistema nervioso	cefalea	parestesia, migraña, mareos, ciática			
Trastorno de la piel y el tejido subcutáneo		alopecia			necrosis Epidérmica Tóxica (síndrome de Lyell), síndrome de Stevens-Johnson ⁵
Trastorno psiquiátrico		depresión, ansiedad			
Trastornos gastrointestinales		dispepsia, diarrea, reflujo gastroesofágico, úlceras en la boca, dolor en la parte superior del abdomen			
Trastornos		artralgia / dolor			

musculoesqueléticos		musculoesquelético, osteoartritis, bursitis			
Exploraciones complementarias	disminución de los niveles de IgM ⁴	disminución de los niveles de IgG ⁴			
¹ Categoría de frecuencia derivada de los valores de laboratorio recopilados de la monitorización rutinaria de laboratorio en los ensayos clínicos. ² Categoría de frecuencia derivada de datos post-comercialización. ³ Reacciones ocurridas durante la perfusión o en las 24 horas siguientes. Ver más abajo RRP, estas reacciones pueden ser causadas por hipersensibilidad y/o por el mecanismo de acción. ⁴ Incluye las observaciones recogidas como parte de la monitorización rutinaria de laboratorio. ⁵ Incluye casos mortales					

Ciclos Múltiples

Ciclos múltiples de tratamiento muestran un perfil de RAF similar al observado tras la primera exposición. La incidencia de todas las RAF 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 perfusión (más frecuentes durante el primer ciclo de tratamiento), la exacerbación de RA y las infecciones, fueron más frecuentes en los primeros seis meses de tratamiento.

Reacciones relacionadas con la perfusión

En los ensayos clínicos, tras la administración de rituximab, las RAF más frecuentes fueron las RRP (reacciones relacionadas con la perfusión, ver Tabla 2). Entre los 3189 pacientes tratados con rituximab, 1135 (36 %) experimentaron al menos una RRP y 733/3189 (23%) de los pacientes experimentaron una RRP después de la primera perfusión de rituximab.

La incidencia de RRP disminuye en las sucesivas perfusiones. En los ensayos clínicos menos del 1% (17/3189) de los pacientes experimentaron una RRP grave. No hubo CTC Grado 4 de RRP ni muertes debido a RRP en los ensayos clínicos. La proporción de casos CTC Grado 3, y de RRP que condujeron a retirar el fármaco, disminuyó con cada ciclo y fueron raras a partir del ciclo 3. La premedicación con glucocorticoides intravenosos redujo significativamente la incidencia y la gravedad de las RRP. Durante la comercialización han sido notificadas RRP graves con resultado de muerte.

En un ensayo diseñado para evaluar la seguridad de una perfusión más rápida de rituximab en pacientes con artritis reumatoide, a los pacientes con AR activa de moderada a grave que no experimentaron una RRP grave durante o dentro de las 24 horas tras la primera perfusión estudiada, se les permitió recibir una perfusión intravenosa de dos horas de rituximab. Los pacientes con antecedentes de reacción grave a la perfusión a una terapia biológica para AR fueron excluidos para entrar en el ensayo. La incidencia, tipos y gravedad de RRP fueron consistentes con las observadas históricamente. No se observaron RRP graves.

La premedicación con glucocorticoides intravenosos redujo significativamente la incidencia y la gravedad de las RRP (ver sección método de administración y advertencias especiales y precauciones de uso). En el escenario de postcomercialización, se han notificado reacciones graves con el uso de rituximab relacionadas con la perfusión que produjeron la muerte.

Infecciones

La incidencia total de infecciones se aproximó a 94 por 100 pacientes-años 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 i.v, fueron del 4 por 100 pacientes-años. La incidencia de infecciones graves no mostró 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 de 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 reumatoide y otras enfermedades autoinmunes para las que rituximab no está autorizado, incluyendo Lupus Eritematoso Sistémico (LES) y Vasculitis. En pacientes con linfomas no-Hodgkin que recibieron rituximab en combinación con quimioterapia citotóxica, se han notificado casos de reactivación de hepatitis B (ver Linfoma no-Hodgkin). La reactivación de la hepatitis B ha sido también notificado de forma muy rara en pacientes con AR que recibían rituximab (ver sección advertencias y precauciones especiales de uso).

Cardiovasculares

Se notificaron reacciones cardíacas 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 años de los pacientes tratados con placebo. La proporción de los pacientes que experimentaron reacciones cardíacas (todos o graves) no aumentó en los ciclos múltiples.

Neutropenia

Se han observado acontecimientos de neutropenia al tratamiento con rituximab, la mayoría de los cuales fueron transitorios y de una gravedad leve o moderada. Neutropenia puede ocurrir varios meses después de la administración de rituximab (ver sección advertencias y precauciones especiales de uso).

En los ensayos clínicos en las fases controladas con placebo, el 0,94% (13/1382) de los pacientes tratados con rituximab el 0,27% (2/731) de los pacientes tratados con placebo desarrollaron neutropenia grave.

Durante la comercialización, han sido notificados en raras ocasiones acontecimientos de neutropenia incluidos graves de comienzo tardío y neutropenias persistentes, algunos de los cuales se asociaron con infecciones mortales.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Se han notificado muy raramente casos de Necrosis Epidérmica Tóxica (síndrome de Lyell) y síndrome de Stevens-Johnson, alguno con desenlace mortal.

Acontecimientos neurológicos

Se han notificado casos de síndrome de encefalopatía posterior reversible (SEPR) / síndrome de leucoencefalopatía posterior reversible (SLPR). Los signos y síntomas incluyeron alteraciones visuales, cefalea, convulsiones y alteración del estado mental, con o sin hipertensión asociada. El diagnóstico de SEPR/SLPR requiere confirmación mediante escáner cerebral. Los casos notificados de SEPR/SLPR tenían factores de riesgo reconocidos, incluyendo las enfermedades subyacentes del paciente, hipertensión, terapia de inmunosupresión y/o quimioterapia.

Valores de laboratorio fuera de los parámetros normales

En pacientes con AR que han sido tratados con rituximab se ha observado hipogammaglobulinemia (IgG o IgM por debajo del límite inferior normal). No ha aumentado la tasa de infecciones global o de infecciones graves después de desarrollar un descenso en IgG o IgM (ver sección advertencias y precauciones especiales de uso).

En pacientes pediátricos tratados con rituximab, se han observado un número pequeño de casos, espontáneos y en la bibliografía, de hipogammaglobulinemia, en algunos casos grave y que requiere terapia prolongada de reemplazo de inmunoglobulinas. No se conocen las consecuencias de la depleción prolongada de células B en pacientes pediátricos.

Experiencia de vasculitis asociada a ANCA (AAV) tomada de los estudios clínicos

En el estudio clínico de AAV, 99 pacientes fueron tratados con rituximab IV (375 mg/m² una vez por semana durante 4 semanas) y glucocorticoides (ver 3.1.2 Ensayos Clínicos / Eficacia).

Las reacciones adversas enumeradas en la Tabla 4 fueron todos los eventos adversos informados con una incidencia $\geq 10\%$ en el grupo de rituximab. Las frecuencias en la Tabla 4 corresponden a la categoría muy común ($\geq 1/10$).

Tabla 4: Incidencia de las reacciones adversas más frecuentes ($\geq 10\%$) al mes 6 en el estudio clínico de pacientes con VAA tratados con rituximab IV

Reacciones Adversas	Rituximab (n = 99)	Ciclofosfamida (n = 98)
Infecciones e infestaciones infecciones ^a	61 (61,6%)	46 (46,9%)
Trastornos gastrointestinales Náuseas Diarrea	18 (18,2%) 17 (17,2%)	20 (20,4%) 12 (12,2%)
Trastornos del Sistema Nervioso Cefalea	17 (17,2%)	19 (19,4%)
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo Espasmos musculares Artralgia	17 (17,2%) 13 (13,1%)	15 (15,3%) 9 (9,2%)
Trastornos de la sangre y del sistema linfático Anemia	16 (16,2%)	20 (20,4%)

leucopenia	10 (10,1%)	26 (26,5%)
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	16 (16,2%)	6 (6,1%)
Edema periférico	13 (13,1%)	21 (21,4%)
Fatiga		
Trastornos psiquiátricos		
Insomnio	14 (14,1%)	12 (12,2%)
Exploraciones complementarias		
Aumento de ALT	13 (13,1%)	15 (15,3%)
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		
Tos	13 (13,1%)	11 (11,2%)
Epistaxis	11 (11,1%)	6 (6,1%)
Disnea	10 (10,1%)	11 (11,2%)
Trastornos vasculares		
Hipertensión	12 (12,1%)	5 (5,1%)
Trastornos del sistema inmunológico		
Reacciones relacionadas con la perfusión ^b	12 (12,1%)	11 (11,2%)
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		
Erupción	10 (10,1%)	17 (17,3%)

El diseño del estudio permitió el tratamiento cruzado o de acuerdo con el mejor juicio médico. Trece pacientes de cada grupo recibieron una segunda terapia en el período de 6 meses del estudio.

^aLas infecciones más comunes en el grupo de rituximab fueron infecciones en el tracto respiratorio superior, infecciones del tracto urinario y herpes zoster.

^bLas reacciones más comúnmente reportadas en el grupo de rituximab consistieron en liberación de citocina, irritación de la garganta y síndrome de temblor.

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 éstos. Además, no hay un efecto aparente de la fludarabina y ciclofosfamida sobre la farmacocinética del rituximab.

Se ha producido toxicidad renal en pacientes que experimentan síndrome de lisis tumoral y en pacientes con tratamiento concomitante de cisplatino administrado para LNH durante ensayos clínicos. La combinación de cisplatino y Rituximab no es un régimen de tratamiento aprobado. Se debe monitorizar de cerca los signos de insuficiencia renal e interrumpir el tratamiento con Rituximab en pacientes con aumento de la creatinina sérica u oliguria.

La coadministración con metotrexato no modifica la farmacocinética de rituximab en los pacientes con artritis reumatoide.

Los pacientes con títulos de anticuerpos humanos anti-murinos o anti-quiméricos (HAMA/HACA) pueden sufrir reacciones alérgicas o de hipersensibilidad al ser tratados con otros anticuerpos monoclonales terapéuticos o de diagnóstico.

En pacientes con artritis reumatoide, 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 pacientes año, comparado con 4,97 por cien pacientes año tras el tratamiento con el FAME biológico.

Vía de administración: Formulación intravenosa (IV): Concentrado para solución para infusión

Dosificación y Grupo etario:

Redditux sólo debe administrarse bajo supervisión médica por una persona con experiencia, en una instalación donde se disponga de medidas de reanimación.

La premedicación con glucocorticoides se debe considerar si, Rituximab no se administra en combinación con quimioterapia que incluya glucocorticoides para el tratamiento del linfoma no Hodgkin y la leucemia linfocítica crónica.

Premedicación consistente en un antipirético y un medicamento antihistamínico, por ejemplo, paracetamol y difenhidramina, deben administrarse siempre antes de cada infusión de Redditux.

En pacientes con Linfoma no-Hodgkin y leucemia linfática crónica se debe considerar la premedicación con glucocorticoides si Redditux no se va a administrar en combinación con quimioterapia que incluya glucocorticoides.

En pacientes con artritis reumatoide se debe administrar premedicación con 100 mg de metilprednisolona intravenosa 30 minutos antes de las perfusiones de Redditux para reducir la incidencia y la gravedad de las reacciones relacionadas con la perfusión (RRP).

Posología

Linfoma folicular no Hodgkin

Terapia de combinación

La dosis recomendada de Redditux en combinación con quimioterapia para el tratamiento de inducción de pacientes no tratados previamente o pacientes en recaída / refractaria con LNH folicular es de 375 mg / m² de superficie corporal por ciclo, para un máximo de 8 ciclos.

Redditux debe ser administrado en el día 1 de cada ciclo de quimioterapia, después de la administración intravenosa del componente glucocorticoide de la quimioterapia, si procede.

Terapia de mantenimiento

Linfoma folicular no tratado previamente

La dosis recomendada de Redditux utilizada como tratamiento de mantenimiento en pacientes con linfoma folicular no tratados previamente que han respondido al tratamiento de inducción es de 375 mg / m² de superficie corporal una vez cada 2 meses (a partir de 2 meses después de la última dosis de la terapia de inducción) hasta la progresión de la enfermedad por un período máximo de dos años.

Linfoma folicular en recaída/refractaria

La dosis recomendada de Redditux como tratamiento de mantenimiento en pacientes con linfoma folicular que están en recaída o son refractarios, que han respondido al tratamiento de inducción es de 375 mg / m² de superficie corporal una vez cada 3 meses (a partir de 3 meses después de la última dosis de la terapia de inducción) hasta progresión de la enfermedad o por un período máximo de dos años.

Monoterapia

Linfoma folicular en recaída o refractario

La posología recomendada de Redditux en monoterapia usado como tratamiento de inducción en pacientes adultos con linfoma folicular estadio III-IV que sean quimiorresistentes o estén en su segunda o subsiguientes recidivas tras quimioterapia es de 375 mg/m² de superficie corporal, administrado como una infusión intravenosa una vez por semana durante cuatro semanas.

La posología recomendada para repetir el tratamiento con Redditux en monoterapia en pacientes con linfoma folicular en recidiva o refractario que ya habían respondido a un tratamiento previo con Redditux en monoterapia es de 375 mg/m² de superficie corporal administrada en forma de perfusión intravenosa una vez por semana durante cuatro semanas.

Linfoma no-Hodgkin difuso de células B grandes

Redditux debe usarse en combinación con quimioterapia CHOP. La posología recomendada es de 375 mg/m² de superficie corporal el primer día de cada ciclo de quimioterapia, durante 8 ciclos, tras la perfusión intravenosa del componente glucocorticoide de CHOP. No se han establecido la seguridad y eficacia de la combinación de Redditux con otras quimioterapias en el linfoma no-Hodgkin difuso de células B grandes.

Ajustes de dosis durante el tratamiento

No están recomendadas las reducciones de dosis de Redditux. Cuando Redditux se administre en combinación con quimioterapia, se deben aplicar las reducciones de dosis estándar a la quimioterapia.

Leucemia linfática crónica

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 $> 25 \times 10^9/L$ se recomienda administrar 100 mg de prednisona/prednisolona intravenosa poco antes de la perfusión con rituximab para disminuir el riesgo y la gravedad de las reacciones agudas de la perfusión y/o el síndrome de liberación de citoquinas.

La dosis recomendada de Redditux en combinación con quimioterapia para pacientes no tratados previamente, o que estén en recidiva o refractarios a un tratamiento previo es 375 mg/m^2 de superficie corporal administrada el día 0 del primer ciclo de tratamiento seguido de 500 mg/m^2 de superficie corporal administrada el día 1 de los siguientes ciclos hasta llegar a 6 ciclos en total. La quimioterapia debe ser administrada después de la perfusión de rituximab.

Artritis reumatoide

Cada ciclo de Redditux se compone de dos perfusiones intravenosas de 1000 mg. La dosis recomendada de rituximab es de 1000 mg en perfusión intravenosa, seguida, dos semanas más tarde, de una segunda perfusión intravenosa de 1000 mg.

La necesidad de más ciclos debe evaluarse a las 24 semanas del ciclo anterior. Repetir el tratamiento si queda actividad residual de la enfermedad si no se debe retrasar el retratamiento hasta que se reactive la enfermedad.

Los datos disponibles indican que la respuesta clínica normalmente se alcanza entre las semanas 16- 24 después del ciclo de tratamiento inicial. La terapia continua debe evaluarse cuidadosamente en pacientes que no han mostrado evidencia de los beneficios terapéuticos durante este periodo de tiempo.

Poblaciones especiales

Uso en pacientes pediátricos

No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia de rituximab en menores de 18 años.

Pacientes de edad avanzada

No se requiere ajustar la dosis en los pacientes de edad avanzada (> 65 años).

Método de Administración

La solución preparada de Redditux se debe administrar como perfusión intravenosa empleando una vía específica. Las soluciones preparadas no se deben administrar en perfusión rápida o en bolo intravenoso. Los pacientes deben ser estrechamente monitorizados para detectar el inicio de un síndrome de liberación de citoquinas (ver sección advertencias y precauciones especiales de

uso). Se debe interrumpir inmediatamente la perfusión 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 radiología torácica. En ningún paciente se debe reiniciar la perfusión hasta la remisión completa de todos los síntomas, y normalización de los valores de laboratorio y de los resultados de la radiología torácica. A partir de ese momento, la perfusión se puede reiniciar inicialmente como máximo a la mitad de la velocidad de la perfusión previa. Si se presentasen por segunda vez las mismas reacciones adversas graves, se debe considerar seriamente, y caso por caso, la decisión de interrumpir el tratamiento.

Las reacciones relacionadas con la perfusión (RRP) de grado leve o moderado (sección eventos adversos) se resuelven generalmente reduciendo la velocidad de perfusión. La velocidad de perfusión se puede incrementar cuando mejoren los síntomas.

Primera perfusión

La velocidad inicial recomendada de la perfusión es de 50 mg/h, y después de los primeros 30 minutos se puede aumentar, en incrementos de 50 mg/h cada 30 minutos, hasta un máximo de 400 mg/h.

Perfusiones posteriores

Las perfusiones posteriores de Redditux se pueden comenzar con una velocidad de 100 mg/h, y aumentar, en incrementos de 100 mg/h cada 30 minutos, hasta un máximo de 400 mg/h.

Sólo en Artritis Reumatoide

Posología en perfusiones posteriores alternativas más rápidas

Si los pacientes no experimentan una reacción adversa grave a la perfusión con la primera o posteriores perfusiones de una dosis de rituximab de 1000 mg administrada durante los tiempos estándar de perfusión, se puede administrar una perfusión más rápida en la segunda o posteriores perfusiones usando la misma concentración que en perfusiones anteriores (4 mg/mL en un volumen de 250 mL). Iniciar a una velocidad de 250 mg/hora durante los primeros 30 minutos y después 600 mg/hora durante los siguientes 90 minutos. Si se tolera la perfusión más rápida, este mismo régimen se puede utilizar cuando se administren perfusiones posteriores. En pacientes con enfermedades cardiovasculares clínicamente significativas, incluyendo arritmias, o reacciones graves a la perfusión previas a cualquier terapia biológica anterior o a rituximab, no se debe administrar la perfusión más rápida.

Vasculitis asociada a ANCA (VAA):

Granulomatosis con Poliangeítis (GPA) también conocida como Granulomatosis de Wegener y Poliangeítis Microscópica (MPA) en pacientes adultos en combinación con glucocorticoides

Solamente para formulación intravenosa

Como premedicación siempre se debe administrar un analgésico/antipirético (por ejemplo, acetaminofén) y un antihistamínico (por ejemplo, difenhidramina) antes de cada perfusión/administración de Redditux.

La dosis recomendada de Redditux para el tratamiento de VAA es de 375 mg/m² de superficie corporal en perfusión i.v., una vez a la semana durante 4 semanas.

Para tratar los síntomas graves de vasculitis, se recomienda metilprednisolona a una dosis i.v. de 1000 mg/día durante 1-3 días en combinación con Redditux, seguido de prednisona oral a una dosis de 1 mg/kg/día (no debe excederse 80 mg/día, disminuida progresivamente tan pronto como sea posible según el estado clínico) durante el tratamiento con Redditux y posteriormente.

Primera perfusión: se recomienda una tasa inicial de perfusión de Redditux de 50 mg/h, actualizable posteriormente a una velocidad de 50 mg/h cada 30 minutos, hasta un máximo de 400 mg/h.

Perfusiones posteriores: las perfusiones posteriores de Redditux se pueden iniciar a una velocidad de 100 mg/h, aumentándola a 100 mg/h cada 30 minutos, hasta un máximo de 400 mg/h.

Se recomienda profilaxis para la neumonía por *Pneumocystis jiroveci* en pacientes con VAA durante y tras el tratamiento con Redditux.

Condición de venta: Uso Institucional

Historial comercial: No Aplica

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

- Evaluación farmacológica por Decreto 1782 de 2014
- Inserto e Información Para Prescribir Versión PI-RI-CO-01-12/17

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

- **Requerimientos etapa de desarrollo**
- **Requerimientos etapa de comparabilidad**
- **Caracterización de estructura primaria**
- **Proceso de manufactura del principio activo y caracterización**
- **Proceso de fabricación del producto terminado (PT) y caracterización.**

3.2.2.6. ZUMAB

Expediente : 20132084
Radicado : 2017117142/20181009404
Fecha : 19/01/2018
Interesado : Laboratorios Legrand S.A.

Composición:

- Cada vial contiene 150mg de trastuzumab
- Cada vial contiene 440mg de trastuzumab

Forma farmacéutica: Polvo liofilizado para infusión

Indicaciones:

Tratamiento del cáncer de mama:

Cáncer de Mama Metastásico (CMM): TRASTUZUMAB está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con Carcinoma de Mama Metastásico con sobreexpresión de HER2 10:

- En monoterapia en los que hayan recibido previamente uno o más regímenes de quimioterapia contra su enfermedad metastásica10.
- En combinación con paclitaxel o docetaxel en los que no hayan recibido previamente quimioterapia contra su enfermedad metastásica10.
- En combinación con un inhibidor de la aromatasa en los que presenten Carcinoma de Mama Metastásico con positividad de receptores hormonales10.

Cáncer de Mama Precoz (CMP):

TRASTUZUMAB está indicado para el tratamiento del carcinoma de mama precoz (incipiente) HER2- positivo10:

- Después de cirugía, quimioterapia (neoadyuvante o adyuvante) y radioterapia (si procede) 10.
- Después de quimioterapia adyuvante con doxorubicina y ciclofosfamida, en combinación con paclitaxel o docetaxel 10.
- En combinación con quimioterapia adyuvante consistente en docetaxel y carboplatino 10.
- En combinación con quimioterapia neoadyuvante seguida de TRASTUZUMAB adyuvante en el carcinoma de mama localmente avanzado (incluido el cáncer inflamatorio) o tumores >2 cm de diámetro 10.

Tratamiento del Carcinoma gástrico avanzado:

TRASTUZUMAB en combinación con capecitabina o 5- fluorouracilo I.V. 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 10.

Contraindicaciones:

- Trastuzumab está contraindicado en pacientes con antecedentes de hipersensibilidad al Trastuzumab o a las proteínas murinas o a alguno de los excipientes 10.
- Disnea grave en reposo debida a complicaciones de su enfermedad maligna avanzada o que requieran terapia suplementaria con oxígeno 17.

Precauciones y advertencias:

El tratamiento con Trastuzumab debe iniciarse únicamente bajo la supervisión de un médico especializado en el tratamiento de pacientes oncológicos 10.

Reacciones relacionadas con la infusión:

Tras la administración de la formulación I.V. de Trastuzumab se han observado reacciones relacionadas con la infusión (RRI) 10.

- La premedicación puede contribuir a reducir las RRI. RRI graves descritas tras la administración I.V. de Trastuzumab han sido: disnea, hipotensión,

sibilancias, broncospasmo, taquicardia, saturación de oxígeno reducida y dificultad respiratoria. Se debe vigilar a los pacientes para detectar posibles RRI. La interrupción de la infusión I.V. Puede ayudar a controlar dichos síntomas; una vez que remitan, puede reanudarse la infusión¹⁰.

- Como tratamiento de estos síntomas pueden administrarse analgésicos o antipiréticos, como la meperidina y el paracetamol, o antihistamínicos, como la difenhidramina. Con medidas de apoyo como la administración de oxígeno, beta-agonistas o corticosteroides se han tratado con éxito reacciones graves¹⁰.
- En raras ocasiones, estas reacciones han tenido un desenlace fatal. Los pacientes con disnea en reposo a causa de complicaciones neoplásicas o de comorbilidad pueden correr un mayor riesgo de sufrir una reacción fatal a la infusión. El tratamiento de estos pacientes exige una precaución extrema, y conviene sopesar sus riesgos y beneficios individualmente¹⁰.

Reacciones pulmonares:

Se han descrito episodios pulmonares graves tras la comercialización de Trastuzumab¹⁰.

- Estos episodios han tenido ocasionalmente un desenlace fatal y pueden producirse como parte de una RRI o presentarse con algún retardo¹⁰.
- Se han notificado asimismo casos de enfermedad pulmonar intersticial manifestada como infiltración pulmonar, síndrome de dificultad respiratoria aguda, neumonía, neumonitis, derrame pleural, dificultad respiratoria, edema pulmonar agudo o insuficiencia respiratoria. Entre los factores de riesgo asociados a enfermedad pulmonar intersticial se halla el uso previo o concomitante con otras terapias antineoplásicas que se sabe comportan dicho riesgo, como son los taxanos, la gemcitabina, la vinorelbina y la radioterapia¹⁰.
- Los pacientes con disnea en reposo a causa de complicaciones neoplásicas o de comorbilidad pueden correr un mayor riesgo de sufrir un episodio pulmonar. Por consiguiente, no se debe administrar Trastuzumab a estos pacientes¹⁰.

Disfunción cardíaca - Consideraciones Generales:

- Los pacientes tratados con Trastuzumab pueden correr un mayor riesgo de sufrir insuficiencia cardíaca congestiva (ICC) (clase II-IV de la clasificación de la New York Heart Association [NYHA]) o disfunción cardíaca asintomática. Estos episodios 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). La intensidad puede ser moderada o grave, y se ha asociado con el fallecimiento del paciente afectado. Además, se debe tener precaución cuando se traten pacientes con un mayor riesgo cardíaco, ej. hipertensión, enfermedad de las arterias coronarias documentada, ICC, FEVI <55%, edad avanzada¹⁰.

- El tratamiento de pacientes con un riesgo cardíaco incrementado (por ejemplo, hipertensión, enfermedad de las arterias coronarias documentada, ICC, disfunción diastólica, edad elevada) exige precaución especial. Dado que su semivida es de 28-38 días, el Trastuzumab puede permanecer en la circulación hasta 27 semanas tras la retirada de Trastuzumab¹⁰.
- Los pacientes que reciben antraciclinas después de retirado Trastuzumab también pueden correr un mayor riesgo de disfunción cardíaca. En la medida de lo posible, los médicos deben evitar las antraciclinas hasta 27 semanas después de retirado Trastuzumab¹⁰.
- Si se administran antraciclinas, debe vigilarse estrechamente la función cardíaca del paciente. Los pacientes candidatos al tratamiento con Trastuzumab, sobre todo los que hayan recibido previamente antraciclinas, deben someterse a un reconocimiento médico del estado cardíaco que comprenda anamnesis, exploración física, electrocardiografía (ECG), ecocardiograma y/o angiografía radioisotópica (MUGA) o resonancia magnética. El seguimiento clínico puede facilitar la identificación de los pacientes con disfunción cardíaca, incluidos los signos y síntomas de ICC. La evaluación del estado cardíaco como la realizada inicialmente debe repetirse cada 3 meses durante el tratamiento y cada 6 meses tras su finalización hasta que hayan transcurrido 24 meses desde la última administración de Trastuzumab. Se debe efectuar una cuidadosa evaluación del beneficio-riesgo antes de decidir el tratamiento con Trastuzumab¹⁰.
- Si la FEVI cae en 10 puntos del valor basal y por debajo del 50%, se debe detener la administración de Trastuzumab y repetir la determinación de la FEVI dentro de las 3 semanas siguientes, aproximadamente. Si entretanto no ha mejorado la FEVI o incluso ha disminuido aún más, se considerará decididamente la conveniencia de retirar Trastuzumab, salvo si se estima que los beneficios para el paciente sobrepasan a los riesgos¹⁰.
- La realización de controles clínicos más frecuentes (por ejemplo, cada 6-8 semanas) puede beneficiar a los pacientes con una disfunción cardíaca asintomática. En el caso de que la función ventricular experimente un descenso continuado, aunque el paciente se mantenga asintomático, el médico debe

considerar la posibilidad de suspender el tratamiento si no ha observado ningún beneficio clínico de Trastuzumab¹⁰.

- No se han realizado estudios prospectivos sobre la seguridad de continuar o reanudar la administración de Trastuzumab en pacientes que hayan sufrido disfunción cardíaca. Si se presenta insuficiencia cardíaca sintomática durante el tratamiento con Trastuzumab, se la debe tratar con los medicamentos habituales contra la Insuficiencia Cardíaca (IC). La retirada de Trastuzumab debe considerarse muy firmemente en presencia de IC clínicamente importante, salvo que los beneficios para el paciente se estimen superiores a los riesgos¹⁰.
- En los estudios clínicos fundamentales, la mayoría de los pacientes que sufrieron IC o disfunción cardíaca asintomática mejoraron con el tratamiento habitual de la IC, consistente en un inhibidor de la Enzima Convertidora de la Angiotensina (IECA) o un bloqueante del receptor de la angiotensina (BRA) y un betabloqueante. La mayoría de los pacientes con síntomas cardíacos que mostraban signos de estar beneficiándose clínicamente de Trastuzumab prosiguieron el tratamiento con Trastuzumab sin nuevos efectos cardíacos¹⁰.

Carcinoma de Mama Metastásico (CMM):

- Trastuzumab y antraciclina no deben administrarse concomitantemente a pacientes con Carcinoma de Mama Metastásico¹⁰.

Carcinoma de Mama Precoz (CMP):

- En pacientes con CMP, la evaluación del estado cardíaco como la realizada inicialmente debe repetirse cada 3 meses durante el tratamiento y cada 6 meses tras su finalización hasta que hayan transcurrido 24 meses desde la última administración de Trastuzumab¹⁰.
- Se recomienda que los pacientes que reciban quimioterapia con antraciclina permanezcan en observación y se evalúe su estado una vez al año hasta transcurridos 5 años desde la última administración de Trastuzumab o durante más tiempo en presencia de un descenso continuo de la FEVI¹⁰.
- Se excluyó de los estudios clínicos con Trastuzumab como tratamiento adyuvante del carcinoma de mama a los pacientes con antecedentes de infarto de miocardio (IM), angina de pecho que requiriese medicación, ICC (NYHA II - IV) en el pasado o en ese momento, otro tipo de miocardiopatía, arritmia cardíaca que requiriese medicación, valvulopatía clínicamente importante, hipertensión mal controlada (apto los pacientes con hipertensión controlada con medicación estándar) o derrame pericárdico con efectos hemodinámicos¹⁰.

Tratamiento adyuvante:

- Trastuzumab y antraciclinas no deben administrarse concomitantemente en el tratamiento adyuvante¹⁰.
- En pacientes con Carcinoma de Mama Precoz se ha observado un aumento de la incidencia de episodios cardíacos sintomáticos y asintomáticos cuando Trastuzumab se administró tras quimioterapia con antraciclinas en comparación con la administración con un régimen de docetaxel y carboplatino sin antraciclinas¹⁰.
- La incidencia fue más pronunciada cuando Trastuzumab se administró concomitantemente con taxanos que cuando se administró de forma secuencial con taxanos. Independientemente del régimen utilizado, la mayoría de los episodios cardíacos sintomáticos se produjeron en los primeros 18 meses¹⁰.
- Los factores de riesgo de episodio cardíaco identificados en cuatro estudios de uso adyuvante a gran escala fueron 10:
 - Edad avanzada (>50 años) 10.
 - Cifras basales de FEVI bajas y en descenso (<55%)¹⁰.
 - Cifras de FEVI bajas antes o después de iniciarse la administración del paclitaxel¹⁰.
- Tratamiento con Trastuzumab y uso previo o concomitante de fármacos antihipertensivos¹⁰.
- En pacientes tratados con Trastuzumab después de finalizada la quimioterapia adyuvante, el riesgo de disfunción cardíaca se asoció con una dosis acumulativa alta de antraciclinas antes de comenzar la administración de Trastuzumab y un índice de masa corporal (IMC) alto¹⁰.

Tratamiento neoadyuvante-adyuvante:

- En pacientes con Carcinoma de Mama Precoz aptos para tratamiento neoadyuvante-adyuvante, el uso concomitante de Trastuzumab y antraciclinas exige especial precaución y debe estar limitado a los pacientes que no hayan recibido antes quimioterapia¹⁰.
- La dosis acumulativa máxima de los regímenes antraciclínicos de dosis bajas no debe sobrepasar los 180 mg/m² (doxorubicina) o 360 mg/m² (epirubicina) 10.

- Si un paciente ha recibido concomitantemente antraciclinas en dosis bajas y Trastuzumab como tratamiento neoadyuvante, no se le debe administrar ninguna nueva quimioterapia citotóxica tras la cirugía. La experiencia clínica en el uso neoadyuvante-adyuvante se limita a pacientes mayores de 65 años¹⁰.

Reacciones adversas:

En general, los eventos adversos más comunes para el medicamento de referencia están relacionados con reacciones relacionadas con la infusión, fiebre, escalofríos, los cuales ocurren en aproximadamente el 40% de los pacientes durante la infusión inicial^{2,17}. Otras reacciones relacionadas con el uso de Trastuzumab incluyen náuseas, vómito, dolor en el sitio del tumor, dolor de cabeza, mareo, disnea, hipotensión, erupción cutánea y astenia, estas reacciones suelen ser leves o moderadas y rara vez requieren la interrupción del tratamiento^{2,17}. Se puede utilizar acetaminofén, difenilhidramina, y meperidina, con o sin reducción de la tasa de infusión del Trastuzumab^{2,17}. En caso de presentarse síntomas relacionados con la infusión, las dosis posteriores deben administrarse más lentamente durante 90 minutos. La infusión durante 30 minutos es apropiada si los síntomas disminuyen^{2,17}.

El evento adverso agudo más frecuente es la reacción de hipersensibilidad durante la infusión^{2,17}. La aparición de disfunción cardiaca puede ser una preocupación importante en la minoría de pacientes y la suspensión definitiva del Trastuzumab después de cardiotoxicidad podría favorecer la recurrencia o progresión de la enfermedad^{2,17}. En general la terapia con Trastuzumab es bien tolerada^{2,17}.

Reliance Life Sciences Pvt realizó estudio clínico con el Trastuzumab y lo comparó con el de referencia, se incluyeron en el análisis de seguridad del estudio un total de 104 sujetos; 82 para el brazo del Trastuzumab de Reliance y 22 en el brazo del Trastuzumab de referencia. Hubo 55 sujetos en el brazo del Trastuzumab de Reliance (67,07%) y 13 (59,09%) sujetos en el brazo de referencia con al menos un Evento Adverso Emergente (TEAE) durante el tratamiento en el estudio. En el brazo de Trastuzumab de Reliance 20 sujetos (24,39%) y en el brazo Reference 8 sujetos (36,36%) presentaron al menos un TEAE relacionado con la medicación del estudio. El porcentaje de sujetos con eventos adversos en cada brazo se compararon, se encontró que no era significativa la diferencia a nivel estadístico ($p > 0,05$)¹⁶.

Según el Sistema de Clasificación por Órgano (SOC) en el brazo de Trastuzumab de Reliance, el Evento Adverso (TEAE) que más comúnmente se informó

(incidencia $\geq 5\%$) se relacionaron con trastornos generales y condiciones de administración [25 (30,49%)], seguido de trastornos del sistema nervioso [22 (26,83%)], trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo [17 (20,73%)], trastornos de la sangre y del sistema linfático [15 (18,29%)] y trastornos gastrointestinales [14 (17,07%)]. De igual manera en el brazo de medicamento de referencia, los TEAE más comúnmente notificados (incidencia $\geq 5\%$) se relacionaron con trastornos generales y con condiciones del sitio de administración [9 (40,91%)] seguidos de trastornos del sistema nervioso [4 (18,18%)], Trastornos gastrointestinales [4 (18,18%)] e infecciones e infestaciones [4 (18,18%)] y trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo [3 (13,64%)] 16.

En este estudio, se reportaron 16 eventos adversos graves (SAE). De los cuales 8 sujetos (9,76%) en el brazo Trastuzumab de Reliance y 5 sujetos (22,73%) en el brazo del medicamento de Referencia. La incidencia de SAEs fue más en Brazo del medicamento de referencia que en el brazo de Trastuzumab de Reliance. Se informó un total de 5 muertes en el estudio, es decir 3 (3,66%) en el brazo del Trastuzumab de Reliance y 2 (9,09%) en el brazo del medicamento de referencia. Tres (3) sujetos (3,66%) del brazo Trastuzumab de Reliance y uno (4,55%) del brazo del medicamento de Referencia descontinuaron el estudio debido a un evento adverso 16.

Las reacciones relacionadas con la infusión y los eventos adversos relacionados con trastornos cardiovasculares se monitorizaron durante el estudio. No se observaron nuevos problemas de seguridad durante el estudio. El perfil de eventos adversos en los dos brazos estaba en línea con el conocido perfil de fármaco de referencia (innovador). El porcentaje de sujetos con eventos adversos en cada brazo se compararon por significación estadística y la diferencia se encontró que no era significativa ($p > 0,05$).

En este estudio, la evaluación de la inmunogenicidad se realizó mediante la técnica ELISA. La evaluación del anticuerpo anti-fármaco (ADA) se realizó utilizando el kit ELISA de Krishgen biosystems. El método emplea la técnica de inmunoensayo cualitativo enzima en sandwich. Se analizó un total de 53 sujetos que recibieron Trastuzumab de Reliance (44 muestras) y el producto de referencia (innovador) (8 muestras) para el título de anticuerpos. Durante el análisis, no se encontraron muestras positivas para Trastuzumab de Reliance ni anticuerpos de referencia de unión a fármacos. En este estudio, no se notificaron nuevas observaciones clínicas importantes, mediadas inmunológicamente, relacionadas con la seguridad o la eficacia 16.

Resumen de Eventos Adversos por Tratamiento Trastuzumab de Reliance [población de seguridad (N = 82)].

Sistema corporal	Termino preferido	Trastuzumab de Reliance		
		n	(%)	E
Sujetos con al menos un evento adverso		56	68.29%	196
Trastornos de la sangre y del sistema linfático		15	18.29%	24
	Anemia	7	8.54%	9
	Eosinofilia	1	1.22%	1
	Leucopenia	2	2.44%	5
	Neutropenia	6	7.32%	9
	Trombocitopenia	0	0.00%	0
Trastornos cardiacos		0	0.00%	0
	Disfunción ventricular izquierda	0	0.00%	0
Trastornos oculares		1	1.22%	1
	Diplopia	1	1.22%	1
Desórdenes gastrointestinales		14	17.07%	20
	Distensión abdominal	0	0.00%	0
	Dolor abdominal	2	2.44%	5
	Dolor abdominal superior	0	0.00%	0
	Ascitis	1	1.22%	1
	Estreñimiento	1	1.22%	1
	Diarrea	5	6.10%	5
	gastritis	2	2.44%	2
	Enfermedad de reflujo	2	2.44%	3

Sistema corporal	Termino preferido	Trastuzumab de Reliance		
		n	(%)	E
	gastroesofágico			
	Ulceración de la boca	0	0.00%	0
	Náusea	2	2.44%	2
	Dolor de muelas	1	1.22%	1
	Vómito	0	0.00%	0
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración		25	30.49%	29
	Astenia	6	7.32%	6
	Dolor en el pecho	3	3.66%	3
	escalofríos	1	1.22%	1
	Muerte	3	3.66%	3
	Edema facial	1	1.22%	1
	Fatiga	1	1.22%	1
	Inflamación mucosa	0	0.00%	0
	Edema periférico	2	2.44%	2
	Dolor	4	4.88%	4
	Pirexia	8	9.76%	8
	úlceras	0	0.00%	0
Trastornos hepato biliares		1	1.22%	1
	Hepatitis	1	1.22%	1
Infecciones e infestaciones		12	14.63%	14

Sistema corporal	Termino preferido	Trastornos de Releace		
		n	(%)	E
	Celulitis	0	0.00%	0
	Epiglotitis	1	1.22%	1
	Gastroenteritis	0	0.00%	0
	Herpes zoster	2	2.44%	2
	Absceso hepático	1	1.22%	1
	Infecciones del tracto respiratorio inferior	n		
	Nasofaringitis	2	2.44%	2
	Neumonía	0	0.00%	0
	Choque séptico	0	0.00%	0
	Infección de las vías respiratorias superiores	2	2.44%	2
	Infección de las vías urinarias	3	3.66%	3
	Lesiones, envenenamiento y complicaciones de procedimiento	2	2.44%	2
	Fractura	1	1.22%	1
	Hemorragia subdural	1	1.22%	1
	Investigaciones	3	3.66%	4
	Calcio sanguíneo disminuido	1	1.22%	1
	Creatinina sanguínea aumentada	0	0.00%	0
	Aumento de glucosa en la sangre	1	1.22%	1
	Potasio sanguíneo disminuido	1	1.22%	1
	Aumento de la urea sanguínea	0	0.00%	0
	Se ha reducido el peso	1	1.22%	1
	Trastornos del metabolismo y de la nutrición	1	1.22%	1
	Disminución del apetito	0	0.00%	0
	Hipocalcemia	1	1.22%	1
	Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	17	20.73%	24
	Dolor de espalda	3	6.10%	3
	Espasmos musculares	4	4.88%	3
	Dolor torácico musculoesquelético	1	1.22%	1
	Dolor musculoesquelético	1	1.22%	1
	Mialgia	3	3.66%	3

Sistema corporal	Termino preferido	Trastornos de Reliance		
		n	(%)	E
	Dolor en el cuello	1	1.22%	1
	Dolor en las extremidades	7	8.54%	8
	Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incluidos quistes y pólipos)	1	1.22%	1
	Progresión de la neoplasia maligna	1	1.22%	1
	Síndrome paraneoplásico	0	0.00%	0
	Trastornos del sistema nervioso	22	26.83%	41
	Sensación de ardor	1	1.22%	1
	Dolor de cabeza	1	1.22%	1
	Hipoestesia	6	7.31%	6
	Neuralgia	3	3.66%	3
	Neuropatía periférica	14	17.07%	25
	Neuralgia occipital	1	1.22%	1
	Parestesia	2	2.44%	2
	Neuropatía sensorial periférica	2	2.44%	2
	Desórdenes psiquiátricos	4	4.88%	5
	Ansiedad	2	2.44%	2
	Insomnio	2	2.44%	3
	Trastornos renales y urinarios	0	0.00%	0
	hematuria	0	0.00%	0
	Trastornos del sistema reproductivo y de la mama	2	2.44%	2
	Dolor en el seno	1	1.22%	1
	Inflamación de los senos	1	1.22%	1
	Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	10	12.20%	12
	broncoespasmo	2	2.44%	2
	tos	5	6.10%	5
	Díscnea	3	3.66%	3
	Tos productiva	1	1.22%	1
	Embolia pulmonar	1	1.22%	1
	Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	9	10.98%	12
	Alopecia	8	9.76%	10
	Eczema	1	1.22%	1

Sistema corporal	Termino preferido	Trastornos de Reliance		
		n	(%)	E
	Descoloración de la piel	1	1.22%	1
	Trastornos vasculares	3	3.66%	3
	Hipertensión	2	2.44%	2
	Tromboflebitis	1	1.22%	1

Sistema corporal	Termino preferido	Trastornos de Reliance		
		n	(%)	E
N: Número de sujetos en la población; n: número de sujetos; E: número de eventos. Los porcentajes se calcularon usando el número de sujetos en la población de seguridad para cada tratamiento como denominador (% = n / N * 100)				

Interacciones:

Agentes antineoplásicos (por ejemplo, antraciclinas [p. Ej., Doxorubicina])

Se ha informado en la bibliografía sobre el riesgo de disfunción cardíaca sintomática aumenta en pacientes que recibieron Trastuzumab (medicamento de referencia) en combinación con agentes quimioterapéuticos.

La incidencia y la gravedad pueden ser mayores cuando Trastuzumab se utiliza con antraciclinas que contienen regímenes de quimioterapia. Para los pacientes que se encuentran en tratamiento con Trastuzumab se justifica una estrecha vigilancia clínica de los signos de disfunción cardíaca.

Paclitaxel

Se ha informado que el paclitaxel puede elevar los niveles de fármaco de referencia. Se justifica una estrecha vigilancia clínica de los signos de disfunción cardíaca.

Condición de venta: Venta con fórmula médica-Usos Institucionales

Solicitud: El interesado presenta ante la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2017014784 del 12 de Diciembre de 2017 conceptuado en el Acta No. 03 de 2017 numeral 3.2.2.1., con el fin de continuar con la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia.

- Evaluación farmacológica
- Inserto allegado mediante radicado No. 2017117142
- Información para prescribir allegada mediante radicado No. 2017117142

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora considera que si bien los errores tipográficos se corrigieron los cuales no permitieron la evaluación inicial del trámite se recomienda negar el producto de la referencia teniendo en cuenta que:

-Tratándose de una enfermedad crónica como el cáncer de mama HER2-positivo el corte de seguimiento presentado no es suficiente para concluir sobre la seguridad y eficacia.

-No se encuentra justificación para la presentación de resultados con un número de participantes analizados menor al tamaño de muestra propuesto en el estudio, dado que esto puede afectar el poder del estudio para detectar una diferencia clínicamente importante.

-Para los eventos adversos severos no se encuentra información del análisis de la significancia estadística de las diferencias de proporciones

Adicionalmente, el plan de gestión de riesgos se recomienda negar puesto que:

- **No se describe claramente los riesgos potenciales y riesgos identificados**
- **No incluye en los riesgos identificados Hematotoxicidad Oligohidramnios**
- **No incluye en los riesgos potenciales Infecciones**
- **No se describen las actividades de farmacovigilancia activa a implementar con el producto con énfasis en reacciones de hipersensibilidad y medidas de minimización de riesgos (MMR) de cardiotoxicidad.**

3.2.2.7. TRASTUZUMAB

Expediente : 20126218
Radicado : 2017054502/2017179596
Fecha : 21/04/2017
Interesado : Laboratorio Franco Colombiano Lafrancol S.A.S

Composición:

- Cada vial contiene polvo liofilizado con 150 mg de trastuzumab.
- Cada vial contiene polvo liofilizado con 440 mg de trastuzumab.

El concentrado de trastuzumab reconstituido contiene 21 mg/ml de trastuzumab, un anticuerpo monoclonal humanizado IgG1 expresado en células de ovario de hámster chino.

Forma farmacéutica: Polvo Liofilizado

Indicaciones:

Cáncer de mama:

Adyuvante en el tratamiento de cáncer de mama: El trastuzumab se indica para el tratamiento adyuvante de cáncer de mama que sobre-expresa el HER2+ positivo.

- Como adyuvante de un régimen de tratamiento consistente en doxorubicina, ciclofosfamida y paclitaxel o docetaxel.
- Como adyuvante en un régimen de tratamiento con docetaxel y carboplatino.
- Como agente único después de la terapia multimodal basada en antraciclinas.

Cáncer de mama metastásico:

Trastuzumab está indicado para el tratamiento de pacientes con cáncer de mama metastásico que tienen tumores que sobre-expresan el receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano (HER2).

- En combinación: con paclitaxel para el tratamiento de primera línea del cáncer de mama metastásico con sobreexpresión de HER2
- Como agente único: tratamiento del cáncer de mama HER2+, en pacientes que han recibido uno o más regímenes de quimioterapia para enfermedad metastásica.

Otras indicaciones de Trastuzumab:

- Cáncer de Mama Temprano (CMT)
- Cáncer gástrico metastásico (CGM): Tratamiento de pacientes que sobre-expresan HER2+, con diagnóstico de cáncer gástrico metastásico o adenocarcinoma de la unión gastroesofágica, que no han recibido tratamiento previo para enfermedad metastásica, en combinación con cisplatino y capecitabina o 5-fluorouracilo

Contraindicaciones:

Antecedentes de hipersensibilidad al principio activo o sus excipientes.

Precauciones y advertencias:

Cardiomiopatía:

El trastuzumab puede causar hipertensión, disfunción cardíaca ventricular izquierda, arritmias, insuficiencia cardíaca incapacitante, cardiomiopatía y/o muerte de origen cardiogénico. También puede causar una disminución asintomática en la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI).

Entre los pacientes que reciben trastuzumab como agente único o como terapia combinada, hay un aumento de 4-6 veces en la incidencia de disfunción miocárdica sintomática, en comparación con aquellos que no reciben trastuzumab. La incidencia absoluta más alta ocurre cuando se administra trastuzumab con una antraciclina.

Suspender el trastuzumab cuando hay unas disminuciones absoluta $\geq 16\%$ de la FEVI a partir de los valores previos al tratamiento, o un valor de la FEVI por debajo de los límites considerados normales, y una disminución absoluta $\geq 10\%$ de la FEVI a partir de los valores previos al tratamiento. No se ha estudiado la seguridad de continuar o reanudar el trastuzumab en pacientes con disfunción cardíaca ventricular izquierda inducida por trastuzumab.

Los pacientes que reciben antraciclina, después de suspender el trastuzumab, tiene un mayor riesgo de disfunción cardíaca.

Monitorización Cardíaca:

Por lo anterior se recomienda llevar a cabo una evaluación cardíaca exhaustiva, incluyendo la historia, el examen físico y la determinación de la FEVI mediante ecocardiograma o escaneo con MUGA.

Se recomienda el siguiente esquema:

- Medir la FEVI inicial, inmediatamente antes del inicio del trastuzumab
- Medir la FEVI cada 3 meses, durante y después de la finalización de trastuzumab.
- Repetir la medición de la FEVI a intervalos de 4 semanas si se suspende el trastuzumab por disfunción cardíaca ventricular izquierda significativa.
- Medir la FEVI cada 6 meses, durante al menos 2 años después de finalizar el trastuzumab como componente de la terapia adyuvante.

Reacciones a la infusión:

Se pueden manifestar como un complejo de síntomas que se caracteriza por: fiebre y escalofríos, en ocasiones náuseas, vómitos, dolor en los sitios del tumor, cefalea, hipotensión, erupción cutánea, astenia mareos y disnea.

Toxicidad Pulmonar:

Se puede presentar toxicidad pulmonar grave y fatal. La toxicidad pulmonar incluye disnea, neumonitis intersticial, infiltrados pulmonares, derrames pleurales, insuficiencia pulmonar e hipoxia, edema pulmonar no cardiogénico, fibrosis pulmonar y síndrome de dificultad respiratoria aguda.

Toxicidad embriofetal

El Trastuzumab puede causar daño fetal si se administra a una mujer embarazada. En su utilización clínica, el uso durante el embarazo se asoció con casos de oligohidramnios que se puede asociar con hipoplasia pulmonar, anomalías esqueléticas y muerte neonatal.

Toxicidad hematológica:

Se ha reportado exacerbación de neutropenia inducida por quimioterapia, la incidencia de neutropenia grado 3-4, y de neutropenia febril, fue mayor en pacientes que recibieron trastuzumab en combinación con quimioterapia mielosupresora, en comparación con aquellos que recibieron solo quimioterapia.

Reacciones Adversas:

- Cardiomiopatía.
- Reacciones a la infusión.
- Toxicidad Embrionaria y Fetal.
- Toxicidad Pulmonar.
- Toxicidad hematológica: Exacerbación de Neutropenia inducida por quimioterapia.

Otras reacciones adversas reportadas:

Fiebre, náuseas, vómitos, diarrea, infecciones, aumento de la tos, cefalea, fatiga, disnea, erupción cutánea, neutropenia, anemia y mialgia.

Interacciones:

Los pacientes que reciben antraciclina, después de suspender el trastuzumab pueden tener un mayor riesgo de disfunción cardíaca debido al largo período de eliminación del trastuzumab. Se recomienda evitar la administración de antraciclina hasta por 7 meses, después de suspender el trastuzumab. Si se utilizan antraciclinas con trastuzumab, la función cardíaca debe ser cuidadosamente monitoreada.

Las concentraciones medias de trastuzumab en suero, cuando se administraron en combinación con paclitaxel, se elevaron consistentemente aproximadamente 1,5 veces en comparación con las concentraciones séricas de trastuzumab usadas en combinación con antraciclina más ciclofosfamida. En estudios con primates, la administración de trastuzumab con paclitaxel dio como resultado una reducción en la eliminación de trastuzumab. Los niveles séricos de trastuzumab en combinación con cisplatino, doxorubicina o epirubicina más ciclofosfamida no sugirieron ninguna interacción.

Vía de administración: Intravenosa. No se debe administrar en bolo IV.

Dosificación y Grupo etario:

NOTA IMPORTANTE:

La prueba de HER2 es obligatoria antes del inicio de la terapia con trastuzumab. Trastuzumab debe administrarse como infusión intravenosa. No administrar como un bolo intravenoso.

Posología:

Cáncer de mama metastásico:

Programación semanal

Dosis de Carga:

La dosis de carga inicial recomendada es de 4 mg/kg de peso corporal. Trastuzumab se administra como una infusión intravenosa de 90 minutos. Los

pacientes deben ser observados por fiebre y escalofríos u otros síntomas asociados a la infusión. La interrupción de la infusión puede ayudar a controlar tales síntomas. La infusión puede reanudarse cuando los síntomas disminuyan.

Dosis subsiguientes:

La dosis semanal recomendada de trastuzumab es de 2 mg/kg de peso corporal. Si la dosis anterior fue bien tolerada, la dosis se puede administrar como una infusión de 30 minutos. Los pacientes deben ser observados por fiebre y escalofríos u otros síntomas asociados a la infusión.

Programación cada 3 semanas:

Dosis de carga inicial de 8 mg/kg seguido por 6 mg/kg de peso corporal 3 semanas más tarde y luego 6 mg/kg repetidos a intervalos de 3 semanas administrados como infusiones durante aproximadamente 90 minutos. Si la dosis anterior fue bien tolerada, la dosis se puede administrar como una infusión de 30 minutos.

NOTA: Si el paciente omite una dosis de trastuzumab en una semana o menos, debe administrarse la dosis habitual de trastuzumab (6 mg/kg) lo antes posible (no esperar hasta el siguiente ciclo planeado). Posteriormente se administrarán dosis de mantenimiento de 6 mg/kg cada 3 semanas, de acuerdo con el esquema anterior.

Si el paciente omite una dosis de trastuzumab por más de una semana, debe administrarse una dosis de re-carga (8 mg/kg durante aproximadamente 90 minutos). Posteriormente se deben administrar dosis de mantenimiento de 6 mg/kg cada 3 semanas a partir de ese punto.

Reducción de la dosis:

No se realizaron reducciones en la dosis de trastuzumab durante los ensayos clínicos. Los pacientes pueden continuar con la terapia con trastuzumab durante períodos de mielosupresión reversible inducida por quimioterapia, pero deben ser monitoreados cuidadosamente para descartar complicaciones de la neutropenia durante este tiempo. Se deben seguir las instrucciones específicas para reducir o mantener la dosis de quimioterapia.

Cáncer de mama temprano:

La prueba de HER2 es obligatoria antes del inicio de la terapia con trastuzumab. Trastuzumab debe administrarse como infusión intravenosa. No administrar en forma de bolo.

Programación semanal:

Dosis de carga: La dosis inicial recomendada es de 4 mg/kg de peso corporal. Trastuzumab se administra como una infusión intravenosa de 90 minutos. Los pacientes deben ser observados por fiebre y escalofríos u otros síntomas asociados a la infusión. La interrupción de la infusión puede ayudar a controlar tales síntomas. La infusión puede reanudarse cuando los síntomas disminuyen.

Dosis subsiguientes:

La dosis semanal recomendada de trastuzumab es de 2 mg/kg de peso corporal. Si la dosis anterior fue bien tolerada, la dosis se puede administrar como una infusión de 30 minutos. Los pacientes deben ser observados por fiebre y escalofríos, u otros síntomas asociados a la infusión

Programación cada 3 semanas:

Dosis de carga inicial de 8 mg/kg, seguido por 6 mg/kg de peso corporal 3 semanas más tarde y luego, 6 mg/kg repetidos a intervalos de 3 semanas administrados como infusiones durante aproximadamente 90 minutos. Si la dosis anterior fue bien tolerada, la dosis se puede administrar como una infusión de 30 minutos.

NOTA: Si el paciente omite una dosis de trastuzumab por una semana o menos, entonces se debe administrar la dosis habitual de trastuzumab (6 mg/kg) lo antes posible (no espere hasta el siguiente ciclo planeado). Posteriormente se administrarán dosis de mantenimiento de 6 mg/kg cada 3 semanas, de acuerdo con el esquema anterior.

Si el paciente omite una dosis de trastuzumab por más de una semana, debe administrarse una dosis de re-carga (8 mg/kg durante aproximadamente 90 minutos). Posteriormente se deben administrar una dosis de mantenimiento de 6 mg/kg cada 3 semanas a partir de ese punto.

Reducción de la dosis:

No se realizaron reducciones en la dosis de trastuzumab durante los ensayos clínicos. Los pacientes pueden continuar con la terapia con trastuzumab durante períodos de mielosupresión reversible inducida por quimioterapia, pero deben ser monitoreados cuidadosamente para evaluar las complicaciones de la neutropenia durante este tiempo. Se deben seguir las instrucciones específicas para reducir o mantener la dosis de quimioterapia.

Cáncer gástrico metastásico:

Secuencia cada 3 semanas:

La dosis de carga inicial recomendada es de 8 mg/kg de peso corporal. La dosis de mantenimiento recomendada a intervalos de tres semanas es de 6 mg/kg de peso corporal, comenzando tres semanas después de la dosis de carga.

Cáncer de mama y cáncer gástrico:

Duración del tratamiento:

Los pacientes con cáncer de mama o cáncer gástrico deben ser tratados con trastuzumab hasta la progresión de la enfermedad. Los pacientes con cáncer de mama deben ser tratados con trastuzumab durante 1 año o hasta la recurrencia de la enfermedad, lo que ocurra primero.

Condición de venta: No Reporta

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

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe aclarar los siguientes aspectos del estudio clínico BM200-CT3-001-11:

-Justificación del cálculo de tamaño de muestra

-El análisis estadístico de las diferencias en proporciones del desenlace ORR

-Los datos de farmacocinética en estado estacionario dado que fueron planteados en los objetivos del estudio

-Allegar caracterización, fisicoquímica, biológica y molecular completa que justificó el diseño del estudio clínico.

Adicionalmente, la Sala considera que de acuerdo a la documentación suministrada por el interesado, se requiere complementar la información en lo siguiente:

Las contraindicaciones deben incluir las reportadas para el trastuzumab, por tanto, se solicita agregar a las mismas: Disnea grave en reposo debida a

complicaciones de su enfermedad maligna avanzada o que requieran terapia suplementaria con oxígeno y considerar adicionar: el uso concomitante de trastuzumab con antraciclinas, debido a la cardiotoxicidad plenamente documentada que resulta de esta combinación.

En reacciones adversas se solicita especificar frecuencia de las mismas y especificar signos y/o síntomas de los eventos adversos que impliquen mayor riesgo y/o mayor frecuencia. Es importante que en la IPP se divulgue el vehículo de preparación o precaución “NO SE DEBE USAR DEXTROSA”, la importancia de no agitar la formulación, las condiciones de almacenamiento luego de la reconstitución para minimizar los posibles eventos adversos relacionados con la perfusión. El inicio de la terapia por parte de un médico experimentado en la administración de quimioterapia citotóxica y la administración por un profesional de la salud solamente. No hay información relacionada a prevención de errores de medicación en cuanto a etiquetado. Se requiere adicionar actividades de farmacovigilancia activa al plan de gestión del riesgo como seguimiento a cohorte de pacientes.

Así mismo, la Sala considera que el interesado debe aclarar cuál de los productos presentados en la documentación es el que se espera comercializar en Colombia.

3.2.2.8. RESTICEL

Expediente : 20123680
Radicado : 2017024436/2017186335
Fecha : 24/02/2017
Interesado : Laboratorio Franco Colombiano Lafrancol S.A.S.

Composición:

Cada vial de solución concentrada para infusión de Resticell contiene 10 mg/mL de Rituximab

Forma farmacéutica: Solución concentrada para infusión

Indicaciones:

Resticel está indicado para el tratamiento de las siguientes entidades:

Linfomas no Hodgkin: Tratamiento de pacientes con linfomas no Hodgkin de bajo grado, o folicular de células B CD20 (+) en recidiva o resistente a la quimioterapia.

- Tratamiento de pacientes con linfoma folicular: en estadios III-IV no tratados anteriormente, en asociación con la quimioterapia CVP.
- Tratamiento de mantenimiento de pacientes con linfoma folicular: que hayan respondido al tratamiento de inducción.
- Tratamiento de pacientes con linfoma no Hodgkin difuso de células B grandes CD20 (+) en asociación con la terapia CHOP
- Artritis Reumatoidea moderada o severamente activa (en combinación con metotrexate) y adultos con respuesta a uno o más antagonistas de FNT.
- Leucemia Linfocítica Crónica: Pacientes no tratados previamente, o que estén en recidiva, o hayan sido refractarios a quimioterapia (fludarabina y ciclofosfamida).
- Granulomatosis con poliangiitis (Granulomatosis de Wegener): en combinación con glucocorticoides.

Contraindicaciones:

Resticell está contraindicado en pacientes con antecedente conocido o sospechado de alergia a Rituximab, o a cualquier otro componente del producto, o a las proteínas murinas.

Precauciones y advertencias:

- Embarazo: La inmunoglobulina G, tiene la capacidad de atravesar la barrera placentaria. Se ha documentado la depleción transitoria de células B y linfocitopenia en hijos lactantes de madres expuestas a Rituximab durante el embarazo. Por esta razón no se recomienda el uso de Resticell durante la gestación, excepción hecha de un beneficio mayor al riesgo conocido. Las mujeres en edad fértil que se hallan en tratamiento con Resticell, deben utilizar métodos anticonceptivos a lo largo de todo el tratamiento, y durante los doce meses subsecuentes.
- Lactancia: No se sabe si Rituximab es secretado a través de la leche materna; sin embargo es bien conocido que la inmunoglobulina G pasa a la leche materna, por lo cual no se recomienda el uso de Resticell durante la lactancia.
- Niños y adolescentes: No se ha estudiado la seguridad y eficacia de Rituximab en niños o adolescentes. Se han reportado casos de hipergamaglobulinemia en pacientes pediátricos tratados con Rituximab, los cuales en algunos casos fueron severos y requirieron manejo con sustitutivo con inmunoglobulinas durante largo tiempo. No se conocen las consecuencias de la depleción prolongada de células B en pacientes pediátricos.
- Reacciones relacionadas con la infusión: La administración en infusión de Resticell comporta reacciones que pueden estar relacionadas con la liberación

de citoquinas y otros mediadores químicos. Clínicamente una reacción grave relacionada con la infusión, puede ser indistinguible de una reacción alérgica o de un síndrome de liberación de citoquinas. Estas pueden ser fatales. Las reacciones graves se presentan con mayor frecuencia durante las primeras dos horas de la primera infusión, y caracterizándose por síntomas pulmonares, síndrome de lisis tumoral agudo, fiebre, escalofríos, hipotensión, urticaria, angioedema y otros síntomas. Los pacientes con una masa tumoral grande o un número alto ($> 25 \times 10^9 /L$) de células malignas en circulación, pueden correr un riesgo mayor de sufrir una reacción grave relacionado con la infusión.

- Los síntomas de una reacción suelen ser reversibles una vez interrumpida la infusión. Se recomienda tratar la aparición de los mismos con Difenhidramina y Acetaminofén. De acuerdo a la severidad de los mismos, se puede requerir el uso de broncodilatadores o solución salina intravenosa. En la mayoría de los casos, la infusión puede reinstaurarse a la mitad de la velocidad anterior, cuando los síntomas hayan desaparecido por completo. La mayoría de los pacientes pueden completar todo el tratamiento con Rituximab, ya que no se puso en riesgo su vida. La continuación del tratamiento con Rituximab, tras la resolución completa de los síntomas y signos, rara vez ha conducido a una recidiva de reacciones graves relacionadas con la infusión. Se han descrito reacciones alérgicas anafilácticas o de otro tipo de tras la administración intravenosa de proteínas. Ante la eventualidad de una reacción alérgica a Rituximab debe disponerse de Epinefrina, antihistamínicos y glucocorticoides para su uso inmediato.
- En los pacientes con cifras altas ($> 25 \times 10^9/L$) de células malignas circulantes o con una masa tumoral grande, pueden correr un riesgo mayor de sufrir reacciones asociadas con la infusión, especialmente graves. Se requiere precaución extrema y una vigilancia estrecha en este tipo de pacientes, durante la primera infusión; además se debe evaluar la conveniencia de una velocidad de infusión menor, durante la primera infusión, o el fraccionamiento de la dosis en dos días durante el primer ciclo y cualquier ciclo siguiente si el recuento leucocitario es aún $> 25 \times 10^9/L$.
- Trastornos pulmonares: Se han reportado casos de broncoespasmo y disnea graves que desembocan en hipoxia, infiltrados pulmonares e insuficiencia respiratoria aguda. El curso fue variable, e incluyó casos de deterioro progresivo desde el inicio o posterior a mejorías iniciales. Si el paciente presenta reacciones pulmonares graves relacionadas con la infusión, debe estar bajo una vigilancia estrecha, hasta la resolución de los síntomas. La mayor frecuencia de este tipo de problema está en las primeras dos horas de la primera infusión. Si el trastorno pulmonar es grave, la infusión se debe suspender inmediatamente e iniciar el manejo terapéutico procedente. Los

pacientes con antecedentes de insuficiencia pulmonar o infiltración tumoral de los pulmones, tienen un riesgo mayor de presentar este tipo de síntomas, por lo cual debe recibir una vigilancia cuidadosa y su tratamiento una especial precaución. La continuación del tratamiento tras la plena resolución de los síntomas y signos, rara vez ha conducido a una recidiva plena de reacciones graves asociadas a la infusión.

- **Lisis tumoral aguda:** Rituximab induce lisis celular CD20+ tanto benigna como maligna. Se ha descrito lisis tumoral aguda (hiperuricemia, hipercalcemia, hipocalcemia, insuficiencia renal aguda o aumento de la LDH) en pacientes que reciben la primera infusión de Rituximab. Este riesgo es mayor en pacientes con masas tumorales grandes o con números altos de células malignas circulantes ($> 25 \times 10^9/L$). Siempre se debe considerar el uso de medidas profilácticas. De la misma manera, el tratamiento con Resticell debe administrarse en un entorno hospitalario con equipamiento completo de reanimación inmediata y bajo la vigilancia médica.
- **Sistema cardiovascular:** La infusión de Rituximab, se puede asociar a hipotensión. Si el paciente es un hipertenso en tratamiento, se debe considerar la posibilidad de retirar el medicamento, antes de iniciar la infusión de Resticell. En pacientes con cardiopatías, se ha descrito la presencia de arritmias, angina de pecho y fibrilación auricular durante la infusión con Rituximab, por lo cual estos pacientes ameritan un proceso de vigilancia especial durante la infusión con Resticell.
- **Sistema Hematopoyético:** Las infusiones de Rituximab no se han asociado a efectos mielodepresores. Sin embargo, la infusión de Resticell requiere de una especial precaución en aquellos pacientes con recuentos de Neutrófilos $< 1.5 \times 10^9/L$ o de plaquetas $< 75 \times 10^9/L$. Siempre que Resticell haga parte de una terapia CHOP o CVP, se recomienda el seguimiento periódico de hemograma.
- **Infecciones:** No se recomienda el inicio de tratamiento de Resticell en pacientes con infecciones activas.
- **Hepatitis:** Se han notificado casos de reactivaciones de hepatitis B, durante el tratamiento con Rituximab en asociación con quimioterapia citotóxica, los cuales incluso han sido fatales. Se debe considerar la pertinencia de determinar la presencia del virus de la hepatitis B, antes de iniciar el tratamiento con Resticell. A los pacientes portadores y a los que tienen el antecedente de hepatitis B, se les debe mantener en vigilancia estrecha durante y después del tratamiento con Resticell.
- **Leucoencefalopatía multifocal progresiva:** Se han notificado casos de leucoencefalopatía multifocal progresiva, durante el tratamiento con Rituximab

en asociación con quimioterapia citotóxica de pacientes con Linfoma no Hodgkin. Siempre se debe considerar esta posibilidad, ante la aparición de síntomas neurológicos.

- Reacciones cutáneas: En muy raras ocasiones se ha reportado la aparición de síntomas cutáneos o síndrome de Steven-Johnson en pacientes que están recibiendo tratamiento con Rituximab. Ante este tipo de hallazgo, se debe suspender el tratamiento inmediatamente.
- Vacunación e inmunizaciones: No se recomienda la vacunación con virus o vectores vivos después del tratamiento con Resticell. Sin embargo, se ha observado que los pacientes tratados con Rituximab, si pueden ser inmunizados con vacunas con virus o vectores no vivos.

Reacciones Adversas:

Asociadas a la monoterapia con Rituximab para Linfomas no Hodgkin de bajo grado, o foliculares, o a la terapia de mantenimiento.

- Infecciones o infestaciones: Infecciones bacterianas, fúngicas y/o víricas; neumonías, septicemia y/o síndrome febril.
- Sistema hematopoyético: Neutropenia, Leucopenia, Anemia y Trombocitopenia.
- Sistema inmune: Reacciones de hipersensibilidad y angioedema.
- Metabolismo y nutrición: Hiperglicemia, pérdida involuntaria de peso, aumento de la LDH y/o hipocalcemia.
- Psiquiátrico: Depresión y/o ansiedad.
- Sistema Nervioso: Parestesias, Hipoestesias, agitación psico-motora, insomnio, mareos y alteración del gusto.
- Sistema ocular: Alteración de la secreción de lágrimas y/o conjuntivitis.
- Sistema auditivo: Acúfenos y/o otalgias.
- Sistema cardiovascular: Hipertensión, hipotensión, arritmias y taquicardia, infarto agudo del miocardio y/o fibrilación auricular.
- Sistema respiratorio: Broncoespasmo, dolor torácico, disnea y/o tos.
- Sistema gastrointestinal: Náuseas, vómitos, diarrea, dolor abdominal, disfagias, estomatitis, estreñimiento, dispepsia e hiporexia.
- Sistema cutáneo: Prurito, exantema, urticaria, alopecia y/o sudoración.
- Sistema músculo-esquelético: Hipertonía, mialgia, artralgia, dolor cervical y/o dorsolumbar.
- Asociadas a poliquimioterapia y Rituximab para Linfoma no Hodgkin (R-CHOP; R-CVP; R-FC)
- Infecciones o infestaciones: bronquitis, sinusitis y/o hepatitis B (incluyendo reactivaciones).

- Sistema hematopoyético: Neutrocitopenia febril, trombocitopenia, pancitopenia y/o granulocitopenia.
- Sistema cutáneo: Alopecia.
- Síntomas generales: Fiebre, fatiga y/o escalofríos

Interacciones:

Existen datos limitados acerca de la interacción farmacológica de Rituximab con otros medicamentos. No se ha demostrado que Rituximab modifique o altere el comportamiento farmacocinético de Fludarabina o Ciclofosfamida, así como estas tampoco alteran la cinética de Rituximab. El comportamiento cinético de Rituximab, tampoco se ve alterado por el uso de Metotrexate.

Vía de administración: Intravenosa

Dosificación y Grupo etario:

Resticell debe administrarse en infusión intravenosa (IV) por una vía específica, en un entorno hospitalario con un equipamiento completo de reanimación inmediatamente disponible y bajo la estrecha vigilancia de un médico experimentado.

La solución para infusión preparada de Resticell no debe administrarse en infusión rápida o en bolo IV.

Como premedicación deben administrarse siempre un analgésico / antipirético y un antihistamínico antes de la infusión de Resticell. También debe considerarse la premedicación con glucocorticoides, particularmente si Resticell no se administra con quimioterapia que contenga esteroides.

Dosis Habitual en linfomas no Hodgkin de bajo grado o foliculares

Tratamiento inicial: La dosis recomendada de Resticell en monoterapia para pacientes adultos es de 350 mg/m² de superficie corporal, administrado en infusión IV una vez por semana durante 4 semanas.

La dosis recomendada de Resticell en asociación con cualquier quimioterapia (R-CVP, R-MCP, R-CHOP) es de 375 mg/m² de superficie corporal durante 8 días (21 días por ciclo) y durante 6 ciclos (21 días/ciclo) con R-CHVP-Interferón.

Resticell debe administrarse el día 1 de cada ciclo tras la administración IV del componente glucocorticoide de la quimioterapia (si procede).

Ajuste de dosis durante el tratamiento: No se recomiendan reducciones de la dosis de Resticell. Cuando se administra Resticell en combinación con quimioterapia, se

deben aplicar reducciones de la dosis estándar para los fármacos quimioterapéuticos.

Primera inyección: La velocidad de infusión inicial recomendada para Resticell es de 50 mg/h; posteriormente, la velocidad de infusión puede ser escalonada en incrementos de 50 mg/h cada 30 minutos hasta un máximo de 400 mg/h.

Infecciones posteriores: Infusiones subsecuentes de Resticell pueden iniciarse a una velocidad de 100 mg/h cada 30 minutos hasta un máximo 400 mg/h.

Alternativa de infusiones posteriores de 90 minutos: Los pacientes que no experimentan un evento adverso relacionado con la infusión de grado 3 o 4 en el ciclo 1 son elegibles para una infusión posterior alternativa de 90 minutos en el ciclo 2. La velocidad de infusión alternativa puede iniciarse a una velocidad del 20% de la dosis total administrada en los primeros 30 minutos y el 80% restante de la dosis total administrada durante los próximos 60 minutos, para un tiempo total de infusión de 90 minutos. Los pacientes que toleran los primeros 90 minutos de infusión de Resticell (Ciclo 2), pueden continuar recibiendo infusiones posteriores de Resticell a una velocidad de 90 minutos para el resto de la pauta de tratamiento (a lo largo del ciclo 6 u 8). Los pacientes que tienen enfermedad cardiovascular clínicamente significativa, o que tienen un recuento de linfocitos circulantes $> 5000/\text{mm}^3$ antes del ciclo 2 no deben recibir infusión de 90 minutos.

Retratamiento tras una recaída: Se ha vuelto a tratar con Rituximab (375 mg/m² de superficie corporal en infusión IV semanal durante 4 semanas) a pacientes que habían respondido inicialmente a este medicamento.

Tratamiento de mantenimiento: Los pacientes no tratados que hayan respondido previamente a la terapia de inducción pueden recibir terapia de mantenimiento con Rituximab en una dosis 375 mg/m² de superficie corporal una vez cada dos meses, hasta la progresión de la enfermedad o durante un máximo de 2 años (12 infusiones).

Los pacientes que hayan respondido al tratamiento de inducción pueden recibir terapia de mantenimiento con Rituximab en una dosis 375 mg/m² de superficie corporal una vez cada tres meses, hasta la progresión de la enfermedad o durante un máximo de 2 años.

Linfomas no Hodgkin difusos de células B grandes
Resticell debe administrarse con la quimioterapia CHOP (ciclofosfamida, doxorrubicina, prednisona y vincristina). La dosis recomendada de Rituximab es de 375 mg/m² de superficie corporal, administrada en el día 1 de cada ciclo de quimioterapia de 8 ciclos tras la administración IV del componente glucocorticoide

de CHOP. Los restantes componentes de la quimioterapia CHOP deben administrarse después de Resticell.

Ajustes posológicos durante el tratamiento: No se recomienda reducir la dosis de Resticell. Cuando Resticell se administre en asocio de CHOP o CVP, deben aplicarse las reducciones posológicas habituales para los quimioterapéuticos.

Primera infusión: Se recomienda una velocidad inicial de infusión de 50 mg/h con incrementos posteriores a razón de 50 mg/h cada 30 minutos, hasta un máximo de 400 mg/h.

Infusiones siguientes: Las infusiones siguientes de Resticell pueden comenzarse a una velocidad de 100 mg/h, aumentándose a continuación a razón de 100 mg/h cada 30 minutos, hasta un máximo de 400 mg/h.

Alternativa de infusiones posteriores de 90 minutos: Los pacientes que no experimente un evento adverso relacionado con la infusión de grado 3 o 4 en el ciclo 1, son elegibles para una infusión posterior alternativa de 90 minutos en el ciclo 2. La velocidad de infusión alternativa puede iniciarse a una velocidad del 20% de la dosis total administrada en los primeros 30 minutos, y el 80% restante de la dosis total administrada, durante los próximos 60 minutos para un tiempo total de 90 minutos. Los pacientes que toleran los primeros 90 minutos de infusión con Resticell (ciclo 2) pueden continuar recibiendo infusiones posteriores de Resticell a una velocidad de 90 minutos para el resto de la pauta de tratamiento (a lo largo del ciclo 6 u 8). Los pacientes que tienen enfermedad cardiovascular clínicamente significativa o que tienen un recuento de linfocitos circulantes $> 5000 \text{ mm}^3$ antes del ciclo 2, no deben recibir la infusión de 90 minutos.

Leucemia Linfocítica Crónica: 375 mg/m^2 IV una vez al día, antes de la fludarabina y ciclofosfamida en ciclo 1. Luego 500 mg/m^2 IV (cada 28 días) del ciclo 2 al 6, en combinación con fludarabina y ciclofosfamida.

Artritis Reumatoidea: 1.000 mg IV en los días 1 y 15 (en combinación con metotrexate). Pueden ser administrados subsecuentemente cada 24 semanas, basados en la evaluación clínica previa.

Granulomatosis con poliangiitis: 375 mg/m^2 IV, una vez a la semana por 4 dosis, en combinación con metilprednisolona IV por 1 a 3 días, seguido de prednisona diariamente.

Pautas Posológicas En Condiciones Clínicas Especiales

Niños y adolescentes: No se ha estudiado la eficacia clínica, la seguridad y la inocuidad de Resticell en niños y/ adolescentes.

Ancianos: Resticell no requiere ajustes posológicos en las personas mayores de 65 años.

Condición de venta: Venta con fórmula médica y uso institucional

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

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

-Justificación del cálculo de tamaño de muestra

-Datos de mayor tiempo de seguimiento del estudio incluyendo inmunogenicidad.

-Justificación de la no presentación de estudios farmacocinéticos comparativos en humanos dado que se encuentran dentro de los objetivos del estudio

-Aclarar la no presentación de estudios preclínicos comparativos

-Aclarar si las muertes presentadas en el estudio están relacionadas con la administración de los medicamentos en el estudio, así mismo las diferencias en eventos adversos puesto que el grupo de referencia muestra una incidencia de reacciones adversas del 21,7% versus el 10%

-Allegar caracterización, fisicoquímica, biológica y molecular completa que justificó el diseño del estudio clínico presentado.

En cuanto al plan de gestión del riesgo, la Sala considera se deben allegar las estrategias de farmacovigilancia activa a implementar para el medicamento, con énfasis en reacciones de hipersensibilidad.

3.2.2.9. ENOXAPARINA (HEPARINA DE BAJO PESO MOLECULAR)

Expediente : 20127381
Radicado : 2017065937
Fecha : 11/05/2017
Interesado : Willow Pharma S.A.S

Composición:

Cada 0.2mL contienen 200mg de Enoxaparina Sódica

Forma farmacéutica: Solución Esteril

Indicaciones:

- Profilaxis de la trombosis venosa profunda (TVP) en cirugía abdominal, cirugía de reemplazo de cadera, cirugía de reemplazo de rodilla o pacientes con movilidad severamente restringida durante una enfermedad aguda.
- Tratamiento hospitalario de TVP aguda con o sin embolia pulmonar
- Tratamiento ambulatorio de TVP aguda sin embolismo pulmonar
- Profilaxis de las complicaciones isquémicas en la angina inestable y del infarto de miocardio sin onda Q
- Tratamiento del infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST (STEMI) administrado medicamento con intervención coronaria percutánea posterior
- Prevención de la formación de trombos en la circulación extracorporeal durante la hemodiálisis

Contraindicaciones:

- Hipersensibilidad a la Enoxaparina Sódica/Cualquiera de sus componentes o heparina u otras heparinas de bajo peso molecular
- Trastornos importantes de coagulación
- Antecedentes de trombocitopenia (En el pasado, marcada disminución del número de plaquetas) con enoxaparina o con otra heparina
- Trastornos importantes de la hemorragia o hemorragia por úlcera gastrointestinal activa o lesión orgánica susceptible de sangrar
- Endocarditis infecciosa (Bacteriana) aguda (Inflamación del revestimiento interior del corazón), excepto cuando se afecta un reemplazo mecánico de la válvula
- Un alto riesgo de hemorragia no controlada, incluyendo lesiones focales, accidente cerebrovascular hemorrágico y condiciones ulcerativas activas que muestran asistencia a la hemorragia

Este medicamento generalmente no es aconsejable en las siguientes situaciones:

- Función renal severamente alterada
- Ataque cerebrovascular hemorrágico
- Hipertensión arterial no controlada
- En combinación con otros medicamentos

Precauciones y Advertencias:

Advertencias:

Mantener fuera del alcance de los niños

No inyectar por vía intramuscular. No mezclar con otras inyecciones o infusiones. Este medicamento solo debe tomarse bajo supervisión médica. Nunca interrumpa repentinamente el tratamiento sin consultar con el médico.

Las heparinas de bajo peso molecular no deben utilizarse indistintamente ya que difieren en sus pesos moleculares, actividades específicas anti-Xa y dosificación. Una atención muy cuidadosa y el cumplimiento del modo específico de uso de cada producto son absolutamente esenciales. Enoxaparina Sodio Inyección debe utilizarse con extrema precaución en pacientes con antecedentes de trombocitopenia inducida por heparina.

Enoxaparina Sodio Inyección debe utilizarse con cuidado en pacientes con las siguientes afecciones: Insuficiencia Hepática, Hipertensión Arterial no Controlada, antecedentes de úlcera gastrointestinal, hemostasia alterada, accidente cerebrovascular isquémico reciente, retinopatía diabética, cirugía reciente neuro y oftálmica. La farmacocinética de Enoxaparina Sodio Inyección está alterada en la insuficiencia renal. Se desconoce hasta que punto un defecto en la función plaquetaria en la insuficiencia renal grave podría contribuir al riesgo de hemorragia.

Si se produce un infarto de miocardio transmural en un paciente tratado con inyección de Enoxaparina Sódica para angina inestable o infarto de miocardio sin onda Q, el tratamiento trombolítico puede ser apropiado. Dado que no se dispone de datos de uso concurrente de la inyección de enoxaparina sódica y la terapia trombolítica, los pacientes que desarrollan infarto de miocardio de onda Q que debe suspender la terapia de inyección de enoxaparina sódica y comenzar la terapia trombolítica según la atención médica habitual.

Anestesia Espinal/Epidural:

Al igual que con otros anticoagulantes, se han observado casos de hematomas neuraxiales con el uso concurrente inyección de Sodio Enoxaparina y anestesia epidural / epidural. Estos pueden dar lugar a parálisis a largo plazo o permanente. El riesgo de estos es mayor con el uso de catéteres epidurales postoperatorios o con el uso concomitante de fármacos que afectan la hemostasia, como los AINE,

los inhibidores de plaquetas u otros anticoagulantes. Repetidas punciones neuraxiales.

Cuando la programación o el uso de anestesia epidural o espinal / analgesia con enoxaparina, la colocación y extracción del catéter se realiza mejor antes de la administración de Enoxaparina Sodio Inyección. De lo contrario debería ocurrir cuando la actividad anticoagulante de Enoxaparina Sodio Inyección es baja. Si un catéter permanece en su lugar durante la cirugía el momento de la extracción del catéter es extremadamente importante: Se debe retirar 24 horas después de la dosis más reciente de Enoxaparina Sodio Inyectable. La dosis subsiguiente de inyección de enoxaparina sódica se debe administrar no antes de 2 horas después de la extracción del catéter. Se requiere una vigilancia extrema y un seguimiento frecuente del estado neurológico del paciente. Si se sospechan signos de hematoma neuraxial, es necesario un diagnóstico y tratamiento urgentes incluyendo la descompresión de la médula espinal.

Hemorragia:

Los anticoagulantes deben utilizarse con extrema precaución en condiciones con mayor riesgo de hemorragia, como endocarditis bacteriana, trastornos congénitos o adquiridos de la coagulación, enfermedades gastrointestinales ulcerantes y angiodisplásicas activas, accidentes cerebrovasculares hemorrágicos o poco después de cirugía cerebral, espinal u oftalmológica o en pacientes tratados concomitantemente con inhibidores plaquetarios.

El sangrado puede ocurrir en cualquier sitio durante la terapia con Enoxaparina Sodio Inyectable. Una caída inexplicable del hematocrito o de la presión arterial debe conducir a la búsqueda de un sitio de sangrado.

Trombocitopenia:

La trombocitopenia puede ocurrir con la administración de Enoxaparina Sodio Inyección. La trombocitopenia de cualquier grado debe ser monitoreada de cerca. Si el recuento de 3 plaquetas cae por debajo de 100.000/mm, la terapia debe interrumpirse.

Valvulas cardiacas protésicas:

El uso del fármaco no se recomienda para la trombofilaxis en estos pacientes.

Insuficiencia renal leve o moderada:

No se recomienda ajustar la dosis; sin embargo se recomienda un cuidadoso seguimiento clínico.

Bajo Peso:

Se ha observado un aumento de la exposición a la inyección de Enoxaparina Sódica con dosis profilácticas (Sin ajustar peso) en mujeres de bajo peso (<45Kg)

y hombres (<57Kg). Se requiere un monitoreo cuidadoso en estos pacientes, ya que puede conducir a un mayor riesgo de sangrado

Precaución:

La inyección de enoxaparina sódica no debe utilizarse si contiene partículas visibles.

General:

El procedimiento de inyección de Enoxaparina sódica debe ser estrictamente observado. La monitorización del nivel de recuento de plaquetas es necesaria independientemente de la indicación terapéutica y la dosis administrada. Se recomienda medir el recuento de plaquetas antes del inicio del tratamiento. Si se observa una disminución significativa del recuento de plaquetas (30 a 50% del recuento inicial), se debe interrumpir el tratamiento.

La inyección de enoxaparina sódica debe utilizarse con precaución en pacientes con insuficiencia renal o hepática, antecedentes de úlcera péptica o cualquier lesión orgánica susceptible de sangrado, accidente cerebrovascular hemorrágico, diátesis hemorrágica, hipertensión arterial no controlada o historia reciente de ulceración gastrointestinal, retinopatía diabética, poco después de la cirugía neuro u oftalmológica y en caso de anestesia espinal/epidural. El fármaco debe usarse con cuidado en pacientes ancianos que demuestren la eliminación de Enoxaparina Sodio Inyectable.

Pruebas de Laboratorio:

Se recomiendan recuentos sanguíneos periódicos completos, incluyendo recuento de plaquetas y análisis de sangre oculta en heces durante el curso del tratamiento con este fármaco. Los niveles de anti-Factor Xa se pueden usar para monitorear el efecto anticoagulante de Enoxaparina Sódica inyectable en caso de parámetros anormales de coagulación o sangrado.

Embarazo:

No hay estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas y como una cuestión de precaución abundante, el medicamento no se recomienda durante el embarazo.

Madres Lactantes:

No se sabe si este fármaco se excreta en la leche humana y dado que muchos fármacos se excretan en la leche humana, se debe tener precaución cuando se administra este fármaco a las mujeres lactantes.

Uso pediátrico:

No se han establecido la seguridad y la eficacia

Uso Geriatrico:

La eficacia en los ancianos fue similar a la observada en los pacientes más jóvenes (< 60 años). El riesgo de sangrado asociado a fármacos / eventos adversos graves aumenta con la edad.

Reacciones Adversas:

Las reacciones adversas notificadas incluyen: Hemorragia, trombocitopenia, elevaciones de las aminotransferasas séricas, reacciones locales en el lugar de inyección (Irritación local leve, dolor, hematoma, equimosis, necrosis de la piel, nódulos, inflamación, supuración y eritema). Se han notificado casos de formación de hematomas epidurales o espinales con uso simultáneo de inyección de enoxaparina sódica y anestesia espinal/epidural o punción espinal, lo que puede dar lugar a diversos grados de lesiones neurológicas, incluyendo parálisis permanente

Otros efectos secundarios notificados incluyen: Fiebre, anemia, disnea, confusión, diarrea, náuseas, fibrilación auricular, insuficiencia cardíaca, edema pulmonar, neumonía, hematuria, reacciones alérgicas sistémicas (prurito, urticaria, reacciones anafilactoides), riesgo de osteoporosis si el tratamiento se administra durante varios meses, erupción vesiculobulosa, raros casos de hipersensibilidad cutánea vasculitis, purpura, trombocitosis, trombocitopenia con trombosis y rara vez hiperlipidemia.

Interacciones:

Con el fin de evitar posibles interacciones con otros fármacos, el paciente debe informar al médico acerca de cualquier otro tratamiento actual.

Combinaciones a utilizar con precaución (agentes que puedan aumentar el riesgo de hemorragia): Acido acetilsalicílico (y derivados) a dosis analgésicas y antipiréticas; AINE (Incluyendo cetoalaco, trometamina), dipiridamol o sulfpirazona; clopidroguel y ticlopidina, dextrano 40 (Uso parenteral); anticoagulantes, fármacos trombolíticos, glucocorticoides (vía general); otros agentes antiplaquetarios incluyendo los anticoagulantes glicoproteína IIB /IIA. Si la coadministración es esencial, se recomienda una estrecha monitorización clínica y de laboratorio.

Vía de administración:

La inyección de enoxaparina sódica debe ser inyectada por vía subcutánea profunda en tratamiento profiláctico y curativo y por vía intravenosa durante la hemodiálisis.

No inyecte Intramuscularmente

Técnica de Administración Subcutánea:

Los pacientes deben estar acostados y la Enoxaparina Sodio inyectada administrada por inyección SC profunda. Para evitar la pérdida de fármacos cuando se utilizan las jeringas precargadas de 30 y 40mg, no expulsar la burbuja de aire de la jeringa antes de la inyección. La inyección debe alternarse entre las paredes anterolateral izquierda y derecha y la pared abdominal posterolateral izquierda y derecha. Toda la longitud de la aguja debe introducirse en un pliegue cutáneo sostenido entre el pulgar y el índice; el pliegue de la piel debe mantenerse durante toda la inyección. Para reducir al mínimo los moretones, no frotar el sitio de la inyección después de la conclusión de la inyección.

- Retire el protector de la aguja tirándolo directamente de la jeringa. Si se requiere ajustar la dosis, el ajuste de la dosis debe hacerse antes de inyectar la dosis prescrita al paciente
- Inyectar con la técnica estándar, empujando el embolo hacia la parte inferior de la jeringa
- Retire la jeringa del lugar de la inyección manteniendo el dedo sobre la varilla del embolo
- Deseche inmediatamente la jeringa en el recipiente mas cercano

Inyección Intravenosa (en bolus):

Para la inyección intravenosa, se debe utilizar el vial de dosis múltiple. La inyección de sodio se debe administrar a través de una línea intravenosa. Enoxaparina Sodica Inyección no debe ser mezclado o administrado con otros medicamentos. Para evitar la posible mezcla de inyección de sodio de enoxaparina con otros fármacos, el acceso intravenoso elegido debe limpiarse con una cantidad suficiente de solución salina o dextrosa antes y después de la administración intravenosa de bolo de inyección de sodio enoxaparina para limpiar el puerto del fármaco. Enoxaparina Sodio inyectable puede administrarse con seguridad con solución salina normal (0.9%) o 5% de dextrosa en agua.

Dosificación y Grupo Etario:

1mg (0.01mL) de inyección de enoxaparina sódica corresponde aproximadamente a 100 anti- Xa I.U.

Pacientes durante una enfermedad aguda

En pacientes con riesgo de complicaciones tromboembólicas debido a una movilidad severamente restringida durante una enfermedad aguda, la dosis recomendada es de 40mg una vez al día, administrada por inyección SC. La duración habitual de la administración es de 6 a 11 días

Profilaxis de la trombosis venosa:

En el caso de una cirugía con riesgo trombogénico moderado y cuando los pacientes no presentan alto riesgo de tromboembolismo, la dosis recomendada es de 20mg (0.2mL) una vez al día mediante una sola inyección subcutánea. En el caso de una cirugía con alto riesgo trombogénico (Cirugía cadera/Rodilla) y/o en pacientes con alto riesgo de tromboembolismo, la dosis debe ser de 40mg (0.4mL) una vez al día mediante una sola inyección subcutánea. En cirugía general, la primera inyección se debe administrar 2 horas antes del procedimiento quirúrgico. En la cirugía ortopédica, la primera inyección debe administrarse 12 horas antes de la intervención. Se puede prever una dosis profiláctica más elevada cuando se incrementa el riesgo de tromboembolismo ligado al tipo de cirugía y/o al historial del paciente.

El tratamiento de inyección de enoxaparina sódica se prescribe generalmente durante un periodo medio de 7 a 10 días

La duración más prolongada del tratamiento puede ser apropiada en ciertos casos y el tratamiento debe continuar mientras exista un riesgo de tromboembolismo venoso hasta que el paciente sea ambulatorio.

Prevención del trombo extracorporal durante la hemodiálisis:

La dosis recomendada es de 1mg/kg. La inyección de enoxaparina sódica debe introducirse en la línea arterial del circuito al inicio de la sesión de diálisis. El efecto de esta dosis suele ser suficiente para una sesión de 4 horas; en el caso de que se encuentren anillos de fibrina, se puede administrar una dosis adicional de 0.5 a 1mg/Kg.

Tratamiento de la trombosis venosa profunda establecida

Se debe administrar una dosis de 1mg/kg por vía subcutánea cada 12 horas. La duración del tratamiento no debe exceder un periodo de 10 días.

Tratamiento de la angina inestable y el infarto de miocardio sin onda Q

Se debe administrar una dosis de 1mg/kg por vía subcutánea cada 12 horas. El tratamiento recomendado debe ser prescrito por un periodo de 2 a 8 días, hasta la estabilización clínica del paciente. Las inyecciones de enoxaparina sódica deben administrarse simultáneamente con aspirina (100 a 325mg diarios por vía oral)

Indicación	Dosis Estandar	Insuficiencia Renal Grave
Profilaxis de la trombosis venosa profunda (TVP) en cirugía abdominal	40mg SC una vez al día	30 mg SC una vez al día
Profilaxis de la trombosis venosa profunda (TVP) en cirugía de reemplazo de rodilla	30mg SC cada 12 horas	30mg SC una vez al día
Profilaxis de la trombosis	30mg SC cada 12 horas o	30mg SC una vez al día

venosa profunda (TVP) en cirugía de reemplazo de cadera	40mg SC una vez al día	
Profilaxis de la trombosis venosa profunda (TVP) en pacientes médicos	40 mg SC una vez al día	30 mg SC una vez al día
En pacientes con tratamiento agudo (TVP) con o sin embolismo pulmonar	1mg/kg SC cada 12 horas o 1.5mg/kg SC una vez al día (con warfarina)	1mg/kg SC una vez al día
Paciente externo de la trombosis profunda (TVP) sin embolismo pulmonar	1mg/kg SC cada 12 horas (con warfarina)	1mg/kg SC una vez al día
Angina inestable y MI sin onda Q	1mg/kg SC cada 12 horas (con aspirina)	1mg/kg SC una vez al día
STEMI agudo en pacientes <75 años de edad (para la dosificación en PCI posterior)	30mg solo bolo IV mas un 1mg/kg SC dosis seguida por 1mg/kg SC cada 12 horas (con aspirina)	30mg solo bolo IV mas un 1mg/kg SC dosis seguida por 1mg/kg SC una vez al día
STEMI agudo en pacientes de 75 años de edad	0.75mg/kg SC cada 12 horas (No en bolos)	1mg/kg SC una vez al día (No en Bolos)

Condición de Venta: Venta con fórmula médica y uso institucional

Historial Comercial: De venta en India

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

- Evaluación Farmacológica para el producto de la referencia
- Inserto allegado mediante radicado No. 2017065937

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe allegar información clínica, preclínica y caracterización fisicoquímica, molecular y biológica completa. Lo anterior teniendo en cuenta el concepto del Acta No. 21 de 2015 SEMPB, numeral 3.11.5.

Adicionalmente, la Sala considera que el interesado debe allegar plan de gestión del riesgo según lo establecido en la Guía para el Diligenciamiento del Formato de Evaluación y Presentación de Evaluación Farmacológica para Medicamentos Biológicos – SEMNNIMB.

3.2.3 RENOVAACIONES

3.2.3.1. **BERIATE® 250UI** **BERIATE® 500UI** **BERIATE® 1000UI**

Expediente : 228738/ 228737/ 228736
Radicado : 2017186369
Fecha : 20/12/2018
Interesado : Biotoscana Farma S.A

Composición:

- ✓ Cada Vial por 6mL contiene 250UI de Factor VIII de coagulación Humano
- ✓ Cada Vial por 6mL contiene 500UI de Factor VIII de coagulación Humano
- ✓ Cada Vial por 6mL contiene 1000UI de Factor VIII de coagulación Humano

Forma farmacéutica: Polvo liofilizado estéril para reconstituir a solución inyectable

Indicaciones:

Tratamiento de la Hemofilia A, en la que este demostrada una deficiencia de la actividad del factor VIII

Contraindicaciones:

No use Beriate Si es alérgico (hipersensible) al factor VIII de coagulación humana o a cualquiera de los componentes de este medicamento.

Precauciones y Advertencias:

Hable con su médico o farmacéutico antes de usar Beriate.

- Es posible que se presenten reacciones de hipersensibilidad de tipo alérgico. Su médico deberá informarle de los signos iniciales de las reacciones de hipersensibilidad. Estas incluyen urticaria, erupción cutánea generalizada, sensación de opresión torácica, sibilancias, descenso de la presión arterial y anafilaxia (una reacción alérgica grave que provoca dificultades importantes para respirar o mareos). Si aparecen estos síntomas, debe interrumpir inmediatamente el uso del producto y consultar con el médico.

- La formación de inhibidores (anticuerpos neutralizantes) frente al Factor VIII es una complicación conocida del tratamiento y significa que el tratamiento ya no funciona. Si su hemorragia no se controla con Beriate, consulte inmediatamente a su médico. Se debe vigilar atentamente el desarrollo de inhibidores en usted. Su médico valorará detenidamente el efecto beneficioso del tratamiento con Beriate comparado con el riesgo de estas complicaciones.

Seguridad viral

Cuando los medicamentos se elaboran a partir de sangre o plasma humano, se ponen en marcha una serie de medidas para prevenir la transmisión de infecciones a los pacientes. Entre ellas, se incluye una selección minuciosa de los donantes de sangre y plasma para estar seguros de que se excluyen los sujetos con riesgo de ser portadores de infecciones, así como el estudio de cada donación y de cada mezcla de plasma en busca de signos de virus o infecciones. Los fabricantes de estos productos también incluyen algunos pasos en el proceso de producción que pueden inactivar o eliminar los virus u otros patógenos. A pesar de estas medidas, cuando se administran medicamentos fabricados a partir de sangre o plasma humanos no es posible descartar totalmente la transmisión de infecciones. Lo mismo sucede en el caso de cualquier virus u otros patógenos desconocidos o emergentes.

Las medidas aplicadas se consideran efectivas para los virus encapsulados como el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH, el virus del sida), el virus de la hepatitis B y el virus de la hepatitis C (inflamación del hígado) y para los virus no encapsulados de la hepatitis A y parvovirus B19.

Su médico puede recomendar la vacunación contra la hepatitis A y B si usted recibe regularmente/repetidamente productos derivados del plasma humano (por ejemplo: Factor VIII).

Se recomienda ampliamente registrar en el diario de tratamientos la fecha de administración, el número de lote y el volumen inyectado cada vez que se administre Beriate.

Embarazo, lactancia y fertilidad

- Si usted está embarazada o en periodo de lactancia, pregunte a su médico o farmacéutico antes de tomar este medicamento.
- Durante el embarazo y la lactancia. Beriate sólo se debe administrar si está claramente indicado.
- No hay datos de fertilidad disponibles.

Conducción y uso de máquinas

Beriate no tiene ninguna influencia en la capacidad para conducir o usar máquinas.

Beriate contiene sodio

Beriate contiene hasta 7 mg de sodio en 250 UI, 14 mg de sodio en 500 UI y 28 mg de sodio en 1000 UI. Por favor tome esto en cuenta si usted se encuentra en una dieta de control de sodio.

Reacciones Adversas:

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

Si aparece cualquiera de los que se mencionan a continuación, póngase en contacto con su médico inmediatamente o acuda a un servicio de Urgencias o al Centro de Hemofilia del hospital más cercano:

Síntomas de angioedema, tales como:

- Hinchazón de la cara, lengua o faringe
- Dificultad para tragar
- Urticaria y dificultad para respirar

Estos efectos secundarios se han observado muy rara vez y, en algunos casos, pueden progresar a reacciones alérgicas graves (anafilaxis) incluyendo shock.

Pérdida de efecto (hemorragia continua).

Es muy raro que se desarrolle un inhibidor (un anticuerpo neutralizante) ante el Factor VIII, en cuyo caso el Factor VIII no actuará correctamente nunca más. Si eso sucede, se recomienda contactar con un centro especializado de hemofilia.

Otros efectos secundarios son:

Reacciones alérgicas (de hipersensibilidad), que puede consistir en:

- Sensación de quemazón y pinchazos, en donde se administró la inyección o infusión
- Escalofríos, enrojecimiento, erupción cutánea en el cuerpo entero, ronchas
- Dolor de cabeza
- Descenso de la presión arterial, intranquilidad, ritmo cardíaco acelerado,
- opresión torácica, sibilancias
- Fatiga (letargo)
- Náuseas, vómito
- Cosquilleo

Estos efectos secundarios se han observado muy raramente, y pueden en algunos casos progresar a reacciones alérgicas graves (anafilaxia), incluido el shock.

- También se ha descrito fiebre muy raramente.

Efectos secundarios en niños y adolescentes

Se espera que la frecuencia, tipo y severidad de reacciones adversas en niños sean las mismas que en adultos.

Interacciones:

Otros medicamentos y Beriate:

- Informe a su médico o farmacéutico si usted está tomando, ha tomado recientemente o podría tomar cualquier otro medicamento.
- Beriate no debe mezclarse con otros medicamentos, diluyentes y disolventes excepto los que recomienda el fabricante

Vía de administración: Intravenosa

Dosificación y Grupo etario:

El número de unidades del factor VIII administrado se expresa en Unidades Internacionales (UI), las cuales están relacionadas con el estándar OMS vigente para los productos de Factor VIII. La actividad del Factor VIII en plasma se expresa como un porcentaje (en relación con el plasma humano normal) o en UI (en relación al Estándar Internacional de Factor VIII en plasma)

Una UI de la actividad de Factor VIII es equivalente a dicha cantidad de factor VIII contenida en un ml de plasma humano normal.

Tratamiento por solicitud

El cálculo de la dosis necesaria de factor VIII se basa en el dato empírico de que 1 UI de Factor VIII por kg de peso corporal eleva la actividad plasmática del factor VIII aproximadamente en un 2 % (2 UI/dl) de la actividad normal. La dosis necesaria se determina usando la siguiente fórmula:

Unidades necesarias = peso corporal (kg) x elevación deseada de F VIII (% o UI/dl) x 0.5.

La cantidad a administrar y la frecuencia de la administración siempre deben estar orientadas hacia la efectividad clínica en el caso individual.

En caso de presentarse los siguientes episodios hemorrágicos, el nivel de Factor VIII no debe ser menor que el nivel de actividad plasmático dado (en % de la normalidad o en UI/dl) en el periodo correspondiente. La siguiente tabla puede usarse para orientar la dosificación en episodios hemorrágicos y durante la cirugía:

Grado de hemorragia/ Tipo de procedimiento quirúrgico	Nivel de Factor VIII requerido (% o UI/dl)	Frecuencia de dosis (horas)/ duración del tratamiento (días)
Hemorragia		
Hemartrosis precóz, Hemorragia muscular o Hemorragia oral	20 – 40	Repita la infusión cada 12 a 24 horas. Al menos 1 día, hasta que el episodio hemorrágico se resuelva, demostrado por el dolor o se logre la curación.
Hemartrosis más extensa, sangrado muscular o hematoma	30 – 60	Repita la infusión cada 12 – 24 horas por 3-4 días o más, hasta que se resuelva el dolor y la discapacidad aguda.
Hemorragias que ponen en riesgo la vida	60 – 100	Repita la infusión cada 8 a 24 horas hasta que se resuelva la amenaza.
Cirugía		
Menor (incluyendo extracción dental)	30 – 60	Cada 24 horas, al menos 1 día, hasta que se consiga la curación.
Mayor	80 – 100 (pre y postoperatorio)	Repita la infusión cada 8 – 24 horas hasta que se logre una curación adecuada de la herida, después continuar al menos otros 7 días para mantener la actividad del Factor VIII del 30 % – 60 % (30 – 60 UI/dl, correspondiente a 0.30 – 0.60 UI/mL)

Profilaxis

Para profilaxis a largo plazo contra hemorragias en pacientes con hemofilia A severa, las dosis usuales son 20 a 40 UI de factor VIII por kg de peso corporal en intervalos de 2 a 3 días. En algunos casos, especialmente en pacientes jóvenes, pueden ser necesarios intervalos de dosificación más cortos y dosis más altas.

Durante el tratamiento, se aconseja determinar apropiadamente los niveles de Factor VIII para orientar la dosis a administrar y la frecuencia de las infusiones repetidas. En particular, en caso de intervenciones quirúrgicas mayores, es indispensable un monitoreo preciso del tratamiento sustitutivo mediante un análisis de la coagulación (actividad plasmática del factor VIII). La respuesta al factor VIII varía en cada paciente, alcanzándose diferentes niveles de recuperación in vivo y demostrando diferentes vidas medias.

Se debe vigilar el desarrollo de inhibidores del factor VIII en estos pacientes.

Pacientes no tratados previamente

Aún no se ha establecido la seguridad y eficacia de Beriate en pacientes no tratados previamente.

Población pediátrica

La dosificación en niños se basa en el peso corporal y, por lo tanto, se basa generalmente en los mismos lineamientos que para adultos. La frecuencia de administración siempre debe estar orientada a la efectividad clínica en el caso individual. Existe alguna experiencia del tratamiento de niños menores de 6 años.

Información sobre las propiedades farmacológicas de VWF

Además de su papel como una proteína protectora del Factor VIII, Von Willebrand media la adherencia de plaquetas a los sitios de daños vasculares y juega un papel en la agregación de plaquetas.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

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

- Evaluación farmacológica para la Renovación del Registro Sanitario por Decreto 1782 de 2014
- Inserto Beriate 250, 500, 1000 allegado mediante radicado No. 2017186369

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 los aspectos de calidad, se deben aclarar los aspectos relacionados a continuación los cuales se detallaran en el acto administrativo:

- **Allegar certificado de la agencia reguladora de la liberación del Plasma Master File**
- **Allegar la matriz de responsabilidades**
- **Aclaración sobre las buenas prácticas de manufactura**
- **Allegar de la hepárina certificado de calidad donde se evidencie el fabricante**
- **Allegar validación de la cadena de frio del producto terminado**
- **Allegar especificaciones del dispositivo de transferencia con filtro (tener en cuenta que este no figura en el CPP)**

La Sala considera que el interesado debe dar cumplimiento a los requerimientos de los laboratorios de Microbiología de Productos Farmacéuticos y otras Tecnologías, Productos Biológicos y Físicoquímicos los cuales serán especificados en el acto administrativo

Así mismo, la Sala considera que el interesado debe allegar información clínica relacionada con la inmunogenicidad del producto

Adicionalmente, la Sala considera el interesado debe allegar plan de gestión del riesgo según lo establecido en la guía para presentación de PGR.

**3.2.3.2. MIRCERA SOLUCIÓN INYECTABLE JERINGA PRELLENADA 50
µg / 0.3 mL
MIRCERA SOLUCIÓN INYECTABLE JERINGA PRELLENADA 75
µg / 0.3 mL
MIRCERA SOLUCIÓN INYECTABLE JERINGA PRELLENADA 100
µg / 0.3 mL
MIRCERA SOLUCIÓN INYECTABLE JERINGA PRELLENADA 150
µg / 0.3 mL**

Expediente : 19988126/19988133/19988117/19988123
Radicado : 2017188941
Fecha : 22/12/2017
Interesado : Productos Roche S.A.

Composición:

- Cada Jeringa Prellenada por 0.3mL contiene 50mcg de Metoxipolietilenglicol-Epoetina Beta
- Cada Jeringa Prellenada por 0.3mL contiene 75mcg de Metoxipolietilenglicol-Epoetina Beta
- Cada Jeringa Prellenada por 0.3mL contiene 100mcg de Metoxipolietilenglicol-Epoetina Beta
- Cada Jeringa Prellenada por 0.3mL contiene 150mcg de Metoxipolietilenglicol-Epoetina Beta

Forma farmacéutica: Solución Inyectable

Indicaciones:

Mircera® está indicado para el tratamiento de la anemia asociada a insuficiencia renal crónica (IRC), incluidos los pacientes dializados y los no dializados.

Contraindicaciones:

Mircera® está contraindicado en los siguientes casos: Hipertensión no controlada e Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.

Precauciones y Advertencias:

Advertencias y precauciones generales

Se recomiendan suplementos de hierro para todos los pacientes con valores de ferritina sérica por debajo de 100 µg/l o cuya saturación de la transferrina sea inferior al 20%.

Para tener la seguridad de una eritropoyesis eficaz, se deben evaluar las reservas de hierro en todos los pacientes antes del tratamiento y durante el mismo.

Falta de efecto:

Las causas más frecuentes de una respuesta incompleta a los EE son un déficit de hierro y las enfermedades inflamatorias. Los trastornos siguientes también pueden menoscabar la eficacia terapéutica de los EE: pérdida crónica de sangre, fibrosis medular, sobrecarga aluminica grave debida al tratamiento de una insuficiencia renal, déficit de ácido fólico o vitamina B12 y hemólisis. Si pueden excluirse todos los trastornos antedichos y el paciente sufre una caída repentina de la hemoglobina asociada a reticulocitopenia y anticuerpos contra la eritropoyetina, debe considerarse la conveniencia de un examen de la médula ósea para determinar si existe aplasia eritrocitaria pura (AEP). Si se diagnostica una AEP, ha de retirarse Mircera® y no se debe cambiar a los pacientes a otro EE.

AEP:

Se ha notificado AEP causada por anticuerpos anti-eritropoyetina en asociación con EE, incluido MIRCERA. Se ha observado que estos anticuerpos tienen una reacción cruzada con todos los EE, por lo que los pacientes con sospecha o confirmación de presentar anticuerpos contra la eritropoyetina no deben cambiarse a Mircera®.

Concentración de hemoglobina:

En pacientes con IRC, la concentración de hemoglobina de mantenimiento no debe rebasar el límite superior de la concentración deseada de hemoglobina recomendada en el apartado Posología y forma de administración. En estudios clínicos se ha observado un aumento del riesgo de fallecimiento y acontecimientos cardiovasculares graves con la administración de agentes estimuladores de la eritropoyesis para alcanzar una concentración de hemoglobina superior a 12 g/dl (7,45 mmol/l). En estudios clínicos controlados no se han demostrado beneficios significativos atribuibles a la administración de epoetinas cuando se ha incrementado la concentración de hemoglobina por encima del valor necesario para controlar los síntomas de la anemia y evitar una transfusión sanguínea.

Vigilancia de la tensión arterial:

Como con otros EE, la tensión arterial puede elevarse durante el tratamiento de la anemia con Mircera®. La tensión arterial debe controlarse adecuadamente antes del tratamiento con Mircera® al comenzar y durante su desarrollo. Si resulta difícil controlar la tensión arterial farmacológicamente o con medidas dietéticas, se reducirá la dosis de Mircera® o se suspenderá su administración.

Efecto sobre el crecimiento tumoral:

Mircera®, al igual que otros EE, es un factor del crecimiento que fundamentalmente estimula la producción eritrocitaria. Receptores de la eritropoyetina pueden expresarse en la superficie de diversos tipos de células tumorales. Como con todos los factores de crecimiento, existe la preocupación de que los EE puedan estimular el crecimiento de cualquier tipo de tumor canceroso. En estudios clínicos controlados en los que se administraron epoetinas a pacientes con distintos tipos de cáncer, incluidos los de cabeza y cuello y de mama, hubo una mortalidad excesiva no explicada.

Mircera® no está aprobado para el tratamiento de la anemia en pacientes con cáncer.

La seguridad y la eficacia de Mircera® no se conoce en pacientes con hemoglobinopatías, convulsiones o una cifra de plaquetas superior a $500 \times 10^9/l$. Por consiguiente, ha de procederse con especial precaución en estos pacientes.

El uso indebido de Mircera® por personas sanas puede llevar a un aumento excesivo de la concentración de hemoglobina, el cual a su vez puede asociarse con complicaciones cardiovasculares potencialmente mortales.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No se han llevado a cabo estudios sobre los efectos de Mircera® en la capacidad de conducir vehículos y utilizar maquinaria. Ahora bien, no se espera ningún efecto considerando el mecanismo de acción y el conocido perfil de seguridad toxicológica de Mircera®

Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

No se ha realizado ningún estudio de interacción. Los resultados clínicos no muestran ninguna interacción de Mircera® con otros medicamentos. El efecto de otros fármacos en la farmacocinética y la farmacodinámica de Mircera® se han estudiado mediante un análisis poblacional. Los datos obtenidos no revelan ningún efecto de medicaciones concomitantes en la farmacocinética y la farmacodinámica de Mircera®.

Reacciones Adversas:

Estudios clínicos:

La base de datos de seguridad de Mircera® correspondiente a los estudios clínicos controlados tenía 3.042 pacientes con IRC, de los que 1.939 recibieron tratamiento con Mircera® y 1.103 con otros EE.

De acuerdo con los resultados obtenidos en estos 1.939 pacientes, cabe esperar reacciones adversas en aproximadamente el 6% de los pacientes tratados con Mircera®. La reacción adversa más común ha sido la hipertensión (frecuente).

Para clasificar la frecuencia de las reacciones adversas atribuidas a Mircera® en los estudios clínicos controlados se han utilizado los descriptores siguientes: frecuente ($>1/100$ y $<1/10$), nada frecuente ($>1/1.000$ y $<1/100$) y escasa ($>1/10.000$ y $<1/1.000$).

Tabla 3: Reacciones adversas atribuidas a Mircera® en los estudios clínicos controlados en pacientes con IRC.
(Remitirse al documento CDS 8, en la carpeta “Prescriptor información, inserto” de este trámite)

La frecuencia de todos los demás acontecimientos adversos notificados atribuidos a Mircera® fue escasa y en la mayoría de los casos de intensidad leve o moderada. Estos acontecimientos adversos eran compatibles con la comorbilidad conocida en la población.

Alteraciones analíticas:

Durante el tratamiento con Mircera® en los estudios clínicos se observó un leve descenso del recuento plaquetario, pero que permaneció dentro de los valores normales.

Se registraron recuentos de plaquetas inferiores a $100 \times 10^9/l$ en el 5% de los pacientes tratados con Mircera® y en el 2% de los que habían recibido otros EE.

Poscomercialización:

Se ha notificado aplasia eritrocitaria pura (AEP) causada por anticuerpos antieritropoyetina asociada al tratamiento con Mircera® (Advertencias y precauciones generales).

Se han referido casos de síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica.

Alteraciones analíticas: Ver Poscomercialización.

Interacciones:

Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

No se ha realizado ningún estudio de interacción. Los resultados clínicos no muestran ninguna interacción de Mircera® con otros medicamentos. El efecto de

otros fármacos en la farmacocinética y la farmacodinámica de Mircera® se ha estudiado mediante un análisis poblacional. Los datos obtenidos no revelan ningún efecto de medicaciones concomitantes en la farmacocinética y la farmacodinámica de Mircera®.

Vía de administración: Subcutánea (s.c) o intravenosa (i.v).

Dosificación y Grupo etario:

Dosis habitual

Gracias a su semivida de eliminación más larga, Mircera® se administra con menor frecuencia que otros estimuladores de la eritropoyesis (EE).

El tratamiento con Mircera® requiere la supervisión de un profesional sanitario.

Tratamiento de pacientes anémicos con insuficiencia renal crónica

La solución puede administrarse por vía subcutánea (s.c.) o intravenosa (i.v.), según la preferencia clínica.

Mircera® puede inyectarse subcutáneamente en el abdomen, un brazo o un muslo. Los tres sitios son igual de adecuados para la inyección subcutánea de Mircera®

Se recomienda determinar la hemoglobina cada dos semanas hasta su estabilización y periódicamente después.

Pacientes no tratados actualmente con un estimulador de la eritropoyesis:

Pacientes no dializados. Para elevar la cifra de hemoglobina por encima de 10 g/dl (6,21 mmol/l), la dosis inicial recomendada es de 1,2 µg/kg de peso una vez al mes, en inyección subcutánea. Como alternativa se puede administrar una dosis inicial de 0,6 µg/kg de peso una vez cada dos semanas, en inyección i.v. o s.c. única.

Pacientes dializados. Para elevar la cifra de hemoglobina por encima de 10 g/dl (6,21 mmol/l), la dosis inicial recomendada de 0,6 µg/kg de peso puede administrarse una vez cada dos semanas, en inyección i.v. o s.c. única.

La dosis de Mircera® puede incrementarse aproximadamente en un 25% de la dosis anterior si el aumento de la hemoglobina es inferior a 1,0 g/dl (0,621 mmol/l) en el plazo de un mes. También pueden realizarse incrementos ulteriores del mismo orden (25%) a intervalos mensuales hasta alcanzar la concentración deseada de hemoglobina.

Si el aumento de la concentración de hemoglobina en un mes es superior a 2 g/dl (1,24 mmol/l), debe reducirse la dosis aproximadamente en un 25%. Si la cifra de hemoglobina supera los 13 g/dl (7,45 mmol/l), debe interrumpirse el tratamiento hasta que descienda a menos de 13 g/dl, para proseguirlo después con una dosis aproximadamente un 50 % inferior a la anterior. En las regiones donde el límite superior de la concentración de hemoglobina se haya establecido en 12 g/dl, se considerarán ajuste de la dosis del 25 %. Una vez interrumpido el tratamiento, cabe esperar un descenso de la cifra de hemoglobina de aproximadamente 0,35 g/dl por semana.

Los pacientes tratados una vez cada dos semanas cuya concentración de hemoglobina sea superior a 10 g/dl (6,21 mmol/l) pueden recibir Mircera® una vez al mes en una dosis que duplique la anterior administrada una vez cada dos semanas. La dosis no debe ajustarse más de una vez al mes.

Pacientes tratados actualmente con un estimulador de la eritropoyesis:

Los pacientes tratados actualmente con un EE pueden cambiar a Mircera® en una dosis mensual o, si se prefiere, una cada dos semanas, administrado en inyección i.v. o s.c. única. La dosis inicial de MIRCERA se establece a partir de la dosis semanal anterior de darbepoetina alfa o epoetina en el momento de la sustitución, según se muestra en las tablas 1 y 2. La primera inyección de Mircera® debe administrarse en el momento de la siguiente dosis prevista de darbepoetina alfa o epoetina.

Tabla 1. Conversión de epoetina alfa
(Remitirse al documento CDS 8, en la carpeta “Prescriptor información, inserto” de este trámite)

Tabla 2. Conversión de darbepoetina alfa
(Remitirse al documento CDS 8, en la carpeta “Prescriptor información, inserto” de este trámite)

Si se requiere un ajuste posológico para mantener la concentración deseada de hemoglobina por encima de 10 g/dl (6,21 mmol/l), la dosis mensual puede ajustarse en aproximadamente un 25%.

Si el aumento de la concentración de hemoglobina en un mes es superior a 2 g/dl (1,24 mmol/l), debe reducirse la dosis aproximadamente en un 25%-50%. Si la cifra de hemoglobina supera los 13 g/dl (8,07 mmol/l), debe interrumpirse el tratamiento hasta que descienda a menos de 13 g/dl, para proseguirlo después con una dosis aproximadamente un 50 % inferior a la anterior. En las regiones donde el límite superior de la concentración de hemoglobina sea de 12 g/dl, se

debe considerar un ajuste de la dosis del 25 %. Una vez interrumpido el tratamiento, cabe esperar un descenso de la cifra de hemoglobina de aproximadamente 0,35 g/dl por semana.

La dosis no debe ajustarse más de una vez al mes.

Interrupción del tratamiento

Por lo general, el tratamiento con Mircera® es de larga duración. Ahora bien, se puede interrumpir en cualquier momento si es necesario.

Dosis no administradas

Si no se ha administrado una dosis de Mircera®, deberá hacerse después lo antes posible. A continuación, se proseguirá la administración de Mircera® con la frecuencia prescrita.

Pautas posológicas especiales

Niños: Mircera® no está recomendado para pacientes menores de 18 años, pues no hay datos sobre su seguridad y eficacia en este grupo poblacional.

Ancianos: no es necesario ajustar la dosis inicial en los pacientes de 65 o más años.

Insuficiencia hepática: en pacientes con insuficiencia hepática de cualquier grado no es necesario ajustar la dosis inicial ni observar pautas de ajuste posológico.

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 para la Renovación del Registro Sanitario por Decreto 1782 de 2014
- Inserto e Información Para Prescribir allegado mediante radicado No. 2017188941

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 los aspectos de calidad, se

deben aclarar los aspectos relacionados a continuación los cuales se detallaran en el acto administrativo:

- Fabricante
- Etapa de desarrollo
- Proceso de fabricación del principio activo (PA) y caracterización
- Proceso de fabricación del producto terminado (PT) y caracterización

Así mismo, la Sala considera que el interesado en precauciones y advertencias debe incluir riesgo de hemorragia gastrointestinal y eventos trombóticos incluido el embolismo.

En cuanto al plan de gestión del riesgo la Sala considera que se debe:

- Allegar medidas de minimización de riesgos (MMR) de los errores de medicación enfocada a pacientes.
- Allegar el soporte de la MMR propuesta para la "Disminución del recuento plaquetario"

3.2.3.3. M-M-R® II (VACUNA VIRUS VIVOS ATENUADOS DE SARAMPION, PAROTIDITIS Y RUBEOLA)

Expediente : 19983099
Radicado : 2017190590
Fecha : 27/12/2017
Interesado : Merck Sharp & Dohme Colombia Sas

Composición:

Una vez reconstituida en la forma que se indica, cada dosis inyectable es de 0,5 mL y contiene no menos que el equivalente de 1.000 DICT50 (50% dosis infectante en cultivos de tejidos) del virus de sarampión, 12.500 DICT50 del virus de la parotiditis y 1000 DICT50 del virus de la rubéola.

Forma farmacéutica: Polvo Liofilizado

Indicaciones:

M-M-R® II está indicada para inmunizar simultáneamente contra el sarampión, la parotiditis y la rubéola a personas de 12 meses de edad o mayores.

Existe alguna evidencia que sugiere que los niños nacidos de madres que tuvieron sarampión y que son vacunados antes del año de vida pueden no desarrollar niveles de anticuerpos consistentes cuando son posteriormente revacunados.

Debe evaluarse la ventaja de la protección temprana contra la posibilidad de falla de respuesta adecuada a la reinmunización.

En los niños menores de 12 meses puede fallar la respuesta al componente de sarampión de la vacuna, debido a la presencia en su circulación de anticuerpos residuales de origen materno contra el sarampión; cuanto más pequeño sea el niño, menor será la probabilidad de seroconversión. En grupos de población aislados geográficamente o relativamente inaccesibles a los que es difícil que lleguen los programas de inmunización, y en aquellos en los que muchos de los niños menores de 15 meses pueden padecer el sarampión de tipo salvaje, puede ser conveniente administrar la vacuna a los menores de esa edad. Niños vacunados bajo estas condiciones en menos de 12 meses de edad deben ser revacunados después de alcanzar de 12 a 15 meses de edad.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad a cualquier componente de la vacuna, incluyendo gelatina.

No administrar M-M-R® II a mujeres embarazadas, pues aún no se conocen los posibles efectos de la vacuna sobre el desarrollo fetal. Si se vacuna a mujeres pospúberes, éstas deben evitar el embarazo durante los tres meses siguientes a la vacunación.

Reacciones anafilácticas o anafilactoides a la neomicina (cada dosis de vacuna reconstituida contiene aproximadamente 25 microgramos de neomicina).

Cualquier enfermedad respiratoria febril u otra infección febril activa.

Tuberculosis activa no tratada.

Pacientes bajo terapia inmunosupresora. Esta contraindicación no es aplicable a los pacientes que estén recibiendo corticosteroides como tratamiento de reemplazo como por ejemplo, en la enfermedad de Addison.

Pacientes con discrasias sanguíneas, leucemia, linfomas de cualquier tipo, u otras neoplasias malignas que afectan la médula ósea o el sistema linfático.

Estados de inmunodeficiencia primaria y adquirida, incluyendo pacientes inmunosuprimidos en relación con el SIDA u otras manifestaciones clínicas de infección con virus que producen inmunodeficiencia humana; deficiencias inmunológicas celulares y estados hipogamaglobulinémicos y disgamaglobulinémicos. Se han reportado casos de encefalitis de cuerpos de inclusión por sarampión (MIBE por sus siglas en inglés), neumonitis y muerte, como consecuencia directa de infección viral diseminada en individuos severamente inmunocomprometidos vacunados inadvertidamente con la vacuna que contiene el virus del sarampión.

Individuos con antecedentes familiares de inmunodeficiencia congénita o hereditaria, hasta que se demuestre su competencia inmunológica.

Precauciones y advertencias:

General

Debe disponerse de las provisiones terapéuticas adecuadas, incluyendo inyección de epinefrina (1:1000) para su uso inmediato en caso de ocurrir una reacción anafiláctica o anafilactoide.

Debe tenerse el debido cuidado en la administración de M-M-R® II a personas con antecedentes individuales o familiares de convulsiones, antecedentes de daño cerebral o cualquier otra condición en que deba evitarse el estrés debido a la fiebre. El médico debe estar alerta a la elevación de la temperatura que puede presentarse luego de la vacunación

Hipersensibilidad Al Huevo

Las vacunas de virus vivos contra el sarampión y contra la parotiditis son producidas en cultivos de células de embrión de pollo. Las personas con antecedentes de reacciones anafilácticas o anafilactoides, u otras reacciones inmediatas (como urticaria, edema de la boca y la garganta, disnea, hipotensión o shock) subsiguientes a la ingestión de huevo, pueden tener un riesgo incrementado de reacciones de hipersensibilidad de tipo inmediato después de recibir vacunas conteniendo rastros de antígenos de embrión de pollo. En estos casos, la relación riesgo potencial/beneficio debe ser cuidadosamente evaluada antes de decidir la vacunación. Dichos individuos pueden ser vacunados con extrema precaución, teniendo a mano el tratamiento adecuado para una potencial reacción.

Trombocitopenia

Los individuos con trombocitopenia pueden desarrollar trombocitopenia más severa luego de la vacunación. Además, los individuos que experimenten trombocitopenia con la primera dosis de M-M-R® II (o con sus componentes individuales) pueden desarrollar trombocitopenia con las dosis repetidas. Puede evaluarse el estado serológico para determinar si se requieren o no dosis adicionales de vacuna. Debe evaluarse cuidadosamente la relación entre el riesgo potencial y el beneficio antes de decidir la vacunación en dichos casos

Embarazo

Se desconoce si M-M-R® II puede dañar al feto cuando se administra a una mujer embarazada, o si puede afectar la capacidad de reproducción. Por consiguiente, esta vacuna no debe ser administrada a mujeres embarazadas, y se debe evitar el embarazo durante los tres meses siguientes a la vacunación.

Para aconsejar a mujeres que hayan sido vacunadas inadvertidamente mientras estaban embarazadas o que se han embarazado dentro de los tres meses posteriores a la vacunación, el médico debe tener en cuenta lo siguiente: En una investigación a diez años sobre 700 mujeres embarazadas que recibieron vacuna contra la rubéola dentro de los tres meses antes o después de la concepción (189 de las cuales recibieron la cepa Wistar RA 27/3), ninguno de los recién nacidos presentó anomalías compatibles con el síndrome de rubéola congénita; La infección de parotiditis durante el primer trimestre de embarazo puede incrementar la tasa de aborto espontáneo. Aunque el virus de la parotiditis es capaz de infectar la placenta y al feto, no hay pruebas firmes de que cause malformaciones congénitas en seres humanos. reportes han indicado que contraer parotiditis de tipo salvaje durante el embarazo incrementa el riesgo del feto. Incrementa la tasa de aborto espontáneo, recién nacido pretérmino, defectos congénitos y prematuros han sido observados después de la infección con parotiditis de tipo salvaje durante el embarazo. No existen estudios adecuados sobre los efectos de la cepa atenuada (vacuna) del virus del sarampión durante el embarazo. Sin embargo, sería prudente suponer que dicha cepa también puede inducir efectos adversos sobre el feto.

Madres En Período De Lactancia

Se desconoce si los virus del sarampión y de la parotiditis contenidos en las vacunas son secretados en la leche materna. Estudios recientes han demostrado que, después del parto, las mujeres inmunizadas con vacuna de virus vivos atenuados contra la rubéola, pueden secretar el virus en la leche y transmitirlo al lactante. Ninguno de los lactantes con signos serológicos de infección de rubéola sufrió enfermedad severa; sin embargo, uno de ellos presentó trastornos clínicos leves típicos de la rubéola adquirida. Se deben tomar las precauciones necesarias al administrar M-M-R® II a una mujer que está en período de lactancia.

Uso Pediátrico

Seguridad y efectividad de la vacuna de sarampión en niños de menos de seis meses de edad no ha sido establecido. La seguridad y eficacia de la vacuna de parotiditis y rubéola en niños menores de 12 meses de edad no ha sido establecida.

Otros

Los niños y adultos jóvenes infectados con virus de inmunodeficiencia humana pero que no se encuentran inmunodeprimidos, pueden ser vacunados. Sin embargo, los vacunados que estén infectados con el VIH deben ser controlados cuidadosamente respecto de la exposición a enfermedades prevenibles por vacunación debido a que la inmunización puede ser menos efectiva que para las personas no infectadas.

La mayoría de los individuos susceptibles vacunados han eliminado por la nariz o por la garganta pequeñas cantidades del virus vivo atenuado de la rubéola, de 7 a 28 días después de la vacunación. No hay evidencia confirmada que indique que ese virus sea transmitido a personas susceptibles que estén en contacto con los vacunados. Por lo tanto, la transmisión por contacto personal directo, aunque aceptada como una posibilidad teórica, no es considerada un riesgo significativo. Sin embargo, sí se ha documentado la transmisión del virus de la vacuna contra la rubéola a lactantes por la leche materna (ver Madres en período de lactancia).

No existen informes sobre transmisión de los virus vivos atenuados del sarampión o de la parotiditis de un individuo vacunado a un contacto susceptible.

Se ha informado que las vacunas de virus vivos atenuados contra el sarampión, contra la parotiditis y contra la rubéola administradas por separado pueden disminuir temporalmente la sensibilidad cutánea a la tuberculina. Por lo tanto, si se va a hacer la prueba de la tuberculina, ésta deberá llevarse a cabo antes o al mismo tiempo de administrar M-M-R® II.

Los niños bajo tratamiento contra la tuberculosis no han experimentado exacerbación de la enfermedad al ser inmunizados con la vacuna de sarampión de virus vivos; a la fecha no se han informado estudios sobre el efecto de las vacunas de sarampión en el tratamiento de niños tuberculosos no tratados.

Como sucede con cualquier vacuna, es posible que M-M-R® II no genere protección en el 100% de los vacunados.

Reacciones Adversas:

Las reacciones adversas asociadas con el uso de M-M-R® II son las reportadas luego de la administración de las vacunas monovalentes o combinadas.

Comunes

Ardor y/o dolor tipo punzada, de corta duración en el lugar de la inyección.

Ocasionales

Generales

Fiebre (38,3°C [101°F] ó más)

Dermatológicas

Erupción, o erupción del tipo sarampión, habitualmente mínima pero puede ser generalizada.

Por lo general, entre los días 5 y 12 aparece: fiebre, erupción o ambas.

Raras

Generales

Reacciones locales leves tales como: eritema, induración y sensibilidad, dolor de garganta, malestar general, sarampión atípico, síncope, irritabilidad.

Cardiovasculares

Vasculitis

Digestivas

Parotiditis, náuseas, vómitos, diarrea.

Hematológicas, Linfáticas

Linfadenopatía regional, trombocitopenia, púrpura.

Hipersensibilidad

Reacciones alérgicas tales como máculas y pápulas en el sitio de la inyección, reacciones anafilácticas y anafilactoides, así como también fenómenos relacionados tales como edema angioneurótico (incluyendo edema periférico o facial) y espasmo bronquial, urticaria en individuos con o sin antecedentes alérgicos.

Musculoesqueléticas

Artralgias y/o artritis (generalmente transitorias y raramente crónicas [ver a continuación]), mialgias.

Sistema Nervioso / Psiquiátricas

Convulsiones febriles en niños, convulsiones afebriles o ataques epilépticos, cefalea, mareos, parestesia, polineuritis, polineuropatía, síndrome de Guillain Barre, ataxia, encefalomiелitis diseminada aguda (ADEM, por sus siglas en inglés), miелitis transversa, meningitis aséptica (ver más adelante), encefalitis de cuerpos de inclusión por sarampión (MIBE por sus siglas en inglés) (ver CONTRAINDICACIONES). Encefalitis/encefalopatía (ver más abajo).

Respiratorias

Neumonía, Neumonitis, tos, rinitis.

Dermatológicas

Eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson, púrpura de Henoch-Schönlein, edema hemorrágico agudo de la infancia, vesículas en el sitio de la inyección, hinchazón, prurito.

Sentidos especiales

Formas de neuritis óptica, incluyendo neuritis retrobulbar, papilitis y retinitis, parálisis oculares, otitis media, sordera nerviosa, conjuntivitis.

Urogenitales

Orquitis, epididimitis

Otros

Raramente se han informado casos de muerte por causas diversas y, en algunos casos, desconocidas, luego de la vacunación con vacunas de sarampión, parotiditis y rubéola; sin embargo, no se ha establecido una relación causal en individuos sanos. En un estudio post-comercialización publicado realizado en Finlandia en 1,5 millones de niños y adultos vacunados con M-M-R® II durante 1982-1993, no se reportaron muertes ni secuelas permanentes.

Artralgia y/o artritis

La artralgia y/o artritis (generalmente transitoria y raramente crónica), y la polineuritis, son características de la rubéola de tipo salvaje y varían en frecuencia y severidad de acuerdo a la edad y el sexo, siendo mayores en las mujeres adultas y menores en los niños pre-púberes.

La artritis crónica se ha asociado con la infección por rubéola de tipo salvaje y se ha relacionado con el virus persistente y/o con el antígeno viral aislado de los tejidos corporales. Solo raramente los receptores de la vacuna desarrollan síntomas crónicos en las articulaciones.

Luego de la vacunación en los niños, no son comunes las reacciones en las articulaciones y son, generalmente, de breve duración. En las mujeres, las tasas de incidencia para la artritis y artralgias son generalmente más altas que las observadas en niños (niños: 0 3%, mujeres: 12 20%) y las reacciones tienden a ser más marcadas y de una mayor duración. Los síntomas pueden persistir durante unos meses o en raras ocasiones durante años. En mujeres adolescentes, las reacciones parecen ser de incidencia intermedia entre las observadas en niños y en mujeres adultas. Aún en mujeres mayores (35 45 años) estas reacciones son generalmente bien toleradas y raramente interfieren con las actividades normales.

Panencefalitis esclerosante subaguda (PEES)

Existen informes de la aparición de panencefalitis esclerosante subaguda (PEES) en niños que no poseían antecedentes de sarampión de tipo salvaje pero que recibieron la vacuna de sarampión. Algunos de estos casos pueden haber sido el resultado de un sarampión no detectado dentro del primer año de vida o posiblemente de la vacunación de sarampión. Basados en el estimado de distribución de la vacuna de sarampión en la nación, la asociación de casos de PEES por vacunación de sarampión es de alrededor de un caso por cada millón de dosis de vacuna distribuidas. Esto es mucho menor que su asociación con el sarampión de tipo salvaje, 6 22 casos de PEES por cada millón de casos de sarampión. Los resultados de un estudio retrospectivo de casos controlados conducido por el Centro de Control y Prevención de Enfermedades, sugiere que el efecto total de la vacuna de sarampión ha sido proteger contra la PEES por medio de la prevención del sarampión con su consiguiente alto riesgo de PEES.

Meningitis aséptica

Se han reportado casos de meningitis aséptica luego de la vacunación con sarampión, parotiditis y rubéola. Aunque se ha demostrado una relación causal entre la cepa Urabe de vacuna parotiditis y la meningitis aséptica, no existe evidencia de asociación entre la vacuna parotiditis con la cepa Jeryl Lynn y la meningitis aséptica.

Encefalitis y encefalopatía

Se han notificado casos de encefalitis / encefalopatía aproximadamente una vez por cada 3 millones de dosis de la vacuna contra sarampión, parotiditis y rubéola fabricada por Merck & Co., Inc. Desde 1978, la vigilancia postcomercialización indica que los efectos adversos graves como encefalitis y encefalopatía continúan siendo rara vez reportadas. El riesgo de trastornos neurológicos graves como consecuencia de la administración de la vacuna contra el virus de sarampión vivo sigue siendo mucho menor que el de la encefalitis y la encefalopatía con sarampión de tipo salvaje (uno por cada mil casos notificados).

En individuos inmunocomprometidos de forma severa vacunados inadvertidamente con vacuna que contenga sarampión, se han reportado encefalitis del cuerpo de inclusión de sarampión, neumonitis y resultado fatal como consecuencia directa de la infección diseminada por el virus de la vacuna contra el sarampión; La diseminación de la parotiditis y la infección por el virus de la vacuna contra la rubéola también han sido reportados.

Paniculitis

Raramente se reportó paniculitis luego de la administración de la vacuna de sarampión.

Interacciones:

La administración de inmunoglobulinas concomitantemente con M-M-R® II puede interferir con la respuesta inmunológica esperada. La vacunación debe diferirse por 3 meses o más después de la administración de inmunoglobulina (humana) y transfusiones de sangre o plasma.

Vía de administración: Subcutánea

Dosificación y Grupo etario:

Para Administración Subcutánea - No inyectar por vía endovenosa

No administrar inmunoglobulina (IG) concomitantemente con M-M-R® II.

La dosis para cualquier edad es de 0,5 ml administrados por vía subcutánea, preferiblemente en la cara exterior de la parte superior del brazo.

Precaución: Debe utilizarse una jeringa estéril libre de conservantes, antisépticos y detergentes para cada inyección y/o reconstitución de la vacuna, dado que estas sustancias pueden inactivar el virus vivo de la vacuna. Se recomienda una aguja de 5/8" calibre 25.

Para reconstituir, use solo el diluyente provisto, dado que está libre de conservantes o de otras sustancias antivirales que podrían inactivar la vacuna.

Los medicamentos parenterales deben ser inspeccionados visualmente para detectar la existencia de partículas o decoloración previa a su administración, siempre que la solución y el envase lo permitan. Antes de la reconstitución, la

vacuna, es un liofilizado compacto de color amarillo claro cristalino. M-M-R® II, al reconstituirse, es color amarillo claro.

Esquema Recomendado De Vacunación

Los individuos vacunados por primera vez a los 12 meses de edad ó más, deben ser revacunados a los 4-6 años de edad dado que el mayor riesgo de exposición ocurre típicamente aproximadamente con el ingreso escolar. El objetivo de la revacunación es seroconvertir a quienes no hayan respondido a la primera dosis.

Esquema En Caso De Brote De Sarampión

Lactantes entre 6 a 12 meses de edad

Las autoridades sanitarias pueden recomendar la vacunación de sarampión de lactantes entre 6 a 12 meses de edad en situaciones de brote. Esta población puede fracasar en responder a los componentes de la vacuna. No ha sido establecida la seguridad y eficacia de la vacuna contra la parotiditis y la rubéola en lactantes menores a los 12 meses. Cuanto menor sea el lactante, menor será la probabilidad de seroconversión. Dichos lactantes deben recibir una segunda dosis de M-M-R® II a los 12 a 15 meses de edad, seguida por revacunación a los 4 a 6 años de edad.

Esquema En Caso De Brote De Parotiditis

Las autoridades sanitarias locales pueden recomendar la vacunación de parotiditis en caso de brote de parotiditis.

Otras Consideraciones Sobre La Vacunación

Mujeres adolescentes o adultas no embarazadas

Está indicado inmunizar con vacuna de virus vivos atenuados contra la rubéola a las mujeres adolescentes y adultas susceptibles en edad fértil, tomando ciertas. La vacunación de mujeres post-púberes susceptibles confiere protección individual contra la infección de rubéola adquirida subsiguientemente durante el embarazo, lo cual, a su vez, evita la infección del feto y los consiguientes daños congénitos debidos a la rubéola.

Se debe advertir a las mujeres en edad fértil que no deben quedar en embarazo en los tres meses siguientes a la vacunación, y se les debe explicar las razones de esta precaución.

De resultar práctico y de tener disponibilidad de servicios de laboratorio confiables, las mujeres en edad fértil que sean candidatas potenciales para la vacunación, pueden hacerse pruebas serológicas para determinar la susceptibilidad a la rubéola. Sin embargo, con la excepción de las pruebas premaritales y prenatales, la realización rutinaria de pruebas serológicas para todas las mujeres en edad fértil para determinar la susceptibilidad (de modo de aplicar la vacuna solo a las

mujeres con susceptibilidad comprobada) puede ser efectivo, pero costoso. Además, serían necesarias 2 consultas una para los estudios y otra para la vacunación. Por lo tanto, se justifica la vacunación contra la rubéola de una mujer que se sabe que no está embarazada y no tiene antecedentes de vacunación sin pruebas serológicas -y puede ser preferible-, particularmente cuando los costos de la serología son elevados y no está asegurado el seguimiento posterior para la vacunación de las mujeres identificadas como susceptibles.

Debe informarse a las mujeres pospúberes de la ocurrencia frecuente de artralgias y/o artritis generalmente auto-limitada, con comienzo 2 a 4 semanas después de la vacunación.

Mujeres en Post-parto

En muchos casos ha resultado conveniente vacunar a mujeres susceptibles a la rubéola durante el post-parto inmediato

Otras Poblaciones

Los niños mayores de 12 meses no vacunados previamente que estén en contacto con mujeres embarazadas susceptibles, deben recibir la vacuna de virus vivos atenuados contra la rubéola (tales como los contenidos en la vacuna monovalente contra la rubéola o en M-M-R® II) para reducir el riesgo de exposición de las mujeres embarazadas.

Los individuos que estén planeando un viaje al exterior, de no ser inmunes, pueden adquirir sarampión, parotiditis o rubéola e importar estas enfermedades a su país. Por lo tanto, previamente a un viaje internacional, los individuos susceptibles a una o más de estas enfermedades pueden recibir ya sea la vacuna monovalente (sarampión, parotiditis o rubéola) o la combinación de vacunas, según sea apropiado. Sin embargo, es preferible la vacuna M-M-R® II en personas con probabilidad de ser susceptibles a parotiditis y rubéola; y de no disponer de vacuna contra sarampión monovalente, los viajeros deberían recibir M-M-R® II independientemente de su estado inmunológico respecto a parotiditis o rubéola.

Se recomienda la vacunación de individuos susceptibles en grupos de alto riesgo, tales como poblaciones escolares, trabajadores de la salud y personal militar.

Vacunación Post-Exposición

La vacunación de individuos expuestos al sarampión de tipo salvaje, puede proporcionar cierta protección si la vacuna puede ser administrada dentro de las 72 horas de la exposición. Sin embargo, si la vacuna es administrada unos pocos días antes de la exposición, puede lograrse una protección sustancial. No existe evidencia concluyente acerca de que la vacunación de individuos recientemente

expuestos a la parotiditis de tipo salvaje o a la rubéola tipo salvaje proporcione protección.

Empleo Con Otras Vacunas

M-M-R® II debe ser administrada un mes antes o después de la administración de otras vacunas de virus vivos.

M-M-R® II ha sido administrada concomitantemente con la vacuna de virus vivos atenuados contra la varicela y con la vacuna inactivada contra Haemophilus influenzae tipo b (Hib), vacunas conjugadas utilizando sitios y jeringas diferentes. No se demostró un deterioro en la respuesta inmunológica a los antígenos probados de las vacunas individuales. El tipo, frecuencia y severidad de experiencias adversas observados con M-M-R® II fueron similares a los observados cuando cada vacuna se administró por separado.

No se recomienda la administración rutinaria de DTP (difteria, tétanos, tosferina) y/o OPV (vacuna oral contra poliovirus) concomitantemente con las vacunas contra sarampión, parotiditis y rubéola, porque existen datos limitados referentes a la administración simultánea de estos antígenos.

Sin embargo, se han empleado otros esquemas de vacunación. Los datos de estudios publicados concernientes a la administración simultánea de las series completas de vacunas recomendadas (es decir, DTaP [o DTwP], IPV [u OPV], Hib con o sin la vacuna contra hepatitis B y la vacuna contra la varicela) indicaron que no existe interferencia entre las vacunas rutinariamente recomendadas en la niñez (ya sea de virus vivos, atenuados o muertos).

Vial De Una Dosis

Si el único objetivo de la revacunación es la prevención de brotes de sarampión esporádicos, debe considerarse la revacunación con una vacuna contra sarampión (consultar la circular del producto apropiada). Si también existe la preocupación acerca del estado inmunológico respecto a la parotiditis o rubéola, debe considerarse la revacunación con las vacunas apropiadas después de consultar las circulares de los productos.

Primero, retire todo el contenido del frasco de diluyente dentro de la jeringa que se va a usar para la reconstitución. Inyecte todo el diluyente de la jeringa en el vial de la vacuna liofilizada, y agite para que la mezcla sea completa. Si la vacuna liofilizada no puede ser disuelta, deséchela. Retirar todo el contenido con una jeringa, e inyectar por vía subcutánea el volumen total de vacuna reconstituida.

Es importante usar una jeringa y una aguja estériles distintas para cada paciente, para evitar la transmisión de la hepatitis B y de otros agentes infecciosos de una persona a otra.

Condición de venta: Venta con Fórmula Médica

Historial comercial:

M-M-R® II (Vacuna Virus Vivos Atenuados De Sarampion, Parotiditis Y Rubeola), cuenta con registro sanitario en 71 Países/Estados

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 para la Renovación del Registro Sanitario
- Inserto e Información Para Prescribir Versión 08 2016

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 los aspectos de calidad, se deben aclarar los aspectos relacionados a continuación los cuales se detallaran en el acto administrativo:

- Estabilidad del producto terminado
- Protocolo de excursiones
- Validación de la cadena de frío

La Sala considera que el interesado debe dar cumplimiento a los requerimientos de los laboratorios de Microbiología de Productos Farmacéuticos y otras Tecnologías y Productos Biológicos los cuales serán especificados en el acto administrativo

En cuanto al plan de gestión del riesgo, se solicita al interesado informar los cambios de seguridad generados en el producto o gestión derivada del análisis de señal relacionado edema hemorrágico agudo de la infancia (AHEI) y la púrpura de Henoch-Schönlein (HSP), en la última vigencia de PSUR 05-MAY-2016 TO 04-MAY-2017, sometida al Invima.

3.2.3.4. VACUNA CONTRA EL SARAMPION Y RUBEOLA VIVA, ATENUADA (LIOFILIZADA)

Expediente : 20114967
Radicado : 2016130192 / 2017032864 / 2017185892
Fecha : 19/12/2017
Interesado : Silcov S.A.S.
Fabricante : Serum Institute of India LTD

Cada 0.5mL contiene contiene:

- 1000mg de Virus sarampión
- 1000mg de Virus rubeola

Forma farmacéutica: Polvo liofilizado

Indicaciones:

Para la inmunización activa contra el sarampión y rubéola en bebés, niños, adolescentes y adultos jóvenes a riesgo. La inmunización de mujeres adolescentes y adultas no embarazadas está indicada si se observan ciertas precauciones. La vacuna puede ser administrada segura y eficazmente simultáneamente con las vacunas contra DTP, DT, TT, Td, BCG, Polio (OPV e IPV), Haemophilus influenzae tipo b, Hepatitis B, la vacuna contra la fiebre amarilla y suplementos de la Vitamina A.

Contraindicaciones:

Puede ser que los individuos que estén recibiendo corticoesteroides, otras drogas inmunosupresoras o que están recibiendo la radioterapia como tratamiento, no desarrollen una respuesta inmune óptima. La vacuna no debe ser administrada en condiciones febriles, el embarazo, enfermedades infecciosas agudas, leucemia, anemia severa y otras enfermedades severas del sistema sanguíneo, deterioro severo de la función renal, enfermedades cardíacas descompensadas, después de la administración de gammaglobulinas o transfusiones de sangre o a individuos potencialmente alérgicos a los componentes de la vacuna. La vacuna puede contener vestigios de neomicina. Las reacciones anafilácticas o anafilactoides a la neomicina y la historia de reacciones anafilácticas, anafilactoides a los huevos (hipersensibilidad a huevos), son contraindicaciones absolutas. Hay informes muy raros de reacciones de hipersensibilidad con la vacunas SRP en personas que son alérgicas a la leche de vaca. Estas personas no deben recibir la vacuna. La fiebre baja, infecciones respiratorias o diarrea leve y otras enfermedades menores no deben considerarse como contraindicaciones. Es de especial importancia inmunizar a los niños sufriendo de la desnutrición. La vacuna SR no debe ser administrada en mujeres embarazadas debido al riesgo teratogénico, teórico pero nunca demostrada. La administración involuntaria de la Vacuna SR durante el

embarazo no es una indicación para el aborto. Ya que la vacuna SR es recomendada en adultos, si se está planeando el embarazo, se debe observar un intervalo de un mes después de la Vacunación SR. No ha sido comunicado ningún caso del SCR en cualesquiera mujeres embarazadas que recibieron involuntariamente una vacuna conteniendo la rubéola temprano en el embarazo.

Advertencias y precauciones:

1. Por favor asegurarse de que la administración de la vacuna es únicamente por la vía subcutánea. En casos muy raros puede ocurrir el shock anafiláctico en individuos susceptibles y para tales casos de urgencia debe estar siempre disponible una inyección de adrenalina 1:1000 para ser inyectada intramuscularmente. En el tratamiento de la anafilaxia severa, la dosis inicial de adrenalina es 0,1 a 0,5 mg (0,1-0,5 ml de inyección de 1:1000) administrada subcutáneamente o intramuscularmente.

2. La dosis única no debe exceder 1 mg (1 ml). Para bebés y niños la dosis recomendada de adrenalina es 0,01 mg/Kg. (0,01 ml/Kg. de 1:1000 inyección de adrenalina). Una dosis única pediátrica no debe exceder 0,5 mg (0,5 ml). Esto ayudará en el tratamiento del shock/reacción anafiláctico de manera eficaz.

3. El elemento más importante en el tratamiento de la anafilaxia severa es el uso inmediato de la adrenalina, lo que puede salvar la vida. Debe ser usada en la primera sospecha de la anafilaxia. Como en el caso del uso de todas las vacunas los vacunados deben ser vigilados por no menos de 30 minutos para la posible ocurrencia de reacciones alérgicas rápidas. También deben ser disponibles el Hidrocortisona y antihistamínicos además de sistemas auxiliares tales como la inhalación de oxígeno.

Reacciones adversas: El tipo y la tasa de reacciones adversas severas no son muy diferentes de las reacciones a las vacunas contra el sarampión y rubéola descritas por separado. La vacuna contra el sarampión puede provocar dentro de 24 horas de la vacunación, dolor leve y sensibilidad en el sitio de la inyección. En la mayoría de los casos, esto se resuelve espontáneamente dentro de dos o tres días sin la necesidad de atención médica. Puede ocurrir la fiebre leve en 5-15% de los vacunados 7 a 12 días erupción después de la vacunación y persiste durante 1-2 días. La erupción ocurre en aproximadamente 2 % de vacunados, normalmente empezando 7-10 días y permanece 2 días. Los efectos secundarios leves ocurren con menos frecuencia después de la segunda dosis de una vacuna que contiene el sarampión y tienden a manifestarse sólo en personas no protegidas por la primera dosis. Se ha comunicado casos de encefalitis después de la vacunación contra el sarampión con frecuencia de aproximadamente un caso en un millón de dosis administradas aunque no se haya comprobado una relación causal. El componente de Rubéola puede comúnmente provocar síntomas en las

articulaciones manifestadas en artralgia (25%) y artritis (10%) en mujeres adolescentes y adultas que normalmente persisten entre unos días a 2 semanas. Sin embargo, tales reacciones adversas son muy raras en niños y hombres que reciben la vacuna MMR (0%-3%). Los síntomas típicamente empiezan a manifestarse 1-3 semanas después de la vacunación y tardan de 1 día a 2 semanas. Estas reacciones transitorias parecen ocurrir sólo en personas no-inmunes para quienes la vacuna es muy importante. La fiebre baja, rash, linfadenopatía, mialgia y la parestesia son los síntomas comunes. La trombocitopenia es rara y ha sido registrada en menos de 1 caso por 30000 dosis administradas. Las reacciones anafilácticas son raras también. En individuos susceptibles la vacuna puede muy raramente causar reacciones alérgicas como la urticaria, prurito y erupciones cutáneas alérgicas dentro de 24 horas después de la vacunación. La experiencia clínica ha registrado casos excepcionales de reacciones aisladas del SCN. Estas reacciones más serias sin embargo no han sido vinculadas directamente con la vacunación

Interacciones: Debido al riesgo de la desactivación, la vacuna contra la rubéola no debe ser administrada dentro de las 6 semanas, y si fuera posible, los 3 meses, de la inyección de inmunoglobulinas o de un producto sanguíneo que contiene inmunoglobulinas (sangre, plasma). Por esta misma razón no se debe administrar las inmunoglobulinas por dos semanas después de la vacunación. Los individuos tuberculina-positivos pueden volverse en tuberculina-negativos temporalmente después de la vacunación.

Vía de administración: Inyección profunda subcutánea

Dosificación y grupo etario: La vacuna debe ser reconstituida únicamente con entero el diluyente provisto (agua estéril para inyecciones) usando jeringa y aguja estériles. Al sacudir suavemente la pastilla seca se disuelve fácilmente. La vacuna debe ser usada inmediatamente después de la reconstitución. Una dosis única de 0,5 ml debe ser administrada por la inyección profunda subcutánea en el aspecto antero lateral del muslo superior en niños y en el brazo superior en niños mayores. Si no se utiliza la vacuna inmediatamente se la debe guardar en la oscuridad a 2-8°C por no más de 6 horas. Cualquier frasco que quede abierto al final de la sesión (dentro de seis horas de la reconstitución) debe ser descartado. El sensor de control del frasco de este tipo de vacuna (ver figura) se encuentra adherido a la tapa y debe desecharse al reconstituir la vacuna. El diluyente provisto ha sido formulado especialmente para el uso con la vacuna. Se debe usar únicamente este diluyente para reconstituir la vacuna. No utilizar otros diluyentes de otros tipos de vacunas o diluyentes para la vacuna MR, fabricados por otros fabricantes.

El Agua para inyecciones NO debe ser usada para este propósito. El uso de un diluyente incorrecto puede resultar en daños a la vacuna y/o reacciones severas

en las personas recibiendo la vacuna. El diluyente no debe ser congelado pero se lo debe mantener frío. Prestar especial atención a las contraindicaciones listadas. El diluyente y la vacuna reconstituida deben examinarse visualmente para averiguar cualquiera materia particulada y /o variación de aspectos físicos antes de la administración. En caso de que se observa uno u otro, desechar el diluyente o la vacuna reconstituida.

Condición de venta: Uso Institucional

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. 2017032996 del 10 de agosto de 2017, en la cual se negó la solicitud de aprobación de Evaluación Farmacológica e Inclusión en Normas Farmacológicas, para el producto Vacuna Contra El Sarampion Y Rubeola Viva Atenuada (Liofilizada), con el fin de continuar con el proceso de renovación de Registro Sanitarios para el producto de la referencia, basándose en lo siguiente:

Por medio de escrito radicado por su despacho bajo el número 2016130192 del 15 de septiembre de 2016, se solicitó a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos del Invima la aprobación de la evaluación farmacológica e inclusión de en formas farmacológicas del producto Vacuna Contra El Sarampion Y Rubeola Viva Atenuada (Liofilizada).

La Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora del Invima en Acta No. 27 de 2016 numeral 3.1.3.13., solicitó al interesado se aclarar la información inicialmente presentada.

Que mediante Auto No. 2017000940 del 27 de enero de 2017, se le solicitó al interesado ajustarse al concepto emitido en el Acta 27 de 2016, numeral 3.1.3.13.

Que mediante escrito radicado en el Invima bajo el No. 2017032864 del 10 de marzo de 2017, el Interesado allegó al Instituto la respuesta al auto citado anteriormente, presentando:

- Racional científico con los datos y soportes solicitados.
- Certificado de comercialización de las vacunas en el país de origen.
- Certificación alusiva a las campañas de vacunación.

Que una vez evaluada la respuesta por parte de la Sala Especializada, esta en Acta 12 de 2017 numeral 3.1.3.11, conceptuó:

“Revisada la documentación allegada y dado que el interesado no presenta respuesta Satisfactoria al Acta No. 27 de 2016, numeral 3.1.3.13, por cuanto en la respuesta al auto hacen referencia a un estudio en el cual 29 de 30 niñas tenían niveles de IgG para sarampión y 27 de 30 para rubeola y no es posible sacar conclusiones sobre seroconversión. Adicionalmente, en otro estudio con 480 pacientes los niveles de seroprotección para sarampión posteriores a la vacuna fueron de 74.3 y 75.3 % los cuales están por debajo de lo recomendado por la OMS (superiores al 90%), razón por la cual se recomienda negar el producto de la referencia.

Así mismo, la Sala hace énfasis en la importancia de presentar información con traducciones adecuadas que permitan la adecuada evaluación de la información”

Que mediante Resolución No. 2017032996 del 10 de agosto de 2017, el despacho niega a solicitud de aprobación de Evaluación Farmacológica e Inclusión en Normas Farmacológicas, para el producto Vacuna Contra El Sarampión Y Rubeola Viva Atenuada (Liofilizada)

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar la evaluación farmacológica para el producto de la referencia dado que el interesado aclaro las dudas respecto a la eficacia del producto teniendo en cuenta los valores de seropositividad con un mayor tiempo de seguimiento, con la siguiente información:

Composición: Cada 0.5mL contiene contiene:

- 1000 mg de virus sarampión
- 1000 mg de virus rubeola

Forma farmacéutica: Polvo liofilizado

Indicaciones:

Para la inmunización activa contra el sarampión y rubéola en bebés, niños, adolescentes y adultos jóvenes a riesgo. La inmunización de mujeres adolescentes y adultas no embarazadas está indicada si se observan ciertas precauciones. La vacuna puede ser administrada segura y eficazmente simultáneamente con las vacunas contra DTP, DT, TT, Td, BCG, Polio (OPV e IPV), Haemophilus influenzae tipo b, Hepatitis B, la vacuna contra la fiebre amarilla y suplementos de la Vitamina A.

Contraindicaciones:

Puede ser que los individuos que estén recibiendo corticoesteroides, otras drogas inmunosupresoras o que están recibiendo la radioterapia como tratamiento, no desarrollen una respuesta inmune óptima. La vacuna no debe ser administrada en condiciones febriles, el embarazo, enfermedades infecciosas agudas, leucemia, anemia severa y otras enfermedades severas del sistema sanguíneo, deterioro severo de la función renal, enfermedades cardíacas descompensadas, después de la administración de gammaglobulinas o transfusiones de sangre o a individuos potencialmente alérgicos a los componentes de la vacuna. La vacuna puede contener vestigios de neomicina. Las reacciones anafilácticas o anafilactoides a la neomicina y la historia de reacciones anafilácticas, anafilactoides a los huevos (hipersensibilidad a huevos), son contraindicaciones absolutas. Hay informes muy raros de reacciones de hipersensibilidad con la vacunas SRP en personas que son alérgicas a la leche de vaca. Estas personas no deben recibir la vacuna. La fiebre baja, infecciones respiratorias o diarrea leve y otras enfermedades menores no deben considerarse como contraindicaciones. Es de especial importancia inmunizar a los niños sufriendo de la desnutrición. La vacuna SR no debe ser administrada en mujeres embarazadas debido al riesgo teratogénico, teórico pero nunca demostrada. La administración involuntaria de la Vacuna SR durante el embarazo no es una indicación para el aborto. Ya que la vacuna SR es recomendada en adultos, si se está planeando el embarazo, se debe observar un intervalo de un mes después de la Vacunación SR. No ha sido comunicado ningún caso del SCR en cualesquiera mujeres embarazadas que recibieron involuntariamente una vacuna conteniendo la rubéola temprano en el embarazo.

Advertencias y precauciones:

1. Por favor asegurarse de que la administración de la vacuna es únicamente por la vía subcutánea. En casos muy raros puede ocurrir el shock anafiláctico en individuos susceptibles y para tales casos de urgencia debe estar siempre disponible una inyección de adrenalina 1:1000 para ser inyectada intramuscularmente. En el tratamiento de la anafilaxia severa, la dosis inicial de adrenalina es 0,1 a 0,5 mg (0,1-0,5 ml de inyección de 1:1000) administrada subcutáneamente o intramuscularmente.

2. La dosis única no debe exceder 1 mg (1 ml). Para bebés y niños la dosis recomendada de adrenalina es 0,01 mg/Kg. (0,01 ml/Kg. de 1:1000 inyección de adrenalina). Una dosis única pediátrica no debe exceder 0,5 mg (0,5 ml). Esto ayudará en el tratamiento del shock/reacción anafiláctico de manera eficaz.

3. El elemento más importante en el tratamiento de la anafilaxis severa es el uso inmediato de la adrenalina, lo que puede salvar la vida. Debe ser usada en la primera sospecha de la anafilaxis. Como en el caso del uso de todas las vacunas los vacunados deben ser vigilados por no menos de 30 minutos para la posible ocurrencia de reacciones alérgicas rápidas. También deben ser disponibles el Hidrocortisona y antihistamínicos además de sistemas auxiliares tales como la inhalación de oxígeno.

Reacciones adversas: El tipo y la tasa de reacciones adversas severas no son muy diferentes de las reacciones a las vacunas contra el sarampión y rubéola descritas por separado. La vacuna contra el sarampión puede provocar dentro de 24 horas de la vacunación, dolor leve y sensibilidad en el sitio de la inyección. En la mayoría de los casos, esto se resuelve espontáneamente dentro de dos o tres días sin la necesidad de atención médica. Puede ocurrir la fiebre leve en 5-15% de los vacunados 7 a 12 días después de la vacunación y persiste durante 1-2 días. La erupción ocurre en aproximadamente 2 % de vacunados, normalmente empezando 7-10 días y permanece 2 días. Los efectos secundarios leves ocurren con menos frecuencia después de la segunda dosis de una vacuna que contiene el sarampión y tienden a manifestarse sólo en personas no protegidas por la primera dosis. Se ha comunicado casos de encefalitis después de la vacunación contra el sarampión con frecuencia de aproximadamente un caso en un millón de dosis administradas aunque no se haya comprobado una relación causal. El componente de Rubéola puede comúnmente provocar síntomas en las articulaciones manifestadas en artralgia (25%) y artritis (10%) en mujeres adolescentes y adultas que normalmente persisten entre unos días a 2 semanas. Sin embargo, tales reacciones adversas son muy raras en niños y hombres que reciben la vacuna MMR (0%-3%). Los síntomas típicamente empiezan a manifestarse 1-3 semanas después de la vacunación y tardan de 1 día a 2 semanas. Estas reacciones transitorias parecen ocurrir sólo en personas no-inmunes para quienes la vacuna es muy importante. La fiebre baja, rash, linfadenopatía, mialgia y la parestesia son los síntomas comunes. La trombocitopenia es rara y ha sido registrada en menos de 1 caso por 30000 dosis administradas. Las reacciones anafilácticas son raras también. En individuos susceptibles la vacuna puede muy raramente causar reacciones alérgicas como la urticaria, prurito y erupciones cutáneas alérgicas dentro de 24 horas después de la vacunación. La experiencia clínica ha registrado casos excepcionales de reacciones aisladas del SCN. Estas reacciones más serias sin embargo no han sido vinculadas directamente con la vacunación

Interacciones: Debido al riesgo de la desactivación, la vacuna contra la rubéola no debe ser administrada dentro de las 6 semanas, y si fuera

posible, los 3 meses, de la inyección de inmunoglobulinas o de un producto sanguíneo que contiene inmunoglobulinas (sangre, plasma). Por esta misma razón no se debe administrar las inmunoglobulinas por dos semanas después de la vacunación. Los individuos tuberculina-positivos pueden volverse en tuberculina-negativos temporalmente después de la vacunación.

Vía de administración: Inyección profunda subcutánea

Dosificación y grupo etario: La vacuna debe ser reconstituida únicamente con entero el diluyente provisto (agua estéril para inyecciones) usando jeringa y aguja estériles. Al sacudir suavemente la pastilla seca se disuelve fácilmente. La vacuna debe ser usada inmediatamente después de la reconstitución. Una dosis única de 0,5 ml debe ser administrada por la inyección profunda subcutánea en el aspecto antero lateral del muslo superior en niños y en el brazo superior en niños mayores. Si no se utiliza la vacuna inmediatamente se la debe guardar en la oscuridad a 2-8°C por no más de 6 horas. Cualquier frasco que quede abierto al final de la sesión (dentro de seis horas de la reconstitución) debe ser descartado. El sensor de control del frasco de este tipo de vacuna se encuentra adherido a la tapa y debe desecharse al reconstituir la vacuna. El diluyente provisto ha sido formulado especialmente para el uso con la vacuna. Se debe usar únicamente este diluyente para reconstituir la vacuna. No utilizar otros diluyentes de otros tipos de vacunas o diluyentes para la vacuna MR, fabricados por otros fabricantes.

El Agua para inyecciones **NO** debe ser usada para este propósito. El uso de un diluyente incorrecto puede resultar en daños a la vacuna y/o reacciones severas en las personas recibiendo la vacuna. El diluyente no debe ser congelado pero se lo debe mantener frío. Prestar especial atención a las contraindicaciones listadas. El diluyente y la vacuna reconstituida deben examinarse visualmente para averiguar cualquiera materia particulada y /o variación de aspectos físicos antes de la administración. En caso de que se observa uno u otro, desechar el diluyente o la vacuna reconstituida.

Condición de venta: Uso Institucional

Norma farmacológica: 18.1.1.0.N30

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

3.2.3.5. THYROGEN®

Expediente : 19971860
Radicado : 2016173624/20181013291
Fecha : 25/01/2018
Interesado : Genzyme de Colombia Ltda

Composición: Cada frasco ampolla contiene 1.1mg de Tirotropina alfa

Forma farmacéutica: Polvo liofilizado para inyección

Indicaciones:

Para uso con análisis de tiroglobulina sérica con o sin toma de imágenes con iodo radiactivo para la detección de restos de tiroides y de cáncer de tiroides bien diferenciado, en pacientes tiroidectomizados mantenidos con terapia de supresión hormonal.

Mediante la determinación de los niveles de Tg estimulada por la TSH humana recombinante se puede hacer un seguimiento de los pacientes de bajo riesgo con carcinoma tiroideo bien diferenciado, que tengan niveles indetectables de Tg sérica en tratamiento con terapia de supresión hormonal y que no presenten un aumento de los niveles de Tg producido por estimulación de la TSH humana recombinante.

Thyrogen (tirotropina alfa) está indicado para la estimulación preterapéutica, en combinación con yodo radioactivo en un rango de 30 mCi (1,1 GBq) a 100 mCi (3,7 GBq), para la ablación de restos de tejido tiroideo en pacientes que se han sometido a una tiroidectomía casi total o total por cáncer tiroideo bien diferenciado y que no presentan evidencias de metástasis a distancia del cáncer tiroideo.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad a la hormona estimulante del tiroides de procedencia bovina o humana o a alguno de sus excipientes
Embarazo.

Precauciones y advertencias: Riesgo de accidente cerebrovascular especialmente en mujeres jóvenes

Thyrogen no debe administrarse por vía intravenosa.

Cuando se utiliza como alternativa a la retirada del tratamiento con hormona tiroidea, la combinación del rastreo corporal y el análisis de Tg después de la administración de Thyrogen, asegura la máxima sensibilidad en la detección de restos tiroideos o de cáncer.

Con Thyrogen se pueden producir resultados falsos negativos. Si persiste un alto índice de sospecha de enfermedad metastásica, se debe considerar la realización de un rastreo corporal y un análisis de Tg tras la retirada del tratamiento con hormona tiroidea, para confirmar la presencia de enfermedad.

Se puede esperar la presencia de autoanticuerpos antitiroglobulina en un 18-40% de pacientes con cáncer de tiroides bien diferenciado, que podría dar lugar a resultados falsos negativos en la determinación sérica de Tg. Por lo tanto, es necesaria la determinación tanto de anticuerpos antitiroglobulina como de Tg.

Se debe realizar una evaluación cuidadosa de la relación beneficio-riesgo de la administración de Thyrogen en pacientes de edad avanzada de alto riesgo que tienen cardiopatía (p. ej.: cardiopatía valvular, miocardiopatía, enfermedad arterial coronaria y taquiarritmia anterior o actual, incluyendo fibrilación atrial) y no se han sometido a tiroidectomía.

Se sabe que Thyrogen produce una elevación transitoria pero significativa de la concentración de la hormona tiroidea en el suero cuando se administra a pacientes que todavía tienen una cantidad sustancial de tejido tiroideo in situ. Por lo tanto, se debe tener precaución con los pacientes que tienen una cantidad residual significativa de tejido tiroideo.

Todavía no está disponible información a largo plazo sobre el uso de la dosis más baja de yodo radioactivo.

Efecto sobre el crecimiento y/o tamaño tumoral:

En pacientes con cáncer de tiroides, se han notificado varios casos de estimulación del crecimiento tumoral durante la retirada del tratamiento con hormona tiroidea para procedimientos diagnósticos, que se han atribuido a la elevación prolongada de los niveles de la hormona estimulante del tiroides (TSH). Hay una posibilidad teórica de que Thyrogen, al igual que la retirada del tratamiento con hormona tiroidea, pueda estimular el crecimiento del tumor. No se han notificado casos de crecimiento tumoral en los ensayos clínicos con tirotropina alfa, la cual produce un incremento a corto plazo en los niveles de TSH en suero.

Debido a la elevación de los niveles de TSH después de la administración de Thyrogen, los pacientes con cáncer de tiroides metastásico, en particular en espacios limitados como el cerebro, la médula espinal y órbita o enfermedad infiltrante en el cuello, pueden experimentar edema local o hemorragia focal en el lugar donde se encuentran dichas metástasis dando como resultado un aumento del tamaño del tumor. Esto podría provocar síntomas agudos, que dependen de la ubicación anatómica del tejido. Por ejemplo, se ha producido hemiplejía,

hemiparesia y pérdida de la visión en pacientes con metástasis en el sistema nervioso central. Se han comunicado casos de edema laríngeo, dificultad respiratoria que requiere traqueotomía y dolor en el lugar de la metástasis después de la administración de Thyrogen. Se recomienda considerar la posibilidad de utilizar un tratamiento previo con corticosteroides en aquellos pacientes en los que el crecimiento del tumor local pudiera afectar a estructuras anatómicas vitales.

Información importante sobre algunos de los componentes de Thyrogen

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por inyección; esto es, esencialmente “exento de sodio”.

Consideraciones Posteriores a la Administración de Thyrogen

En los estudios clínicos realizados, la combinación de gammagrafía corporal total y análisis de tiroglobulina después de la administración de Thyrogen aumenta la tasa de detección de restos de tejido tiroideo o cáncer en comparación con cualquiera de las dos pruebas diagnósticas por separado. Como sucede con otras modalidades diagnósticas, falsos negativos pueden presentarse con Thyrogen. Si persiste un alto grado de sospecha de presencia de enfermedad metastásica, debe plantearse la necesidad de realizar después del retiro una GCT y un análisis de Tg confirmatorios.

Pruebas de Laboratorio Útiles en el Monitoreo de los pacientes

No hay pruebas específicas que estén indicadas para el monitoreo rutinario de los pacientes con cáncer de tiroides que han recibido Thyrogen. Por ejemplo, no se recomienda el análisis de rutina de la TSH sérica, ya que puede causar confusión en algunos profesionales que están acostumbrados a ver niveles séricos de TSH mayores de 25 $\mu\text{U/mL}$ en pacientes hipotiroideos con cáncer. Por supuesto, después de la administración de Thyrogen, los niveles séricos de TSH de los pacientes pueden caer por debajo de esos niveles varios días después de la inyección, pero sin menoscabar la utilidad de Thyrogen en la indicación de cáncer.

Efectos sobre la Capacidad de Conducir Vehículos y Utilizar Maquinaria Pesada
Ninguna de la cual se tenga conocimiento en el presente.

Carcinogenicidad, Mutagenicidad y Deterioro de la Fertilidad

No se han realizado estudios de toxicidad a largo plazo en animales para determinar el potencial carcinogénico de Thyrogen. Thyrogen no resultó mutagénico en el ensayo de mutación inversa en bacterias. No se han realizado estudios con Thyrogen para evaluar los efectos sobre la fertilidad.

Embarazo y Lactancia

Embarazo

No se sabe si Thyrogen puede causar daño fetal cuando se administra a mujeres embarazadas ni si puede afectar la capacidad reproductora.

Debido a la exposición consecuente del feto a una dosis alta de yodo radiactivo, el uso de Thyrogen no está recomendado en el embarazo. Thyrogen debe ser usado con precaución cuando se administre a mujeres embarazadas.

Trabajo de parto y alumbramiento

No se tiene conocimiento. No ha sido investigado ni informado.

Lactancia

No se sabe si el fármaco se excreta en la leche humana.

Debe tenerse precaución cuando se administre Thyrogen a mujeres que estén amamantando.

Empleo en pediatría

No se ha establecido en ensayos clínicos ni la seguridad ni la eficacia en pacientes menores de 18 años.

Empleo en geriatría

Los resultados de los ensayos controlados indican que no hay diferencias en la seguridad y la eficacia de Thyrogen entre los pacientes adultos menores de 65 años y los de más de 65 años.

En los casos de pacientes de edad avanzada de alto riesgo con tumores de tiroides funcionales y/o en pacientes con cardiopatía (p. ej., valvulopatía, miocardiopatía, coronariopatía y taquiarritmia previa o presente) a quienes se administre Thyrogen, debe realizarse una evaluación minuciosa de la relación riesgo/beneficio.

Empleo en insuficiencia renal

No se han identificado el/los órgano/s encargados de la depuración de rhTSH en el humano, pero los estudios de TSH hipofisiaria sugieren la participación del hígado y los riñones. Información proveniente de seguimiento post comercialización, así como información publicada (Jawa, 2003, Mazzaferri, 2000, Driedger, 2006 y Pitoia, 2006), sugieren que la eliminación de Thyrogen es significativamente más lenta en enfermedad renal terminal dependiente de diálisis (IRC, ESRD por sus siglas en inglés), lo que resulta en una elevación prolongada de los niveles de TSH. Los pacientes con IRC que reciben Thyrogen pueden tener niveles marcadamente elevados de TSH por hasta dos semanas después del tratamiento, lo cual puede conducir al aumento del riesgo de dolores de cabeza y

náuseas. No hay estudios de esquemas alternativos de dosis de Thyrogen para pacientes con IRC que sirvan como guía de reducción de dosis en esta población.

En pacientes con insuficiencia renal significativa, el especialista en medicina nuclear debe escoger cuidadosamente la dosis de

Reacciones adversas:

Los datos de reacciones adversas derivan de la vigilancia poscomercialización y de los estudios clínicos.

Los porcentajes que figuran en la tabla 3 muestran las reacciones adversas sufridas por 481 pacientes con cáncer de tiroides que participaron en los estudios clínicos de la indicación diagnóstica de Thyrogen.

El perfil de seguridad de los pacientes que recibieron Thyrogen como complemento del tratamiento con yodo radiactivo para la ablación de restos tiroideos, y que habían sido sometidos a una tiroidectomía debido a un cáncer de tiroides bien diferenciado, no mostró diferencia del de aquellos pacientes que recibieron Thyrogen para fines diagnósticos.

Los efectos adversos reportados más comunes (> 5%) en los ensayos clínicos fueron náusea (11,9%) y dolor de cabeza (7,3%). Se reportaron reacciones al medicamento en $\geq 1\%$ de los pacientes en los ensayos combinados que se resumen abajo. En algunos estudios, el mismo paciente puede haber participado en ambos estudios, la fase Eutiroides (Thyrogen) y la fase Hipotiroides (retiro).

Tabla 3. Resumen de Reacciones Adversas al Medicamento*
 Durante la Fase Eutiroides en Todos los Ensayos Clínicos ($\geq 1\%$)

Término elegido	Fase eutiroides 481 Pacientes n (%)
Evento adverso según MedDRA	
Reacciones adversas muy comunes ($\geq 10\%$)	
Náusea	57 (11,9)
Reacciones adversas comunes ($\geq 1\%$ y < 10%)	
Dolor de cabeza	35 (7,3)
Fatiga	16 (3,3)
Vómitos	14 (2,9)
Mareos	12 (2,5)
Parestesia	8 (1,7)
Astenia	7 (1,5)
Diarrea	6 (1,2)

* Reacción adversa al medicamento se refiere a las experiencias adversas que fueron determinadas por el profesional médico y/o el patrocinador, tener una relación causal.

La administración de Thyrogen puede causar síntomas transitorios (< 48 horas) similares a los de la gripe (también llamados síntomas pseudogripales), que

pueden incluir fiebre ($> 38\text{ }^{\circ}\text{C}$), sensación de frío/escalofríos, mialgia/artralgia, fatiga/astenia/malestar, dolor de cabeza (no focal) y sensación de frío.

En los estudios clínicos, en el ámbito poscomercialización y en los programas especiales de tratamiento de los pacientes con enfermedad avanzada ha habido informes muy poco frecuentes de manifestaciones de hipersensibilidad a Thyrogen: urticaria, sarpullido, prurito, rubefacción y signos y síntomas respiratorios.

Después del tratamiento con Thyrogen podría producirse un crecimiento de los restos de tejido tiroideo o de las metástasis. Esto podría provocar síntomas agudos, que dependen de la ubicación anatómica del tejido; por ejemplo, se han producido hemiplejía, hemiparesia y pérdida de la visión en pacientes con metástasis en el sistema nervioso central. También ha habido, después de la administración de Thyrogen, informes de dolor por edema laríngeo en el sitio de la metástasis y distrés respiratorio que requirió de traqueotomía. En pacientes en quienes la expansión del tumor local pueda comprometer estructuras anatómicas vitales, se recomienda considerar la utilización de un tratamiento previo con corticosteroides.

Los datos de farmacovigilancia sobre las reacciones adversas al fármaco en pacientes que recibieron Thyrogen como tratamiento complementario para la ablación de restos de tejido tiroideo con iodo radioactivo que se sometieron a una tiroidectomía debido a un cáncer de tiroides bien diferenciado y de pacientes que recibieron Thyrogen para fines diagnósticos, no difieren de los datos sobre las reacciones adversas al fármaco observadas en los ensayos clínicos. Éstas incluyen dolor de cabeza, fatiga, vómitos, mareos, parestesia, astenia y diarrea.

Interacciones:

Interacciones Medicamentosas y otras Formas de Interacción

Interacciones Fármaco/Fármaco

No se han realizado estudios formales de interacción entre Thyrogen y otros fármacos. En los estudios clínicos no se observaron interacciones entre Thyrogen y las hormonas tiroideas triiodotironina (T3) y tiroxina (T4) al administrarlos simultáneamente.

El empleo de Thyrogen permite la gammagrafía con iodo radioactivo cuando los pacientes se encuentran eutiroideos en tratamiento con T3 y/o T4. Los datos sobre la cinética con iodo radioactivo indican que su depuración es aproximadamente un 50% mayor en estado eutiroideo que en estado hipotiroideo, cuando la función renal se encuentra disminuida, lo que da lugar a una menor retención del iodo radioactivo al momento de la gammagrafía. Este factor debe tenerse en cuenta al seleccionar la actividad de iodo radioactivo que va a usarse en la gammagrafía.

Interacciones Fármaco/Alimentos
Ninguna conocida.

Incompatibilidades Farmacéuticas
Ninguna conocida. El material de inyección no debe mezclarse con otras sustancias.

Interacciones Fármaco/Análisis Clínicos
En los estudios clínicos, la referencia para determinar si los pacientes tenían restos tiroideos o cáncer fue una Tg $\geq 2,0$ ng/mL en la fase hipotiroidea y/o una gammagrafía (ya sea diagnóstica o postratamiento) en la fase hipotiroidea. En este análisis se evaluó si la realización de una prueba de Tg luego de la administración de Thyrogen mejoraba la sensibilidad diagnóstica del análisis de Tg en pacientes con Tg negativa en TSHT, usando un umbral de corte de 2,0 ng/mL. Debe tenerse en cuenta que los niveles de Tg con Thyrogen son en general menores que los niveles de Tg en la fase hipotiroidea y, por tanto, cuando los médicos usen Thyrogen, es posible que tengan que usar un umbral de corte de Tg menor que el que utilizarían con una Tg en la fase hipotiroidea.

El uso de Thyrogen permite la realización de gammagrafías con iodo radiactivo mientras los pacientes están eutiroideos con T3 y/o T4. Los datos de cinética del iodo radiactivo indican que su depuración es aproximadamente un 50% mayor en la fase eutiroidea que en la hipotiroidea, lo que da lugar a una menor retención corporal del iodo radiactivo al momento de la gammagrafía. Esta diferencia en la depuración del iodo radiactivo está causada por la disminución de la función renal en la fase hipotiroidea.

Este factor debe tenerse en cuenta al seleccionar la actividad del iodo radiactivo que va a utilizarse para la gammagrafía.

Vía de administración: Intramuscular (IM)

Dosificación y Grupo Etario: Posología y modo de administración
El esquema posológico recomendado es de dos dosis de 0,9 mg de tirotropina alfa administradas exclusivamente mediante inyección intramuscular, en intervalos de 24 horas (0,9 mg IM cada 24 horas x 2 dosis).

Luego de la reconstitución con 1,2 mL de agua estéril inyectable, se administra 1,0 mL de solución (0,9 mg de tirotropina alfa) mediante inyección intramuscular en la nalga.

El polvo debe ser reconstituido inmediatamente antes de su uso. Cada vial de Thyrogen está previsto para un solo uso.

Después de la reconstitución, y antes de su uso, cada vial debe ser inspeccionado visualmente en busca de materia particulada o decoloración. No se debe utilizar ningún vial que muestre materia particulada o decoloración.

Para la gammagrafía con yodo radiactivo o el tratamiento de ablación del remanente, el yodo radioactivo debe ser administrado 24 horas después de la última inyección de Thyrogen. La gammagrafía de diagnóstico deberá realizarse 48 horas después de la administración del yodo radiactivo, mientras que la gammagrafía postratamiento puede demorarse algunos días adicionales para permitir que disminuya la actividad de fondo.

Para la gammagrafía diagnóstica con yodo radiactivo y Thyrogen se recomiendan los siguientes parámetros, que fueron los utilizados en los estudios clínicos:

- Debe utilizarse una actividad de diagnóstico de 4 mCi (148 mBq) de yodo radiactivo (131I).
- Las gammagrafías corporales totales deben obtenerse durante un plazo mínimo de 30 minutos y/o deben contener un mínimo de 140.000 conteos.
- Para imágenes únicas (spot) de zonas corporales, el tiempo de exposición debe ser de 10 a 15 minutos o menor, si se alcanza antes el número mínimo de conteos (es decir, 60.000 para una cámara de gran campo visual, 35.000 conteos para una de campo visual pequeño).

En cuanto a la selección de la dosis apropiada de 131I para la ablación de restos, sírvase consultar

Consideraciones previas a la administración de thyrogen.

Para el análisis de la tiroglobulina (Tg) sérica, la muestra de suero deberá obtenerse 72 horas después de la última inyección de Thyrogen.

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 respuesta al Auto No. 2017014089 del 27 de Noviembre de 2017 emitido con base en el concepto del Acta No. 03 de 2017 de Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora numeral 3.2.3.13., con el fin de continuar con 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
- Inserto IPP según SmPC- revisión local sep-2016

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, y dado que el interesado presenta respuesta satisfactoria al concepto emitido mediante Acta No. 03 de 2017 SEMNNIMB, numeral 3.2.3.13., la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda continuar con el proceso de renovación del Registro Sanitario para el producto de la referencia, teniendo en cuenta que la información permite concluir que no se han presentado cambios que modifiquen el balance riesgo/beneficio del producto de la referencia, con la siguiente información:

Composición: Cada frasco ampolla contiene 1.1 mg de tiotropina alfa

Forma farmacéutica: Polvo liofilizado para inyección

Indicaciones:

Para uso con análisis de tiroglobulina sérica con o sin toma de imágenes con iodo radiactivo para la detección de restos de tiroides y de cáncer de tiroides bien diferenciado, en pacientes tiroidectomizados mantenidos con terapia de supresión hormonal.

Mediante la determinación de los niveles de Tg estimulada por la TSH humana recombinante se puede hacer un seguimiento de los pacientes de bajo riesgo con carcinoma tiroideo bien diferenciado, que tengan niveles indetectables de Tg sérica en tratamiento con terapia de supresión hormonal y que no presenten un aumento de los niveles de Tg producido por estimulación de la TSH humana recombinante.

Thyrogen (tiotropina alfa) está indicado para la estimulación preterapéutica, en combinación con yodo radioactivo en un rango de 30 mCi (1,1 GBq) a 100 mCi (3,7 GBq), para la ablación de restos de tejido tiroideo en pacientes que se han sometido a una tiroidectomía casi total o total por cáncer tiroideo bien diferenciado y que no presentan evidencias de metástasis a distancia del cáncer tiroideo.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad a la hormona estimulante del tiroides de procedencia bovina o humana o a alguno de sus excipientes
Embarazo.

Precauciones y advertencias: Riesgo de accidente cerebrovascular especialmente en mujeres jóvenes

Thyrogen no debe administrarse por vía intravenosa.

Cuando se utiliza como alternativa a la retirada del tratamiento con hormona tiroidea, la combinación del rastreo corporal y el análisis de Tg después de la administración de Thyrogen, asegura la máxima sensibilidad en la detección de restos tiroideos o de cáncer.

Con Thyrogen se pueden producir resultados falsos negativos. Si persiste un alto índice de sospecha de enfermedad metastásica, se debe considerar la realización de un rastreo corporal y un análisis de Tg tras la retirada del tratamiento con hormona tiroidea, para confirmar la presencia de enfermedad.

Se puede esperar la presencia de autoanticuerpos antitiroglobulina en un 18-40% de pacientes con cáncer detiroides bien diferenciado, que podría dar lugar a resultados falsos negativos en la determinación sérica de Tg. Por lo tanto, es necesaria la determinación tanto de anticuerpos antitiroglobulina como de Tg.

Se debe realizar una evaluación cuidadosa de la relación beneficio-riesgo de la administración de Thyrogen en pacientes de edad avanzada de alto riesgo que tienen cardiopatía (p. ej.: cardiopatía valvular, miocardiopatía, enfermedad arterial coronaria y taquiarritmia anterior o actual, incluyendo fibrilación atrial) y no se han sometido a tiroidectomía.

Se sabe que Thyrogen produce una elevación transitoria pero significativa de la concentración de la hormona tiroidea en el suero cuando se administra a pacientes que todavía tienen una cantidad sustancial de tejido tiroideo in situ. Por lo tanto, se debe tener precaución con los pacientes que tienen una cantidad residual significativa de tejido tiroideo.

Todavía no está disponible información a largo plazo sobre el uso de la dosis más baja de yodo radioactivo.

Efecto sobre el crecimiento y/o tamaño tumoral:

En pacientes con cáncer de tiroides, se han notificado varios casos de estimulación del crecimiento tumoral durante la retirada del tratamiento con hormona tiroidea para procedimientos diagnósticos, que se han atribuido a la elevación prolongada de los niveles de la hormona estimulante del tiroides (TSH). Hay una posibilidad teórica de que Thyrogen, al igual que la retirada del tratamiento con hormona tiroidea, pueda estimular el crecimiento del

tumor. No se han notificado casos de crecimiento tumoral en los ensayos clínicos con tirotropina alfa, la cual produce un incremento a corto plazo en los niveles de TSH en suero.

Debido a la elevación de los niveles de TSH después de la administración de Thyrogen, los pacientes con cáncer de tiroides metastásico, en particular en espacios limitados como el cerebro, la médula espinal y órbita o enfermedad infiltrante en el cuello, pueden experimentar edema local o hemorragia focal en el lugar donde se encuentran dichas metástasis dando como resultado un aumento del tamaño del tumor. Esto podría provocar síntomas agudos, que dependen de la ubicación anatómica del tejido. Por ejemplo, se ha producido hemiplejía, hemiparesia y pérdida de la visión en pacientes con metástasis en el sistema nervioso central. Se han comunicado casos de edema laríngeo, dificultad respiratoria que requiere traqueotomía y dolor en el lugar de la metástasis después de la administración de Thyrogen. Se recomienda considerar la posibilidad de utilizar un tratamiento previo con corticosteroides en aquellos pacientes en los que el crecimiento del tumor local pudiera afectar a estructuras anatómicas vitales.

Información importante sobre algunos de los componentes de Thyrogen

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por inyección; esto es, esencialmente “exento de sodio”.

Consideraciones Posteriores a la Administración de Thyrogen

En los estudios clínicos realizados, la combinación de gammagrafía corporal total y análisis de tiroglobulina después de la administración de Thyrogen aumenta la tasa de detección de restos de tejido tiroideo o cáncer en comparación con cualquiera de las dos pruebas diagnósticas por separado. Como sucede con otras modalidades diagnósticas, falsos negativos pueden presentarse con Thyrogen. Si persiste un alto grado de sospecha de presencia de enfermedad metastásica, debe plantearse la necesidad de realizar después del retiro una GCT y un análisis de Tg confirmatorios.

Pruebas de Laboratorio Útiles en el Monitoreo de los pacientes

No hay pruebas específicas que estén indicadas para el monitoreo rutinario de los pacientes con cáncer de tiroides que han recibido Thyrogen. Por ejemplo, no se recomienda el análisis de rutina de la TSH sérica, ya que puede causar confusión en algunos profesionales que están acostumbrados a ver niveles séricos de TSH mayores de 25 $\mu\text{U/mL}$ en pacientes hipotiroideos con cáncer. Por supuesto, después de la administración de Thyrogen, los niveles séricos de TSH de los pacientes pueden caer por

debajo de esos niveles varios días después de la inyección, pero sin menoscabar la utilidad de Thyrogen en la indicación de cáncer.

Efectos sobre la Capacidad de Conducir Vehículos y Utilizar Maquinaria Pesada

Ninguna de la cual se tenga conocimiento en el presente.

Carcinogenicidad, Mutagenicidad y Deterioro de la Fertilidad

No se han realizado estudios de toxicidad a largo plazo en animales para determinar el potencial carcinogénico de Thyrogen. Thyrogen no resultó mutagénico en el ensayo de mutación inversa en bacterias. No se han realizado estudios con Thyrogen para evaluar los efectos sobre la fertilidad.

Embarazo y Lactancia

Embarazo

No se sabe si Thyrogen puede causar daño fetal cuando se administra a mujeres embarazadas ni si puede afectar la capacidad reproductora.

Debido a la exposición consecuente del feto a una dosis alta de iodo radiactivo, el uso de Thyrogen no está recomendado en el embarazo. Thyrogen debe ser usado con precaución cuando se administre a mujeres embarazadas.

Trabajo de parto y alumbramiento

No se tiene conocimiento. No ha sido investigado ni informado.

Lactancia

No se sabe si el fármaco se excreta en la leche humana.

Debe tenerse precaución cuando se administre Thyrogen a mujeres que estén amamantando.

Empleo en pediatría

No se ha establecido en ensayos clínicos ni la seguridad ni la eficacia en pacientes menores de 18 años.

Empleo en geriatría

Los resultados de los ensayos controlados indican que no hay diferencias en la seguridad y la eficacia de Thyrogen entre los pacientes adultos menores de 65 años y los de más de 65 años.

En los casos de pacientes de edad avanzada de alto riesgo con tumores de tiroides funcionales y/o en pacientes con cardiopatía (p. ej., valvulopatía, miocardiopatía, coronariopatía y taquiarritmia previa o presente) a quienes

se administre Thyrogen, debe realizarse una evaluación minuciosa de la relación riesgo/beneficio.

Empleo en insuficiencia renal

No se han identificado el/los órgano/s encargados de la depuración de rhTSH en el humano, pero los estudios de TSH hipofisiaria sugieren la participación del hígado y los riñones. Información proveniente de seguimiento post comercialización, así como información publicada (Jawa, 2003, Mazzaferri, 2000, Driedger, 2006 y Pitoia, 2006), sugieren que la eliminación de Thyrogen es significativamente más lenta en enfermedad renal terminal dependiente de diálisis (IRC, ESRD por sus siglas en inglés), lo que resulta en una elevación prolongada de los niveles de TSH. Los pacientes con IRC que reciben Thyrogen pueden tener niveles marcadamente elevados de TSH por hasta dos semanas después del tratamiento, lo cual puede conducir al aumento del riesgo de dolores de cabeza y náuseas. No hay estudios de esquemas alternativos de dosis de Thyrogen para pacientes con IRC que sirvan como guía de reducción de dosis en esta población.

En pacientes con insuficiencia renal significativa, el especialista en medicina nuclear debe escoger cuidadosamente la dosis de

Reacciones adversas:

Los datos de reacciones adversas derivan de la vigilancia poscomercialización y de los estudios clínicos.

Los porcentajes que figuran en la tabla 3 muestran las reacciones adversas sufridas por 481 pacientes con cáncer de tiroides que participaron en los estudios clínicos de la indicación diagnóstica de Thyrogen.

El perfil de seguridad de los pacientes que recibieron Thyrogen como complemento del tratamiento con yodo radiactivo para la ablación de restos tiroideos, y que habían sido sometidos a una tiroidectomía debido a un cáncer de tiroides bien diferenciado, no mostró diferencia del de aquellos pacientes que recibieron Thyrogen para fines diagnósticos.

Los efectos adversos reportados más comunes (> 5%) en los ensayos clínicos fueron náusea (11,9%) y dolor de cabeza (7,3%). Se reportaron reacciones al medicamento en $\geq 1\%$ de los pacientes en los ensayos combinados que se resumen abajo. En algunos estudios, el mismo paciente puede haber participado en ambos estudios, la fase Eutiroidea (Thyrogen) y la fase Hipotiroidea (retiro).

Tabla 3. Resumen de Reacciones Adversas al Medicamento* Durante la Fase Eutiroides en Todos los Ensayos Clínicos ($\geq 1\%$)

Término elegido	Fase eutiroides 481 Pacientes n (%)
Evento adverso según MedDRA	
Reacciones adversas muy comunes ($\geq 10\%$)	
Náusea	57 (11,9)
Reacciones adversas comunes ($\geq 1\%$ y $< 10\%$)	
Dolor de cabeza	35 (7,3)
Fatiga	16 (3,3)
Vómitos	14 (2,9)
Mareos	12 (2,5)
Parestesia	8 (1,7)
Astenia	7 (1,5)
Diarrea	6 (1,2)

* **Reacción adversa al medicamento se refiere a las experiencias adversas que fueron determinadas por el profesional médico y/o el patrocinador, tener una relación causal.**

La administración de Thyrogen puede causar síntomas transitorios (< 48 horas) similares a los de la gripe (también llamados síntomas pseudogripales), que pueden incluir fiebre (> 38 °C), sensación de frío/escalofríos, mialgia/artralgia, fatiga/astenia/malestar, dolor de cabeza (no focal) y sensación de frío.

En los estudios clínicos, en el ámbito poscomercialización y en los programas especiales de tratamiento de los pacientes con enfermedad avanzada ha habido informes muy poco frecuentes de manifestaciones de hipersensibilidad a Thyrogen: urticaria, sarpullido, prurito, rubefacción y signos y síntomas respiratorios.

Después del tratamiento con Thyrogen podría producirse un crecimiento de los restos de tejido tiroideo o de las metástasis. Esto podría provocar síntomas agudos, que dependen de la ubicación anatómica del tejido; por ejemplo, se han producido hemiplejía, hemiparesia y pérdida de la visión en pacientes con metástasis en el sistema nervioso central. También ha habido, después de la administración de Thyrogen, informes de dolor por edema laríngeo en el sitio de la metástasis y distrés respiratorio que requirió de traqueotomía. En pacientes en quienes la expansión del tumor local pueda comprometer estructuras anatómicas vitales, se recomienda considerar la utilización de un tratamiento previo con corticosteroides.

Los datos de farmacovigilancia sobre las reacciones adversas al fármaco en pacientes que recibieron Thyrogen como tratamiento complementario para la ablación de restos de tejido tiroideo con iodo radioactivo que se sometieron a una tiroidectomía debido a un cáncer de tiroides bien diferenciado y de pacientes que recibieron Thyrogen para fines diagnósticos, no difieren de

los datos sobre las reacciones adversas al fármaco observadas en los ensayos clínicos. Éstas incluyen dolor de cabeza, fatiga, vómitos, mareos, parestesia, astenia y diarrea.

Interacciones:

Interacciones Medicamentosas y otras Formas de Interacción

Interacciones Fármaco/Fármaco

No se han realizado estudios formales de interacción entre Thyrogen y otros fármacos. En los estudios clínicos no se observaron interacciones entre Thyrogen y las hormonas tiroideas triiodotironina (T3) y tiroxina (T4) al administrarlos simultáneamente.

El empleo de Thyrogen permite la gammagrafía con iodo radiactivo cuando los pacientes se encuentran eutiroideos en tratamiento con T3 y/o T4. Los datos sobre la cinética con iodo radiactivo indican que su depuración es aproximadamente un 50% mayor en estado eutiroideo que en estado hipotiroideo, cuando la función renal se encuentra disminuida, lo que da lugar a una menor retención del iodo radiactivo al momento de la gammagrafía. Este factor debe tenerse en cuenta al seleccionar la actividad de iodo radiactivo que va a usarse en la gammagrafía.

Interacciones Fármaco/Alimentos

Ninguna conocida.

Incompatibilidades Farmacéuticas

Ninguna conocida. El material de inyección no debe mezclarse con otras sustancias.

Interacciones Fármaco/Análisis Clínicos

En los estudios clínicos, la referencia para determinar si los pacientes tenían restos tiroideos o cáncer fue una Tg $\geq 2,0$ ng/mL en la fase hipotiroidea y/o una gammagrafía (ya sea diagnóstica o postratamiento) en la fase hipotiroidea. En este análisis se evaluó si la realización de una prueba de Tg luego de la administración de Thyrogen mejoraba la sensibilidad diagnóstica del análisis de Tg en pacientes con Tg negativa en TSHT, usando un umbral de corte de 2,0 ng/mL. Debe tenerse en cuenta que los niveles de Tg con Thyrogen son en general menores que los niveles de Tg en la fase hipotiroidea y, por tanto, cuando los médicos usen Thyrogen, es posible que tengan que usar un umbral de corte de Tg menor que el que utilizarían con una Tg en la fase hipotiroidea.

El uso de Thyrogen permite la realización de gammagrafías con iodo radiactivo mientras los pacientes están eutiroideos con T3 y/o T4. Los datos

de cinética del yodo radiactivo indican que su depuración es aproximadamente un 50% mayor en la fase eutiroides que en la hipotiroides, lo que da lugar a una menor retención corporal del yodo radiactivo al momento de la gammagrafía. Esta diferencia en la depuración del yodo radiactivo está causada por la disminución de la función renal en la fase hipotiroides.

Este factor debe tenerse en cuenta al seleccionar la actividad del yodo radiactivo que va a utilizarse para la gammagrafía.

Vía de administración: Intramuscular (IM)

Dosificación y Grupo Etario: Posología y modo de administración

El esquema posológico recomendado es de dos dosis de 0,9 mg de tirotrina alfa administradas exclusivamente mediante inyección intramuscular, en intervalos de 24 horas (0,9 mg IM cada 24 horas x 2 dosis).

Luego de la reconstitución con 1,2 mL de agua estéril inyectable, se administra 1,0 mL de solución (0,9 mg de tirotrina alfa) mediante inyección intramuscular en la nalga.

El polvo debe ser reconstituido inmediatamente antes de su uso. Cada vial de Thyrogen está previsto para un solo uso.

Después de la reconstitución, y antes de su uso, cada vial debe ser inspeccionado visualmente en busca de materia particulada o decoloración. No se debe utilizar ningún vial que muestre materia particulada o decoloración.

Para la gammagrafía con yodo radiactivo o el tratamiento de ablación del remanente, el yodo radioactivo debe ser administrado 24 horas después de la última inyección de Thyrogen. La gammagrafía de diagnóstico deberá realizarse 48 horas después de la administración del yodo radiactivo, mientras que la gammagrafía postratamiento puede demorarse algunos días adicionales para permitir que disminuya la actividad de fondo.

Para la gammagrafía diagnóstica con yodo radiactivo y Thyrogen se recomiendan los siguientes parámetros, que fueron los utilizados en los estudios clínicos:

- Debe utilizarse una actividad de diagnóstico de 4 mCi (148 mBq) de yodo radiactivo (¹³¹I).

- Las gammagrafías corporales totales deben obtenerse durante un plazo mínimo de 30 minutos y/o deben contener un mínimo de 140.000 conteos.
- Para imágenes únicas (spot) de zonas corporales, el tiempo de exposición debe ser de 10 a 15 minutos o menor, si se alcanza antes el número mínimo de conteos (es decir, 60.000 para una cámara de gran campo visual, 35.000 conteos para una de campo visual pequeño).

En cuanto a la selección de la dosis apropiada de ¹³¹I para la ablación de restos, sírvase consultar

Consideraciones previas a la administración de thyrogen.

Para el análisis de la tiroglobulina (Tg) sérica, la muestra de suero deberá obtenerse 72 horas después de la última inyección de Thyrogen.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Norma farmacológica: 1.2.0.0.N20

Adicionalmente, la Sala recomienda aprobar el Inserto IPP según SmPC-revisión local sep-2016 para el producto de la referencia.

3.2.3.6. ORENCIA® 250 mg POLVO LIOFILIZADO PARA SOLUCION INYECTABLE INTRAVENOSA

Expediente : 19976227
Radicado : 2017055644/20181008623/20181019424
Fecha : 18/01/2018
Interesado : Bristol-Myers Squibb de Colombia S.A.
Fabricante : Bristol-Myers Squibb Holdings Pharma, LTD. Liability Company

Composición: Cada vial contiene 262,5 mg de Abatacept

Forma Farmacéutica: Polvo Liofilizado para Reconstituir a Solución Inyectable Intravenosa.

Indicaciones:

1. Artritis Reumatoidea (AR) Temprana del Adulto

ORENCIA® está indicado para reducir signos y síntomas, inducir una respuesta clínica importante, inhibir la progresión del daño estructural y mejorar la función física en pacientes adultos con artritis reumatoidea temprana activa de grado moderado a severo que no han recibido previamente metotrexato (MTX). ORENCIA® puede usarse en combinación con metotrexato.

2. Artritis Idiopática Juvenil

Orencia® está indicado para reducir los signos y síntomas en pacientes pediátricos de 6 años de edad o mayores con artritis idiopática juvenil poliarticular activa de grado moderado a severo, quienes no han respondido adecuadamente a otros fármacos incluyendo un bloqueador del factor de necrosis tumoral (TNF).

3. Artritis Reumatoidea del Adulto

Orencia® está indicado para reducir los signos y síntomas, inducir una respuesta clínica importante, inhibir la progresión del daño estructural y mejorar la función física en pacientes adultos con artritis reumatoidea activa de grado moderado a severo. Orencia puede usarse como monoterapia o concomitantemente con drogas modificadoras de la artritis reumatoidea (DMARDs) que no sean antagonistas del factor de necrosis tumoral (TNF).

4. Limitaciones Importantes de Uso

Orencia® no debe administrarse concomitantemente con antagonistas del TNF. No se recomienda administrar Orencia® concomitantemente con otros tratamientos biológicos de la artritis reumatoidea (AR), como la anakinra.

Contraindicaciones:

Orencia® no debe administrarse a pacientes con hipersensibilidad demostrada a Orencia® o a alguno de sus componentes

Precauciones y advertencias:

No se recomienda el tratamiento concomitante con Orencia y un antagonista del TNF (Antagonistas del factor de Necrosis Tumoral).

Se puede producir anafilaxis o reacciones anafilactoides luego de la primera infusión, las cuales pueden ser potencialmente mortales. En la experiencia posterior a la comercialización del producto, se informó un caso de anafilaxis fatal luego de la primera infusión de Orencia. Otras reacciones potencialmente asociadas con hipersensibilidad al fármaco, tales como hipotensión, urticaria y disnea, se produjeron, cada una, en menos del 0,9% de los pacientes tratados con

ORENCIA. Si se produce una reacción anafiláctica u otra reacción alérgica seria, se debe interrumpir de inmediato la administración de Orencia e instituir la terapia adecuada, y se debe discontinuar el uso de Orencia de manera permanente.

Los médicos deben tener precaución cuando consideren tratar con Orencia a pacientes con antecedentes de infecciones recurrentes, afecciones de base que pudieran predisponer a las infecciones, o infecciones crónicas, latentes o localizadas. No debe ser administrado a pacientes con infecciones graves como sepsis, abscesos, tuberculosis e infecciones oportunistas.

Antes de iniciar el tratamiento con Orencia para detectar la presencia de tuberculosis latente a través de una prueba cutánea de la tuberculina. Orencia no ha sido estudiado en pacientes con un análisis de detección de la tuberculosis positivo, y se desconoce la seguridad de orencia en pacientes con tuberculosis latente. Los pacientes con un análisis de detección de la tuberculosis positivo deben ser tratados de la manera habitual antes de comenzar el tratamiento con orencia se debe evaluar a los pacientes.

Los tratamientos antirreumáticos fueron asociados con la reactivación de la hepatitis B. Por lo tanto, se deben realizar análisis de detección de hepatitis viral de acuerdo con las directrices publicadas antes de comenzar el tratamiento con Orencia.

No se deben administrar vacunas vivas atenuadas concurrentemente con ORENCIA Sobre la base de su mecanismo de acción, ORENCIA podría inactivar la eficacia de algunas vacunas. o dentro de los tres meses posteriores a la finalización del tratamiento. Se recomienda que los pacientes con artritis idiopática juvenil tengan actualizadas sus vacunas de acuerdo con las directivas de vacunación vigentes, antes de comenzar el tratamiento con ORENCIA.

El tratamiento con Orencia en pacientes con artritis reumatoidea y EPOC debe administrarse con precaución y se deberá monitorear a los pacientes para detectar signos de empeoramiento de la afección respiratoria.

Existe la posibilidad de que los fármacos que inhiben la activación de las células T, incluido Orencia, afecten las defensas del huésped contra las infecciones, debido a que las células T participan en las respuestas inmunitarias celulares.

Reacciones adversas:

Las reacciones adversas más serias fueron las infecciones serias y las malignidades.

Los eventos adversos que se informaron más comúnmente fueron cefalea, infección del tracto respiratorio superior, nasofaringitis y náuseas.

Las infecciones informadas con mayor frecuencia que dieron lugar a la interrupción de la dosis fueron infección del tracto respiratorio superior, bronquitis y herpes zoster. Las infecciones más frecuentes que dieron lugar a la suspensión del tratamiento fueron neumonía, infección localizada y bronquitis.

Los eventos agudos relacionados con la infusión clínicos (reacciones adversas producidas dentro de la hora posterior al comienzo de la infusión) reportados en los Estudios III, IV y V fueron más comunes entre los pacientes tratados con ORENCIA que entre los pacientes tratados con placebo (9% con ORENCIA, 6% con el placebo). Los eventos adversos informados con mayor frecuencia (1%-2%) fueron mareos, cefalea e hipertensión.

Los eventos agudos relacionados con la infusión que se informaron en $>0,1\%$ y $\leq 1\%$ de los pacientes tratados con ORENCIA fueron síntomas cardiopulmonares, tales como hipotensión, aumento de la presión arterial y disnea; otros síntomas fueron náuseas, rubefacción, urticaria, tos, hipersensibilidad, prurito, rash y sibilancia. La mayoría de estas reacciones fueron leves (68%) a moderadas (28%). Menos del 1% de los pacientes tratados con ORENCIA debieron suspender el tratamiento a causa de eventos agudos relacionados con la infusión. En los estudios clínicos controlados, 6 pacientes tratados con ORENCIA y 2 pacientes tratados con placebo suspendieron el tratamiento a causa de eventos agudos relacionados con la infusión.

En los ensayos clínicos realizados en 2688 pacientes adultos con AR tratados con ORENCIA por vía intravenosa, hubo dos casos ($<0,1\%$) de anafilaxis o reacciones anafilactoides. Otras reacciones potencialmente asociadas con hipersensibilidad al fármaco, tales como hipotensión, urticaria y disnea, se produjeron, cada una, en menos del 0,9% de los pacientes tratados con ORENCIA y generalmente ocurrieron dentro de las 24 horas posteriores a la infusión de ORENCIA.

En el Estudio V, hubo 37 pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) que recibieron tratamiento con ORENCIA y 17 pacientes con EPOC tratados con placebo. Los pacientes con EPOC tratados con ORENCIA desarrollaron eventos adversos con mayor frecuencia que los pacientes tratados con placebo (97% y 88%, respectivamente). Los trastornos respiratorios, entre los que se incluyen exacerbación de la EPOC, tos, roncus y disnea, fueron más frecuentes en los pacientes tratados con ORENCIA que en los pacientes tratados con placebo (43% y 24%, respectivamente). El porcentaje de eventos adversos serios fue mayor en los pacientes tratados con ORENCIA que en los pacientes

tratados con placebo (27% y 6% respectivamente), entre los que se incluyen exacerbación de la EPOC (3 de 37 pacientes [8%]) y neumonía (1 de 37 pacientes [3%])

Los eventos adversos que se observaron en el 3% o más de los pacientes y al menos con una frecuencia 1% mayor en los pacientes tratados con ORENCIA que participaron en los estudios controlados con placebo en AR fueron: Cefalea, Nasofaringitis, Mareos, Tos, Dolor de espalda, Hipertensión, Dispepsia, Infección urinaria, Rash y Dolor de extremidades.

Vasculitis (incluida vasculitis cutánea y vasculitis leucocitoclástica)

Interacciones:

Antagonistas del TNF

La administración concomitante de antagonistas del TNF y ORENCIA estuvo asociada con un aumento del riesgo de infecciones serias sin que aumentara significativamente la eficacia respecto del tratamiento sólo con antagonistas del TNF. El tratamiento concomitante con ORENCIA y antagonistas del TNF no está recomendado.

Otros Tratamientos Biológicos para la AR

La experiencia no es suficiente para evaluar la seguridad y la eficacia de ORENCIA administrado concomitantemente con otro tratamiento biológico para la AR, como la anakinra; por lo tanto, esta asociación no está recomendada.

Prueba de Glucosa en Sangre

Los productos farmacéuticos parenterales que contienen maltosa pueden interferir en las lecturas de los monitores de glucosa en sangre que usan tiras reactivas con glucosa deshidrogenasa pirroloquinolina quinona (GDH-PQQ). Los sistemas de monitoreo de glucosa basados en la GDH-PQQ pueden reaccionar con la maltosa presente en ORENCIA para administración intravenosa y, como resultado, dar lecturas falsas de nivel elevado de glucosa en sangre el día de la infusión. Se debe recomendar a los pacientes que requieren monitoreos de glucosa en sangre que cuando reciben ORENCIA por vía intravenosa, consideren la posibilidad de usar métodos que no reaccionen con la maltosa, como los métodos de análisis basados en la glucosa deshidrogenasa nicotina adenina dinucleótido (GDH-NAD), la glucosa oxidasa o la glucosa hexoquinasa.

Dosificación y grupo etario:

Grupo etario: Adultos y pacientes pediátricos de 6 años de edad o mayores con artritis idiopática juvenil poliarticular activa de grado moderado a severo.

Dosificación:

Artritis Reumatoidea del Adulto:

ORENCIA intravenoso debe administrarse en forma de infusión intravenosa durante 30 minutos, según el esquema de dosificación basado en el intervalo de peso que se especifica en la Tabla 1. Luego de la administración intravenosa inicial, se debe administrar una infusión intravenosa a las 2 y 4 semanas después de la primera infusión y, posteriormente, cada 4 semanas.

Tabla 1: Dosis de ORENCIA para Infusión Intravenosa en Pacientes con AR del Adulto

Peso Corporal del Paciente	Dosis	Número de Viales ^a
Menos de 60 kg	500 mg	2
De 60 a 100 kg	750 mg	3
Más de 100 kg	1000 mg	4

^a Cada vial de ORENCIA contiene 250 mg de abatacept para administración

Artritis Idiopática Juvenil:

La dosis recomendada de ORENCIA para pacientes de 6 a 17 años de edad con artritis idiopática juvenil cuyo peso sea menos de 75 kg es de 10 mg/kg por vía intravenosa y se calcula en función del peso corporal del paciente al momento de cada administración. Los pacientes pediátricos que pesen 75 kg o más deberán recibir ORENCIA de acuerdo con el régimen de dosificación intravenosa para adultos, sin exceder la dosis máxima de 1000 mg. ORENCIA debe administrarse mediante infusión por vía intravenosa durante 30 minutos. Después de la administración inicial, ORENCIA debe administrarse nuevamente a las 2 y 4 semanas y luego cada 4 semanas.

Vía de administración: Infusión intravenosa

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 respuesta al Auto No. 2017013227 del 07 de noviembre de 2017, conceptuado en el Acta No. 02 de 2017 numeral 3.2.3.10., con el fin de continuar con 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
- Inseto allegado mediante radicado No. 2017055644
- Información para prescribir allegado mediante radicado No. 2017055644

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 el interesado allego alcance al radicado bajo número 2018101924 del 02/02/2018.

3.2.3.7. BETAFERON®

Expediente : 202595
Radicado : 2017107229/2017189099
Fecha : 22/12/2017
Interesado : Bayer S.A.

Composición: Cada mL de solución inyectable reconstituida contiene 250 microgramos de interferón recombinante beta - 1b.

Forma farmacéutica: Polvo Liofilizado para Reconstituir a Solución Inyectable

Indicaciones:

Betaferon® está indicado en Esclerosis Múltiple, eso significa pacientes con:

- Un evento clínico único sugestivo de esclerosis múltiple (EM) ('Síndrome clínicamente aislado'),
- Formas recidivantes de esclerosis múltiple (EM) y
- Esclerosis múltiple (EM) secundaria progresiva con enfermedad activa, evidenciada por recaídas o deterioro neurológico pronunciado en los dos últimos años.

En pacientes con un evento clínico único sugestivo de esclerosis múltiple ('Síndrome clínicamente aislado'), Betaferon® está indicado para retrasar la progresión a esclerosis múltiple definida y para retrasar la progresión de discapacidad neurológica sostenida.

En la esclerosis múltiple remitente recidivante, Betaferon® está indicado para la reducción de la frecuencia y el grado de gravedad de recaídas clínicas en pacientes ambulatorios (p. ej. pacientes que pueden caminar sin ayuda),

caracterizadas por al menos dos ataques de disfunción neurológica durante el período de los dos años precedentes, seguidos por recuperación completa o incompleta.

En la esclerosis múltiple secundaria progresiva, Betaferon® está indicado para la reducción de la frecuencia y gravedad de recaídas clínicas y para retrasar la progresión de la enfermedad

Contraindicaciones:

Contraindicaciones, Advertencias y precauciones especiales de empleo

Antecedentes de hipersensibilidad a interferón beta natural o recombinante, a la albúmina humana o a cualquiera de los excipientes.

Trastornos psiquiátricos

Se debe informar a los pacientes a ser tratados con Betaferon® que trastornos depresivos e ideación suicida pueden ser efectos adversos del tratamiento y que deben comunicar estos síntomas inmediatamente al médico. En casos raros, estos síntomas pueden ocasionar intentos de suicidio. Se deben monitorizar estrechamente a los pacientes con depresión e ideación suicida y considerar la interrupción del tratamiento.

Betaferon® debe administrarse con precaución a pacientes con antecedentes de convulsiones.

Pruebas de laboratorio

Además de aquellas pruebas de laboratorio normalmente requeridas para el seguimiento de pacientes con esclerosis múltiple, antes del inicio, a intervalos regulares tras comenzar el tratamiento con Betaferon® y después periódicamente en ausencia de signos y síntomas clínicos, se recomienda realizar recuentos hemáticos completos con fórmula leucocitaria y recuento plaquetario y análisis bioquímicos de sangre, incluyendo pruebas de función hepática.

Se recomienda realizar pruebas de función tiroidea regularmente en pacientes con antecedentes de disfunción tiroidea o cuando estén clínicamente indicadas.

Los pacientes con anemia, trombocitopenia o leucopenia (aislada o en cualquier combinación) pueden requerir una vigilancia más frecuente de los recuentos hemáticos completos, con fórmula leucocitaria y recuento plaquetario.

Trastornos hepatobiliares

Aumentos asintomáticos de las transaminasas séricas, en la mayoría de los casos moderados y pasajeros, se detectaron muy frecuentemente en pacientes tratados con Betaferon® durante los ensayos clínicos.

Al igual que con otros interferones beta, se han comunicado casos de lesión hepática grave, incluyendo insuficiencia hepática. Los eventos más graves ocurrieron a menudo en pacientes expuestos a otros medicamentos o sustancias conocidas por estar asociadas a hepatotoxicidad, o en presencia de enfermedades concomitantes (p. ej. enfermedad maligna con metástasis, infección grave y sepsis, alcoholismo).

Se debe hacer un seguimiento de los pacientes para detectar signos de lesión hepática. Si se detecta un aumento de las transaminasas en suero, debería llevarse a cabo un seguimiento cuidadoso e investigación. Se debe considerar retirar el tratamiento con Betaferon® si los niveles se incrementan de manera significativa, o si van acompañados de signos clínicos como ictericia. En ausencia de evidencia clínica de daño hepático y después de la normalización de las enzimas hepáticas, puede considerarse la reanudación del tratamiento con seguimiento apropiado de las funciones hepáticas.

Trastornos cardiacos

Betaferon® debe usarse con precaución en pacientes con enfermedad cardiaca preexistente significativa, como insuficiencia cardiaca congestiva, arteriopatía coronaria o arritmias. Aunque no hay evidencia de un potencial cardiotoxico directo de Betaferon®, estos pacientes deben monitorizarse para detectar cualquier empeoramiento de su afección cardiaca. Esto se aplica especialmente durante el inicio del tratamiento con Betaferon®, cuando signos y síntomas pseudogripales, frecuentemente asociados a interferones beta, ejercen una sobrecarga cardiaca por fiebre, escalofríos y taquicardia. Esto puede agravar los signos y síntomas cardiacos en pacientes con enfermedad cardiaca preexistente significativa.

Se ha comunicado casos de miocardiopatía: si esto ocurriera y se sospechara alguna relación con Betaferon®, debe interrumpirse el tratamiento.

Trastornos gastrointestinales

Se notificaron casos de pancreatitis con el uso de Betaferon®, con frecuencia asociados a hipertrigliceridemia.

Pruebas complementarias / Inmunogenicidad

Como con todas las proteínas terapéuticas, existe una inmunogenicidad potencial. La decisión de continuar o suspender el tratamiento se debe basar en todos los aspectos del estado de la enfermedad del paciente en vez de sólo en el estado de la actividad neutralizante.

Trastornos del sistema inmunológico

La administración de citocinas a pacientes con gammapatía monoclonal preexistente se ha asociado al desarrollo del síndrome de extravasación capilar sistémica con signos clínicos parecidos al estado de choque y con desenlace mortal.

Microangiopatía trombótica (MAT):

Vigilar la aparición de manifestaciones clínicas de MAT y, en tal caso, realizar pruebas de laboratorio para comprobar el nivel de plaquetas y la presencia de esquistocitos en sangre, LDH en suero, así como la función renal.

En caso de un diagnóstico de MAT se recomienda suspender de inmediato el tratamiento con interferón beta e iniciar el tratamiento necesario, valorando llevar a cabo el recambio plasmático.

Síndrome nefrótico (SN):

Vigilar periódicamente la función renal y la aparición de signos o síntomas de SN, especialmente en pacientes con alto riesgo de enfermedad renal.

En caso de aparición de SN, se debe iniciar el tratamiento correspondiente y considerar la suspensión del tratamiento con interferón beta.

Trastornos generales y afecciones en el sitio de administración

Pueden presentarse reacciones graves de hipersensibilidad (reacciones agudas graves como broncoespasmo, anafilaxia y urticaria).

Se ha comunicado necrosis en el sitio de inyección (NSI) en pacientes que utilizan Betaferon®. Puede ser extensa y podría incluir la fascia muscular así como el tejido adiposo y, por tanto, pudiendo dar lugar a la formación de cicatrices. A veces se ha requerido desbridamiento y, con menor frecuencia, un injerto de piel, pudiendo tardar la curación hasta 6 meses.

Si el paciente presenta múltiples lesiones debe interrumpirse el tratamiento con Betaferon® hasta su curación.

Los pacientes con lesiones únicas pueden continuar con Betaferon® siempre que la necrosis no sea demasiado extensa, ya que en algunos pacientes se ha producido la curación de la necrosis en el sitio de inyección mientras continuaban con el tratamiento de Betaferon®.

Con objeto de minimizar el riesgo de necrosis en el lugar de inyección, debe aconsejarse a los pacientes:

- usar una técnica de inyección aséptica
- alternar los lugares de inyección con cada dosis

El procedimiento de auto-inyección por el paciente debe ser revisado de manera periódica, especialmente si han aparecido reacciones en el sitio de inyección.

Reacciones adversas: Lista tabulada de reacciones adversas

Las frecuencias de las RAM comunicadas con Betaferon® se resumen en la tabla siguiente:

Clase de órgano o sistema	Muy frecuentes ≥ 1/10	Frecuentes ≥ 1/100 a <1/10	Frecuencia desconocida
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Disminución del recuento de linfocitos (< 1.500/mm ³) ^X , Disminución del recuento de glóbulos blancos (< 3.000/mm ³) ^X , Descenso del recuento absoluto de neutrófilos (< 1.500/mm ³) ^X	Linfadenopatía	Anemia, Trombocitopenia, Leucopenia

Trastornos del sistema inmunológico			Reacciones anafilácticas Síndrome de extravasación capilar en gammapatía monoclonal preexistente
Trastornos endocrinos			Trastornos tiroideos, Hipertiroidismo, Hipotiroidismo
Trastornos del metabolismo y de la nutrición			Incremento de triglicéridos en sangre, Anorexia, Disminución de peso, aumento de peso
Trastornos psiquiátricos			Depresión, Intento de suicidio, Confusión, Ansiedad, Labilidad emocional
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea, Insomnio, Incoordinación		Convulsiones, Mareos
Trastornos cardiacos			Cardiomiopatía, Taquicardia, Palpitaciones
Trastornos vasculares		Hipertensión	Vasodilatación
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		Disnea	Broncoespasmo
Trastornos gastrointestinales	Dolor abdominal		Náusea, Vómito, Pancreatitis, Diarrea
Trastornos hepatobiliares	Alanina aminotransferasa aumentada (ALAT > 5 veces el basal) ^x	Aspartato aminotransferasa aumentada (ASAT > 5 veces el basal) ^x	Aumento de la bilirrubina sanguínea Gamma-glutamilttransferasa aumentada, Daño hepático (incluyendo hepatitis), Insuficiencia hepática
Trastornos de la piel y tejido subcutáneo	Exantema, Trastorno cutáneo		Urticaria, Alopecia, Prurito, Decoloración de la piel
Trastornos musculoesqueléticos, óseos y del tejido conjuntivo	Mialgia, Hipertonía		Artralgia, lupus eritematoso inducido por medicamentos
Trastornos renales y urinarios	Tenesmo vesical		
Trastornos del aparato reproductor y de la mama		Impotencia ^b , Metrorragia ^a	Trastorno menstrual, Menorragia
Trastornos generales y alteraciones en el sitio de administración	Reacción en el sitio de inyección (varios tipos ^c), signos y síntomas pseudogripales (Complejo ^d), Dolor, Fiebre, Escalofríos, Edema periférico, Astenia	Necrosis en el lugar de inyección, Dolor torácico, Malestar	Sudoración

* alteración en una prueba de laboratorio
^a mujeres premenopáusicas
^b hombres
^c 'Reacción en el sitio de inyección (varios tipos)' incluye todos los eventos adversos que ocurren en el sitio de inyección (excepto necrosis en el lugar de la inyección), es decir, los términos siguientes: reacción en el sitio de inyección, hemorragia en el sitio de inyección, hipersensibilidad en la zona de inyección, inflamación en el lugar de inyección, tumefacción en la zona de inyección, dolor en el lugar de inyección, edema en la zona de inyección y atrofia de la zona de inyección.
^d 'Signos y de síntomas pseudogripales complejos' indica síndrome pseudogripal y/o una combinación de al menos dos eventos adversos entre fiebre, escalofríos, mialgia, malestar general, sudoración.

Interacciones:

Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

No se han realizado estudios formales de interacción de medicamentos con Betaferon®.

El tratamiento de las recidivas con corticosteroides o ACTH durante periodos de hasta 28 días ha sido bien tolerado en pacientes que están recibiendo Betaferon®.

Se ha comunicado que los interferones disminuyen la actividad de enzimas dependientes del citocromo hepático P450 en animales y en los seres humanos. Se debe tener precaución al administrar Betaferon® en combinación con fármacos que tengan un estrecho índice terapéutico y dependan notablemente para su aclaramiento del sistema citocromo hepático P450.

Deberá tenerse precaución con cualquier medicación concomitante que afecte al sistema hematopoyético

Vía de administración: Subcutánea

Dosificación y Grupo etario:

Posología y método de administración

Método de administración: Inyección subcutánea

Adultos

El tratamiento con Betaferon® deberá iniciarse bajo la supervisión de un médico con experiencia en el tratamiento de la enfermedad.

La dosis recomendada de Betaferon® es de 250 microgramos (8 millones de UI), contenidos en 1 ml de la solución reconstituida, a inyectar por vía subcutánea cada dos días.

En general, se recomienda ajustar la dosis al iniciar el tratamiento.

Los pacientes deben comenzar con 62,5 microgramos (0,25 ml) por vía subcutánea cada dos días e ir aumentando poco a poco hasta una dosis de 250

microgramos (1,0 ml) cada dos días. El período de titulación puede ajustarse conforme a la tolerabilidad individual.

Duración del tratamiento

Al día de hoy, no se conoce durante cuánto tiempo debe ser tratado el paciente. Para la EM remitente recidivante, los datos disponibles de hasta de 5 años sugieren una eficacia sostenida del tratamiento con Betaferon® durante todo el periodo.

Para la EM secundaria progresiva, se ha demostrado eficacia durante un período de dos años con datos limitados durante un periodo de hasta tres años de tratamiento bajo condiciones de ensayos clínicos controlados.

Se ha demostrado eficacia durante un periodo de cinco años en pacientes con un evento clínico único sugestivo de esclerosis múltiple.

Niños y adolescentes

La eficacia y seguridad de Betaferon® no se investigó sistemáticamente en niños y adolescentes menores de 18 años. Sin embargo, los datos limitados sugieren que el perfil de seguridad en adolescentes de 12 años, tratados con 250 microgramos de Betaferon® por vía subcutánea cada dos días, es similar al observado en adultos.

Sólo hay información limitada sobre la utilización de Betaferon® en niños menores de 12 años y, por tanto, Betaferon® no debe administrarse a este grupo de edad

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 respuesta al Auto No. 2017014088 del 27 de Noviembre de 2017 emitido con base en el concepto del Acta No. 03 de 2017 numeral 3.2.3.12., con el fin de continuar con 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
- Inseto basado en la Información Para el Paciente CCPI Versión 12 (02 de junio de 2015) allegada mediante radicado 2017189099
- Información para prescribir CCDS Versión 12 (02 de junio de 2015) allegada mediante radicado 2017189099

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, y dado que el interesado presenta respuesta satisfactoria al concepto emitido mediante el Acta No. 03 de 2017 SEMNNIMB, numeral 3.2.3.12., la Sala Especializada de Moléculas

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

Composición: Cada mL de solución inyectable reconstituida contiene 250 microgramos de interferón recombinante beta - 1b.

Forma farmacéutica: Polvo Liofilizado para Reconstituir a Solución Inyectable

Indicaciones:

Betaferon® está indicado en Esclerosis Múltiple, eso significa pacientes con:

- Un evento clínico único sugestivo de esclerosis múltiple (EM) ('Síndrome clínicamente aislado'),
- Formas recidivantes de esclerosis múltiple (EM) y
- Esclerosis múltiple (EM) secundaria progresiva con enfermedad activa, evidenciada por recaídas o deterioro neurológico pronunciado en los dos últimos años.

En pacientes con un evento clínico único sugestivo de esclerosis múltiple ('Síndrome clínicamente aislado'), Betaferon® está indicado para retrasar la progresión a esclerosis múltiple definida y para retrasar la progresión de discapacidad neurológica sostenida.

En la esclerosis múltiple remitente recidivante, Betaferon® está indicado para la reducción de la frecuencia y el grado de gravedad de recaídas clínicas en pacientes ambulatorios (p. ej. pacientes que pueden caminar sin ayuda), caracterizadas por al menos dos ataques de disfunción neurológica durante el período de los dos años precedentes, seguidos por recuperación completa o incompleta.

En la esclerosis múltiple secundaria progresiva, Betaferon® está indicado para la reducción de la frecuencia y gravedad de recaídas clínicas y para retrasar la progresión de la enfermedad

Contraindicaciones:

Contraindicaciones, Advertencias y precauciones especiales de empleo
Antecedentes de hipersensibilidad a interferón beta natural o recombinante, a la albúmina humana o a cualquiera de los excipientes.

Trastornos psiquiátricos

Se debe informar a los pacientes a ser tratados con Betaferon® que trastornos depresivos e ideación suicida pueden ser efectos adversos del tratamiento y que deben comunicar estos síntomas inmediatamente al médico. En casos raros, estos síntomas pueden ocasionar intentos de suicidio. Se deben monitorizar estrechamente a los pacientes con depresión e ideación suicida y considerar la interrupción del tratamiento.

Betaferon® debe administrarse con precaución a pacientes con antecedentes de convulsiones.

Pruebas de laboratorio

Además de aquellas pruebas de laboratorio normalmente requeridas para el seguimiento de pacientes con esclerosis múltiple, antes del inicio, a intervalos regulares tras comenzar el tratamiento con Betaferon® y después periódicamente en ausencia de signos y síntomas clínicos, se recomienda realizar recuentos hemáticos completos con fórmula leucocitaria y recuento plaquetario y análisis bioquímicos de sangre, incluyendo pruebas de función hepática.

Se recomienda realizar pruebas de función tiroidea regularmente en pacientes con antecedentes de disfunción tiroidea o cuando estén clínicamente indicadas.

Los pacientes con anemia, trombocitopenia o leucopenia (aislada o en cualquier combinación) pueden requerir una vigilancia más frecuente de los recuentos hemáticos completos, con fórmula leucocitaria y recuento plaquetario.

Trastornos hepatobiliares

Aumentos asintomáticos de las transaminasas séricas, en la mayoría de los casos moderados y pasajeros, se detectaron muy frecuentemente en pacientes tratados con Betaferon® durante los ensayos clínicos.

Al igual que con otros interferones beta, se han comunicado casos de lesión hepática grave, incluyendo insuficiencia hepática. Los eventos más graves ocurrieron a menudo en pacientes expuestos a otros medicamentos o sustancias conocidas por estar asociadas a hepatotoxicidad, o en presencia de enfermedades concomitantes (p. ej. enfermedad maligna con metástasis, infección grave y sepsis, alcoholismo).

Se debe hacer un seguimiento de los pacientes para detectar signos de lesión hepática. Si se detecta un aumento de las transaminasas en suero,

debería llevarse a cabo un seguimiento cuidadoso e investigación. Se debe considerar retirar el tratamiento con Betaferon® si los niveles se incrementan de manera significativa, o si van acompañados de signos clínicos como ictericia. En ausencia de evidencia clínica de daño hepático y después de la normalización de las enzimas hepáticas, puede considerarse la reanudación del tratamiento con seguimiento apropiado de las funciones hepáticas.

Trastornos cardiacos

Betaferon® debe usarse con precaución en pacientes con enfermedad cardiaca preexistente significativa, como insuficiencia cardiaca congestiva, arteriopatía coronaria o arritmias. Aunque no hay evidencia de un potencial cardiotoxico directo de Betaferon®, estos pacientes deben monitorizarse para detectar cualquier empeoramiento de su afección cardiaca. Esto se aplica especialmente durante el inicio del tratamiento con Betaferon®, cuando signos y síntomas pseudogripales, frecuentemente asociados a interferones beta, ejercen una sobrecarga cardiaca por fiebre, escalofríos y taquicardia. Esto puede agravar los signos y síntomas cardiacos en pacientes con enfermedad cardiaca preexistente significativa.

Se ha comunicado casos de miocardiopatía: si esto ocurriera y se sospechara alguna relación con Betaferon®, debe interrumpirse el tratamiento.

Trastornos gastrointestinales

Se notificaron casos de pancreatitis con el uso de Betaferon®, con frecuencia asociados a hipertrigliceridemia.

Pruebas complementarias / Inmunogenicidad

Como con todas las proteínas terapéuticas, existe una inmunogenicidad potencial. La decisión de continuar o suspender el tratamiento se debe basar en todos los aspectos del estado de la enfermedad del paciente en vez de sólo en el estado de la actividad neutralizante.

Trastornos del sistema inmunológico

La administración de citocinas a pacientes con gammapatía monoclonal preexistente se ha asociado al desarrollo del síndrome de extravasación capilar sistémica con signos clínicos parecidos al estado de choque y con desenlace mortal.

Microangiopatía trombótica (MAT):

Vigilar la aparición de manifestaciones clínicas de MAT y, en tal caso, realizar pruebas de laboratorio para comprobar el nivel de plaquetas y la

presencia de esquistocitos en sangre, LDH en suero, así como la función renal.

En caso de un diagnóstico de MAT se recomienda suspender de inmediato el tratamiento con interferón beta e iniciar el tratamiento necesario, valorando llevar a cabo el recambio plasmático.

Síndrome nefrótico (SN):

Vigilar periódicamente la función renal y la aparición de signos o síntomas de SN, especialmente en pacientes con alto riesgo de enfermedad renal.

En caso de aparición de SN, se debe iniciar el tratamiento correspondiente y considerar la suspensión del tratamiento con interferón beta.

Trastornos generales y afecciones en el sitio de administración

Pueden presentarse reacciones graves de hipersensibilidad (reacciones agudas graves como broncoespasmo, anafilaxia y urticaria).

Se ha comunicado necrosis en el sitio de inyección (NSI) en pacientes que utilizan Betaferon®. Puede ser extensa y podría incluir la fascia muscular así como el tejido adiposo y, por tanto, pudiendo dar lugar a la formación de cicatrices. A veces se ha requerido desbridamiento y, con menor frecuencia, un injerto de piel, pudiendo tardar la curación hasta 6 meses.

Si el paciente presenta múltiples lesiones debe interrumpirse el tratamiento con Betaferon® hasta su curación.

Los pacientes con lesiones únicas pueden continuar con Betaferon® siempre que la necrosis no sea demasiado extensa, ya que en algunos pacientes se ha producido la curación de la necrosis en el sitio de inyección mientras continuaban con el tratamiento de Betaferon®.

Con objeto de minimizar el riesgo de necrosis en el lugar de inyección, debe aconsejarse a los pacientes:

- usar una técnica de inyección aséptica
- alternar los lugares de inyección con cada dosis

El procedimiento de auto-inyección por el paciente debe ser revisado de manera periódica, especialmente si han aparecido reacciones en el sitio de inyección.

Reacciones adversas: Lista tabulada de reacciones adversas

Las frecuencias de las RAM comunicadas con Betaferon® se resumen en la tabla siguiente:

Clase de órgano o sistema	Muy frecuentes ≥ 1/10	Frecuentes ≥ 1/100 a <1/10	Frecuencia desconocida
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Disminución del recuento de linfocitos (< 1.500/mm ³) ^X , Disminución del recuento de glóbulos blancos (< 3.000/mm ³) ^X , Descenso del recuento absoluto de neutrófilos (< 1.500/mm ³) ^X	Linfadenopatía	Anemia, Trombocitopenia, Leucopenia
Trastornos del sistema inmunológico			Reacciones anafilácticas Síndrome de extravasación capilar en gammapatía monoclonal preexistente
Trastornos endocrinos			Trastornos tiroideos, Hipertiroidismo, Hipotiroidismo
Trastornos del metabolismo y de la nutrición			Incremento de triglicéridos en sangre, Anorexia, Disminución de peso, aumento de peso
Trastornos psiquiátricos			Depresión, Intento de suicidio, Confusión, Ansiedad, Labilidad emocional
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea, Insomnio, Incoordinación		Convulsiones, Mareos
Trastornos cardiacos			Cardiomiopatía, Taquicardia, Palpitaciones
Trastornos vasculares		Hipertensión	Vasodilatación
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		Disnea	Broncoespasmo
Trastornos gastrointestinales	Dolor abdominal		Náusea, Vómito, Pancreatitis, Diarrea
Trastornos hepatobiliares	Alanina aminotransferasa aumentada (ALAT > 5 veces el basal) ^X	Aspartato aminotransferasa aumentada (ASAT > 5 veces el basal) ^X	Aumento de la bilirrubina sanguínea Gamma-glutamyltransferasa aumentada, Daño hepático (incluyendo hepatitis), Insuficiencia hepática

Trastornos de la piel y tejido subcutáneo	Exantema, Trastorno cutáneo		Urticaria, Alopecia, Prurito, Decoloración de la piel
Trastornos musculoesqueléticos, óseos y del tejido conjuntivo	Mialgia, Hipertonía		Artralgia, lupus eritematoso inducido por medicamentos
Trastornos renales y urinarios	Tenesmo vesical		
Trastornos del aparato reproductor y de la mama		Impotencia ^b , Metrorragia ^a	Trastorno menstrual, Menorragia
Trastornos generales y alteraciones en el sitio de administración	Reacción en el sitio de inyección (varios tipos ^c), signos y síntomas pseudogripales (Complejo ^d), Dolor, Fiebre, Escalofríos, Edema periférico, Astenia	Necrosis en el lugar de inyección, Dolor torácico, Malestar	Sudoración

^a alteración en una prueba de laboratorio

^a mujeres premenopáusicas

^b hombres

^c 'Reacción en el sitio de inyección (varios tipos)' incluye todos los eventos adversos que ocurren en el sitio de inyección (excepto necrosis en el lugar de la inyección), es decir, los términos siguientes: reacción en el sitio de inyección, hemorragia en el sitio de inyección, hipersensibilidad en la zona de inyección, inflamación en el lugar de inyección, tumefacción en la zona de inyección, dolor en el lugar de inyección, edema en la zona de inyección y atrofia de la zona de inyección.

^d 'Signos y de síntomas pseudogripales complejos' indica síndrome pseudogripal y/o una combinación de al menos dos eventos adversos entre fiebre, escalofríos, mialgia, malestar general, sudoración.

Interacciones:

Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

No se han realizado estudios formales de interacción de medicamentos con Betaferon®.

El tratamiento de las recidivas con corticosteroides o ACTH durante periodos de hasta 28 días ha sido bien tolerado en pacientes que están recibiendo Betaferon®.

Se ha comunicado que los interferones disminuyen la actividad de enzimas dependientes del citocromo hepático P450 en animales y en los seres humanos. Se debe tener precaución al administrar Betaferon® en combinación con fármacos que tengan un estrecho índice terapéutico y dependan notablemente para su aclaramiento del sistema citocromo hepático P450.

Deberá tenerse precaución con cualquier medicación concomitante que afecte al sistema hematopoyético

Vía de administración: Subcutánea

Dosificación y Grupo etario:

Posología y método de administración

Método de administración: Inyección subcutánea

Adultos

El tratamiento con Betaferon® deberá iniciarse bajo la supervisión de un médico con experiencia en el tratamiento de la enfermedad.

La dosis recomendada de Betaferon® es de 250 microgramos (8 millones de UI), contenidos en 1 ml de la solución reconstituida, a inyectar por vía subcutánea cada dos días.

En general, se recomienda ajustar la dosis al iniciar el tratamiento.

Los pacientes deben comenzar con 62,5 microgramos (0,25 ml) por vía subcutánea cada dos días e ir aumentando poco a poco hasta una dosis de 250 microgramos (1,0 ml) cada dos días. El período de titulación puede ajustarse conforme a la tolerabilidad individual.

Duración del tratamiento

Al día de hoy, no se conoce durante cuánto tiempo debe ser tratado el paciente.

Para la EM remitente recidivante, los datos disponibles de hasta de 5 años sugieren una eficacia sostenida del tratamiento con Betaferon® durante todo el periodo.

Para la EM secundaria progresiva, se ha demostrado eficacia durante un período de dos años con datos limitados durante un periodo de hasta tres años de tratamiento bajo condiciones de ensayos clínicos controlados.

Se ha demostrado eficacia durante un periodo de cinco años en pacientes con un evento clínico único sugestivo de esclerosis múltiple.

Niños y adolescentes

La eficacia y seguridad de Betaferon® no se investigó sistemáticamente en niños y adolescentes menores de 18 años. Sin embargo, los datos limitados sugieren que el perfil de seguridad en adolescentes de 12 años, tratados con 250 microgramos de Betaferon® por vía subcutánea cada dos días, es similar al observado en adultos.

Sólo hay información limitada sobre la utilización de Betaferon® en niños menores de 12 años y, por tanto, Betaferon® no debe administrarse a este grupo de edad

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Norma Farmacológica: 4.1.3.0.N10

Adicionalmente, la Sala recomienda aprobar el inserto basado en la información para el paciente CCPI Versión 12 (02 de junio de 2015) allegada mediante radicado 2017189099 y la información para prescribir CCDS Versión 12 (02 de junio de 2015) allegada mediante radicado 2017189099.

3.2.3.8. BEVASTIM®

Expediente : 20131725
Radicado : 2017113327/20181009405
Fecha : 19/01/2018
Interesado : Laboratorios Legrand S.A.

Cada mL de concentrado contiene 25 mg de bevacizumab.

Forma farmacéutica: Concentrado para solución para infusión

Indicaciones:

Está indicado en el tratamiento de carcinoma metastásico de colon o recto; carcinoma pulmonar no microcítico (CPNM) avanzado, metastásico o recurrente; CPNM no escamoso avanzado, metastásico o recurrente e irresecable; CPNM no escamoso avanzado, metastásico o recidivante e irresecable con mutaciones activadoras del gen EGFR; cáncer renal avanzado y/o metastásico; glioblastoma con enfermedad progresiva posterior a terapia previa; cáncer epitelial de ovario estadio III con citoreducción sub-óptima o no cirugía de cito-reducción y estadio IV; carcinoma de cuello uterino persistente, recidivante o metastásico (57).

Asociado a la quimioterapia a base de fluoropirimidinas como primera línea de tratamiento con carcinoma metastásico de colon o recto (mCRC) (1–17)

Bevacizumab está indicado para el tratamiento de primera o segunda línea de pacientes con carcinoma metastásico del colon o recto en combinación con quimioterapia intravenosa basada en 5-fluorouracilo.

Bevacizumab en combinación con quimioterapia basada en oxaliplatino, fluoropirimidina-irinotecan o fluoropirimidina, está indicado para el tratamiento de segunda línea de pacientes con mCRC que han progresado en un régimen de primera línea Bevacirel™ (bevacizumab).

Tratamiento de primera línea del cáncer renal avanzado y/o metastásico en combinación con interferón alfa-2a (18–24)

Bevacizumab está indicado para el tratamiento de mRCC en combinación con interferón-alfa.

Tratamiento de primera línea en pacientes con cáncer de pulmón no microcítico (CPNM), no escamoso, irreseccable, localmente avanzado, metastásico o recurrente (25–34)

Bevacizumab está indicado para el tratamiento de primera línea del CPNM no escamoso no reseccable, localmente avanzado, recurrente o metastásico en combinación con carboplatino y paclitaxel.

Tratamiento del Glioblastoma con enfermedad progresiva posterior a terapia previa(35–42).

Bevacizumab está indicado para el tratamiento del glioblastoma con enfermedad progresiva en pacientes adultos después de la terapia previa como un solo agente. La eficacia del bevacizumab en el glioblastoma se basa en una mejora en la tasa de respuesta objetiva.

Tratamiento adyuvante de los pacientes adultos con cáncer epitelial de ovario estadio III en combinación con carboplatino y paclitaxel (43–51)

Bevacizumab está indicado en carcinoma persistente, recurrente o metastásico del cuello uterino en combinación con paclitaxel y cisplatino o paclitaxel y topotecán. Con citoreducción sub-óptima y no cirugía de citoreducción y estadio IV

Tratamiento adyuvante de los pacientes adultos con cáncer epitelial de ovario, trompa de Falopio o cáncer peritoneal primario recurrente resistente al platino (43–46,48–52,52–55)

Bevacizumab en combinación con paclitaxel, doxorubicina liposomal pegilada o topotecán está indicado para el tratamiento de pacientes con cáncer de ovario epitelial recurrente resistente a platino, trompa de Falopio o cáncer peritoneal primario que no recibieron más de 2 regímenes de quimioterapia anteriores.

Contraindicaciones:

Bevacizumab está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida a:

- Cualquier componente del producto;
- Productos obtenidos en células ováricas de hámster chino u otros anticuerpos recombinantes humanos o humanizados.
- Bevacizumab está contraindicado en los pacientes con metástasis no tratadas en el sistema nervioso central (SNC).

Precauciones y advertencias:

Advertencias

Fertilidad, embarazo y lactancia

Mujeres en edad fértil Las mujeres en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos efectivos durante el tratamiento (y hasta 6 meses después del mismo) (56).

Embarazo

No existen ensayos clínicos con datos sobre el tratamiento con Bevacizumab en mujeres embarazadas. Los estudios realizados en animales han mostrado toxicidad reproductiva incluyendo malformaciones (56).

Dado que se sabe que las IgGs atraviesan la placenta, se espera que Bevacizumab inhiba la angiogénesis en el feto, y, por lo tanto, se sospecha que provoca defectos congénitos graves si se administra durante el embarazo (56).

En la experiencia poscomercialización, se han observado casos de anomalías fetales en mujeres tratadas con bevacizumab solo o en combinación con quimioterápicos embriotóxicos conocidos (56).

Bevacizumab está contraindicado durante el embarazo (56).

Lactancia

No se sabe si bevacizumab se excreta en la leche materna. Dado que la IgG materna se excreta en la leche y que bevacizumab puede afectar negativamente al crecimiento y desarrollo del niño, se debe interrumpir la lactancia materna durante la terapia y durante al menos los 6 meses posteriores a la administración de la última dosis de Bevacizumab (56).

Fertilidad

Estudios de toxicidad de dosis repetidas en animales han demostrado que bevacizumab podría tener un efecto adverso sobre la fertilidad femenina.

Un subestudio con mujeres premenopáusicas de un ensayo en fase III para el tratamiento adyuvante de pacientes con cáncer de colon, mostró una mayor incidencia de nuevos casos de insuficiencia ovárica en el grupo de bevacizumab comparado con el grupo control (56).

En la mayoría de las pacientes, tras retirar el tratamiento con bevacizumab se recuperó la función ovárica. Se desconoce el efecto a largo plazo del tratamiento con bevacizumab en la fertilidad (56).

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de Bevacizumab sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante. Sin embargo, se ha notificado somnolencia y síncope con el uso de Bevacizumab. Si los pacientes experimentan síntomas que afectan a su visión o concentración, o su capacidad de reacción, deben ser advertidos de no conducir y utilizar máquinas hasta que los síntomas desaparezcan (56).

Precauciones

Perforaciones gastrointestinales y fístulas:

El tratamiento con Bevacizumab puede elevar el riesgo de perforación gastrointestinal y de la vesícula biliar (56).

El tratamiento con Bevacizumab debe suspenderse definitivamente en caso de perforación gastrointestinal (56).

Las pacientes que reciben Bevacizumab para el tratamiento del cáncer cervico uterino persistente, recidivante o metastásico pueden tener mayor riesgo de desarrollar fístulas entre la vagina y cualquier parte del tubo gastrointestinal (fístulas gastrointestinales-vaginales) (56).

Fístulas no gastrointestinales:

Los pacientes tratados con Bevacizumab pueden tener mayor riesgo de desarrollar fístulas. Se suspenderá definitivamente la administración de Bevacizumab en pacientes con fístula traqueo esofágica o con cualquier tipo de fístula de grado 4.

La información sobre el uso continuado de Bevacizumab en pacientes con otros tipos de fístulas es limitada (56).

En caso de fístulas internas que no se localicen en el tubo digestivo, se debe considerar la suspensión del tratamiento con Bevacizumab (56).

Hemorragia:

En los pacientes tratados con Bevacizumab el riesgo de hemorragia, en particular de hemorragia asociada al tumor, es elevado. Se suspenderá definitivamente la administración de Bevacizumab en pacientes que sufran hemorragias de grado 3 o 4 durante el tratamiento (56).

Se excluyó sistemáticamente de los ensayos clínicos con Bevacizumab a los pacientes que, según las pruebas de diagnóstico por imágenes o los signos y síntomas, presentaran metástasis del sistema nervioso central (SNC), por lo que el riesgo de hemorragia del SNC en tales pacientes no se ha evaluado prospectivamente en estudios clínicos aleatorizados (56).

Se vigilará en los pacientes la presencia de signos y síntomas de hemorragia del SNC, y se suspenderá la administración de Bevacizumab en caso de hemorragia intracraneal (56).

No hay datos sobre el perfil de toxicidad de Bevacizumab en pacientes con diátesis hemorrágica congénita, coagulopatía adquirida o en tratamiento anticoagulante con dosis plenas de una tromboembolia anterior al inicio del tratamiento con Bevacizumab, puesto que tales pacientes fueron excluidos de los estudios clínicos. Por consiguiente, se requiere precaución antes de iniciar el tratamiento con Bevacizumab en tales pacientes.

Sin embargo, no parece que en los pacientes que sufren una trombosis venosa durante el tratamiento con Bevacizumab sea mayor el riesgo de hemorragia de grado 3 o superior si reciben dosis plenas de warfarina y Bevacizumab simultáneamente.

Infecciones oculares graves tras la preparación de la solución para uso intravítreo no aprobado:

Se han descrito casos individuales y series de graves acontecimientos oculares adversos (endofalmitis infecciosa y otros trastornos oculares inflamatorios inclusive) tras el uso intravítreo no aprobado de Bevacizumab preparado a partir de viales aprobados para la administración intravenosa en pacientes con cáncer (56).

Algunos de estos acontecimientos han causado pérdida visual de diversos grados, incluida la ceguera permanente.

Hemorragia pulmonar/ hemoptisis:

Los pacientes con CPNM tratados con Bevacizumab pueden correr un riesgo de hemorragia pulmonar/ hemoptisis grave o, en algunos casos, letal (56). Los pacientes con historia reciente de hemorragia pulmonar/ hemoptisis (> 1/2 cucharilla de sangre roja) no deben recibir Bevacizumab.

Hipertensión arterial:

Entre los pacientes tratados con Bevacizumab se ha observado un aumento de la incidencia de hipertensión (56).

De los datos clínicos sobre seguridad se infiere que la incidencia de la hipertensión probablemente depende de la dosis (56).

La hipertensión preexistente debe controlarse adecuadamente antes de empezar el tratamiento con Bevacizumab (56).

No hay datos sobre el efecto de Bevacizumab en pacientes con hipertensión no controlada en el momento de comenzar el tratamiento con este medicamento (56).

Se recomienda vigilar la tensión arterial durante el tratamiento con Bevacizumab (56).

En la mayoría de los casos, la hipertensión se controló adecuadamente con un tratamiento antihipertensivo estándar ajustado a la situación particular del paciente afectado (56).

El tratamiento con Bevacizumab debe suspenderse definitivamente si una hipertensión clínicamente importante no puede controlarse de modo adecuado con un tratamiento antihipertensivo o si el paciente sufre una crisis hipertensiva o una encefalopatía hipertensiva (56).

Síndrome de encefalopatía posterior reversible (SLPR):

En raras ocasiones se han descrito en pacientes tratados con Bevacizumab signos y síntomas compatibles con el síndrome de leucoencefalopatía posterior reversible (SLPR), un raro trastorno neurológico que se manifiesta clínicamente con los siguientes signos y síntomas (entre otros): convulsiones, cefalea, estado mental alterado, deterioro visual o ceguera cortical, con o sin hipertensión asociada (56).

El diagnóstico de SLPR requiere la confirmación por técnicas de imagen cerebral, preferiblemente la resonancia magnética (RM). En pacientes con SLPR se recomienda el tratamiento de los síntomas específicos, incluido el control de la hipertensión, junto con la retirada de Bevacizumab (56).

Se desconocen los efectos toxicológicos de reiniciar la administración de Bevacizumab en los pacientes que hayan experimentado antes el SLPR (56).

Tromboembolia arterial:

En los estudios clínicos, la incidencia de episodios tromboembólicos arteriales (accidentes cerebrovasculares, accidentes isquémicos transitorios e infarto agudo de miocardio) fue superior en los pacientes tratados con Bevacizumab + quimioterapia que en los que recibieron quimioterapia sola (56).

Bevacizumab se suspenderá definitivamente en caso de eventos de tromboembolia arterial.

Los pacientes tratados con Bevacizumab + quimioterapia que tengan más de 65 años o antecedentes de tromboembolia arterial corren un mayor riesgo de sufrir un episodio de tromboembolia arterial mientras reciben Bevacizumab.

El tratamiento de tales pacientes con Bevacizumab exige precaución.

Tromboembolia venosa:

Los pacientes tratados con Bevacizumab pueden correr el riesgo de sufrir un episodio de tromboembolia venosa, incluida una embolia pulmonar (56).

Las pacientes que reciben Bevacizumab como tratamiento del cáncer cervicouterino persistente, recidivante o metastásico pueden tener mayor riesgo de sufrir eventos tromboembólicos venosos:

Se suspenderá la administración de Bevacizumab en los pacientes con episodios de tromboembolia venosa potencialmente mortales (grado 4), como embolia pulmonar. Si ésta es de grado = 3, se los vigilará estrechamente.

Insuficiencia cardíaca congestiva:

En los estudios clínicos se han descrito episodios compatibles con insuficiencia cardíaca congestiva (ICC) (56).

Las observaciones clínicas iban desde descenso asintomático de la fracción de eyección ventricular izquierda a ICC sintomática, con necesidad de tratamiento u hospitalización.

La administración de Bevacizumab a pacientes con una cardiopatía clínicamente importante, por ejemplo una coronariopatía preexistente, o ICC preexistente exige especial precaución. la mayoría de los pacientes que sufrieron ICC presentaban carcinoma de mama metastásico y habían recibido previamente tratamiento con antraciclinas o radioterapia de la pared torácica izquierda o tenían otros factores de riesgo de ICC.

En los pacientes del estudio avf3694g tratados con antraciclinas y que no habían recibido antraciclinas previamente no se elevó la incidencia de ICC de todos los grados en el grupo de antraciclina + bevacizumab en comparación con los que habían recibido antraciclinas solamente.

Tanto en el estudio avf3694g como en avf3693g, episodios de ICC de grado 3 o superior fueron algo más frecuentes entre los pacientes tratados con bevacizumab en combinación con quimioterapia que entre los que recibieron quimioterapia sola.

Esta observación concuerda con los resultados de otros estudios del carcinoma de mama metastásico sin tratamiento antraciclínico concomitante.

Neutropenia:

Se ha observado un incremento de las tasas de neutropenia, neutropenia febril e infección con neutropenia grave (incluidos algunos fallecimientos) en los pacientes

tratados con ciertos regímenes quimioterápicos mielotóxicos + Bevacizumab en comparación con la quimioterapia sola (56).

Cicatrización de heridas:

Bevacizumab puede afectar negativamente al proceso de cicatrización de las heridas. El tratamiento con Bevacizumab no debe iniciarse hasta que hayan transcurrido al menos 28 días desde una intervención de cirugía mayor o hasta que la herida quirúrgica haya cicatrizado por completo (56).

En caso de complicaciones de la cicatrización durante el tratamiento con Bevacizumab, éste debe retirarse temporalmente hasta la plena cicatrización de la herida. La administración de Bevacizumab debe suspenderse de forma transitoria ante una intervención quirúrgica programada.

En raras ocasiones se han notificado casos de fascitis necrotizante, algunos de ellos mortales, en pacientes tratados con Bevacizumab; generalmente fueron secundarios a complicaciones de la cicatrización de heridas, perforación gastrointestinal o formación de fístulas.

En pacientes que desarrollen una fascitis necrotizante se interrumpirá la administración de Bevacizumab y se instaurará cuanto antes el tratamiento pertinente.

Proteinuria:

En los estudios clínicos, la incidencia de proteinuria fue mayor en los pacientes tratados con Bevacizumab en combinación con quimioterapia que en los que recibieron quimioterapia sola (56).

Proteinuria de grado 4 (síndrome nefrótico) fue poco frecuente en los pacientes tratados con Bevacizumab. En caso de proteinuria de grado 4, la administración de Bevacizumab debe suspenderse definitivamente.

Reacciones de hipersensibilidad, reacciones a la infusión:

Los pacientes pueden sufrir reacciones a la infusión/ de hipersensibilidad. Se recomienda observar estrechamente a los pacientes durante la administración de bevacizumab y tras la misma, como corresponde a cualquier infusión de un anticuerpo monoclonal humanizado terapéutico (56).

En caso de que se produzca una reacción, se debe retirar la infusión e instaurar las medidas terapéuticas adecuadas. No se considera necesaria la premedicación sistemática.

Insuficiencia ovárica / fecundidad:

Bevacizumab puede alterar la fecundidad femenina. Por tanto, antes de comenzar el tratamiento con Bevacizumab de mujeres con capacidad de procrear deben analizarse con ellas estrategias para preservar la fecundidad (56).

Reacciones adversas:

Serios:

- Cardiovasculares: tromboembolismo arterial, insuficiencia cardíaca congestiva, hipertensión, encefalopatía hipertensiva, infarto de miocardio.
- Dermatológicos: alteración de la cicatrización de heridas, fascitis necrotizante, dehiscencia de la herida.
- Endocrino metabólica: hipopotasemia.
- Gastrointestinales: dolor abdominal, fístula gastrointestinal, hemorragia gastrointestinal, perforación gastrointestinal, hematemesis, fístula traqueoesofágica.
- Hematológicos: trombosis venosa profunda, neutropenia febril, hemorragia, neutropenia.
- Hepáticos: fístula del conducto biliar.
- Inmunológicos: complicación de la infusión.
- Neurológicos: oclusión de la arteria cerebral, hemorragia cerebral, infarto cerebral hemorrágica, hemorragia intracraneal, síndrome de encefalopatía posterior reversible, hemorragia subaracnoidea, ataque isquémico transitorio.
- Renales: fístula biliar, fístula de pelvis renal, síndrome nefrótico, proteinuria, creatinina sérica elevada, microangiopatía trombótica.
- Reproductivos: en mujeres, fístula del tracto genital, sangrado vaginal no menstrual, hallazgo de fístula vaginal.
- Respiratorios: fístula broncopulmonar, hemoptisis, neumonía intersticial, perforación del tabique nasal, hemorragia pulmonar, hipertensión pulmonar.
- Otros: angioedema.

Comunes:

Los efectos secundarios comunes del tratamiento de los inhibidores de VEGF incluyen:

- o síntomas generales tales como fatiga y astenia,
- o síntomas gastrointestinales tales como diarrea y estomatitis,
- o toxicidades de la piel,
- o toxicidades cardiovasculares y
- o a Variedad de anomalías de laboratorio.
- Dermatológicos: síndrome mano-pie (HFS), despigmentación cutánea y / o capilar y erupción cutánea.
- Cardiovasculares: la hipertensión es la más frecuente (hasta el 46%). Se ha observado hipertensión con todos estos agentes y se ha considerado un biomarcador bastante fiable para la respuesta. Los efectos secundarios

cardíacos incluyen insuficiencia cardíaca congestiva e isquemia o infarto de miocardio.

- Metabólico-endocrinos: hiperglucemia, hipomagnesemia, disminución de peso. Se ha demostrado que varias anomalías metabólicas y de laboratorio ocurren en pacientes tratados con inhibidores de VEGFR. Estos incluyen anomalías renales y electrolíticas tales como aumento de la creatinina (hasta 70%), proteinuria (71%), anomalías en los niveles de sodio, potasio, magnesio y calcio en hasta 37%, 50%, 31% y 59%, respectivamente.
- Gastrointestinales: estreñimiento, diarrea, indigestión pérdida de apetito, estomatitis, alteración del gusto, vómitos.
- Hematológicos: hemorragia. En los pacientes tratados con bevacizumab + interferón (IFN), sunitinib y sorafenib se han observado episodios hemorrágicos, más comúnmente, epistaxis. Hasta la fecha no se ha informado de ningún efecto directo de estos agentes sobre el tejido pulmonar; Por lo tanto, la aparición de disnea podría ser un evento secundario debido a metástasis pulmonares o edema como resultado de hipertensión de alto grado o insuficiencia cardíaca congestiva. La incidencia de la mielotoxicidad de grados 3 y 4 es baja con los inhibidores de VEGFR cuando se compara con el tratamiento clásico del cáncer, como la quimioterapia.
- Inmunológicos: enfermedad infecciosa.
- Musculo-esqueléticos: dolor de espalda.
- Neurológicos: astenia, cefalea.
- Renales: proteinuria.
- Respiratorios: disnea, epistaxis, infección respiratoria superior.
- Otros: fatiga.

El número de muertes en cada brazo del estudio elaborado por Reliance se compararon por significación estadística y la diferencia se encontró que el (3,66%) del brazo Bevastim® (bevacizumab) y un sujeto (4,55%) del brazo de comparación interrumpieron el estudio debido a un evento adverso, y se monitorizaron las reacciones relacionadas con la infusión durante el estudio.

El perfil de eventos adversos en los dos brazos fue en línea con el perfil conocido de Bevacizumab

Interacciones:

Efecto de agentes antineoplásicos en la farmacocinética de bevacizumab

No se observaron interacciones clínicamente relevantes en la farmacocinética de bevacizumab con la administración concomitante de quimioterapia según los resultados del análisis farmacocinético poblacional. En los pacientes tratados con Avastin en monoterapia no hubo diferencias estadísticamente significativas ni clínicamente relevantes en el aclaramiento de bevacizumab en comparación con

los pacientes tratados con Avastin en combinación con interferón alfa 2a, erlotinib o quimioterapias (IFL, 5-FU/LV, carboplatino/paclitaxel, capecitabina, doxorubicina o cisplatino/gemcitabina).

Efecto de bevacizumab en la farmacocinética de otros agentes antineoplásicos
No se observaron interacciones clínicamente relevantes de bevacizumab en la farmacocinética de la administración concomitante de interferón alfa 2a, erlotinib (y su metabolito activo OSI-420), o quimioterapia con irinotecán (y su metabolito activo SN38), capecitabina, oxiplatino (que se determinó midiendo los niveles de platino libre y total), y cisplatino. No se pudieron extraer conclusiones del efecto de bevacizumab en la farmacocinética de gemcitabina.

Combinación de bevacizumab y maleato de sunitinib

En dos ensayos clínicos de carcinoma de células renales metastásico, se notificó anemia hemolítica microangiopática (MAHA) en 7 de 19 pacientes tratados con la combinación de bevacizumab (10 mg/kg cada dos semanas) y maleato de sunitinib (50 mg diarios). MAHA es un trastorno hemolítico que se puede presentar con fragmentación de glóbulos rojos, anemia y trombocitopenia. Además, en algunos de los pacientes se observó hipertensión (incluyendo crisis hipertensiva), creatinina elevada y síntomas neurológicos. Todos estos acontecimientos fueron reversibles tras la retirada de bevacizumab y maleato de sunitinib.

Combinación con tratamientos basados en platino o taxanos

Se han observado un aumento en las tasas de neutropenia grave, neutropenia febril, o infección con o sin neutropenia grave (incluyendo algunos casos mortales), principalmente en pacientes tratados con terapias basadas en platino o taxanos en el tratamiento del CPNM o CMm.

Radioterapia

No se han establecido la seguridad y la eficacia de la administración concomitante de radioterapia y Anticuerpos monoclonales dirigidos al EGFR en combinación con diferentes regímenes de bevacizumab.

No se han realizado estudios de interacción. Para el tratamiento del CCRm los anticuerpos monoclonales dirigidos al EGFR no se deben administrar en combinación con regímenes de quimioterapia que contengan bevacizumab. Los resultados de dos estudios aleatorizados, fase III, PACCE y CAIRO-2 en pacientes con CCRm, sugieren que el uso de anticuerpos monoclonales anti- EGFR, panitumumab y cetuximab respectivamente, en combinación con bevacizumab más quimioterapia, se asocia a un descenso de la SLP y/o de la SG y con un incremento de la toxicidad, si se compara con bevacizumab más regímenes de quimioterapia solo.

Vía de administración:

Forma de administración

- La dosis inicial debe administrarse en perfusión intravenosa durante 90 minutos. Si se tolera bien la primera perfusión, la segunda puede administrarse durante 60 minutos. Si se tolera bien la perfusión de 60 minutos, todas las perfusiones siguientes se pueden administrar durante 30 minutos.
- No debe administrarse como pulso o bolo intravenoso.
- No se recomienda la reducción de la dosis en caso de aparición de reacciones adversas. Si es necesario, el tratamiento debe interrumpirse permanente o temporalmente.

Bevacizumab debe administrarse bajo la supervisión de un médico con experiencia en el empleo de medicamentos antineoplásicos.

Dosificación y Grupo etario:

Está indicado en el tratamiento de carcinoma metastásico de colon o recto; carcinoma pulmonar no microcítico (CPNM) avanzado, metastásico o recurrente; CPNM no escamoso avanzado, metastásico o recurrente e irresecable; CPNM no escamoso avanzado, metastásico o recidivante e irresecable con mutaciones activadoras del gen EGFR; cáncer renal avanzado y/o metastásico; glioblastoma con enfermedad progresiva posterior a terapia previa; cáncer epitelial de ovario estadio III con citoreducción sub-óptima o no cirugía de cito-reducción y estadio IV; carcinoma de cuello uterino persistente, recidivante o metastásico (57).

Las dosis que se presentan en esta sección son indicativas y debe consultarse el protocolo específico de cada condición de salud, para su aplicación Vía intravenosa (58):

- Cáncer colorectal: 5 mg/kg cada 2 semanas.
- Glioblastoma: 10 mg/kg cada 2 semanas.
- Cáncer de pulmón no microcítico, no escamoso: 15 mg/kg cada 3 semanas.
- Cáncer epitelial de ovario: 15 mg/kg cada 3 semanas

Cáncer metastásico de colon o recto (CCRM)

La dosis recomendada de Bevacizumab es de 5 mg/kg o 10 mg/kg de peso corporal administrados como perfusión intravenosa una vez cada 2 semanas o de 7,5 mg/kg o 15 mg/kg de peso corporal administrados una vez cada 3 semanas. Se recomienda continuar el tratamiento hasta la progresión de la enfermedad subyacente o hasta toxicidad inaceptable.

Cáncer de mama metastásico (CMm)

La dosis recomendada de Bevacizumab es de 10 mg/kg de peso corporal una vez cada 2 semanas o de 15 mg/kg de peso corporal una vez cada 3 semanas

administrados como perfusión intravenosa. Se recomienda continuar el tratamiento hasta la progresión de la enfermedad subyacente o hasta toxicidad inaceptable.

Cáncer de pulmón no microcítico (CPNM)

Primera línea de tratamiento para CPNM no escamoso en combinación con quimioterapia basada en platino

Bevacizumab se administra en combinación con quimioterapia basada en platino durante 6 ciclos de tratamiento, seguido de Bevacizumab en monoterapia hasta la progresión de la enfermedad. La dosis recomendada de Bevacizumab es de 7,5 mg/kg o 15 mg/kg de peso corporal administrados como perfusión intravenosa una vez cada 3 semanas.

En los pacientes con CPNM se ha demostrado el beneficio clínico con las dosis tanto de 7,5 mg/kg como de 15 mg/kg. Se recomienda continuar el tratamiento hasta la progresión de la enfermedad subyacente o hasta toxicidad inaceptable.

Primera línea de tratamiento para CPNM no escamoso con mutaciones activadoras en EGFR en combinación con Erlotinib

Se debe llevar a cabo el test de la mutación de EGFR antes de iniciar el tratamiento con la combinación de Bevacizumab y Erlotinib. Cuando se evalúa el estado de mutación del EGFR de un paciente, es importante elegir una metodología adecuadamente validada y robusta para evitar la obtención de falsos negativos o falsos positivos. La dosis recomendada de Bevacizumab cuando se utiliza en combinación con Erlotinib es de 15 mg/kg de peso corporal administrados como perfusión intravenosa una vez cada 3 semanas. Se recomienda continuar el tratamiento con Bevacizumab en combinación con Erlotinib hasta progresión de la enfermedad. Para la posología y método de administración de Erlotinib, por favor consultar la ficha técnica de Erlotinib.

Cáncer de células renales avanzado y/o metastásico (CRm)

La dosis recomendada de Bevacizumab es de 10 mg/kg de peso corporal administrados como perfusión intravenosa una vez cada 2 semanas. Se recomienda continuar el tratamiento hasta la progresión de la enfermedad subyacente o hasta toxicidad inaceptable.

Cáncer de ovario epitelial, trompa de Falopio y peritoneal primario

Tratamiento en primera línea:

Bevacizumab se administra en combinación con carboplatino y paclitaxel durante 6 ciclos de tratamiento, seguido de un uso continuado de Bevacizumab en monoterapia hasta progresión de la enfermedad o hasta un máximo de 15 meses o toxicidad inaceptable, lo que ocurra primero. La dosis recomendada de Bevacizumab es de 15 mg/kg de peso corporal administrados una vez cada 3 semanas como perfusión intravenosa.

Tratamiento de la enfermedad recurrente sensible a platino:

Bevacizumab se administra en combinación con carboplatino y gemcitabina durante 6 ciclos y hasta 10 ciclos de tratamiento seguido de un uso continuado de Bevacizumab en monoterapia hasta la progresión de la enfermedad.

La dosis recomendada de Bevacizumab es de 15 mg/kg de peso corporal administrados como perfusión intravenosa una vez cada 3 semanas.

Tratamiento de la enfermedad recurrente resistente a platino:

Bevacizumab se administra en combinación con uno de los siguientes fármacos: paclitaxel, topotecán, (administrado semanalmente) o doxorubicina liposomal pegilada. La dosis recomendada de Bevacizumab es de 10 mg/kg de peso corporal administrado una vez cada 2 semanas como perfusión intravenosa.

Cuando Bevacizumab se administra en combinación con topotecán (administrado los días 1-5, cada 3 semanas), la dosis recomendada de Bevacizumab es de 15 mg/kg de peso corporal administrado una vez cada 3 semanas como perfusión intravenosa. Se recomienda continuar el tratamiento hasta progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable.

Cáncer de cérvix

Bevacizumab se administra en combinación con uno de los siguientes regímenes de quimioterapia: paclitaxel y cisplatino o paclitaxel y topotecán. La dosis recomendada de Bevacizumab es de 15 mg/kg de peso corporal administrado una vez cada 3 semanas como perfusión intravenosa. Se recomienda continuar el tratamiento hasta progresión de la enfermedad subyacente o hasta toxicidad inaceptable.

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada: No es necesario un ajuste de la dosis en pacientes de edad avanzada.

Pacientes con insuficiencia renal: No se han estudiado la seguridad y la eficacia en pacientes con insuficiencia renal.

Pacientes con insuficiencia hepática: No se han estudiado la seguridad y la eficacia en pacientes con insuficiencia hepática.

Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad y eficacia de bevacizumab en niños menores de 18 años.

El uso de bevacizumab en la población pediátrica para las indicaciones del tratamiento de cánceres de colon, recto, mama, pulmón, ovario, trompa de Falopio, peritoneo, cérvix y riñón no es relevante.

Precauciones que deben tomarse antes de manipular o administrar este medicamento

Para consultar las instrucciones de dilución del medicamento antes de la administración. Las perfusiones de Bevacizumab no deben administrarse o mezclarse con soluciones de glucosa. Este medicamento no debe mezclarse con otros medicamentos, excepto los mencionados

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 respuesta al Auto No. 2017014783 del 12 de Diciembre de 2017 emitido con base en el concepto del Acta No. 03 de 2017 numeral 3.2.2.5., con el fin de continuar con 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
- Inserto allegado mediante radicado No. 20181009405
- Información para prescribir allegada mediante radicado No. 20181009405

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, el interesado presentó respuesta satisfactoria al requerimiento emitido en el Acta No. 03 de 2017 SEMNNIMB, numeral 3.2.2.5., ya que ajusto el inserto, la información para prescribir y el plan de gestión de riesgo al concepto mencionado. Sin embargo, la Sala considera que la información farmacológica debe ser la siguiente y no como se encuentran en el Acta mencionada:

Indicaciones:

Asociación en la quimioterapia a base de fluoropirimidinas como tratamiento de primera línea en pacientes con carcinoma metastásico de colon o recto.

Carcinoma pulmonar no microcítico (CPNM) avanzado, metastásico o recurrente:

Bevacizumab agregado a quimioterapia basada en platino está indicado para el tratamiento de primera línea del cpnm no escamoso avanzado, metastásico o recurrente e irresecable.

Bevacizumab, en combinación con erlotinib, está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes con cpnm no escamoso avanzado, metastásico o recidivante e irresecable con mutaciones activadoras del gen EGFR.

Tratamiento de primera línea del cáncer renal avanzado y/o metastásico en combinación con interferón alfa-2a (inf).

Bevacizumab 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.

Bevacizumab en asociación con quimioterapia basada en platinos (cisplatino) más paclitaxel o topotecán mas paclitaxel, está indicado como tratamiento del carcinoma de cuello uterino persistente, recidivante o metastásico

Contraindicaciones:

- Bevacizumab está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida a:
 - Cualquier componente del producto;
 - Productos obtenidos en células ováricas de hámster chino u otros anticuerpos recombinantes humanos o humanizados.
- Bevacizumab está contraindicado en los pacientes con metástasis no tratadas en el sistema nervioso central (SNC).
- Embarazo

Precauciones y advertencias:

Advertencias

Fertilidad, embarazo y lactancia

Mujeres en edad fértil Las mujeres en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos efectivos durante el tratamiento (y hasta 6 meses después del mismo) (56).

Embarazo

No existen ensayos clínicos con datos sobre el tratamiento con Bevacizumab en mujeres embarazadas. Los estudios realizados en animales han mostrado toxicidad reproductiva incluyendo malformaciones (56).

Dado que se sabe que las IgGs atraviesan la placenta, se espera que Bevacizumab inhiba la angiogénesis en el feto, y, por lo tanto, se sospecha que provoca defectos congénitos graves si se administra durante el embarazo (56).

En la experiencia poscomercialización, se han observado casos de anomalías fetales en mujeres tratadas con bevacizumab solo o en combinación con quimioterápicos embriotóxicos conocidos.

Bevacizumab está contraindicado durante el embarazo.

Lactancia

No se sabe si bevacizumab se excreta en la leche materna. Dado que la IgG materna se excreta en la leche y que bevacizumab puede afectar negativamente al crecimiento y desarrollo del niño, se debe interrumpir la lactancia materna durante la terapia y durante al menos los 6 meses posteriores a la administración de la última dosis de Bevacizumab.

Fertilidad

Estudios de toxicidad de dosis repetidas en animales han demostrado que bevacizumab podría tener un efecto adverso sobre la fertilidad femenina.

Un subestudio con mujeres premenopáusicas de un ensayo en fase III para el tratamiento adyuvante de pacientes con cáncer de colon, mostró una mayor incidencia de nuevos casos de insuficiencia ovárica en el grupo de bevacizumab comparado con el grupo control.

En la mayoría de las pacientes, tras retirar el tratamiento con bevacizumab se recuperó la función ovárica. Se desconoce el efecto a largo plazo del tratamiento con bevacizumab en la fertilidad.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de Bevacizumab sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante. Sin embargo, se ha notificado somnolencia y síncope con el uso de Bevacizumab. Si los pacientes experimentan síntomas que afectan a su visión o concentración, o su capacidad de reacción, deben ser advertidos de no conducir y utilizar máquinas hasta que los síntomas desaparezcan.

Precauciones

Perforaciones gastrointestinales y fístulas:

El tratamiento con Bevacizumab puede elevar el riesgo de perforación gastrointestinal y de la vesícula biliar.

El tratamiento con Bevacizumab debe suspenderse definitivamente en caso de perforación gastrointestinal.

Las pacientes que reciben Bevacizumab para el tratamiento del cáncer cervicouterino persistente, recidivante o metastásico pueden tener mayor riesgo de desarrollar fístulas entre la vagina y cualquier parte del tubo gastrointestinal (fístulas gastrointestinales-vaginales).

Fístulas no gastrointestinales:

Los pacientes tratados con Bevacizumab pueden tener mayor riesgo de desarrollar fístulas. Se suspenderá definitivamente la administración de Bevacizumab en pacientes con fístula traqueo esofágica o con cualquier tipo de fístula de grado 4.

La información sobre el uso continuado de Bevacizumab en pacientes con otros tipos de fístulas es limitada.

En caso de fístulas internas que no se localicen en el tubo digestivo, se debe considerar la suspensión del tratamiento con Bevacizumab.

Hemorragia:

En los pacientes tratados con Bevacizumab el riesgo de hemorragia, en particular de hemorragia asociada al tumor, es elevado. Se suspenderá definitivamente la administración de Bevacizumab en pacientes que sufran hemorragias de grado 3 o 4 durante el tratamiento.

Se excluyó sistemáticamente de los ensayos clínicos con Bevacizumab a los pacientes que, según las pruebas de diagnóstico por imágenes o los signos y síntomas, presentaran metástasis del sistema nervioso central (SNC), por lo que el riesgo de hemorragia del SNC en tales pacientes no se ha evaluado prospectivamente en estudios clínicos aleatorizados.

Se vigilará en los pacientes la presencia de signos y síntomas de hemorragia del SNC, y se suspenderá la administración de Bevacizumab en caso de hemorragia intracraneal.

No hay datos sobre el perfil de toxicidad de Bevacizumab en pacientes con diátesis hemorrágica congénita, coagulopatía adquirida o en tratamiento anticoagulante con dosis plenas de una tromboembolia anterior al inicio del tratamiento con Bevacizumab, puesto que tales pacientes fueron excluidos de los estudios clínicos. Por consiguiente, se requiere precaución antes de iniciar el tratamiento con Bevacizumab en tales pacientes.

Sin embargo, no parece que en los pacientes que sufren una trombosis venosa durante el tratamiento con Bevacizumab sea mayor el riesgo de hemorragia de grado 3 o superior si reciben dosis plenas de warfarina y Bevacizumab simultáneamente.

Infecciones oculares graves tras la preparación de la solución para uso intravítreo no aprobado:

Se han descrito casos individuales y series de graves acontecimientos oculares adversos (endofalmitis infecciosa y otros trastornos oculares inflamatorios inclusive) tras el uso intravítreo no aprobado de Bevacizumab preparado a partir de viales aprobados para la administración intravenosa en pacientes con cáncer.

Algunos de estos acontecimientos han causado pérdida visual de diversos grados, incluida la ceguera permanente.

Hemorragia pulmonar/ hemoptisis:

Los pacientes con CPNM tratados con Bevacizumab pueden correr un riesgo de hemorragia pulmonar/ hemoptisis grave o, en algunos casos, letal (56). Los pacientes con historia reciente de hemorragia pulmonar/ hemoptisis (> 1/2 cucharilla de sangre roja) no deben recibir Bevacizumab.

Hipertensión arterial:

Entre los pacientes tratados con Bevacizumab se ha observado un aumento de la incidencia de hipertensión.

De los datos clínicos sobre seguridad se infiere que la incidencia de la hipertensión probablemente depende de la dosis.

La hipertensión preexistente debe controlarse adecuadamente antes de empezar el tratamiento con Bevacizumab (56).

No hay datos sobre el efecto de Bevacizumab en pacientes con hipertensión no controlada en el momento de comenzar el tratamiento con este medicamento (56).

Se recomienda vigilar la tensión arterial durante el tratamiento con Bevacizumab (56).

En la mayoría de los casos, la hipertensión se controló adecuadamente con un tratamiento antihipertensivo estándar ajustado a la situación particular del paciente afectado.

El tratamiento con Bevacizumab debe suspenderse definitivamente si una hipertensión clínicamente importante no puede controlarse de modo adecuado con un tratamiento antihipertensivo o si el paciente sufre una crisis hipertensiva o una encefalopatía hipertensiva.

Síndrome de encefalopatía posterior reversible (SLPR):

En raras ocasiones se han descrito en pacientes tratados con Bevacizumab signos y síntomas compatibles con el síndrome de leucoencefalopatía posterior reversible (SLPR), un raro trastorno neurológico que se manifiesta clínicamente con los siguientes signos y síntomas (entre otros): convulsiones, cefalea, estado mental alterado, deterioro visual o ceguera cortical, con o sin hipertensión asociada.

El diagnóstico de SLPR requiere la confirmación por técnicas de imagen cerebral, preferiblemente la resonancia magnética (RM). En pacientes con SLPR se recomienda el tratamiento de los síntomas específicos, incluido el control de la hipertensión, junto con la retirada de Bevacizumab.

Se desconocen los efectos toxicológicos de reiniciar la administración de Bevacizumab en los pacientes que hayan experimentado antes el SLPR.

Tromboembolia arterial:

En los estudios clínicos, la incidencia de episodios tromboembólicos arteriales (accidentes cerebrovasculares, accidentes isquémicos transitorios e infarto agudo de miocardio) fue superior en los pacientes tratados con Bevacizumab + quimioterapia que en los que recibieron quimioterapia sola.

Bevacizumab se suspenderá definitivamente en caso de eventos de tromboembolia arterial.

Los pacientes tratados con Bevacizumab + quimioterapia que tengan más de 65 años o antecedentes de tromboembolia arterial corren un mayor riesgo de sufrir un episodio de tromboembolia arterial mientras reciben Bevacizumab.

El tratamiento de tales pacientes con Bevacizumab exige precaución.

Tromboembolia venosa:

Los pacientes tratados con Bevacizumab pueden correr el riesgo de sufrir un episodio de tromboembolia venosa, incluida una embolia pulmonar.

Las pacientes que reciben Bevacizumab como tratamiento del cáncer cervicouterino persistente, recidivante o metastásico pueden tener mayor riesgo de sufrir eventos tromboembólicos venosos:

Se suspenderá la administración de Bevacizumab en los pacientes con episodios de tromboembolia venosa potencialmente mortales (grado 4), como embolia pulmonar. Si ésta es de grado = 3, se los vigilará estrechamente.

Insuficiencia cardíaca congestiva:

En los estudios clínicos se han descrito episodios compatibles con insuficiencia cardíaca congestiva (ICC).

Las observaciones clínicas iban desde descenso asintomático de la fracción de eyección ventricular izquierda a ICC sintomática, con necesidad de tratamiento u hospitalización.

La administración de Bevacizumab a pacientes con una cardiopatía clínicamente importante, por ejemplo una coronariopatía preexistente, o ICC preexistente exige especial precaución. La mayoría de los pacientes que sufrieron ICC presentaban carcinoma de mama metastásico y habían recibido previamente tratamiento con antraciclinas o radioterapia de la pared torácica izquierda o tenían otros factores de riesgo de ICC.

En los pacientes del estudio avf3694g tratados con antraciclinas y que no habían recibido antraciclinas previamente no se elevó la incidencia de ICC de todos los grados en el grupo de antraciclina + bevacizumab en comparación con los que habían recibido antraciclinas solamente.

Tanto en el estudio avf3694g como en avf3693g, episodios de ICC de grado 3 o superior fueron algo más frecuentes entre los pacientes tratados con bevacizumab en combinación con quimioterapia que entre los que recibieron quimioterapia sola.

Esta observación concuerda con los resultados de otros estudios del carcinoma de mama metastásico sin tratamiento antraciclínico concomitante.

Neutropenia:

Se ha observado un incremento de las tasas de neutropenia, neutropenia febril e infección con neutropenia grave (incluidos algunos fallecimientos) en los pacientes tratados con ciertos regímenes quimioterápicos mielotóxicos + Bevacizumab en comparación con la quimioterapia sola (56).

Cicatrización de heridas:

Bevacizumab puede afectar negativamente al proceso de cicatrización de las heridas. El tratamiento con Bevacizumab no debe iniciarse hasta que hayan

transcurrido al menos 28 días desde una intervención de cirugía mayor o hasta que la herida quirúrgica haya cicatrizado por completo.

En caso de complicaciones de la cicatrización durante el tratamiento con Bevacizumab, éste debe retirarse temporalmente hasta la plena cicatrización de la herida. La administración de Bevacizumab debe suspenderse de forma transitoria ante una intervención quirúrgica programada.

En raras ocasiones se han notificado casos de fascitis necrotizante, algunos de ellos mortales, en pacientes tratados con Bevacizumab; generalmente fueron secundarios a complicaciones de la cicatrización de heridas, perforación gastrointestinal o formación de fístulas.

En pacientes que desarrollen una fascitis necrotizante se interrumpirá la administración de Bevacizumab y se instaurará cuanto antes el tratamiento pertinente.

Proteinuria:

En los estudios clínicos, la incidencia de proteinuria fue mayor en los pacientes tratados con Bevacizumab en combinación con quimioterapia que en los que recibieron quimioterapia sola.

Proteinuria de grado 4 (síndrome nefrótico) fue poco frecuente en los pacientes tratados con Bevacizumab. En caso de proteinuria de grado 4, la administración de Bevacizumab debe suspenderse definitivamente.

Reacciones de hipersensibilidad, reacciones a la infusión:

Los pacientes pueden sufrir reacciones a la infusión/ de hipersensibilidad. Se recomienda observar estrechamente a los pacientes durante la administración de bevacizumab y tras la misma, como corresponde a cualquier infusión de un anticuerpo monoclonal humanizado terapéutico (56).

En caso de que se produzca una reacción, se debe retirar la infusión e instaurar las medidas terapéuticas adecuadas. No se considera necesaria la premedicación sistemática.

Insuficiencia ovárica / fecundidad:

Bevacizumab puede alterar la fecundidad femenina. Por tanto, antes de comenzar el tratamiento con Bevacizumab de mujeres con capacidad de procrear deben analizarse con ellas estrategias para preservar la fecundidad (56).

Reacciones adversas:

Serios:

- **Cardiovasculares:** tromboembolismo arterial, insuficiencia cardíaca congestiva, hipertensión, encefalopatía hipertensiva, infarto de miocardio.
- **Dermatológicos:** alteración de la cicatrización de heridas, fascitis necrotizante, dehiscencia de la herida.
- **Endocrino metabólica:** hipopotasemia.
- **Gastrointestinales:** dolor abdominal, fístula gastrointestinal, hemorragia gastrointestinal, perforación gastrointestinal, hematemesis, fístula traqueoesofágica.
- **Hematológicos:** trombosis venosa profunda, neutropenia febril, hemorragia, neutropenia.
- **Hepáticos:** fístula del conducto biliar.
- **Inmunológicos:** complicación de la infusión.
- **Neurológicos:** oclusión de la arteria cerebral, hemorragia cerebral, infarto cerebral hemorrágica, hemorragia intracraneal, síndrome de encefalopatía posterior reversible, hemorragia subaracnoidea, ataque isquémico transitorio.
- **Renales:** fístula biliar, fístula de pelvis renal, síndrome nefrótico, proteinuria, creatinina sérica elevada, microangiopatía trombótica.
- **Reproductivos:** en mujeres, fístula del tracto genital, sangrado vaginal no menstrual, hallazgo de fístula vaginal.
- **Respiratorios:** fístula broncopleurales, hemoptisis, neumonía intersticial, perforación del tabique nasal, hemorragia pulmonar, hipertensión pulmonar.
- **Otros:** angioedema.

Comunes:

Los efectos secundarios comunes del tratamiento de los inhibidores de VEGF incluyen:

- o síntomas generales tales como fatiga y astenia,
- o síntomas gastrointestinales tales como diarrea y estomatitis,
- o toxicidades de la piel,
- o toxicidades cardiovasculares y
- o a Variedad de anomalías de laboratorio.
- **Dermatológicos:** síndrome mano-pie (HFS), despigmentación cutánea y / o capilar y erupción cutánea.
- **Cardiovasculares:** la hipertensión es la más frecuente (hasta el 46%). Se ha observado hipertensión con todos estos agentes y se ha considerado un biomarcador bastante fiable para la respuesta. Los efectos secundarios cardíacos incluyen insuficiencia cardíaca congestiva e isquemia o infarto de miocardio.

- **Metabólico-endocrinos:** hiperglucemia, hipomagnesemia, disminución de peso. Se ha demostrado que varias anomalías metabólicas y de laboratorio ocurren en pacientes tratados con inhibidores de VEGFR. Estos incluyen anomalías renales y electrolíticas tales como aumento de la creatinina (hasta 70%), proteinuria (71%), anomalías en los niveles de sodio, potasio, magnesio y calcio en hasta 37%, 50%, 31% y 59%, respectivamente.
- **Gastrointestinales:** estreñimiento, diarrea, indigestión pérdida de apetito, estomatitis, alteración del gusto, vómitos.
- **Hematológicos:** hemorragia. En los pacientes tratados con bevacizumab + interferón (IFN), sunitinib y sorafenib se han observado episodios hemorrágicos, más comúnmente, epistaxis. Hasta la fecha no se ha informado de ningún efecto directo de estos agentes sobre el tejido pulmonar; Por lo tanto, la aparición de disnea podría ser un evento secundario debido a metástasis pulmonares o edema como resultado de hipertensión de alto grado o insuficiencia cardíaca congestiva. La incidencia de la mielotoxicidad de grados 3 y 4 es baja con los inhibidores de VEGFR cuando se compara con el tratamiento clásico del cáncer, como la quimioterapia.
- **Inmunológicos:** enfermedad infecciosa.
- **Musculo-esqueléticos:** dolor de espalda.
- **Neurológicos:** astenia, cefalea.
- **Renales:** proteinuria.
- **Respiratorios:** disnea, epistaxis, infección respiratoria superior.
- **Otros:** fatiga.

El número de muertes en cada brazo del estudio elaborado por Reliance se compararon por significación estadística y la diferencia se encontró que el (3,66%) del brazo Bevastim® (bevacizumab) y un sujeto (4,55%) del brazo de comparación interrumpieron el estudio debido a un evento adverso, y se monitorizaron las reacciones relacionadas con la infusión durante el estudio.

El perfil de eventos adversos en los dos brazos fue en línea con el perfil conocido de Bevacizumab

Interacciones:

Efecto de agentes antineoplásicos en la farmacocinética de bevacizumab

No se observaron interacciones clínicamente relevantes en la farmacocinética de bevacizumab con la administración concomitante de quimioterapia según los resultados del análisis farmacocinético poblacional. En los pacientes tratados con Avastin en monoterapia no hubo diferencias estadísticamente significativas ni clínicamente relevantes en el aclaramiento de bevacizumab en comparación con los pacientes tratados con Avastin en

combinación con interferón alfa 2a, erlotinib o quimioterapias (IFL, 5-FU/LV, carboplatino/paclitaxel, capecitabina, doxorubicina o cisplatino/gemcitabina).

Efecto de bevacizumab en la farmacocinética de otros agentes antineoplásicos

No se observaron interacciones clínicamente relevantes de bevacizumab en la farmacocinética de la administración concomitante de interferón alfa 2a, erlotinib (y su metabolito activo OSI-420), o quimioterapia con irinotecán (y su metabolito activo SN38), capecitabina, oxiplatino (que se determinó midiendo los niveles de platino libre y total), y cisplatino. No se pudieron extraer conclusiones del efecto de bevacizumab en la farmacocinética de gemcitabina.

Combinación de bevacizumab y maleato de sunitinib

En dos ensayos clínicos de carcinoma de células renales metastásico, se notificó anemia hemolítica microangiopática (MAHA) en 7 de 19 pacientes tratados con la combinación de bevacizumab (10 mg/kg cada dos semanas) y maleato de sunitinib (50 mg diarios). MAHA es un trastorno hemolítico que se puede presentar con fragmentación de glóbulos rojos, anemia y trombocitopenia. Además, en algunos de los pacientes se observó hipertensión (incluyendo crisis hipertensiva), creatinina elevada y síntomas neurológicos. Todos estos acontecimientos fueron reversibles tras la retirada de bevacizumab y maleato de sunitinib.

Combinación con tratamientos basados en platino o taxanos

Se han observado un aumento en las tasas de neutropenia grave, neutropenia febril, o infección con o sin neutropenia grave (incluyendo algunos casos mortales), principalmente en pacientes tratados con terapias basadas en platino o taxanos en el tratamiento del CPNM o CMm.

Radioterapia

No se han establecido la seguridad y la eficacia de la administración concomitante de radioterapia y Anticuerpos monoclonales dirigidos al EGFR en combinación con diferentes regímenes de bevacizumab.

No se han realizado estudios de interacción. Para el tratamiento del CCRm los anticuerpos monoclonales dirigidos al EGFR no se deben administrar en combinación con regímenes de quimioterapia que contengan bevacizumab. Los resultados de dos estudios aleatorizados, fase III, PACCE y CAIRO-2 en pacientes con CCRm, sugieren que el uso de anticuerpos monoclonales anti-EGFR, panitumumab y cetuximab respectivamente, en combinación con bevacizumab más quimioterapia, se asocia a un descenso de la SLP y/o de la

SG y con un incremento de la toxicidad, si se compara con bevacizumab más regímenes de quimioterapia solo.

Vía de administración: Intravenosa

Forma de administración

- **La dosis inicial debe administrarse en perfusión intravenosa durante 90 minutos. Si se tolera bien la primera perfusión, la segunda puede administrarse durante 60 minutos. Si se tolera bien la perfusión de 60 minutos, todas las perfusiones siguientes se pueden administrar durante 30 minutos.**
- **No debe administrarse como pulso o bolo intravenoso.**
- **No se recomienda la reducción de la dosis en caso de aparición de reacciones adversas. Si es necesario, el tratamiento debe interrumpirse permanente o temporalmente.**

Bevacizumab debe administrarse bajo la supervisión de un médico con experiencia en el empleo de medicamentos antineoplásicos.

Dosificación y Grupo etario:

Carcinoma metastásico de colon o recto (CCRm)

La dosis recomendada de Bevacizumab es de 5 mg/kg o 10 mg/kg de peso corporal administrados como perfusión intravenosa una vez cada 2 semanas o de 7,5 mg/kg o 15 mg/kg de peso corporal administrados una vez cada 3 semanas. Se recomienda continuar el tratamiento hasta la progresión de la enfermedad subyacente o hasta toxicidad inaceptable

Cáncer de mama metastásico (CMm)

La dosis recomendada de Bevacizumab es de 10 mg/kg de peso corporal una vez cada 2 semanas o de 15 mg/kg de peso corporal una vez cada 3 semanas administrados como perfusión intravenosa. Se recomienda continuar el tratamiento hasta la progresión de la enfermedad subyacente o hasta toxicidad inaceptable.

Cáncer de pulmón no microcítico (CPNM)

Primera línea de tratamiento para CPNM no escamoso en combinación con quimioterapia basada en platino

Bevacizumab se administra en combinación con quimioterapia basada en platino durante 6 ciclos de tratamiento, seguido de Bevacizumab en monoterapia hasta la progresión de la enfermedad. La dosis recomendada de Bevacizumab es de 7,5 mg/kg o 15 mg/kg de peso corporal administrados como perfusión intravenosa una vez cada 3 semanas. En los pacientes con CPNM se ha demostrado el beneficio clínico con las dosis tanto de 7,5 mg/kg como de 15 mg/kg. Se recomienda continuar el tratamiento hasta la progresión de la enfermedad subyacente o hasta toxicidad inaceptable.

Primera línea de tratamiento para CPNM no escamoso con mutaciones activadoras en EGFR en combinación con erlotinib

Se debe llevar a cabo el test de la mutación de EGFR antes de iniciar el tratamiento con la combinación de Bevacizumab y erlotinib. Cuando se evalúa el estado de mutación del EGFR de un paciente, es importante elegir una metodología adecuadamente validada y robusta para evitar la obtención de falsos negativos o falsos positivos. La dosis recomendada de Bevacizumab cuando se utiliza en combinación con erlotinib es de 15 mg/kg de peso corporal administrados como perfusión intravenosa una vez cada 3 semanas. Se recomienda continuar el tratamiento con Bevacizumab en combinación con erlotinib hasta progresión de la enfermedad.

Cáncer de células renales avanzado y/o metastásico (CRm)

La dosis recomendada de Bevacizumab es de 10 mg/kg de peso corporal administrados como perfusión intravenosa una vez cada 2 semanas. Se recomienda continuar el tratamiento hasta la progresión de la enfermedad subyacente o hasta toxicidad inaceptable.

Cáncer de ovario epitelial, trompa de Falopio y peritoneal primario

Tratamiento en primera línea: Bevacizumab se administra en combinación con carboplatino y paclitaxel durante 6 ciclos de tratamiento, seguido de un uso continuado de Bevacizumab en monoterapia hasta progresión de la enfermedad o hasta un máximo de 15 meses o toxicidad inaceptable, lo que ocurra primero. La dosis recomendada de Bevacizumab es de 15 mg/kg de peso corporal administrados una vez cada 3 semanas como perfusión intravenosa.

Tratamiento de la enfermedad recurrente sensible a platino: Bevacizumab se administra en combinación con carboplatino y gemcitabina durante 6 ciclos y hasta 10 ciclos de tratamiento o en combinación con carboplatino y

paclitaxel durante 6 ciclos y hasta 8 ciclos de tratamiento, seguido de un uso continuado de Bevacizumab en monoterapia hasta la progresión de la enfermedad. La dosis recomendada de Bevacizumab es de 15 mg/kg de peso corporal administrados como perfusión intravenosa una vez cada 3 semanas.

Tratamiento de la enfermedad recurrente resistente a platino: Bevacizumab se administra en combinación con uno de los siguientes fármacos: paclitaxel, topotecán, (administrado semanalmente) o doxorubicina liposomal pegilada. La dosis recomendada de Avastin es de 10 mg/kg de peso corporal administrado una vez cada 2 semanas como perfusión intravenosa. Cuando Bevacizumab se administra en combinación con topotecán (administrado los días 1-5, cada 3 semanas), la dosis recomendada de Bevacizumab es de 15 mg/kg de peso corporal administrado una vez cada 3 semanas como perfusión intravenosa. Se recomienda continuar el tratamiento hasta progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable

Cáncer de cérvix

Bevacizumab se administra en combinación con uno de los siguientes regímenes de quimioterapia: paclitaxel y cisplatino o paclitaxel y topotecán. La dosis recomendada de Bevacizumab es de 15 mg/kg de peso corporal administrado una vez cada 3 semanas como perfusión intravenosa. Se recomienda continuar el tratamiento hasta progresión de la enfermedad subyacente o hasta toxicidad inaceptable

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada: No es necesario un ajuste de la dosis en pacientes de edad avanzada.

Pacientes con insuficiencia renal: No se han estudiado la seguridad y la eficacia en pacientes con insuficiencia renal.

Pacientes con insuficiencia hepática: No se han estudiado la seguridad y la eficacia en pacientes con insuficiencia hepática.

Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad y eficacia de bevacizumab en niños menores de 18 años.

El uso de bevacizumab en la población pediátrica para las indicaciones del tratamiento de cánceres de colon, recto, mama, pulmón, ovario, trompa de Falopio, peritoneo, cérvix y riñón no es relevante.

Precauciones que deben tomarse antes de manipular o administrar este medicamento

Para consultar las instrucciones de dilución del medicamento antes de la administración. Las perfusiones de Bevacizumab no deben administrarse o mezclarse con soluciones de glucosa. Este medicamento no debe mezclarse con otros medicamentos, excepto los mencionados

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Norma farmacológica: 6.0.0.0.N10

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

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

3.2.4. MODIFICACIÓN DE INDICACIONES

3.2.4.1. DARZALEX® 20 mg/mL

Expediente : 20101895
Radicado : 2017185960
Fecha : 19/12/2017
Interesado : Janssen Cilag S.A.

Composición:
Cada mL contiene 20 mg de Daratumumab

Forma farmacéutica: Solución Inyectable

Indicaciones:

Tratamiento de pacientes con mieloma múltiple que han recibido al menos tres líneas previas de terapia incluyendo un inhibidor de proteosoma (PI) y un agente inmunomodulador (IMiD) o que son doblemente refractarios a PI e IMiD.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.

Precauciones y advertencias:

Reacciones relacionadas con la infusión:

Se reportaron reacciones relacionadas con la infusión en aproximadamente la mitad de todos los pacientes tratados con darzalex. Monitoree a dichos pacientes durante toda la infusión y el periodo posterior a la infusión.

La mayoría (91%) de las irrs ocurrió en la primera infusión. siete por ciento de los pacientes tuvo una irr en más de una infusión. los síntomas incluyeron de manera predominante (5%) congestión nasal, escalofríos, tos, rinitis alérgica, irritación de garganta, disnea, y náusea, y fueron de leves a moderados en gravedad. también se reportaron irrs graves (4%) incluyendo broncoespasmo (1.3%), hipertensión (1.3%), hipoxia (0.6%).

Medique previamente a los pacientes con antihistamínicos, antipiréticos y corticosteroides para reducir el riesgo de irrs antes del tratamiento con darzalex. Interrumpa la infusión de darzalex para las irrs de cualquier gravedad. Instituya manejo médico/tratamiento de soporte para las irrs según sea necesario. Reduzca la velocidad de la infusión al reiniciar la infusión.

Para la prevención de las irrs demoradas, administre corticosteroides orales a todos los pacientes durante el primer y el segundo día después de todas las infusiones. Adicionalmente, considere el uso de medicamentos posteriores a la infusión (por ejemplo, corticosteroides inhalados broncodilatadores de acción corta y prolongada) para los pacientes con un antecedente de trastorno pulmonar obstructivo para manejar las complicaciones respiratorias si estas llegaran a ocurrir.

Descontinúe de manera permanentemente la terapia con darzalex en el caso de irrs que amenacen la vida.

Interferencia con análisis serológicos:

Daratumumab se une a cd38 encontrada en niveles bajos en los glóbulos rojos (rbc) y esto puede resultar en una prueba indirecta positiva de coombs. la prueba indirecta positiva de coombs mediada por daratumumab puede persistir durante hasta 6 meses después de la última infusión de daratumumab. debe reconocerse que daratumumab unido a los rbc puede enmascarar la detección de anticuerpos de antígenos menores en el suero del paciente. La determinación de abo y el tipo de rh sanguíneo de un paciente no resulta impactada.

En el caso de una transfusión planificada, notifique a los centros de transfusiones sanguíneas de esta interferencia con análisis serológicos.

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 Dosificación
- Modificación de Contraindicaciones
- Inserto e Información Para Prescribir Versión 06 Noviembre 2017

Nuevas Indicaciones:

Darzalex™ está indicado:

- En combinación con bortezomib, melfalán y prednisona para el tratamiento de pacientes adultos con mieloma múltiple recientemente diagnosticado que no son aptos para trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos.
- En monoterapia para el tratamiento de pacientes adultos con mieloma múltiple en recaída y refractario al tratamiento, que hayan recibido previamente un inhibidor del proteasoma y un agente inmunomodulador y que hayan presentado progresión de la enfermedad en el último tratamiento.
- En combinación con lenalidomida y dexametasona, o bortezomib y dexametasona, para el tratamiento de pacientes adultos con mieloma múltiple que han recibido al menos un tratamiento previo

Nueva Dosificación:

Dosificación y administración

Vía intravenosa

Darzalex™ debe ser administrado por un profesional de la salud, con acceso inmediato a equipos de emergencia y soporte médico adecuado para manejar las reacciones relacionadas con la infusión (RRI) si estas ocurrieran.

Se deben administrar medicamentos previos y posteriores a la infusión

Dosificación – Adultos (≥ 18 años)

Dosis recomendada

Mieloma múltiple recientemente diagnosticado

Esquema de dosificación en combinación con bortezomib, melfalán y prednisona (regímenes de dosificación de ciclos de 6 semanas) para pacientes no aptos para trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos.

La dosis recomendada es de Darzalex™ 16 mg/kg de peso corporal administrada como una infusión intravenosa de acuerdo con el siguiente esquema de dosificación en la Tabla 1.

Tabla 1: Esquema de dosificación de Darzalex™ en combinación con bortezomib, melfalán y prednisona ([VMP]; régimen de dosificación cíclicos de 6 semanas)

Bortezomib se administra dos veces a la semana en la semana 1, 2, 4 y 5 durante el primer ciclo de 6 semanas, seguido de una vez a la semana en la semana 1, 2, 4 y 5 durante ocho ciclos más de 6 semanas. Para información sobre la dosis de VMP y el esquema de dosificación cuando se administra con Darzalex™

Mieloma múltiple recidivante/refractario

Monoterapia y terapia de combinación con regímenes cíclicos de 4 semanas

La dosis recomendada es de 16 mg/kg de peso corporal de Darzalex™ administrada como una infusión intravenosa de acuerdo con el siguiente esquema de dosificación en la tabla 2:

Tabla 2: Esquema de dosificación para la monoterapia con Darzalex™ y en combinación con regímenes de dosificación de ciclos de 4 semanas

Para las instrucciones de dosificación para los medicamentos administrados con Darzalex™, ver la sección Estudios clínicos y la información de prescripción del fabricante.

Medicamentos concomitantes recomendados

Medicamentos previos a la infusión

Administrar los siguientes medicamentos previos a la infusión para reducir el riesgo de RRI a todos los pacientes 1-3 horas antes de cada infusión de Darzalex™:

- Corticosteroide (de acción prolongada o acción intermedia)

Monoterapia:

Metilprednisolona 100 mg, o equivalente, administrada por vía intravenosa. Después de la segunda infusión, puede reducirse la dosis del corticosteroide (metilprednisolona 60 mg oral o intravenoso).

Terapia de combinación:

Administrar 20 mg de dexametasona (o equivalente) antes de cada infusión de Darzalex™

La dexametasona se administra por vía intravenosa antes de la primera infusión de Darzalex™ y puede considerarse la administración oral antes de las infusiones subsecuentes. No se deben tomar corticosteroides específicos adicionales del régimen base (por ejemplo, prednisona) en los días de infusión de Darzalex™ cuando los pacientes hayan recibido dexametasona como una premedicación.

- Antipiréticos (650 a 1000 mg de paracetamol/acetaminofén oral).
- Antihistamínico (25 a 50 mg de difenhidramina oral o intravenosa o equivalente).

Medicamentos posteriores a la infusión

Administrar el medicamento después de la infusión para reducir el riesgo de reacciones retardadas relacionadas con la infusión, de la siguiente manera:

Monoterapia:

Administrar el corticosteroide oral (20 mg de metilprednisolona o dosis equivalente de un corticosteroide de acción intermedia o acción prolongada de acuerdo con los estándares locales) en cada uno de los 2 días después de todas las infusiones de Darzalex™ (comenzando el día después de la infusión).

Terapia de combinación:

Considerar la administración de metilprednisolona oral a dosis baja (≤ 20 mg) o equivalente el día después de la infusión de Darzalex™.

Sin embargo, si se administra un corticosteroide específico del régimen

base (por ejemplo, dexametasona, prednisona) el día después de la infusión de Darzalex™, puede no ser necesario medicamentos adicionales después de la infusión

Adicionalmente, para los pacientes con un antecedente de enfermedad pulmonar obstructiva crónica, considerar el uso de medicamentos posteriores a la infusión incluyendo broncodilatadores de acción corta y prolongada, y corticosteroides inhalados. Después de las primeras cuatro infusiones, si el paciente no experimenta RRI's importantes, estos medicamentos inhalados posteriores a la infusión pueden ser discontinuados a discreción del médico.

Profilaxis para la reactivación del virus herpes zóster

Se debe considerar profilaxis antiviral para la prevención de la reactivación del virus herpes zóster.

Administración

Darzalex™ es administrado como una infusión intravenosa después de la dilución con cloruro de sodio al 0.9%. Para las instrucciones sobre la dilución del medicamento antes de la administración, ver sección Instrucciones de uso y manipulación y eliminación.

Después de la dilución, la infusión de Darzalex™ se debe administrar por vía intravenosa a una velocidad de infusión inicial apropiada, descrita en la Tabla 4 a continuación. El incremento escalonado de la velocidad de la infusión se debe considerar solamente en ausencia de las reacciones a la infusión.

Tabla 4: Velocidad de infusión para la administración de Darzalex™

^a Considerar incrementos escalonados de la velocidad de infusión solamente en la ausencia de reacciones a la infusión

^b Un volumen de dilución de 500 mL solamente se debe usar si no se presentaron reacciones a la infusión durante las primeras 3 horas de la primera infusión. De lo contrario, continuar usando un volumen de dilución de 1000 mL y las instrucciones para la primera infusión.

^c Usar una velocidad inicial modificada para las infusiones subsiguientes (es decir, a partir de la tercera infusión en adelante) solamente si no se presentaron reacciones a la infusión durante una velocidad de infusión final de ≥ 100 mL/h en las primeras dos infusiones. De lo contrario, continuar con las instrucciones de uso para la segunda infusión.

Nuevas Contraindicaciones:

Pacientes con antecedente de hipersensibilidad severa a daratumumab o a cualquiera de los excipientes.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos considera que el interesado debe allegar los datos finales o más maduros de los estudios clínicos en curso, ya que lo allegado corresponde a cortes como lo indica el interesado que no permiten determinación de los desenlaces propuestos.

3.2.4.2. TYSABRI®

Expediente : 20006016
Radicado : 2017190877
Fecha : 27/12/2017
Interesado : Stendhal Colombia SAS

Composición: Cada vial de 15mL de concentrado para infusión contiene 300mg de Natalizumab

Forma farmacéutica: Solución concentrada para infusión

Indicaciones:

Tysabri® está indicado como una terapia modificadora de la enfermedad, en monoterapia, en la esclerosis múltiple con recaídas y remisiones altamente activa, para los siguientes grupos de pacientes:

- Pacientes de 18 años o más con enfermedad altamente activa a pesar del tratamiento con beta interferón o acetato de glatiramer
- Pacientes adultos de 18 años o más con esclerosis múltiple remitente recurrente severa de rápida evolución.

Contraindicaciones:

La utilización de tysabri® está contraindicada en pacientes en caso de:

- Hipersensibilidad al natalizumab o a alguno de los excipientes.
- Leucoencefalopatía multifocal progresiva (Imp).
- Pacientes con un riesgo elevado de infecciones oportunistas, incluidos los pacientes inmunodeprimidos (como los que están recibiendo tratamientos inmunodepresores o los que presentan inmunodepresión por tratamientos previos, como mitoxantrona o ciclofosfamida)

- Combinación con interferones beta o con acetato de glatirámero.
- Neoplasias malignas activas conocidas, excepto en pacientes con carcinoma basocelular de la piel.
- Niños y adolescentes menores de 18 años.

Nuevas advertencias y precauciones generales de empleo:

- Leucoencefalopatía multifocal progresiva (Imp)
- Lmp y siri (síndrome inflamatorio de reconstitución inmunológica)
- Otras infecciones oportunistas
- Hipersensibilidad
- Tratamiento concomitante o previo con inmunodepresores
- Inmunogenicidad
- Acontecimientos hepáticos
- Interrupción del tratamiento con tysabri®
- Contenido de sodio

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 advertencias y precauciones
- Modificación de interacciones
- Inserto e Información Para Prescribir Versión 3 Fecha de la versión: 17 Jun 2017, Revisión: 2 de 28 Sep 2017

Nueva Dosificación:

Dosis y vía de administración

El tratamiento con Tysabri debe iniciarse y supervisarse en todo momento por un médico especialista con experiencia en el diagnóstico y tratamiento de enfermedades neurológicas, en centros con fácil acceso a un servicio de RM.

Los pacientes tratados con Tysabri deben recibir la tarjeta de alerta para el paciente y ser informados de los riesgos de Tysabri. Después de dos años de tratamiento, los pacientes deben ser informados de nuevo sobre los riesgos de Tysabri, especialmente del mayor riesgo de LMP, y recibir instrucciones junto con las personas a cargo de su cuidado sobre los signos y síntomas precoces de LMP.

Debe disponerse de los recursos necesarios para el tratamiento de reacciones de hipersensibilidad y de acceso a un servicio de RM.

Es posible que algunos pacientes hayan estado expuestos a fármacos inmunodepresores (por ejemplo, mitoxantrona, ciclofosfamida, azatioprina). Estos fármacos pueden causar una inmunodepresión prolongada, incluso después de suspendida la administración. Por consiguiente, el médico debe confirmar que estos pacientes no presentan inmunodepresión antes de iniciar el tratamiento con Tysabri

Posología

Tysabri 300 mg/15 mL se administra por infusión/perfusión intravenosa una vez cada 4 semanas. Debe reconsiderarse detenidamente la continuación del tratamiento en pacientes que no muestren signos de beneficio terapéutico después de 6 meses. La información de seguridad y eficacia de natalizumab a los 2 años se generó de los estudios doble ciego y controlado. Después de 2 años, la continuación del tratamiento debe considerarse sólo después de volver a evaluar los posibles efectos beneficiosos y riesgos. Los pacientes deben ser nuevamente informados sobre los factores de riesgo de LMP, tales como la duración del tratamiento, el uso de inmunodepresores previo a recibir Tysabri y la presencia de anticuerpos antiviral de John Cunningham (VJC)

Re-administración

No se ha establecido la eficacia de la re-administración; para obtener más información acerca de la seguridad.

Poblaciones especiales

Ancianos

No se recomienda el uso de Tysabri en pacientes mayores de 65 años debido a la falta de datos en esta población.

Población pediátrica

La seguridad y eficacia de Tysabri en niños y adolescentes de hasta 18 años de edad no se ha establecido. No se puede hacer ninguna recomendación sobre la posología.

Insuficiencia renal y hepática

No se han realizado estudios para investigar los efectos de la insuficiencia renal o hepática.

Los mecanismos de eliminación y los resultados de los análisis farmacocinéticos poblacionales sugieren que no serían necesarios ajustes de la dosis en pacientes con insuficiencia hepática o renal.

Vía de administración

Tysabri® se administra por vía intravenosa. Una vez efectuada la dilución la solución para infusión/perfusión se administrará durante un periodo aproximado de 1 hora y los pacientes deberán estar bajo observación durante la infusión/perfusión y durante 1 hora después de finalizada ésta, para detectar posibles signos y síntomas de reacciones de hipersensibilidad. Tysabri® no debe administrarse como inyección en bolo.

Precauciones Especiales durante la preparación, administración y eliminación:
Instrucciones de uso:

- Inspeccione el vial (frasco ampolla) de Tysabri® para comprobar la ausencia de partículas antes de la dilución y la administración. Si se observan partículas o si el líquido no es incoloro y transparente o ligeramente opalescente, no debe usarse el vial (frasco ampolla).
- Use una técnica aséptica para preparar Tysabri® solución para infusión/perfusión intravenosa. Retire la cápsula levadiza del vial (frasco ampolla).
- Inserte la aguja de la jeringa en el vial (frasco ampolla), a través del centro del tapón y aspire 15 mL de concentrado para solución para infusión/perfusión.
- Añada los 15 mL de concentrado para solución para infusión/perfusión a 100 mL de solución inyectable de cloruro de sodio 9 mg/mL (0,9%). Invierta suavemente la solución de Tysabri para que se mezcle completamente. No agite.
- Tysabri no se debe mezclar con otros fármacos ni diluyentes.
- Inspeccione visualmente el producto diluido para comprobar la ausencia de partículas o cambios de color antes de la administración. El producto diluido no debe usarse si se observan partículas extrañas o cambios de color.
- El producto diluido debe usarse lo antes posible y en un plazo máximo de 8 horas tras la dilución. Si el producto diluido se conserva a 2 °C – 8 °C (no congelar), debe dejarse que la solución alcance la temperatura ambiente antes de la infusión/perfusión.
- La solución diluida está prevista para ser administrada por vía intravenosa durante 1 hora, a una velocidad aproximada de 2 mL/minuto.
- Una vez finalizada la infusión/perfusión, los tubos de infusión/perfusión intravenosa se lavan con solución inyectable de cloruro de sodio 9 mg/mL (0,9%).
- Los viales (frascos ampollas) son para un solo uso.
- La eliminación de los productos no utilizados o de los envases se establecerá de acuerdo con las exigencias locales.

Modificación de Indicaciones:

Tysabri® está indicado como tratamiento modificador de la enfermedad en monoterapia en adultos con esclerosis múltiple (EM) remitente recurrente altamente activa para los siguientes grupos de pacientes:

- Pacientes con elevada actividad de la enfermedad a pesar del tratamiento con al menos un tratamiento completo y adecuado con una terapia modificadora de la enfermedad (TME) (para obtener información sobre las excepciones y los periodos de lavado.

O bien:

- Pacientes con EM grave de evolución rápida definida por 2 ó más recaídas incapacitantes en un año, y con 1 ó más lesiones reforzadas con Gd en la RM cerebral o un incremento significativo de la carga lesional en T2 en comparación con una RM anterior reciente.

Modificación de Advertencias y Precauciones:

- Leucoencefalopatía Multifocal Progresiva (LMP)
- LMP y SIRI (síndrome inflamatorio de reconstitución inmunológica)
- Infecciones incluyendo otras infecciones oportunistas
- Hipersensibilidad
- Tratamiento concomitante con inmunodepresores
- Tratamiento previo con terapias inmunosupresoras o inmunomoduladoras
- Inmunogenicidad
- Eventos hepáticos
- Interrupción del tratamiento con Tysabri®
- Contenido de sodio en Tysabri®

Población pediátrica

La seguridad y eficacia de Tysabri en niños y adolescentes de hasta 18 años de edad no se ha establecido. No se puede hacer ninguna recomendación sobre la posología.

Prueba de anticuerpos anti-VJC

El análisis de anticuerpos anti-VJC (ELISA) no debe utilizarse para diagnosticar LMP. La realización de la plasmaféresis o el uso de inmunoglobulinas intravenosas (IgIV) pueden afectar significativamente la interpretación de las pruebas de anticuerpos séricos anti VJC No debe realizarse análisis de anticuerpos anti-VJC durante un mínimo de dos semanas después de la plasmaféresis, debido a la eliminación de los anticuerpos del suero ni en los siguientes 6 meses del uso de IgIV (es decir, 6 meses ó 5 veces la vida media de las inmunoglobulinas).

Detección de LMP mediante RM

La evidencia actual sugiere que el riesgo de LMP es bajo con un índice igual o menor de 0.9 y aumentos substancialmente mayores de 1.5 en pacientes que han sido tratados con Tysabri® por más de 2 años.

No se han realizado estudios para evaluar la eficacia y la seguridad de Tysabri® cuando se cambia a los pacientes de terapias modificadoras de la enfermedad con efecto inmunosupresor. No se sabe si los pacientes que cambian de estas terapias a Tysabri® tengan un riesgo elevado de LMP, por lo tanto, se debe vigilar a estos pacientes más frecuentemente (es decir, de manera similar a los pacientes que cambia de inmunosupresores a Tysabri®)

Debe considerarse a la LMP en el diagnóstico diferencial en cualquier paciente con esclerosis múltiple tratado con Tysabri® y que presenta síntomas neurológicos y/o lesiones cerebrales nuevas en la RM. Se han reportado casos de LMP asintomáticos en base a la RM y en el resultado positivo para ADN del VJC en el líquido cefalorraquídeo (LCR).

Infecciones incluyendo otras infecciones oportunistas

Tysabri® aumenta el riesgo de desarrollar encefalitis y meningitis causadas por los virus del herpes simple y varicela zoster. Se han reportado casos graves, que amenazan la vida y algunas veces fatales en la experiencia de postcomercialización en pacientes con esclerosis múltiple que reciben Tysabri®. Si se presenta encefalitis o meningitis, se debe discontinuar el tratamiento con Tysabri® y debe administrarse el tratamiento apropiado para la encefalitis o la meningitis.

La necrosis retiniana aguda (NRA) es una infección viral rara y fulminante de la retina causada por virus de la familia del virus del herpes (por ejemplo, varicela zoster). Se ha observado NRA en pacientes tratados con Tysabri® y puede causar ceguera. Los pacientes que presentan síntomas oculares como disminución de la agudeza visual, eritema y dolor ocular deben ser referidos para realizarles un examen de la retina en busca de NRA. Después del diagnóstico clínico de NRA, se debe considerar la discontinuación de Tysabri® en estos pacientes.

Infecciones, incluida LMP e infecciones oportunistas

En la experiencia de post-comercialización, se han observado casos raros de necrosis retiniana aguda (NRA) en pacientes que recibieron Tysabri®. Algunos casos ocurrieron en pacientes con infecciones del sistema nervioso central por herpes (por ejemplo, meningitis y encefalitis por herpes). Los casos graves de NRA, que afectaron uno o ambos ojos, produjeron ceguera en algunos pacientes. El tratamiento reportado en estos casos incluyó tratamiento antiviral y en algunos, cirugía

Nuevas Interacciones:

Tratamiento concomitante con inmunodepresores

Tratamiento previo con terapias inmunosupresoras o inmunomoduladoras

Los pacientes con historia de tratamiento con medicamentos inmunosupresores tienen un riesgo elevado de LMP. No se han realizado estudios para evaluar la eficacia y la seguridad de Tysabri® cuando se cambia a los pacientes de una terapia modificadora de la enfermedad con efecto inmunosupresor. No se sabe si los pacientes que cambia de estas terapias a Tysabri® tiene un riesgo elevado de LMP, por lo tanto, estos pacientes deben ser vigilados frecuentemente

Se debe tener precaución con los pacientes que previamente hayan recibido inmunosupresores para permitir que tengan tiempo suficiente para la recuperación de su función inmune. Los médicos deben evaluar cada caso para determinar si existe evidencia de un estado de inmunocompromiso antes del inicio del tratamiento con Tysabri®

Cuando se cambie a los pacientes de otra terapia modificadora de la enfermedad a Tysabri®, se deberá considerar la vida media y el mecanismo de acción del otro medicamento para evitar algún efecto inmune adicional minimizando, al mismo tiempo, el riesgo de reactivación de la enfermedad. Se recomienda realizar una biometría hemática completa (que incluya los linfocitos) antes de iniciar Tysabri® para asegurarse que los efectos inmunes del tratamiento previo (es decir, citopenia) se hayan resuelto.

Los pacientes pueden cambiar directamente del interferón beta o acetato de glatirámico a Tysabri® siempre y cuando no haya ningún signo de anomalías relevantes relacionadas al tratamiento, por ejemplo, neutropenia y linfopenia.

Cuando los pacientes cambien directamente de dimetil fumarato a TYSABRI®, el periodo de lavado debe ser suficiente para que la cuenta de linfocitos se recupere antes de iniciar el tratamiento con Tysabri®.

Después de uno a dos meses de la discontinuación del tratamiento con fingolimod, las cuentas linfocitarias regresan progresivamente al intervalo normal. El periodo de lavado debe ser suficiente como para que la cuenta linfocitaria se recupere antes del inicio del tratamiento con Tysabri®

La teriflunomida se elimina lentamente del plasma. Sin ningún procedimiento de eliminación acelerada, la depuración de teriflunomida del plasma puede tardar de unos meses hasta 2 años. Se recomienda realizar un procedimiento de eliminación acelerada, conforme a la información para prescribir de la teriflunomida. Alternativamente, el periodo de lavado no deberá ser menor de 3.5

meses. Se debe tener precaución con los efectos inmunológicos concomitantes cuando se cambie a los pacientes en tratamiento con teriflunomida a Tysabri®

Alemtuzumab tiene efectos inmunosupresores severos y prologados. Debido a que no se conoce la duración real de estos efectos, no se recomienda iniciar tratamiento con Tysabri® después del uso de alemtuzumab, a menos que los beneficios superen claramente los riesgos del paciente individual, ya que actualmente no se tiene evidencia de uso sobre este cambio de tratamiento.

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

- **Modificación de Dosificación**
- **Modificación de Indicaciones**
- **Modificación de Contraindicaciones**
- **Modificación de Advertencias y Precauciones**
- **Modificación de Interacciones**
- **Inserto e Información Para Prescribir Versión 3 Fecha de la versión: 17 Jun 2017, Revisión: 2 de 28 Sep 2017**

Nuevas contraindicaciones:

- **Hipersensibilidad al natalizumab o a alguno de los excipientes.**
- **Leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP)**
- **Pacientes con un riesgo elevado de infecciones oportunistas, incluidos los pacientes inmunodeprimidos (como los que están recibiendo tratamientos inmunodepresores o los que presentan inmunodepresión por tratamientos previos)**
- **En combinación con otros tratamientos modificadores de la enfermedad.**

- **Glatirámero**

Neoplasias malignas activas conocidas, excepto pacientes con carcinoma basocelular de la piel.

Nueva Dosificación:

Dosis y vía de administración

El tratamiento con Tysabri debe iniciarse y supervisarse en todo momento por un médico especialista con experiencia en el diagnóstico y tratamiento

de enfermedades neurológicas, en centros con fácil acceso a un servicio de RM.

Los pacientes tratados con Tysabri deben recibir la tarjeta de alerta para el paciente y ser informados de los riesgos de Tysabri. Después de dos años de tratamiento, los pacientes deben ser informados de nuevo sobre los riesgos de Tysabri, especialmente del mayor riesgo de LMP, y recibir instrucciones junto con las personas a cargo de su cuidado sobre los signos y síntomas precoces de LMP.

Debe disponerse de los recursos necesarios para el tratamiento de reacciones de hipersensibilidad y de acceso a un servicio de RM.

Es posible que algunos pacientes hayan estado expuestos a fármacos inmunodepresores (por ejemplo, mitoxantrona, ciclofosfamida, azatioprina). Estos fármacos pueden causar una inmunodepresión prolongada, incluso después de suspendida la administración. Por consiguiente, el médico debe confirmar que estos pacientes no presentan inmunodepresión antes de iniciar el tratamiento con Tysabri

Posología

Tysabri 300 mg/15 mL se administra por infusión/perfusión intravenosa una vez cada 4 semanas. Debe reconsiderarse detenidamente la continuación del tratamiento en pacientes que no muestren signos de beneficio terapéutico después de 6 meses. La información de seguridad y eficacia de natalizumb a los 2 años se generó de los estudios doble ciego y controlado. Después de 2 años, la continuación del tratamiento debe considerarse sólo después de volver a evaluar los posibles efectos beneficiosos y riesgos. Los pacientes deben ser nuevamente informados sobre los factores de riesgo de LMP, tales como la duración del tratamiento, el uso de inmunodepresores previo a recibir Tysabri y la presencia de anticuerpos antiviral de John Cunningham (VJC)

Re-administración

No se ha establecido la eficacia de la re-administración; para obtener más información acerca de la seguridad.

Poblaciones especiales

Ancianos

No se recomienda el uso de Tysabri en pacientes mayores de 65 años debido a la falta de datos en esta población.

Población pediátrica

La seguridad y eficacia de Tysabri en niños y adolescentes de hasta 18 años de edad no se ha establecido. No se puede hacer ninguna recomendación sobre la posología.

Insuficiencia renal y hepática

No se han realizado estudios para investigar los efectos de la insuficiencia renal o hepática.

Los mecanismos de eliminación y los resultados de los análisis farmacocinéticos poblacionales sugieren que no serían necesarios ajustes de la dosis en pacientes con insuficiencia hepática o renal.

Vía de administración

Tysabri® se administra por vía intravenosa. Una vez efectuada la dilución la solución para infusión/perfusión se administrará durante un periodo aproximado de 1 hora y los pacientes deberán estar bajo observación durante la infusión/perfusión y durante 1 hora después de finalizada ésta, para detectar posibles signos y síntomas de reacciones de hipersensibilidad. Tysabri® no debe administrarse como inyección en bolo.

Precauciones Especiales durante la preparación, administración y eliminación:

Instrucciones de uso:

- Inspeccione el vial (frasco ampolla) de Tysabri® para comprobar la ausencia de partículas antes de la dilución y la administración. Si se observan partículas o si el líquido no es incoloro y transparente o ligeramente opalescente, no debe usarse el vial (frasco ampolla).
- Use una técnica aséptica para preparar Tysabri® solución para infusión/perfusión intravenosa. Retire la cápsula levadiza del vial (frasco ampolla).
- Inserte la aguja de la jeringa en el vial (frasco ampolla), a través del centro del tapón y aspire 15 mL de concentrado para solución para infusión/perfusión.
- Añada los 15 mL de concentrado para solución para infusión/perfusión a 100 mL de solución inyectable de cloruro de sodio 9 mg/mL (0,9%). Invierta suavemente la solución de Tysabri para que se mezcle completamente. No agite.
- Tysabri no se debe mezclar con otros fármacos ni diluyentes.
- Inspeccione visualmente el producto diluido para comprobar la ausencia de partículas o cambios de color antes de la administración.

El producto diluido no debe usarse si se observan partículas extrañas o cambios de color.

- El producto diluido debe usarse lo antes posible y en un plazo máximo de 8 horas tras la dilución. Si el producto diluido se conserva a 2 °C – 8 °C (no congelar), debe dejarse que la solución alcance la temperatura ambiente antes de la infusión/perfusión.
- La solución diluida está prevista para ser administrada por vía intravenosa durante 1 hora, a una velocidad aproximada de 2 mL/minuto.
- Una vez finalizada la infusión/perfusión, los tubos de infusión/perfusión intravenosa se lavan con solución inyectable de cloruro de sodio 9 mg/mL (0,9%).
- Los viales (frascos ampollas) son para un solo uso.
- La eliminación de los productos no utilizados o de los envases se establecerá de acuerdo con las exigencias locales.

Modificación de Indicaciones:

Tysabri® está indicado como tratamiento modificador de la enfermedad en monoterapia en adultos con esclerosis múltiple (EM) remitente recurrente altamente activa para los siguientes grupos de pacientes:

- Pacientes con elevada actividad de la enfermedad a pesar del tratamiento con al menos un tratamiento completo y adecuado con una terapia modificadora de la enfermedad (TME) (para obtener información sobre las excepciones y los periodos de lavado.

O bien:

- Pacientes con EM grave de evolución rápida definida por 2 ó más recaídas incapacitantes en un año, y con 1 ó más lesiones reforzadas con Gd en la RM cerebral o un incremento significativo de la carga lesional en T2 en comparación con una RM anterior reciente.

Modificación de Advertencias y Precauciones:

- Leucoencefalopatía Multifocal Progresiva (LMP)
- LMP y SIRI (síndrome inflamatorio de reconstitución inmunológica)
- Infecciones incluyendo otras infecciones oportunistas
- Hipersensibilidad
- Tratamiento concomitante con inmunodepresores
- Tratamiento previo con terapias inmunosupresoras o inmunomoduladoras
- Inmunogenicidad
- Eventos hepáticos

- Interrupción del tratamiento con Tysabri®
- Contenido de sodio en Tysabri®

Población pediátrica

La seguridad y eficacia de Tysabri en niños y adolescentes de hasta 18 años de edad no se ha establecido. No se puede hacer ninguna recomendación sobre la posología.

Prueba de anticuerpos anti-VJC

El análisis de anticuerpos anti-VJC (ELISA) no debe utilizarse para diagnosticar LMP. La realización de la plasmaféresis o el uso de inmunoglobulinas intravenosas (IgIV) pueden afectar significativamente la interpretación de las pruebas de anticuerpos séricos anti VJC No debe realizarse análisis de anticuerpos anti-VJC durante un mínimo de dos semanas después de la plasmaféresis, debido a la eliminación de los anticuerpos del suero ni en los siguientes 6 meses del uso de IgIV (es decir, 6 meses ó 5 veces la vida media de las inmunoglobulinas).

Detección de LMP mediante RM

La evidencia actual sugiere que el riesgo de LMP es bajo con un índice igual o menor de 0.9 y aumentos substancialmente mayores de 1.5 en pacientes que han sido tratados con Tysabri® por más de 2 años.

No se han realizado estudios para evaluar la eficacia y la seguridad de Tysabri® cuando se cambia a los pacientes de terapias modificadoras de la enfermedad con efecto inmunosupresor. No se sabe si los pacientes que cambian de estas terapias a Tysabri® tengan un riesgo elevado de LMP, por lo tanto, se debe vigilar a estos pacientes más frecuentemente (es decir, de manera similar a los pacientes que cambia de inmunosupresores a Tysabri®

Debe considerarse a la LMP en el diagnóstico diferencial en cualquier paciente con esclerosis múltiple tratado con Tysabri® y que presenta síntomas neurológicos y/o lesiones cerebrales nuevas en la RM. Se han reportado casos de LMP asintomáticos en base a la RM y en el resultado positivo para ADN del VJC en el líquido cefalorraquídeo (LCR).

Infecciones incluyendo otras infecciones oportunistas

Tysabri® aumenta el riesgo de desarrollar encefalitis y meningitis causadas por los virus del herpes simple y varicela zoster. Se han reportado casos graves, que amenazan la vida y algunas veces fatales en la experiencia de postcomercialización en pacientes con esclerosis múltiple que reciben Tysabri®. Si se presenta encefalitis o meningitis, se debe discontinuar el

tratamiento con Tysabri® y debe administrarse el tratamiento apropiado para la encefalitis o la meningitis.

La necrosis retiniana aguda (NRA) es una infección viral rara y fulminante de la retina causada por virus de la familia del virus del herpes (por ejemplo, varicela zoster). Se ha observado NRA en pacientes tratados con Tysabri® y puede causar ceguera. Los pacientes que presentan síntomas oculares como disminución de la agudeza visual, eritema y dolor ocular deben ser referidos para realizarles un examen de la retina en busca de NRA. Después del diagnóstico clínico de NRA, se debe considerar la discontinuación de Tysabri® en estos pacientes.

Infecciones, incluida LMP e infecciones oportunistas

En la experiencia de post-comercialización, se han observado casos raros de necrosis retiniana aguda (NRA) en pacientes que recibieron Tysabri®. Algunos casos ocurrieron en pacientes con infecciones del sistema nervioso central por herpes (por ejemplo, meningitis y encefalitis por herpes). Los casos graves de NRA, que afectaron uno o ambos ojos, produjeron ceguera en algunos pacientes. El tratamiento reportado en estos casos incluyó tratamiento antiviral y en algunos, cirugía

Nuevas Interacciones:

Tratamiento concomitante con inmunodepresores

Tratamiento previo con terapias inmunosupresoras o inmunomoduladoras

Los pacientes con historia de tratamiento con medicamentos inmunosupresores tienen un riesgo elevado de LMP. No se han realizado estudios para evaluar la eficacia y la seguridad de Tysabri® cuando se cambia a los pacientes de una terapia modificadora de la enfermedad con efecto inmunosupresor. No se sabe si los pacientes que cambia de estas terapias a Tysabri® tiene un riesgo elevado de LMP, por lo tanto, estos pacientes deben ser vigilados frecuentemente

Se debe tener precaución con los pacientes que previamente hayan recibido inmunosupresores para permitir que tengan tiempo suficiente para la recuperación de su función inmune. Los médicos deben evaluar cada caso para determinar si existe evidencia de un estado de inmunocompromiso antes del inicio del tratamiento con Tysabri®

Cuando se cambie a los pacientes de otra terapia modificadora de la enfermedad a Tysabri®, se deberá considerar la vida media y el mecanismo de acción del otro medicamento para evitar algún efecto inmune adicional minimizando, al mismo tiempo, el riesgo de reactivación de la enfermedad. Se recomienda realizar una biometría hemática completa (que incluya los

linfocitos) antes de iniciar Tysabri® para asegurarse que los efectos inmunes del tratamiento previo (es decir, citopenia) se hayan resuelto.

Los pacientes pueden cambiar directamente del interferón beta o acetato de glatirámico a Tysabri® siempre y cuando no haya ningún signo de anormalidades relevantes relacionadas al tratamiento, por ejemplo, neutropenia y linfopenia.

Cuando los pacientes cambien directamente de dimetilfumarato a TYSABRI®, el periodo de lavado debe ser suficiente para que la cuenta de linfocitos se recupere antes de iniciar el tratamiento con Tysabri®.

Después de uno a dos meses de la discontinuación del tratamiento con fingolimod, las cuentas linfocitarias regresan progresivamente al intervalo normal. El periodo de lavado debe ser suficiente como para que la cuenta linfocitaria se recupere antes del inicio del tratamiento con Tysabri®

La teriflunomida se elimina lentamente del plasma. Sin ningún procedimiento de eliminación acelerada, la depuración de teriflunomida del plasma puede tardar de unos meses hasta 2 años. Se recomienda realizar un procedimiento de eliminación acelerada, conforme a la información para prescribir de la teriflunomida. Alternativamente, el periodo de lavado no deberá ser menor de 3.5 meses. Se debe tener precaución con los efectos inmunológicos concomitantes cuando se cambie a los pacientes en tratamiento con teriflunomida a Tysabri®

Alemtuzumab tiene efectos inmunosupresores severos y prologados. Debido a que no se conoce la duración real de estos efectos, no se recomienda iniciar tratamiento con Tysabri® después del uso de alemtuzumab, a menos que los beneficios superen claramente los riesgos del paciente individual, ya que actualmente no se tiene evidencia de uso sobre este cambio de tratamiento.

3.2.4.3. **ACTEMRA® CONCENTRADO PARA INFUSION 80 mg/ 4mL** **ACTEMRA® CONCENTRADO PARA INFUSION 200 mg/ 10mL**

Expediente : 20002629/20002627
Radicado : 2017189478
Fecha : 26/12/2017
Interesado : Productos Roche S.A.

Composición:

- Cada Vial contiene 80mg de Tocilizumab
- Cada Vial contiene 200mg de Tocilizumab

Forma farmacéutica: Solución Inyectable**Indicaciones:**

Tocilizumab, en combinación con metotrexato está indicado para el tratamiento de artritis reumatoidea activa moderada a severa en pacientes adultos que respondieron en forma inadecuada o que fueron intolerantes a terapia previa con uno o más modificadores de la enfermedad o antagonistas del factor de necrosis tumoral. En estos pacientes tocilizumab puede darse como monoterapia en caso de intolerancia al metotrexato, o cuando no puede continuarse el tratamiento con metotrexato. Tratamiento de la artritis idiopática juvenil sistémica (aijs) en pacientes de 2 años o más, como monoterapia o en combinación con metotrexato (mtx).

Tocilizumab, en combinación con metotrexato está indicado para el tratamiento de artritis idiopática juvenil poliarticular (aijp) en pacientes de dos o mas años de edad que hayan respondido de manera insuficiente al tratamiento previo con metotrexato. puede administrarse en monoterapia en caso de intolerancia al metotrexato o cuando sea inconveniente proseguir el tratamiento con el mismo

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al medicamento y a sus excipientes, insuficiencia renal, hepática, embarazo, lactancia y niños menores de 18 años.

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

- Modificación de Indicaciones

Nuevas Indicaciones:

Tocilizumab, en combinación con metotrexato está indicado para el tratamiento de artritis reumatoidea activa moderada a severa en pacientes adultos que respondieron en forma inadecuada o que fueron intolerantes a terapia previa con uno o más modificadores de la enfermedad o antagonistas del factor de necrosis tumoral. En estos pacientes tocilizumab puede darse como monoterapia en caso de intolerancia al metotrexato, o cuando no puede continuarse el tratamiento con metotrexato.

Tratamiento de la artritis idiopática juvenil sistémica (AIJS) en pacientes de 2 años o más, como monoterapia o en combinación con metotrexato (MTX).

Tocilizumab, en combinación con metotrexato está indicado para el tratamiento de artritis idiopática juvenil poliarticular (AIJP) en pacientes de dos o más años de edad que hayan respondido de manera insuficiente al tratamiento previo con metotrexato. Puede administrarse en monoterapia en caso de intolerancia al metotrexato o cuando sea inconveniente proseguir el tratamiento con el mismo.

Actemra (Tocilizumab) en combinación con MTX o en monoterapia, está indicado en pacientes con artritis reumatoide temprana, moderada a grave, en adultos, que no han recibido previamente Metotrexato, para reducir signos y síntomas, inhibir la progresión del daño estructural y mejorar la función física

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos considera que la evidencia clínica para sustentar la nueva indicación es insuficiente (un solo estudio) y los resultados no son lo suficientemente contundentes y coherentes (DAS28, ACR20, ACR50, ACR70 y progresión radiográfica) para establecer unas ventajas reales del producto tocilizumab en el nuevo uso propuesto. Por lo tanto, la Sala considera que son necesarios más estudios con mejores y más claros resultados que permitan establecer sin lugar a dudas las ventajas del producto frente a otros de actividad similar

3.2.8 MODIFICACIÓN DE DOSIFICACIÓN

3.2.8.1. XULTOPHY® SOLUCIÓN PARA INYECCIÓN

Expediente : 20090556
Radicado : 20181006217
Fecha : 15/01/2018
Interesado : Novo Nordisk Colombia S.A.S.

Composición:
Cada mL de solución para inyección contiene 100UI de Insulina Degludec y 3.6mg de Liraglutide

Forma farmacéutica: Solución Inyectable

Indicaciones:

Xultophy® está indicado para el tratamiento de adultos con diabetes mellitus tipo 2, para lograr el control glucémico en combinación con medicamentos hipoglucemiantes orales.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad a uno o los dos principios activos o a cualquiera de los excipientes.

Precauciones y advertencias:

No se debe utilizar xultophy en pacientes con diabetes mellitus tipo 1 o para el tratamiento de la cetoacidosis diabética.

Hipoglucemia:

Se puede presentar hipoglucemia si la dosis de xultophy® es superior a la requerida. La omisión de una comida o un ejercicio físico extenuante no planificado puede inducir hipoglucemia. Combinado con sulfonilurea, el riesgo de hipoglucemia puede reducirse mediante una disminución en la dosis de sulfonilurea. Las enfermedades concomitantes de riñón o hígado y las enfermedades que afectan las glándulas adrenal, pituitaria o tiroideas pueden requerir cambios en la dosis de xultophy®. Los pacientes cuyo control de glucosa en sangre mejora sustancialmente (p.ej. por una terapia intensiva) pueden experimentar un cambio en sus síntomas habituales de advertencia de hipoglucemia y se les debe advertir al respecto. Los síntomas habituales de advertencia pueden desaparecer en los pacientes con diabetes prolongada. Al igual que todos los productos con un componente de insulina basal, el efecto prolongado de xultophy® puede retrasar la recuperación de la hipoglucemia.

Hiper glucemia:

Una dosis inadecuada y/o la interrupción del tratamiento antidiabético pueden inducir hiper glucemia y potencialmente, coma hiperosmolar. En caso de la interrupción de xultophy®, asegúrese de seguir las instrucciones para el inicio de un tratamiento antidiabético alternativo. Adicionalmente, las enfermedades concomitantes, especialmente las infecciones, pueden inducir hiper glucemia y por lo tanto provocar un aumento en la necesidad de tratamiento antidiabético. Normalmente, los primeros síntomas de hiper glucemia se desarrollan gradualmente durante un periodo de horas o días. Pueden incluir sed, aumento de la frecuencia de micción, náusea, vómito, somnolencia, resequedad, enrojecimiento de la piel, resequedad en la boca y pérdida de apetito al igual que olor a acetona en el aliento. Se debe considerar la administración de una insulina de acción rápida en situaciones de hiper glucemia severa. los eventos

hiperglucémicos no tratados eventualmente inducen coma hiperosmolar/cetoacidosis diabética, las cuales son potencialmente fatales.

Combinación de tiazolidinedionas y productos insulínicos medicinales:

Se han reportado casos de insuficiencia cardíaca cuando fueron utilizadas tiazolidinedionas con productos insulínicos medicinales, especialmente en pacientes con factores de riesgo para el desarrollo de insuficiencia cardíaca. Esto debe ser tenido en cuenta si se está considerando tratamiento combinado de tiazolidinedionas y xultophy®. Si se utiliza esta combinación, los pacientes deben ser observados por signos y síntomas de insuficiencia cardíaca, aumento de peso y edema. Se deben suspender las tiazolidinedionas si se presenta deterioro de los síntomas cardíacos.

Trastorno ocular:

La intensificación de la terapia con insulina, un componente de xultophy®, con una abrupta mejoría del control glucémico puede estar asociada a un empeoramiento temporal de la retinopatía diabética, mientras que una mejoría a largo plazo del control glucémico disminuye el riesgo de progresión de la retinopatía diabética.

Formación de anticuerpos:

La administración de xultophy® puede causar la formación de anticuerpos contra la insulina degludec y/o liraglutida. En raros casos, la presencia de tales anticuerpos puede requerir un ajuste de la dosis de xultophy® para corregir la tendencia a hiperglucemia o hipoglucemia. Muy pocos pacientes desarrollan anticuerpos específicos contra la insulina degludec, anticuerpos con reactividad cruzada contra la insulina humana o anticuerpos contra la liraglutida después del tratamiento con xultophy®. La formación de anticuerpos no ha sido asociada con una disminución en la eficacia de xultophy®.

Pancreatitis aguda:

El uso de agonistas del receptor de glp-1 ha sido asociado con el riesgo de desarrollo de pancreatitis aguda. Para liraglutida, un componente de xultophy®, se ha reportado pancreatitis aguda durante los estudios clínicos y el uso comercial. Se debe informar a los pacientes sobre los síntomas característicos de la pancreatitis aguda. En caso de sospecha de pancreatitis, se debe suspender xultophy®; si se confirma pancreatitis aguda, no se debe reanudar xultophy®. Se debe tener precaución en pacientes con antecedentes de pancreatitis.

Eventos tiroideos adversos:

Se ha reportado eventos adversos tiroideos, incluyendo aumento de la calcitonina en sangre, bocio y neoplasia tiroidea en los estudios clínicos con agonistas del receptor de glp-1, incluyendo liraglutida, un componente de xultophy®, en

particular en pacientes con enfermedad tiroidea pre-existente; por lo tanto, xultophy® debe ser utilizada con precaución en estos pacientes.

Enfermedad intestinal inflamatoria y gastroparesia diabética:

No existe experiencia con xultophy® en pacientes con enfermedad intestinal inflamatoria y gastroparesia diabética. Por lo tanto no se recomienda xultophy® en estos pacientes.

Deshidratación:

Se han reportado signos y síntomas de deshidratación, incluyendo insuficiencia renal y falla renal aguda, en estudios clínicos con agonistas del receptor de glp-1, incluyendo liraglutida, un componente de xultophy®. los pacientes tratados con xultophy® deben ser advertidos de los riesgos potenciales de deshidratación en relación con los efectos gastrointestinales secundarios y de que tomen precauciones para evitar la pérdida de líquidos.

Prevención de los errores de medicación:

Se debe instruir a los pacientes para que verifiquen siempre la etiqueta de la pluma antes de cada inyección a fin de evitar mezclas accidentales entre xultophy® y otros medicamentos inyectables para la diabetes

Poblaciones no estudiadas:

No se ha estudiado la transferencia a xultophy® desde dosis de insulina basal >40 unidades.

No se ha estudiado la transferencia desde los agonistas del receptor de glp-1 receptor. No se ha estudiado xultophy® en combinación con inhibidores de la dipeptidil peptidasa 4 (dpp-4), glinidas o insulina prandial. Existe una limitada experiencia en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva clase i-ii de la asociación cardíaca de new york (nyha); por lo tanto xultophy® debe ser utilizado con precaución. no existe experiencia en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva clase iii-iv de la nyha y por lo tanto xultophy® no se recomienda en estos pacientes.

Reacciones Adversas:

En el programa de desarrollo clínico, Xultophy® no mostró aumentar la incidencia de reacciones adversas específicas en comparación con los dos monocomponentes: insulina degludec y liraglutida.

Las reacciones adversas reportadas con mayor frecuencia durante el tratamiento con Xultophy® fueron hipoglucemia y reacciones adversas gastrointestinales.

Descripción de las reacciones adversas esperadas:

Hipoglucemia:

Puede presentarse hipoglucemia si la dosis de Xultophy® es superior a la necesaria. Una hipoglucemia grave puede llevar a pérdida de la conciencia y/o convulsiones y puede resultar en un deterioro temporal o permanente de la función cerebral e incluso en la muerte. Los síntomas de la hipoglucemia normalmente se presentan de manera súbita. Pueden incluir sudor frío, piel pálida y fría, fatiga, nerviosismo o temblor, ansiedad, cansancio o debilidad inusual, confusión, dificultad para concentrarse, somnolencia, hambre excesiva, cambios en la visión, cefalea, náusea y palpitación.

Reacciones Alérgicas:

Se han reportado reacciones alérgicas (manifestada con signos y síntomas tales como urticaria, sarpullido, prurito y/o inflamación de lengua y labios) con insulina degludec y liraglutida, los dos componentes de Xultophy®. Se han reportado unos pocos casos de reacciones anafilácticas con síntomas adicionales tales como hipotensión, palpitaciones, disnea, y edema durante el uso comercial de liraglutida. Las reacciones anafilácticas pueden ser potencialmente fatales.

Reacciones adversas gastrointestinales:

Eventos adversos gastrointestinales incluyendo náusea, diarrea, vómito, constipación, dispepsia, gastritis, dolor abdominal, flatulencia, reflujo gastroesofágico, distensión abdominal y disminución del apetito han sido reportados en pacientes tratados con Xultophy®. Estos eventos adversos gastrointestinales pueden ocurrir con mayor frecuencia al inicio de la terapia con Xultophy® y normalmente disminuyen dentro de los pocos días o semanas de tratamiento continuo.

Reacciones en el sitio de inyección:

Se han reportado reacciones en el sitio de inyección (incluyendo hematoma, dolor, hemorragia, eritema, nódulos, inflamación, decoloración, prurito, calor y masas en el sitio de inyección) en pacientes tratados con Xultophy®. Estas reacciones por lo general fueron leves y transitorias y normalmente desaparecen durante el tratamiento continuo.

Lipodistrofia:

Puede presentarse lipodistrofia (incluyendo lipohipertrofia, lipoatrofia) en el sitio de inyección. Una continua rotación del sitio de inyección dentro del área particular de la inyección puede ayudar a reducir el riesgo de desarrollar estas reacciones.

Aumento del ritmo cardíaco:

Se ha observado un aumento del ritmo cardíaco desde el valor de referencia de hasta 2 a 3 pulsos mas por minuto en los estudios clínicos con Xultophy®. No se han establecido los efectos clínicos a largo plazo del aumento en el ritmo cardíaco.

Interacciones:

Interacciones farmacodinámicas:

No se han realizado estudios de interacción con Xultophy®.

Diferentes sustancias afectan el metabolismo de la glucosa y pueden exigir un ajuste de la dosis de Xultophy®.

Las siguientes sustancias pueden reducir la necesidad de Xultophy®:

Los productos antidiabéticos, los inhibidores de la monoamino oxidasa (IMAO), los beta-bloqueadores, los inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (IECA), los salicilatos, los esteroides anabólicos y las sulfonamidas.

Las siguientes sustancias pueden reducir la necesidad de Xultophy®:

Los anticonceptivos orales, tiazidas, glucocorticoides, hormonas tiroideas, simpaticomiméticos, hormona del crecimiento y danazol.

Los beta-bloqueadores pueden enmascarar los síntomas de la hipoglucemia.

Octreotida/lanreotida pueden aumentar o disminuir la necesidad de Xultophy®.

El alcohol puede intensificar o reducir el efecto hipoglucémico de Xultophy®.

Interacciones farmacocinéticas:

Los datos in vitro sugieren que el potencial de interacciones farmacocinéticas medicamentosas relacionadas con la interacción de CYP y la unión de proteína es baja tanto para liraglutida como para insulina degludec.

El leve retraso en el vaciamiento gástrico asociado con liraglutida puede influir sobre la absorción de productos medicinales orales administrados de manera concomitante. Los estudios de interacción no muestran ningún retraso clínicamente relevante de la absorción.

Warfarina y otros derivados de la cumarina:

No se han realizado estudios de interacción. No se puede excluir una interacción clínicamente relevante con principios activos con baja solubilidad o con un

estrecho índice terapéutico como la warfarina. Al iniciar el tratamiento con Xultophy® en pacientes tratados con warfarina u otros derivados de la cumarina, se recomienda un monitoreo más frecuente del IIN (Índice Internacional Normalizado).

Paracetamol (Acetaminofén):

Liraglutida no altera la exposición general de paracetamol después de una sola dosis de 1,000 mg. La $C_{máx}$ de paracetamol disminuyó 31% y el $t_{máx}$ promedio se retrasó hasta 15 min. No se requiere ajuste de la dosis con el uso concomitante de paracetamol.

Atorvastatina:

Liraglutida no altera la exposición general de atorvastatina en un grado clínicamente relevante después de la administración de una sola dosis de atorvastatina 40 mg. Por lo tanto no se requiere un ajuste de la dosis cuando se administra liraglutida. La $C_{máx}$ de atorvastatina disminuyó 38% y el $t_{máx}$ promedio se retrasó de 1 h a 3 h con liraglutida.

Griseofulvina:

Liraglutida no alteró la exposición general de griseofulvina después de la administración de una sola dosis de griseofulvina 500 mg. La $C_{máx}$ de griseofulvina aumentó 37% mientras que el $t_{máx}$ promedio no cambió. No se requieren ajustes de la dosis de griseofulvina y otros compuestos de baja solubilidad y alta permeabilidad.

Digoxina:

La administración de una sola dosis de digoxina 1 mg con liraglutida resultó en una disminución del ABC de 16%; $C_{máx}$ disminuyó 31%. El tiempo promedio de digoxina a la concentración máxima se retrasó ($t_{máx}$) de 1 h a 1.5 h. No se requiere un ajuste de la dosis de digoxina basados en estos resultados.

Lisinopril:

La administración de una sola dosis de lisinopril 20 mg con liraglutida resultó en una disminución del ABC del lisinopril en un 15%; $C_{máx}$ disminuyó 27%. El $t_{máx}$ promedio de lisinopril se retrasó de 6 h a 8 h con liraglutida. No se requiere un ajuste de la dosis de lisinopril basados en estos resultados.

Anticonceptivos orales:

Liraglutida redujo la $C_{máx}$ de etinilestradiol y levonorgestrel un 12 y 13%, respectivamente, después de la administración de una sola dosis de un producto anticonceptivo oral. La T_{max} fue 1.5 h posterior con liraglutida para ambos compuestos. No se presentó ningún efecto clínicamente relevante sobre la

exposición general bien sea de etinilestradiol o levonorgestrel. Por lo tanto se anticipa que el efecto anticonceptivo no se verá afectado por la coadministración de liraglutida.

Vía de administración: Subcutánea

Dosificación y Grupo etario:

Posología:

Xultophy® se aplica una vez al día mediante administración subcutánea. Xultophy® puede ser administrado a cualquier hora del día, preferiblemente a la misma hora del día.

Xultophy® debe ser dosificado de acuerdo con las necesidades individuales del paciente. Se recomienda optimizar el control glucémico mediante un ajuste de la dosis basado en la glucosa plasmática en ayunas.

Al igual que con todos los productos insulínicos es posible que se necesiten ajustes de la dosis si el paciente aumenta su actividad física, cambia su dieta habitual o durante enfermedades concomitantes.

Para los pacientes que olviden administrarse una dosis es aconsejable que, tan pronto como se den cuenta de ello, se la administre y a continuación, reanuden su programa habitual de dosis una vez al día. Siempre se debe asegurar un mínimo de 8 horas entre inyecciones. Esto también aplica cuando no es posible la administración a la misma hora del día.

Xultophy® se administra en forma de unidades de dosis. Una unidad de dosis contiene 1 unidad de insulina degludec y 0.036 mg de liraglutida. La pluma prellenada puede suministrar desde 1 hasta 50 unidades de dosis en aumentos de una unidad de dosis. La máxima dosis diaria de Xultophy® es 50 unidades de dosis (50 unidades insulina degludec y 1.8 mg de liraglutida). El contador de la dosis de la pluma muestra el número de unidades de dosis.

Adición a medicamentos hipoglucemiantes orales:

La dosis inicial recomendada de Xultophy® es 10 unidades de dosis (10 unidades de insulina degludec y 0.36 mg de liraglutida).

Xultophy® puede añadirse a un tratamiento antidiabético oral existente. Cuando se añade Xultophy® a la terapia con sulfonilurea, se debe considerar una disminución en la dosis de sulfonilurea.

Transferencia desde insulina basal:

Se debe suspender la terapia con insulina basal antes del inicio de Xultophy®. Al realizar una transferencia desde el tratamiento con insulina basal, la dosis de inicio recomendada de Xultophy® es 16 unidades de dosis (16 unidades insulina degludec y 0.6 mg de liraglutida). No se debe exceder la dosis inicial recomendada. Se recomienda un monitoreo meticulosos de la glucosa durante la transferencia y las semanas siguientes.

Poblaciones especiales:

Pacientes adultos mayores (= 65 años de edad):

Xultophy® puede ser utilizada en los pacientes adultos mayores. Se debe intensificar el monitoreo de la glucosa y se debe ajustar la dosis de insulina de manera individual.

Insuficiencia renal:

Cuando se utiliza Xultophy® en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada, se debe intensificar el monitoreo de la glucosa y se debe ajustar la dosis de Xultophy® de manera individual. Xultophy® no puede ser recomendado para su uso en pacientes con insuficiencia renal severa incluyendo a los pacientes con enfermedad renal en etapa terminal

Insuficiencia hepática:

Actualmente la experiencia terapéutica con Xultophy® en pacientes con insuficiencia hepática es demasiado limitada para recomendar su uso en esta población de pacientes

Niños y adolescentes:

Xultophy® no está recomendado para su uso en niños y adolescentes menores de 18 años de edad. No se han llevado a cabo estudios con Xultophy® en pacientes menores de 18 años de edad.

Condición de venta: Con fórmula facultativa

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

- Aprobación de la Información Para Prescribir allegada bajo radicado No. 20181006217

Nueva Dosificación:

Xultophy® se aplica una vez al día mediante administración subcutánea. Xultophy® puede ser administrado a cualquier hora del día, preferiblemente a la misma hora del día.

Xultophy® debe ser dosificado de acuerdo con las necesidades individuales del paciente. Se recomienda optimizar el control glucémico mediante un ajuste de la dosis basado en la glucosa plasmática en ayunas.

Al igual que con todos productos de insulina es posible que se necesiten ajustes de la dosis si el paciente aumenta su actividad física, cambia su dieta habitual o durante enfermedades concomitantes.

Xultophy® se administra en forma de unidades de dosis. Una unidad de dosis contiene 1 unidad de insulina degludec y 0.036 mg de liraglutida. La pluma prellenada puede suministrar desde 1 hasta 50 unidades de dosis en aumentos de una unidad de dosis. La máxima dosis diaria de Xultophy® es 50 unidades de dosis (50 unidades de insulina degludec y 1.8 mg de liraglutida). El contador de la dosis de la pluma muestra el número de unidades de dosis.

Adición a medicamentos hipoglucemiantes orales

La dosis inicial recomendada de Xultophy® es 10 unidades de dosis (10 unidades de insulina degludec y 0.36 mg de liraglutida).

Xultophy® puede añadirse a un tratamiento existente con antidiabéticos orales. Cuando se añade Xultophy® a una terapia con sulfonilurea, se debe considerar una disminución en la dosis de sulfonilurea (vea Advertencias y precauciones especiales de uso).

Cambio desde un agonista del receptor GLP-1

Se debe suspender el tratamiento con agonistas del receptor GLP-1 antes de iniciar el tratamiento con Xultophy®. La dosis inicial recomendada de Xultophy® es de 16 unidades de dosis (16 unidades de insulina degludec y 0.6 mg de liraglutida) al cambiar desde un agonista del receptor GLP-1. No se debe exceder la dosis inicial recomendada. Si se cambia desde un agonista del receptor GLP-1 de acción prolongada (p. ej. administración de una vez por semana) se debe tomar en consideración la acción prolongada. El tratamiento con Xultophy® debe iniciarse en el momento en el que la siguiente dosis del agonista del receptor GLP-1 de acción prolongada se hubiese recibido. Se recomienda un estricto control de la glucosa durante el cambio y en las semanas posteriores.

Transferencia desde insulina basal

Antes de iniciar el tratamiento con Xultophy®, se debe interrumpir el tratamiento con insulina basal. Al realizar una transferencia desde una terapia con insulina basal, la dosis inicial recomendada de Xultophy® es de 16 unidades de dosis (16 unidades de insulina degludec y 0.6 mg de liraglutida) (vea Advertencias y precauciones especiales de uso y Propiedades farmacodinámicas). No se debe exceder la dosis inicial recomendada. Se recomienda un estricto control glucémico durante el cambio y las primeras semanas después de este.

Omisión de dosis

Para los pacientes que olviden administrarse una dosis es aconsejable que, tan pronto como se den cuenta de ello, se la administre y, a continuación, reanuden su esquema de dosificación habitual de una vez al día. Siempre se debe asegurar un mínimo de 8 horas entre inyecciones. Esto también aplica cuando no es posible la administración a la misma hora del día.

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

- **Modificación de Dosificación**

Nueva Dosificación:

Xultophy® se aplica una vez al día mediante administración subcutánea. Xultophy® puede ser administrado a cualquier hora del día, preferiblemente a la misma hora del día.

Xultophy® debe ser dosificado de acuerdo con las necesidades individuales del paciente. Se recomienda optimizar el control glucémico mediante un ajuste de la dosis basado en la glucosa plasmática en ayunas.

Al igual que con todos productos de insulina es posible que se necesiten ajustes de la dosis si el paciente aumenta su actividad física, cambia su dieta habitual o durante enfermedades concomitantes.

Xultophy® se administra en forma de unidades de dosis. Una unidad de dosis contiene 1 unidad de insulina degludec y 0.036 mg de liraglutida. La pluma pre-llenada puede suministrar desde 1 hasta 50 unidades de dosis en aumentos de una unidad de dosis. La máxima dosis diaria de Xultophy® es 50 unidades de dosis (50 unidades de insulina degludec y 1.8 mg de

liraglutida). El contador de la dosis de la pluma muestra el número de unidades de dosis.

Adición a medicamentos hipoglucemiantes orales

La dosis inicial recomendada de Xultophy® es 10 unidades de dosis (10 unidades de insulina degludec y 0.36 mg de liraglutida).

Xultophy® puede añadirse a un tratamiento existente con antidiabéticos orales. Cuando se añade Xultophy® a una terapia con sulfonilurea, se debe considerar una disminución en la dosis de sulfonilurea (vea Advertencias y precauciones especiales de uso).

Cambio desde un agonista del receptor GLP-1

Se debe suspender el tratamiento con agonistas del receptor GLP-1 antes de iniciar el tratamiento con Xultophy®. La dosis inicial recomendada de Xultophy® es de 16 unidades de dosis (16 unidades de insulina degludec y 0.6 mg de liraglutida) al cambiar desde un agonista del receptor GLP-1. No se debe exceder la dosis inicial recomendada. Si se cambia desde un agonista del receptor GLP-1 de acción prolongada (p. ej. administración de una vez por semana) se debe tomar en consideración la acción prolongada. El tratamiento con Xultophy® debe iniciarse en el momento en el que la siguiente dosis del agonista del receptor GLP-1 de acción prolongada se hubiese recibido. Se recomienda un estricto control de la glucosa durante el cambio y en las semanas posteriores.

Transferencia desde insulina basal

Antes de iniciar el tratamiento con Xultophy®, se debe interrumpir el tratamiento con insulina basal. Al realizar una transferencia desde una terapia con insulina basal, la dosis inicial recomendada de Xultophy® es de 16 unidades de dosis (16 unidades de insulina degludec y 0.6 mg de liraglutida) (vea Advertencias y precauciones especiales de uso y Propiedades farmacodinámicas). No se debe exceder la dosis inicial recomendada. . Se recomienda un estricto control glucémico durante el cambio y las primeras semanas después de este.

Omisión de dosis

Para los pacientes que olviden administrarse una dosis es aconsejable que, tan pronto como se den cuenta de ello, se la administre y, a continuación, reanuden su esquema de dosificación habitual de una vez al día. Siempre se debe asegurar un mínimo de 8 horas entre inyecciones. Esto también aplica cuando no es posible la administración a la misma hora del día.

Adicionalmente, en cuanto a la información para prescribir el interesado debe corregir en interacciones la palabra reducir y en su lugar colocar aumentar, así:

“...Las siguientes sustancias pueden aumentar la necesidad de Xultophy®...”

3.3 CONSULTAS, DERECHOS DE PETICIÓN, AUDIENCIAS Y VARIOS

3.3.1 BEVACIZUMAB

Interesado : Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos

La Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora informe de seguridad referente al principio activo Bevacizumab y la indicación para glioblastoma multiforme.

Lo anterior, teniendo en cuenta que En febrero de 2014 el Comité de Medicamentos Para Uso Humano (CHMP) denegó la solicitud para la autorización de comercialización de Avastin (bevacizumab) en el tratamiento de pacientes adultos con glioblastoma recientemente diagnosticado en combinación con radioterapia y temozolomida.

En febrero del año en curso, la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) negó la aprobación para la indicación sometida por el titular de la marca Avastin para su uso en población pediátrica en pacientes con glioma de alto grado recientemente diagnosticado.

Con el término genérico de glioma de alto grado de malignidad, se incluyen una serie de tumores, glioblastoma multiforme (GBM), astrocitoma anaplásico (AA), oligodendroglioma anaplásico (OA) que tienen en común su origen glial, la localización predominante supratentorial y la alta capacidad de infiltrar el tejido cerebral circundante lo que los convierte en tumores de muy mal pronóstico. El GBM es el tumor más frecuente y el más agresivo con una sobrevida media de 10-12 meses, mientras que el AA y OA suelen aparecer en edades más tempranas, menos de 50 años, y tener una sobrevida media de alrededor de 24 meses. La incidencia de los gliomas malignos es de 3,8 casos por 100.000 habitante/año. Por causas poco claras, su incidencia parece haber aumentado, sobretudo en la población mayor de 65 años.

Por lo anterior el Grupo de Farmacovigilancia recomienda dentro de las advertencias de los medicamentos que contienen como principio activo Bevacizumab, lo siguiente:

Una vez revisada la evidencia disponible actualmente y el balance riesgo / beneficio que ofrece el bevacizumab frente a la indicación objeto de análisis, se recomienda retirar la indicación de glioblastoma multiforme para los productos que contengan el principio activo bevacizumab.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda llamar a revisión de oficio a todos los productos que contengan como principio activo bevacizumab en el sentido de retirar de las indicaciones glioblastoma multiforme por presentar un balance riesgo/beneficio desfavorable.

3.3.2. RADICADO 17107900

Fecha : 12/10/2017

Interesado : GlaxoSmithKline Consumer Heal Colombia S.A.S.

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora conceptuar acerca de los siguientes puntos de acuerdo al numeral 3.6.1 del Acta 03 de 2014 de la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos:

1. Se especifique el detalle Cuáles fueron las alertas y las agencias internacionales que a la fecha de la recomendación (marzo 2014) habían expresado o emitido recomendaciones sobre el principio activo acetaminofén. Frente a la solicitud realizada, solicita puntualmente que se informa en detalle la fecha el nombre de la entidad regulatoria y el contenido de la alerta sanitaria así como si la agencia referida hace parte del listado de países de referencia definidas por la normatividad sanitaria vigente. Lo anterior, teniendo en cuenta que en el momento de expedición del acta frente a las actuaciones de las agencias internacionales sólo se hace mención de la información publicada por la Federal Drug Administration de los Estados Unidos, la cual emitido el requerimiento de limitar la concentración de acetaminofén por forma farmacéutica únicamente para productos de venta bajo fórmula médica incluyendo mezclas de acetaminofén con opioides.

2. Cuáles fueron puntualmente las inquietudes recibidas del Ministerio de salud y protección social (Fondo Nacional de Estupefacientes) sobre las asociaciones del acetaminofén con opioides que motivaron la llamada a revisión de oficio de los productos con principio activo acetaminofén de venta bajo fórmula médica y venta libre. Favor suministrar copia de los documentos recibidos por la comisión revisora que contienen dichas inquietudes en la evidencia disponible que sustenta dichas inquietudes.

3. Si hubo recomendaciones recibidas del grupo de programas especiales - Farmacovigilancia adicionales a las mencionadas 3.6.1 del acta 3 de 2014 sobre los productos que contienen acetaminofén solo en asociaciones que motivaron el llamado a revisión de oficio de los productos con principio activo acetaminofén de venta bajo fórmula médica y de venta libre. Favor suministrar copiar documentos asociados recibidos por la comisión revisora.

4. De conformidad a lo establecido en el decreto 677 de 1995, principalmente lo relacionado en los artículos 27 y 28 del decreto 677 de 1995; así como los diferentes acuerdos establecidos en la normatividad sanitaria que definen entre otros aspectos, las funciones de la comisión revisora y entre las cuales se incluye el realizar la evaluación científicamente pertinente que permite emitir concepto técnico científico y recomendaciones técnicas frente a los temas de su competencia; solicitan se suministre copia de la información que soporta su rigurosidad científica la representatividad de la muestra la robustez de los datos la reproducibilidad de los mismos en población colombiana y demás información que comisión revisora utilizó para emitir concepto de la reducción de la dosis de acetaminofén. Adicionalmente se solicita información documentos permiten discriminar la información para productos de venta libre y productos de venta con prescripción médica. y si específicamente se requiere acetaminofén como único principio activo forma farmacéutica o asociaciones de acetaminofén con otro principio activo. Se solicita se emite la información discriminando:

- a. Acetaminofén como único principio activo o incluir información de las concentraciones relacionadas.
- b. Los casos por cada tipo de asociación de acetaminofén con otro principio activo por forma farmacéutica favor incluir información de las concentraciones relaciones.

5. Se indique clara y específicamente cuales fueron los conceptos de los diferentes miembros de la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos para establecer el llamado a revisión de oficio de los productos con principio activo acetaminofén. Favor discriminar la información para los productos de venta bajo formula medica de la de los productos de venta libre.

6. Por último, considerando que:

- a. La decisión mencionada como parte del soporte, información desarrollada por FDA en población de estados Unidos e información desarrollada en España.
- b. Que hay múltiples pronunciamientos de los comisionados respecto a que Colombia es autónoma frente a la toma de decisiones, independiente del pronunciamiento de otros países, incluyendo los países de referencia establecidos en la normatividad sanitaria vigente.
- c. La FDA para estados Unidos únicamente como hizo la restricción de la dosis de acetaminofén por forma farmacéutica para productos de venta con formula médica (principalmente mezclas de acetaminofén con opioides)

Favor suministrar copia de los datos disponibles y los estudios correspondientes aplicables a población en Colombia, que llevaron a que la Sala especializada de Medicamentos y Productos Biológicos se apartaran de la recomendación de los rangos de dosis internacionalmente aceptadas para los productos de venta libre que contienen acetaminofén (solo en combinaciones), haciéndolas más restrictivas.

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.

3.3.3 ACETAMINOFÉN

Radicado : 20181030124 / 20181030125
Fecha : 05/03/2018
Interesado : GlaxoSmithkline Colombia S.A.

El interesado solicita a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora se evalúe el alcance de la medida de reducción de dosis para los productos que tienen acetaminofén, en el sentido de que la aplicación de la misma únicamente se circunscriba a los medicamentos de venta con formula medica que contienen acetaminofén en combinación con psicopáticos (opioides).

Por lo que se solicita se considere para el resto de productos:

- Mantener las siguientes recomendaciones de posología:
 - o Adultos:
 - Formas farmacéuticas de liberación convencional: 0,5-1g cada 4-6 horas, máximo 4g al día.

- Formas farmacéuticas de liberación prolongada: en el rango de 1300 – 1330mg, máximo 4g al día
 - Niños: 10 – 15 mg/kg, máximo 60mg/kg/día.
- Manejar la siguiente recomendación frente a la unidad posológica: no restringir a 500mg o 325mg la cantidad de acetaminofén máxima por unidad.

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.

3.3.4. LONSURF 15 mg/6.14 mg LONSURF 20 mg/8.19 mg

Radicado : 17114343

Fecha : 30/10/2017

Interesado : Laboratorios Servier de 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 2018 al interesado Laboratorios Servier de Colombia S.A.S con el fin de escuchar los argumentos en razón de los Productos Lonsurf 15 mg/6.14 mg y Lonsurf 20 mg/8.19 mg (conceptos Acta No. 22 Primera Parte de 2016 SEMPB, numeral 3.1.1.5., y Acta No. 01 de 2017 SEMNNIMB, numeral 3.1.1.11.).

3.3.5. HIRUDOID GEL 0,3g

Radicado : 20181004431

Fecha : 11/01/2018

Interesado : Deutsche Pharma S.A.C

La Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora recibió en las sesiones de Marzo de 2018 al interesado Deutsche Pharma S.A.C con el fin de escuchar los argumentos en razón del los Producto Hirudoid gel 0,3g mg (concepto Acta No. 03 de 2017 SEM Segunda Parte, numeral 3.2.6).

3.3.6 INCLUSIÓN EN EL LISTADO DE VITALES NO DISPONIBLES

Radicado : 17117354
Fecha : 08/11/2017
Interesado : Asociación Colombiana de Genética Humana

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora la inclusión en el listado de medicamentos vitales no disponibles los siguientes productos:

- Asfotasa Alfa (Strensiq®) Solución inyectable 40mg/mL, viales x 18-mg/0,45mL; 28mg/0,7mL; 40mg/1mL; 80mg/0,8mL
- Sebelipasa Alfa (Kanuma®) Solución inyectable vial x 20mg / 10mL

Lo anterior considerando que cumple con los criterios de indispensable e irremplazable para salvaguardar la vida o aliviar el sufrimiento de un paciente o un grupo de pacientes y que no se encuentra disponible en el país.

CONCEPTO: La Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora ha revisado la solicitud teniendo en cuenta la siguiente información:

1. La Normatividad relacionada con el listado de medicamentos vitales no disponibles se encuentra establecida por:

El Decreto 481/2004 que en su artículo 2 define el Medicamento vital no disponible como un medicamento indispensable e irremplazable para salvaguardar la vida o aliviar el sufrimiento de un paciente o un grupo de pacientes y que por condiciones de baja rentabilidad en su comercialización, no se encuentra disponible en el país o las cantidades no son suficientes

En el artículo 3 el decreto estipula la competencia para la determinación de medicamento vital no disponible: La Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora del Invima, con base en los criterios definidos en el presente decreto y en la información disponible en el Invima, establecerá y actualizará en forma permanente el listado de los medicamentos vitales no disponibles. En todo caso los medicamentos vitales no disponibles que hagan parte del listado deberán estar incluidos en normas farmacológicas.

En su Artículo 4º se contemplan los criterios para determinar un medicamento como vital no disponible. Para determinar la condición de un medicamento vital no disponible, este deberá ajustarse a la definición de que trata el artículo 2º del presente decreto y cumplir con los siguientes criterios: a) Que no se encuentre en fase de investigación clínica; b) Que no se encuentre comercializado en el país o habiéndose comercializado las cantidades no sean suficientes para atender las necesidades; c) Que no cuente con sustitutos en el mercado

2. Para la inclusión del medicamento en las Normas farmacológicas debe haberse evaluado la calidad, eficacia y seguridad por la Sala especializada de la Comisión Revisora pertinente.
3. El Proceso de la evaluación farmacológica que realiza la Sala especializada de medicamentos, SEM sobre la eficacia y seguridad del medicamento (estudios preclínicos, clínicos y plan de gestión de riesgos), comprende las siguientes características del producto:
 - Eficacia
 - Seguridad
 - Dosificación
 - Indicaciones
 - Contraindicaciones, interacciones, y advertencias
 - Relación beneficio-riesgo
 - Toxicidad
 - Farmacocinética
 - Condiciones de comercialización
 - Restricciones especiales
4. Los medicamentos de la referencia se encuentran incluidos en las normas farmacológicas

Medicamento	Forma farmacéutica	Concentración	Norma farmacológica
Asfotasa Alfa	Solución inyectable	40mg/1mL 100mg/1mL	8.2.7.0.N180
Sebelipasa Alfa	concentrado para solución para infusión	2 mg/mL	8.2.7.0.N170

5. Se ha verificado que no existen otras alternativas terapéuticas y no hay capacidad de los titulares para resolver las necesidades del país en forma inmediata. (Solicitud de Asociación Colombiana de Genética Humana)

Por lo anterior, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora considera que se cumplen los criterios del Decreto 481 de 2004 e incluye en forma temporal los siguientes medicamentos en el Listado de Medicamentos Vitales no disponibles para ser usado exclusivamente en las indicaciones aprobadas por la SEMNNIMB

- Asfotasa Alfa Solución inyectable 40mg/mL, 100mg/1mL
- Sebelipasa Alfa Solución inyectable vial x 2mg /1mL

Cabe recordar que debe darse cumplimiento a lo estipulado en la circular DG-100-00022-13 sobre autorización de importación de medicamentos vitales no disponibles para más de un paciente y la realización de la monitorización permanente del profesional de la salud tratante durante uso del producto solicitado, reportando de los eventos adversos de acuerdo con los lineamientos del Programa nacional de Farmacovigilancia en la siguiente ruta: www.invima.gov.co – Farmacovigilancia – Guías Formatos circulares – circulares - Circular 600-7758-15 Reporte en Línea - Eventos Adversos a Medicamentos

3.3.7. ENDOLUCINBETA®

Radicado : 181004438
Fecha : 11/01/2018
Interesado : Pharma Nueclear S.A.S.

El interesado solicita a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos conceptuar acerca de como aplica para registrar el precursor radio farmacéutico EndolucinBeta® teniendo en cuenta lo siguiente:

Concesión de Registro Sanitario Invima 2016M-017421

- Producto: Lutapol
- Titular y Fabricante: Polatom Polonia
- Importador: Pronuclear Cra. 18 # 166 – 32 Bogotá DC
- El lutecio-177 ITG EndolucinBeta recibió de la agencia Europea de Medicamentos (EMA) la autorización de comercialización en Agosto 4, 2016, acorde a la recomendación positiva del comité europeo de medicamentos de uso Humano (CHMP) de mayo 10, 2016

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

Comisión Revisora aplaza la emisión de éste concepto por cuanto requiere de mayor estudio.

3.4 ACLARACIONES

3.4.1. HEPARINA SODICA INYECTABLE 5.000 U.I./ML

Radicado : 17137383
Fecha : 26/12/2017
Interesado : B. Braun Medical S.A

El interesado solicita a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas indicaciones y Medicamentos Biológicos aclarar el concepto emitido en el Acta No. 12 de 2017, numeral 3.1.3.10, con el fin de:

1. Cuáles son los criterios con los que se deben presentar los resultados de las pruebas realizadas.
2. Cuáles son las guías internacionales en las que deberían estar basadas las pruebas a desarrollar, considerando que el fabricante corresponde a una compañía europea.
3. Parámetros en cuanto a la cantidad, condiciones y características de los pacientes de quienes tendieran que recogerse las muestras para desarrollar los test.
4. De acuerdo con la propuesta de uno de los posibles laboratorios para llevar a cabo las pruebas, (toxicon) se establece la utilización de un lote de heparina ¿Cuántos de ellos serían necesarios para efectuar la determinación esperado por la Sala?
5. Otros aspectos relevantes que deberían tenerse en cuenta al momento de realizar y presentar los resultados de las pruebas

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 relacionada con la inmunogenicidad del producto o información de farmacovigilancia activa con medición de anticuerpos. Concepto que se hace extensivo a todos los productos que contengan como principio activo heparina

3.4.2. CERDELGA® 84 mg CÁPSULA DURA

Expediente : 20092268
Radicado : 2015051191

CONCEPTO: La Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos corrige el Acta No. 03 de 2016 SEMPB, numeral 3.1.1.5., en el sentido de declarar como nueva entidad química el principio activo Eliglustat Tartrato y no el principio activo Daclatasvir como aparece en el acta de la referencia, de acuerdo con la composición del producto: Cada cápsula dura contiene: Tartrato de Eliglustat equivalente a 84 mg de Eliglustat.

3.4.3. ACELLBIA®

Expediente : 20111101
Radicado : 2016082412 / 2016189102 / 2017006455 / 2017149536

CONCEPTO: La Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos, complementa el concepto emitido en el Acta No. 05 de 2017 Primera Parte SEMNNIMB, numeral 3.2.2.2., en el sentido de indicar que las contraindicaciones son las siguientes y no como aparecen en el acta mencionada:

Contraindicaciones para utilización en linfoma no Hodgkin y leucemia linfocítica crónica

Hipersensibilidad al ingrediente activo o a las proteínas murinas, o a cualquiera de los demás excipientes.
Infecciones activas severas. Pacientes en estado severamente inmunocomprometidos.

Contraindicaciones para utilización en la artritis reumatoide, granulomatosis con poliangeítis y poliangeítis microscópica.

Hipersensibilidad al ingrediente activo o a proteínas murinas, o a cualquiera de los demás excipientes.

Infecciones activas y severas. Los pacientes en estado severamente inmunocomprometidos.

Insuficiencia cardiaca severa (Clase IV de la New York Heart Association) o enfermedad cardiaca severa o no controlada.

3.4.4. VACUNA CONTRA LA HEPATITIS B

Expediente : 20130313

Radicado : 2017098748 / 2017177101

CONCEPTO: La Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos corrige el Acta No. 02 de 2018 SEMNNIMB, numeral 3.2.3.12., en el sentido de indicar que este trámite corresponde a la aprobación de una Evaluación Farmacológica para un Producto Nuevo con el fin de continuar con el proceso de otorgamiento del Registro Sanitario y no como aparece en el acta de la referencia.

3.4.5. JINTROPIN AQ 30UI/3ML/10MG JINTROPIN AQ 15 UI / 5 MG / 3 ML CARTUCHO

Expediente : 20040448

Radicado : 2017037885 / 2017176503

CONCEPTO: La Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora complementa el concepto emitido en el Acta No. 02 de 2018 SEMNNIMB, numeral 3.2.3.11., con la siguiente información:

Composición:

Cada 3 mL contiene 10mg de Hormona de Crecimiento Humano Recombinante

Cada 3 mL contiene 5mg de Hormona de Crecimiento Humano Recombinante

Forma Farmacéutica: Solución Inyectable

3.4.6. ICLUSIG®

Expediente : 20129443
Radicado : 2017089812 / 2017178703

CONCEPTO: La Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora complementa el concepto emitido en el Acta No. 02 de 2018 SEMNNIMB, numeral 3.1.1.6., en el sentido de recomendar la aprobación de la concentración de tableta recubierta Ponatinib 30 mg y adicionalmente hacer extensivo el concepto del acta mencionada para la concentración de la referencia.

3.4.7. TAGRISSO® 40 mg TAGRISSO® 80 mg

Expediente : 20118029
Radicado : 2016152839

CONCEPTO: La Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora corrige el concepto emitido en el Acta No. 17 de 2017 SEMPB, numeral 3.1.1.1, en el sentido de indicar que la información aprobada para el producto de la referencia es la siguiente y no la que aparece en el concepto anteriormente citado:

Composición:

- Cada tableta contiene 47.7mg de osimertinib mesilato equivalente a 40 mg osimertinib
- Cada tableta contiene 95.4 mg osimertinib mesilato equivalente a 80 mg osimertinib

Forma Farmacéutica: Tableta

Indicación: Tagrisso® (osimertinib) está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con cáncer pulmonar de células no pequeñas (NSCLC) positivo para mutación del receptor del factor de crecimiento epidérmico EGFR T790M localmente avanzado o metastásico que han progresado tras terapia anti EGFR TK1

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al producto.

No se debe usar Hierba de San Juan cuando se está tomando TAGRISSO®.

Precauciones y Advertencias

Si se confirma la presencia de enfermedad pulmonar intersticial descontinuar Tagrisso® permanentemente.

Monitorear electrocardiogramas y electrolitos en pacientes con historia o predisposición a prolongación del QT o que están tomando medicamentos que prolongan el intervalo QT. Retire y luego reinicie a una dosis reducida o descontinúe permanentemente.

Evaluar la fracción de eyección ventricular izquierda antes y durante el tratamiento

Los pacientes que presenten signos y síntomas que sugieran queratitis deben ser remitidos con prontitud a un especialista oftalmólogo

Usar métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento y después de la última dosis: 6 semanas para mujeres y 4 meses para hombres

Reacciones adversas

Efectos Indeseables

Resumen general del perfil de seguridad

Estudios en pacientes con NSCLC positivos para mutación EGFR T790M tratados previamente con un EGFR TKI.

Los datos descritos a continuación reflejan la exposición a TAGRISSO® en 690 pacientes con NSCLC positivos para mutación EGFR T790M, quienes recibieron tratamiento previo con EGFR TKI. Estos pacientes recibieron TAGRISSO a una dosis de 80 mg diarios en un estudio aleatorizado Fase 3 (AURA3 – solo segunda línea) y 2 estudios de brazo único (AURAex y AURA2 – segunda línea o mayor). En el estudio AURA3, la duración media del tratamiento del estudio fue 8.1 meses para pacientes en el brazo tratado con TAGRISSO (n=279) y 4.2 meses para pacientes en el brazo que recibió quimioterapia (n=136). La mayoría de pacientes en los estudios combinados Fase 2 fueron intensamente pretratados: 68% habían recibido al menos dos regímenes previos al tratamiento, y 46% habían recibido tres o más líneas de tratamiento previas. Además de tratamiento con EGFR-TKI, aproximadamente dos tercios (63%) de pacientes habían recibido

previamente quimioterapia a base de platino. La duración global media del tratamiento del estudio en los estudios AURAex y AURA2 fue 13 meses (n=411).

La mayoría de reacciones adversas fueron de severidad Grado 1 o 2. Las reacciones medicamentosas adversas (ADRs) reportadas con mayor frecuencia fueron diarrea (44%) y rash (erupción cutánea) (41%). Los eventos adversos Grado 3 y Grado 4 con TAGRISSO® fueron 26% y 2, respectivamente. En pacientes tratados con TAGRISSO® 80 mg una vez al día, se hicieron reducciones de la dosis a causa de reacciones adversas en 2.3% de los pacientes. La discontinuación debido a eventos adversos o parámetros de laboratorio anormales fue de 6.5%.

Se excluyeron de los estudios clínicos los pacientes con una historia médica pasada de enfermedad pulmonar intersticial (ILD), ILD inducida por medicamento, neumonitis por radiación que hubiera requerido tratamiento con esteroide, o cualquier evidencia de ILD clínicamente activa. Se excluyeron de estos estudios los pacientes con alteraciones clínicamente importantes del ritmo y conducción cardíaca, según lo determinado por ECG en reposo (por ej., intervalo QTc mayor de 470 ms). Se evaluó el LVEF de los pacientes en el momento del tamizaje y 12 semanas en lo sucesivo.

Lista tabulada de reacciones adversas

En lo posible, se han asignado reacciones adversas a las categorías de frecuencia en la Tabla 2, según la incidencia de reportes de eventos adversos comparables en un conjunto de datos combinados de los 690 pacientes positivos para mutación EGFR T790M tratados, quienes recibieron TAGRISSO a una dosis de 80 mg diarios en los estudios AURA3, AURA ex y AURA2.

Las reacciones adversas se enumeran de acuerdo con la clase de órganos y sistemas (SOC) en el MedDRA. Dentro de cada clase de órganos y sistemas, las reacciones medicamentosas adversas se califican según la frecuencia, colocando en primer lugar las 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 reacción adversa se basa en la convención CIOMS III y se define como se indica a continuación: muy frecuente ($\geq 1/10$); frecuente ($> 1/100$ a $< 1/10$); infrecuente ($\geq 1/1,000$ a $< 1/100$); rara ($\geq 1/10,000$ a $< 1/1000$); muy rara ($< 1/10,000$); desconocida (no se puede estimar a partir de los datos disponibles). La Tabla 2 resume las reacciones adversas de los estudios AURAex (Fase 2), AURA2 y AURA3, de los pacientes que estaban recibiendo al menos una dosis de TAGRISSO®.

Tabla 1. Reacciones adversas informadas en los estudios AURA^a

MedDRA SOC	Término en el MedDRA	Descriptor frecuencia (todos los grados CTCAE ^b)	CIOMS/ general grados	Frecuencia de grado 3 o superior según el CTCAE
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastinales	Enfermedad pulmonar intersticial ^c	Frecuentes (3.2%) ^d		1.3%
Trastornos gastrointestinales	Diarrea	Muy frecuente (44%)		1.0%
	Estomatitis	Muy frecuente (15%)		0%
Trastorno ocular	Queratitis ^e	Infrecuente (0.9%)		0%
Trastornos de la piel y tejido subcutáneo	Erupción cutánea (Rash) ^f	Muy frecuente (41%)		0.7%
	Piel seca ^g	Muy frecuente (29%)		0%
	Paroniquia ^h	Muy frecuente (27%)		0%
	Prurito ⁱ	Muy frecuente (15%)		0%
Investigaciones	Prolongación del intervalo QTc ^j	Infrecuente (0.7%)		
Hallazgos basados en resultados de pruebas presentados como cambios de grado según el CTCAE	Disminución del recuento plaquetario ^k	Muy frecuente (54%)		2.1%
	Disminución de los leucocitos ^k	Muy frecuente (66%)		2.4%
	Disminución de los neutrófilos ^k	Muy frecuente (32%)		4.3%

a Los datos son acumulativos de los estudios fase 3 (AURA3) y fase 2 (AURA-ex y AURA 2); solo se resumen eventos en pacientes que hubieran recibido al menos una dosis de TAGRISSO[®].

- b Criterios de Terminología Común del Instituto Nacional de Cáncer (NCI) para Eventos Adversos, versión 4.0.
- c Incluye casos informados dentro de los términos agrupados: Enfermedad pulmonar intersticial y neumonitis.
- d Se informaron 4 eventos grado 5 según el CTCAE (fatales).
- e Incluye casos reportados dentro de los términos agrupados: queratitis, queratitis punteada, erosión corneal, defecto del epitelio corneal, defecto corneal.
- f Incluye casos informados dentro de los términos agrupados como EAs de rash: Rash, rash generalizado, rash eritematoso, rash macular, rash maculopapular, rash papuloso, rash pustuloso, eritema, foliculitis, acné, dermatitis y dermatitis acneiforme.
- g Incluye casos informados dentro de los términos agrupados: Piel seca, fisuras cutáneas, xerosis, eczema.
- h Incluye casos informados dentro de los términos agrupados: Trastornos ungueales, trastornos del lecho ungueal, inflamación del lecho ungueal, sensibilidad del lecho ungueal, decoloración ungueal, trastorno ungueal, toxicidad ungueal distrofia ungueal, infección ungueal, estrías ungueales, onicoclasia, onicolisis, onicomadesis, paroniquia.
- i Incluye casos reportados dentro de los términos agrupados: prurito, prurito generalizado, prurito palpebral.
- j Representa la incidencia de pacientes que tenían una prolongación del intervalo QTc > 500 ms
- k Representa la incidencia de hallazgos de laboratorio, no de eventos adversos informados.

Descripción de reacciones adversas selectas

Prolongación de intervalo QTc

De los 833 pacientes en los estudios AURA tratados con TAGRISSO® 80 mg, se encontró que 0.7% de pacientes (n=6) tenían un QTc mayor de 500 mseg, y 2.9% de pacientes (n=24) tenían un aumento desde el QTc inicial mayor de 60 mseg. Un análisis farmacocinético con TAGRISSO® predijo un incremento en la prolongación del intervalo QTc dependiente de la concentración. No se reportaron eventos con el QTc en los estudios AURA.

Tabla 3. ADRs en el estudio AURA3

MedDRA SOC	TAGRISSO® Frecuencia global (N=279)		Quimioterapia Pemetrexed/Cisplatino Pemetrexed/Carboplatino) Frecuencia global (N=136)	
Grado NCI	Cualquier grado (%)	Grado 3 o mayor (%)	Cualquier grado (%)	Grado 3 o mayor (%)
Término preferido MedDRA				
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastinales				
Enfermedad pulmonar intersticial ^{c,d}	3.6	0.4	0.7	0.7
Trastornos oculares				
Queratitis ^e	1.1	0	0.7	0
Trastornos gastrointestinales				
Diarrea	41	1.1	11	1.5
Estomatitis	15	0	15	1.5
Trastornos de la piel y tejido subcutáneo				
Rash (erupción cutánea) ^f	34	0.7	5.9	0
Piel seca ^g	23	0	4.4	0
Paroniquia ^h	22	0	1.5	0
Prurito ⁱ	13	0	5.1	0
Investigaciones				

Prolongación del intervalo QTc^j	1.4	0		
(Hallazgos basados en los resultados del test presentados como cambios en el grado CTCAE)				
Recuento de plaquetas^k	46	0.7	48	7.4
Leucocitos disminuidos^k	61	1.1	75	5.3
Neutrófilos disminuidos^k	27	2.2	49	12

- ^a Los datos son acumulativos del estudio AURA3; solo se resumen eventos de pacientes que estaban recibiendo al menos una dosis de TAGRISSO®.
- ^b Criterios Nacionales de Terminología Común del Instituto Nacional de Cáncer para Eventos Adversos, versión 4.0.
- ^c Incluye casos reportados dentro de los términos agrupados: Neumonitis y enfermedad pulmonar intersticial.
- ^d Se reportó 1 evento grado 5 CTCAE (fatal).
- ^e Incluye casos reportados dentro de los términos agrupados: queratitis, queratitis punteada, defecto del epitelio corneal y erosión corneal.
- ^f Incluye casos reportados dentro de los términos agrupados para AEs de rash: Rash, rash generalizado, rash eritematoso, rash macular, rash máculo-papular, rash papular, rash pustuloso, eritema, foliculitis, acné, dermatitis y dermatitis acneiforme.
- ^g Incluye casos reportados dentro de los términos agrupados: Piel seca, fisuras dérmicas, xerosis, eczema.
- ^h Incluye casos reportados dentro de los términos agrupados: Trastornos ungueales, trastornos del lecho ungueal, inflamación del lecho ungueal, sensibilidad del lecho ungueal, decoloración ungueal, trastorno ungueal, distrofia ungueal, infección ungueal, crestas ungueales, onicoclasia, onicolisis, onicomadesis, paroniquia.
- ⁱ Incluye casos reportados dentro de los términos agrupados: Prurito, Prurito generalizado, Prurito palpebral.
- ^j Representa la incidencia de pacientes que tenían prolongación del QTcF >500mseg.
- ^k Representa la incidencia de hallazgos de laboratorio, no de eventos adversos reportados.

Los hallazgos de seguridad en los estudios Fase 2 de brazo único AURAex y AURA2 fueron generalmente consecuentes con los observados en el brazo TAGRISSO® del estudio AURA3. No se ha observado toxicidad adicional o inesperada y los eventos adversos se han alineado en lo referente a tipo, severidad y frecuencia.

Poblaciones especiales
Ancianos

En AURA3 (N=279), el 41 % de los pacientes tenía 65 años de edad o más, de los cuales el 15 % tenía 75 años de edad y más. Comparados con los sujetos más jóvenes (<65), más sujetos ≥ 65 años de edad habían reportado reacciones adversas que condujeron a modificaciones de la dosis del medicamento del estudio (interrupciones o reducciones) (5.3 % versus 4.2%). Los tipos de reacciones adversas reportadas fueron similares independientemente de la edad. Los pacientes de edad más avanzada reportaron más reacciones adversas Grado 3 o mayor comparados con los pacientes más jóvenes (5.3% versus 2.4%). No se observaron diferencias en la eficacia entre estos sujetos y los más jóvenes. Se observó un patrón consistente en el análisis de los estudios AURA Fase 2.

Interacciones

Interacciones con otros productos medicinales y otras forma de interacción:

Interacciones farmacocinéticas

Los inductores potentes de CYP3A4 pueden reducir la exposición de osimertinib. Osimertinib puede incrementar la exposición de sustratos BCRP.

Sustancias activas que pueden aumentar las concentraciones plasmáticas de osimertinib

Estudios in vitro han demostrado que el metabolismo de Fase I de osimertinib se lleva a cabo predominantemente a través de CYP3A4 y CYP3A5. En un estudio clínico farmacocinético en pacientes, TAGRISSO® coadministrado con 200 mg de itraconazol dos veces al día (un inhibidor potente CYP3A4) no tuvieron efecto clínicamente significativo sobre la exposición de osimertinib (área bajo la curva (AUC) aumentada un 24% (IC 90% 15, 35) y $C_{m\acute{a}x}$ disminuida -20% (IC 90% -27, -13). Por lo tanto, los inhibidores de CYP3A4 no tienen probabilidad de afectar la exposición de osimertinib.

Sustancias activas que pueden reducir las concentraciones plasmáticas de osimertinib

En un estudio clínico farmacocinético en pacientes, el AUC en estado estable de osimertinib se redujo, -78% (IC 90% -81, -76), al coadministrarse con rifampicina (600 mg diarios por 21 días). Se recomienda evitar el uso concomitante de inductores potentes de CYP3A (por ej., fenitoína, rifampicina, carbamazepina, Hierba de San Juan) con TAGRISSO®. Si no es posible, entonces aumente la dosis de TAGRISSO® a 160 mg durante el tratamiento con un inductor potente de CYP3A y reanude a una dosis de

80 mg, 3 semanas después de discontinuar el inductor potente de CYP3A. Con base en simulaciones de un modelo farmacocinético (PVPK) basado fisiológicamente, no se requieren ajustes de la dosis cuando se usa TAGRISSO® con inductores moderados y/o débiles de CYP3A.

Efecto de sustancias activas reductoras del ácido gástrico sobre osimertinib
En un estudio clínico farmacocinético, la coadministración de omeprazol no produjo cambios clínicamente relevantes en las exposiciones de osimertinib. Los agentes modificadores del pH gástrico se pueden usar concomitantemente con TAGRISSO® sin ninguna restricción.

Sustancias activas cuyas concentraciones plasmáticas pueden ser alteradas por TAGRISSO®

Con base en estudios in vitro, osimertinib es un inhibidor competitivo del transportador BCRP.

En un estudio clínico PK, la coadministración de TAGRISSO® con rosuvastatina (sustrato BCRP sensible) incrementó el AUC y $C_{máx}$ de rosuvastatina un 35% (IC 90% 15, 57) y un 72% (IC 90% 46, 103), respectivamente. Los pacientes que estaban tomando medicamentos concomitantes con distribución dependiente de BCRP y con índice terapéutico estrecho, se monitorearon estrechamente para detectar signos de cambios en la tolerabilidad como resultado de aumento en la exposición del medicamento concomitante mientras estaban recibiendo TAGRISSO®.

En un estudio clínico PK, la coadministración de TAGRISSO® con simvastatina (sustrato CYP3A4 sensible) redujo el AUC y $C_{máx}$ de simvastatina, -9% (IC 90% -23, 8) y -23% (IC 90% -37, -6), respectivamente. Estos cambios son pequeños y no tienen probabilidad de ser de significancia clínica. Son poco probables las interacciones clínicas PK con sustratos CYP3A4.

Dosificación y grupo etario

Posología y método de administración:

El tratamiento con TAGRISSO® debe ser iniciado por un médico experimentado en el uso de terapias contra el cáncer.

Al considerar la posibilidad de usar TAGRISSO® como tratamiento para NSCLC (Cáncer de pulmón de células no pequeñas por sus siglas en inglés) localmente avanzado o metastásico, es necesario determinar el estatus de la mutación EGFR T790M en los especímenes tumorales. Dicho estatus se debe determinar utilizando un método de prueba comprobado.

Posología

La dosis recomendada de TAGRISSO® es 80 mg de osimertinib una vez al día hasta que ocurra progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable.

Dosis omitida

Si se omite una dosis de TAGRISSO®, reponga la dosis a menos que la siguiente dosis esté programada dentro de las 12 horas siguientes.

TAGRISSO® se puede tomar con o sin alimentos a la misma hora todos los días.

Ajustes de la dosis

Se puede requerir interrupción de la dosificación y/o reducción de la dosis según la seguridad y tolerabilidad individual. Si se requiere reducción de la dosis, entonces se debe reducir la dosis de TAGRISSO® a 40 mg una vez al día. En la Tabla 1 se muestran las guías para reducir la dosis a causa de toxicidad por reacciones adversas.

Tabla 2. Modificaciones recomendadas para la dosis de TAGRISSO®

Órgano blanco	Reacción adversa ^a	Modificación de la dosis
<i>Pulmonar</i>	EPI/Neumonitis	Descontinuar TAGRISSO® en forma permanente.
<u>Cardíaco</u>	Intervalo QTc mayor de 500 mseg en al menos 2 ECGs separados.	Suspender TAGRISSO® hasta que el intervalo QTc sea menor de 481 mseg o la recuperación hasta el nivel basal si el QTc inicial es mayor o igual a 481 mseg, y luego reiniciar a una dosis reducida (40 mg).
	Prolongación del intervalo QTc con signos/síntomas de arritmia grave.	Descontinuar TAGRISSO® en forma permanente.
<i>Otro</i>	Reacción adversa grado 3 o mayor.	Suspender TAGRISSO® hasta por 3 semanas.
	Si la reacción adversa Grado 3 o mayor mejora hasta Grado 0-2 después se suspender TAGRISSO® hasta por 3 semanas.	TAGRISSO® se puede reiniciar a la misma dosis (80 mg) o a una dosis más baja (40 mg).
	Reacción adversa Grado 3 o mayor que no mejora hasta Grado 0-2 después de suspender TAGRISSO® hasta por 3 semanas.	Descontinuar TAGRISSO® en forma permanente.

^a Nota: Intensidad de los eventos clínicos clasificados por los Criterios de Terminología Común del Instituto Nacional de Cáncer (NCI) para Eventos Adversos (CTCAE) versión 4.0.

Poblaciones especiales de pacientes

No se requirió ajuste de la dosis debido a la edad, peso corporal, sexo, etnia y estatus de tabaquismo del paciente.

Población pediátrica y adolescentes

No se ha establecido la seguridad y eficacia de TAGRISSO® en niños o adolescentes menores de 18 años. No hay datos disponibles.

Método de administración

Este producto medicinal es para uso oral. La tableta se debe deglutir entera con agua. La tableta no se debe triturar, dividir ni masticar.

Si el paciente es incapaz de deglutir la tableta, se puede dispersar primero en 50 mL de agua no carbonatada. Se debe soltar la tableta en el agua, sin triturarla, revolver hasta que se disperse y deglutirla inmediatamente. Se debe añadir un vaso de agua adicional para asegurarse de que no quede residuo, y luego deglutirse inmediatamente. No se deben añadir otros líquidos.

Si se requiere administrarlo a través de una sonda nasogástrica, se debe seguir el mismo proceso antes mencionado pero utilizando volúmenes de 15 mL para la dispersión inicial y de 15 mL para el enjuague de los residuos. Los 30 mL de líquido restante se deben administrar según las instrucciones del fabricante de la sonda nasogástrica con purgas de agua apropiadas. La dispersión y residuos se deben administrar dentro de los primeros 30 minutos de la adición de las tabletas al agua.

Ancianos (>65 años)

El análisis PK de la población indicó que la edad no tuvo un impacto sobre la exposición de osimertinib y, por lo tanto, osimertinib se puede usar en adultos sin tener en cuenta la edad.

Daño hepático

No se han llevado a cabo estudios clínicos para evaluar específicamente el efecto del daño hepático sobre la farmacocinética de osimertinib. Con base en el análisis farmacocinético (PK) de la población, no se recomienda ajuste de la dosis en pacientes con daño hepático leve (bilirrubina total \leq ULN y AST

>ULN o bilirrubina total entre 1.0 y 1.5x ULN y cualquier valor de AST) o daño hepático moderado (bilirrubina total entre 1.5 a 3 veces el ULN y cualquier valor de AST. No se ha establecido la dosis apropiada de TAGRISSO® en pacientes con daño hepático severo

Daño renal

No se han llevado a cabo estudios para evaluar específicamente el efecto del daño renal sobre la farmacocinética de osimertinib. No se recomienda ajuste de la dosis en pacientes con daño renal leve, moderado o severo. No se ha establecido la seguridad y eficacia de TAGRISSO® en pacientes con enfermedad renal terminal [Depuración de creatinina (CLcr) menor de 15 mL/min, calculada con la ecuación de Cockcroft y Gault], o en diálisis. Se debe tener precaución al tratar pacientes con enfermedad renal terminal

Vía de administración: Oral

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Norma: 6.0.0.0.N10

3.4.8 BEVACIZUMAB

Radicado : 20181042876
Fecha : 19/02/2018
Interesado : Productos Roche S.A.

El interesado solicita a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora se les informe las razones de carácter científico y de orden legal que justifican el cambio de parecer de la Comisión Revisora, en el sentido de autorizar la indicación de cáncer de mama para un producto biológico con el principio activo Bevacizumab, que señala ser similar a Avastin®. Más si se tiene en cuenta que la misma comisión revisora señalaba con anterioridad que dicho principio activo presenta un balance riesgo/beneficio desfavorable para tal indicación.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos teniendo en cuenta el llamado a revisión de oficio en el Acta No. 55 de 2011, numeral 3.7.6 y 3.7.7., en la que se solicita 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. La Sala aclara el Acta No. 05 de 2017 Primera Parte

Avegra® , en combinación con carboplatino y gemcitabina, está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con primera recurrencia de cáncer epitelial de ovarios, de trompa de Falopio o primario de peritoneo sensible al platino que no hayan recibido terapia previa con bevacizumab u otros inhibidores del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) o medicamentos dirigidos a los receptores del VEGF.

Avegra® en combinación con paclitaxel, topotecán o doxorubicina liposomal pegilada, está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con cáncer epitelial de ovarios, de trompa de Falopio o primario de peritoneo recurrente resistente al platino que no hayan recibido más de dos regímenes de quimioterapia previos y que no hayan recibido terapia previa con bevacizumab u otros inhibidores del VEGF o medicamentos dirigidos a los receptores del VEGF.

Carcinoma de cuello uterino

Avegra®, en combinación con paclitaxel y cisplatino o, alternativamente, paclitaxel y topotecán en pacientes que no pueden recibir terapia con platino, está indicado para el tratamiento de adultos con carcinoma de cuello uterino persistente, recurrente o metastásico

Contraindicaciones:

- **Hipersensibilidad a la sustancia activa o cualquier otro componente del producto.**
- **Hipersensibilidad a las Células de Ovario de Hamster Chino (CHO) productoras u otro recombinante humano o anticuerpos humanizados.**
- **Embarazo**

Precauciones y advertencias: Advertencias y precauciones de uso especiales

Con el fin de mejorar la trazabilidad de los medicamentos biológicos, debe registrarse (o indicarse) claramente en la historia clínica el nombre comercial y el número de lote del producto administrado.

Perforaciones y fístulas gastrointestinales (GI)

Los pacientes pueden estar en mayor riesgo de desarrollar perforaciones gastrointestinales y perforaciones en la vesícula biliar cuando reciben tratamiento con bevacizumab. El proceso inflamatorio intrabdominal puede ser un factor de riesgo de perforaciones gastrointestinales en los pacientes con carcinoma metastásico de colon o recto, por lo tanto, se debe tener precaución cuando se trate a estos pacientes. La radiación previa es un

factor de riesgo de perforación GI en los pacientes que reciben tratamiento con bevacizumab para el cáncer de cuello uterino persistente, recurrente o metastásico y todos los pacientes con perforaciones GI presentaban antecedentes de radiación previa. La terapia debe suspenderse de forma permanente en los pacientes que desarrollen perforación gastrointestinal.

Fístulas GI-vaginales en el estudio GOG-0240

Los pacientes que recibieron tratamiento con bevacizumab para el cáncer de cuello uterino persistente, recurrente, o metastásico se encuentran en mayor riesgo de fístulas entre la vagina y cualquier parte del tracto GI (fístulas gastrointestinales-vaginales). La radiación previa es un factor de riesgo mayor para el desarrollo de fístulas GI-vaginales y todos los pacientes con fístulas GI-vaginales presentaban antecedentes de radiación previa. La recurrencia del cáncer en el campo de la radiación previa es un importante factor de riesgo adicional para el desarrollo de fístulas GI-vaginales.

Fístulas no GI

Los pacientes tratados con bevacizumab podrían estar en mayor riesgo de desarrollar fístulas. Se debe suspender Avegra de forma permanente en pacientes con fístulas traqueoesofágicas (TE) o cualquier fístula Grado 4. La información disponible sobre el uso continuo de bevacizumab en pacientes con otras fístulas es limitada. En los casos de fístulas internas que aparecen en lugares diferentes al tracto gastrointestinal debe considerarse la suspensión de Avegra.

Complicaciones en la cicatrización de heridas

Bevacizumab puede afectar de forma adversa el proceso de cicatrización de heridas. Se han reportado complicaciones serias de cicatrización de heridas, incluidas complicaciones anastomóticas, con un desenlace fatal. No debe iniciarse la terapia durante al menos 28 días después de una cirugía mayor o hasta que la herida quirúrgica haya cicatrizado completamente. En los pacientes que experimenten complicaciones de cicatrización de heridas durante la terapia, deberá interrumpirse el tratamiento hasta que la herida haya cicatrizado completamente. La terapia debe interrumpirse cuando se vayan a realizar intervenciones quirúrgicas programadas.

Se ha reportado raramente fascitis necrotizante, incluso casos fatales, en pacientes tratados con bevacizumab. Esta condición usualmente es secundaria a las complicaciones de cicatrización de heridas, las perforaciones gastrointestinales o la formación de fístulas.

El tratamiento con Avegra® debe interrumpirse en los pacientes que desarrollan fascitis necrotizante, y debe iniciarse el tratamiento apropiado de inmediato.

Hipertensión

Se observó mayor incidencia de hipertensión en pacientes tratados con bevacizumab. Los datos de seguridad clínica sugieren que es probable que la incidencia de hipertensión sea dependiente de la dosis. La hipertensión preexistente debe controlarse adecuadamente antes de iniciar el tratamiento con Avegra. No existe información sobre el efecto de bevacizumab en pacientes con hipertensión no controlada al momento de inicio de la terapia. Generalmente se recomienda supervisar la tensión arterial durante la terapia.

En la mayoría de los casos la hipertensión se controló adecuadamente utilizando un tratamiento antihipertensivo estándar apropiado para la situación del paciente afectado. No se recomienda el uso de diuréticos para manejar la hipertensión en pacientes que reciben un régimen de quimioterapia basado en cisplatino. Avegra debe suspenderse permanentemente si la hipertensión medicamente significativa no puede controlarse adecuadamente con terapia antihipertensiva, o si el paciente desarrolla una crisis hipertensiva o encefalopatía hipertensiva.

Síndrome de encefalopatía posterior reversible (SEPR)

Existen reportes raros de pacientes tratados con bevacizumab que desarrollaron signos y síntomas consistentes con el SEPR, un trastorno neurológico raro que puede manifestarse, entre otros, con los siguientes signos y síntomas: crisis epilépticas, cefalea, alteración del estado mental, trastornos visuales o ceguera cortical, con o sin hipertensión asociada. El diagnóstico de SEPR requiere confirmación mediante imágenes diagnósticas cerebrales, preferiblemente imágenes de resonancia magnética (IRM). En los pacientes que desarrollan SEPR, se recomienda el tratamiento de los síntomas específicos que incluya control de la hipertensión junto con la suspensión de Avegra. Se desconoce si es seguro reiniciar la terapia de bevacizumab en pacientes que experimentaron previamente el SEPR.

Proteinuria

Los pacientes con antecedentes de hipertensión pueden estar en mayor riesgo de desarrollar proteinuria cuando reciben tratamiento con bevacizumab. Existe evidencia que sugiere que todos los grados de proteinuria pueden estar relacionados con la dosis. Se recomienda monitorear la proteinuria mediante análisis de orina con tiras reactivas antes y durante la terapia. Se observó proteinuria grado 4 (síndrome nefrótico) en hasta 1,4% de los pacientes tratados con bevacizumab. La terapia debe

suspenderse permanentemente en los pacientes que desarrollen síndrome nefrótico.

Tromboembolismo arterial

En los ensayos clínicos, la incidencia de las reacciones tromboembólicas arteriales, incluidos los accidentes cerebrovasculares (ACV), los ataques isquémicos transitorios (AIT) y los infartos de miocardio (IM), fue mayor en los pacientes que recibieron bevacizumab en combinación con quimioterapia en comparación con aquellos que recibieron solo quimioterapia.

Los pacientes que reciben bevacizumab más quimioterapia, con antecedentes de tromboembolismo arterial o diabetes, o que son mayores de 65 años de edad se encuentran en mayor riesgo de desarrollar reacciones tromboembólicas arteriales durante la terapia. Se debe tener precaución cuando se trate a estos pacientes con Avegra.

La terapia debe suspenderse permanentemente en los pacientes que desarrollen reacciones tromboembólicas arteriales.

Tromboembolismo venoso

En los ensayos clínicos, la incidencia de las reacciones tromboembólicas arteriales, incluidos los accidentes cerebrovasculares (ACV), los ataques isquémicos transitorios (AIT) y los infartos de miocardio (IM), fue mayor en los pacientes que recibieron bevacizumab en combinación con quimioterapia en comparación con aquellos que recibieron solo quimioterapia.

Los pacientes que reciben bevacizumab más quimioterapia, con antecedentes de tromboembolismo arterial o diabetes, o que son mayores de 65 años de edad se encuentran en mayor riesgo de desarrollar reacciones tromboembólicas arteriales durante la terapia. Se debe tener precaución cuando se trate a estos pacientes con Avegra.

La terapia debe suspenderse permanentemente en los pacientes que desarrollen reacciones tromboembólicas arteriales.

Hemorragia

Los pacientes tratados con bevacizumab se encuentran en mayor riesgo de hemorragia, especialmente hemorragia asociada al tumor. Avegra debe suspenderse permanentemente en pacientes que experimenten hemorragia Grado 3 o 4 durante la terapia con Avegra.

Los pacientes con metástasis en el sistema nervioso central (SNC) no tratada se excluyeron rutinariamente de los ensayos clínicos con bevacizumab, con base en los procedimientos de imágenes diagnósticas o los signos y síntomas. Por lo tanto, el riesgo de hemorragia en el SNC en dichos pacientes no se ha evaluado de forma prospectiva en ensayos clínicos aleatorizados. Debe monitorearse a los pacientes en busca de signos y síntomas de hemorragia en el SNC, y el tratamiento con Avegra debe suspenderse en los casos de hemorragia intracraneal.

No existe información sobre el perfil de seguridad de bevacizumab en pacientes con diátesis hemorrágica congénita o coagulopatía adquirida, o en pacientes que reciben una dosis completa de anticoagulantes para el tratamiento del tromboembolismo antes de iniciar el tratamiento con bevacizumab, ya que dichos pacientes se excluyeron de los ensayos clínicos. Por lo tanto, se debe tener precaución antes de iniciar la terapia en estos pacientes. Sin embargo, los pacientes que desarrollaron trombosis venosa mientras estaban recibiendo la terapia no parecen presentar aumento en la tasa de hemorragia Grado 3 o superior cuando se tratan con una dosis completa de warfarina y bevacizumab concomitantemente.

Hemorragia/hemoptisis pulmonar

Los pacientes con cáncer de pulmón no microcítico tratados con bevacizumab pueden estar en riesgo de hemorragia/hemoptisis pulmonar seria, y en algunos casos fatal. Los pacientes con hemorragia/hemoptisis pulmonar reciente (> 2,5 ml de sangre) no deben recibir tratamiento con Avegra.

Insuficiencia cardíaca congestiva (ICC)

En los ensayos clínicos se reportaron reacciones consistentes con ICC. Los hallazgos variaron entre disminución asintomática en la fracción de eyección del ventrículo izquierdo e ICC sintomática que requirieron tratamiento u hospitalización. Se debe tener precaución durante el tratamiento con Avegra en pacientes con enfermedades cardiovasculares clínicamente significativas tales como enfermedad de las arterias coronarias preexistente o insuficiencia cardíaca congestiva.

Neutropenia e infecciones

Se ha observado aumento en las tasas de neutropenia severa, neutropenia febril o infección con o sin neutropenia severa (incluidas algunas muertes), en pacientes tratados con algún régimen de quimioterapia mielotóxica más bevacizumab en comparación con quimioterapia sola. Esto se ha observado principalmente en combinación con terapias basadas en platino o taxanos en el tratamiento de CPNM, CMM, y en combinación con paclitaxel y

topotecán en el cáncer de cuello uterino persistente, recurrente o metastásico.

Reacciones de hipersensibilidad/reacciones a la perfusión

Los pacientes pueden estar en riesgo de desarrollar reacciones a la perfusión o de hipersensibilidad. Se recomienda supervisión estricta del paciente durante y después de la administración de Avegra, como se espera para cualquier perfusión de anticuerpos monoclonales humanizados terapéuticos. Si se produce una reacción, se debe suspender la perfusión y administrar terapias médicas apropiadas. No se justifica la premedicación sistemática.

Osteonecrosis de la mandíbula (OM)

Se han reportado casos de OM en pacientes con cáncer tratados con bevacizumab que en su mayoría habían recibido tratamiento previo o concomitante con bifosfonatos intravenosos, y para quienes la OM es un riesgo identificado. Se debe tener precaución cuando se administre bevacizumab y bifosfonatos intravenosos de forma simultánea o secuencial.

Los procedimientos dentales invasivos también son un factor de riesgo identificado. Se debe considerar un examen dental y odontología preventiva apropiada antes de iniciar el tratamiento con Avegra. En los pacientes que hayan recibido previamente o que estén recibiendo bifosfonatos intravenosos deben evitarse, en lo posible, los procedimientos dentales invasivos.

Uso intravítreo

Avegra no está formulado para uso intravítreo.

Trastornos oculares

Se han reportado casos individuales y grupos de reacciones adversas oculares serias después del uso intravítreo no aprobado de bevacizumab extraído de viales aprobados para administración intravenosa en pacientes con cáncer. Estas reacciones incluyen endoftalmitis infecciosa, inflamación intraocular como endoftalmitis estéril, uveítis y vitritis, desprendimiento de la retina, desgarro del epitelio pigmentario retiniano, aumento de la presión intraocular, hemorragia intraocular como hemorragia vítrea o hemorragia retiniana y hemorragia conjuntival. Algunas de estas reacciones han resultado en diferentes grados de pérdida de la visión, incluida ceguera permanente.

Efectos sistémicos después del uso intravítreo

Se ha demostrado reducción de la concentración del VEGF circulante después de la terapia anti-VEGF intravítrea. Se han reportado reacciones adversas sistémicas que incluyen hemorragias no oculares y reacciones tromboembólicas arteriales después de la inyección intravítrea de inhibidores del VEGF.

Insuficiencia ovárica/fertilidad

Bevacizumab puede afectar la fertilidad femenina. Por lo tanto, deben discutirse estrategias de preservación de la fertilidad con las mujeres en edad fértil antes de iniciar el tratamiento con Avegra

Reacciones adversas: Resumen del perfil de seguridad

El perfil de seguridad global de bevacizumab se basa en los datos de más de 5.200 pacientes con varios tipos de cáncer, tratados predominantemente con bevacizumab en combinación con quimioterapia en ensayos clínicos.

Las reacciones adversas más serias fueron:

- Perforaciones gastrointestinales.
- Hemorragia, incluida hemorragia/hemoptisis pulmonar que es más frecuente en pacientes con cáncer de pulmón no microcítico.
- Tromboembolismo arterial.

Las reacciones adversas observadas con mayor frecuencia entre los ensayos clínicos en pacientes que recibieron bevacizumab fueron hipertensión, fatiga o astenia, diarrea y dolor abdominal.

Los análisis de los datos de seguridad clínica sugieren que es probable que la ocurrencia de hipertensión y proteinuria con la terapia basada en bevacizumab sea dependiente de la dosis.

Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

Perforaciones y fístulas gastrointestinales (GI)

Bevacizumab se ha asociado con casos serios de perforación gastrointestinal.

Se han reportado perforaciones gastrointestinales en los ensayos clínicos con una incidencia menor a 1% en pacientes con cáncer de pulmón no microcítico no escamoso, de hasta 2,0% en pacientes con cáncer de células renales metastásico o en pacientes con cáncer de ovarios que recibieron tratamiento de primera línea, y de hasta 2,7% (incluidas fístulas y abscesos gastrointestinales) en pacientes con cáncer colorrectal metastásico. En un ensayo clínico realizado en pacientes con cáncer de cuello uterino persistente, recurrente o metastásico (estudio GOG-0240), se reportaron perforaciones GI (todos los grados) en 3,2% de los pacientes, todos ellos con antecedentes de radiación de cuello uterino previa.

El tipo y la severidad de estos eventos varió, desde el aire libre observado en la radiografía simple de abdomen, lo cual se resolvió sin tratamiento, hasta perforaciones intestinales con absceso abdominal y un desenlace fatal. En algunos casos se presentó inflamación intrabdominal subyacente como consecuencia de úlceras gástricas, necrosis tumoral, diverticulitis o colitis asociada con quimioterapia.

Se reportó desenlace fatal en aproximadamente un tercio de los casos serios de perforaciones gastrointestinales, lo que representa entre 0,2%-1% de todos los pacientes tratados con bevacizumab.

En los ensayos clínicos de bevacizumab se reportaron fístulas gastrointestinales (todos los grados) con una incidencia de hasta 2% en los pacientes con cáncer colorrectal metastásico y cáncer de ovarios, pero también se reportaron con menor frecuencia en pacientes con otros tipos de cáncer.

Fístulas GI-vaginales en el estudio GOG-0240

En un ensayo realizado en pacientes con cáncer de cuello uterino persistente, recurrente o metastásico, la incidencia de fístulas GI-vaginales fue 8,3% en los pacientes tratados con bevacizumab y 0,9% en los pacientes de control, todos ellos con antecedentes de radiación de cuello uterino previa. La frecuencia de fístulas GI-vaginales en el grupo tratado con bevacizumab + quimioterapia fue mayor en los pacientes con recurrencia dentro del campo de radiación previa (16,7%) en comparación con los pacientes con recurrencia fuera del campo de radiación previa (3,6%). Las frecuencias correspondientes en el grupo de control que recibió quimioterapia sola fueron 1,1% vs. 0,8%, respectivamente. Los pacientes que desarrollaron fístulas GI-vaginales también pueden tener obstrucciones intestinales y requerir intervención quirúrgica así como ostomías de derivación.

Fístulas no GI

El uso de bevacizumab se ha asociado con casos serios de fístulas incluyendo reacciones que conllevan a la muerte.

En un ensayo clínico realizado en pacientes con cáncer de cuello uterino persistente, recurrente o metastásico (GOG-240), 1,8% de los pacientes tratados con bevacizumab y 1,4% de los pacientes de control reportaron fístulas no gastrointestinales-vaginales, vesicales, o en el aparato genital femenino.

Se observaron reportes poco frecuentes ($\geq 0,1\%$ a $< 1\%$) de fístulas en áreas del cuerpo diferentes al tracto gastrointestinal (por ejemplo, fístulas broncopleurales y biliares) en diferentes indicaciones. También se reportaron fístulas en la experiencia poscomercialización.

Se reportaron reacciones en diferentes puntos de tiempo durante el tratamiento que variaron entre una semana y más de 1 año desde el inicio del tratamiento con bevacizumab, la mayoría de las reacciones ocurrieron dentro de los primeros 6 meses de la terapia.

Cicatrización

Debido a que bevacizumab puede afectar de forma adversa la cicatrización, los pacientes que se sometieron a cirugía mayor dentro de los últimos 28 días se excluyeron de los ensayos fase III.

En los ensayos clínicos de carcinoma metastásico de colon o recto, no se observó aumento del riesgo de hemorragia postoperatoria o complicaciones de cicatrización de las heridas en los pacientes sometidos a cirugía mayor 28-60 días antes de iniciar el tratamiento con bevacizumab. Se observó aumento en la incidencia de hemorragia postoperatoria o complicaciones de cicatrización que ocurrieron dentro de los 60 días después de la cirugía mayor cuando el paciente recibió tratamiento con bevacizumab en el momento de la cirugía. La incidencia varió entre 10% (4/40) y 20% (3/15).

Se han reportado complicaciones serias de cicatrización de heridas, incluidas complicaciones anastomóticas, de las cuales algunas tuvieron un desenlace fatal.

En los ensayos clínicos de cáncer de ovarios, se observaron complicaciones de cicatrización de las heridas grado 3-5 en hasta 1,2% de los pacientes del grupo de bevacizumab versus 0,1% en el grupo de control (NCI-CTCAE v.3).

Hipertensión

Se observó aumento en la incidencia de hipertensión (todos los grados) de hasta 42,1% en los pacientes tratados con bevacizumab en los ensayos clínicos en comparación con hasta 14% en aquellos tratados con el comparador. La hipertensión grado 3 y 4 (que requiere medicamentos antihipertensivos orales) en los pacientes que recibieron bevacizumab osciló entre 0,4% y 17,9%. Ocurrió hipertensión grado 4 (crisis hipertensiva) en 1,0% de los pacientes tratados con bevacizumab y quimioterapia en comparación con 0,2% de los pacientes tratados con la misma quimioterapia sola (NCI-CTCAE v.3).

En general la hipertensión se controló adecuadamente con antihipertensivos orales tales como los inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina, diuréticos y bloqueadores de los canales de calcio. Raramente conllevó a la suspensión del tratamiento con bevacizumab o a hospitalización.

Se han reportado casos muy raros de encefalopatía hipertensiva, de los cuales algunos fueron fatales.

El riesgo de hipertensión asociada con bevacizumab no se correlacionó con las características basales de los pacientes, la enfermedad subyacente o la terapia concomitante.

Síndrome de encefalopatía posterior reversible

Existen reportes raros de pacientes tratados con bevacizumab que desarrollaron signos y síntomas consistentes con el SEPR, un trastorno neurológico raro. El cuadro clínico puede incluir convulsiones, cefalea, alteración del estado mental, trastornos visuales o ceguera cortical, con o sin hipertensión asociada. A menudo, el cuadro clínico del SEPR no es específico, y por lo tanto el diagnóstico de SEPR requiere confirmación mediante imágenes cerebrales, preferiblemente IRM.

En los pacientes que desarrollan SEPR, se recomienda la rápida detección de síntomas con tratamiento oportuno de síntomas específicos que incluya control de la hipertensión (si se asocia con hipertensión severa no controlada), además de la suspensión de la terapia con bevacizumab. Los síntomas usualmente se resuelven o mejoran dentro de pocos días después de la suspensión del tratamiento, aunque algunos pacientes han experimentado algunas secuelas neurológicas. Se desconoce si es seguro reiniciar la terapia con bevacizumab en pacientes que experimentaron previamente el SEPR.

Entre los ensayos clínicos, se reportaron 8 casos de SEPR. Dos de los ocho casos no tenían confirmación radiológica mediante IRM

Proteinuria

En los ensayos clínicos se reportó proteinuria dentro de un intervalo de 0,7% a 38% de los pacientes que recibieron bevacizumab.

La severidad de la proteinuria varió entre proteinuria mínima, clínicamente asintomática, transitoria y síndrome nefrótico, la gran mayoría como proteinuria grado 1 (NCI-CTCAE v.3). Se reportó proteinuria grado 3 en hasta 8,1% de los pacientes tratados. Se observó proteinuria grado 4 (síndrome

nefrótico) en hasta 1,4% de los pacientes tratados. Se recomienda realizar pruebas para proteinuria antes de iniciar la terapia con Avegra. En la mayoría de ensayos clínicos los niveles de proteína en la orina ≥ 2 g/24 horas conllevaron a la interrupción de bevacizumab hasta que los niveles se recuperaran a < 2 g/24 horas.

Hemorragia

En los ensayos clínicos para todas las indicaciones la incidencia global de las reacciones hemorrágicas grado 3-5 según NCI-CTCAE v.3 osciló entre 0,4% y 6,9% en los pacientes tratados con bevacizumab, en comparación con 4,5% de los pacientes en el grupo de control con quimioterapia.

En un ensayo clínico realizado en pacientes con cáncer de cuello uterino persistente, recurrente o metastásico (GOG-0240), se reportaron reacciones hemorrágicas grado 3-5 en hasta 8,3% de los pacientes tratados con bevacizumab en combinación con paclitaxel y topotecán en comparación con hasta 4,6% de los pacientes tratados con paclitaxel y topotecán.

Las reacciones hemorrágicas que se observaron en los ensayos clínicos fueron predominantemente hemorragia asociada al tumor y hemorragia mucocutánea menor (por ejemplo, epistaxis).

Hemorragia asociada al tumor

Se ha observado hemorragia/hemoptisis pulmonar mayor o masiva principalmente en los ensayos en pacientes con cáncer de pulmón no microcítico (CPNM). Los posibles factores de riesgo incluyen histología de células escamosas, tratamiento con sustancias antirreumáticas/antiinflamatorias, tratamiento con anticoagulantes, radioterapia previa, terapia con bevacizumab, antecedentes médicos de aterosclerosis, tumor de ubicación central y cavitación de tumores antes o durante la terapia. Las únicas variables que demostraron correlaciones estadísticamente significativas con la hemorragia fueron la terapia con bevacizumab y la histología de células escamosas. Los pacientes con CPNM de histología de células escamosas confirmada o de tipo de células mixtas con histología predominante de células escamosas se excluyeron de los ensayos fase III subsecuentes, mientras que se incluyeron pacientes con histología del tumor desconocida.

En los pacientes con CPNM excluyendo la histología escamosa predominante, se observaron reacciones de todos los grados con una frecuencia de hasta 9% cuando recibieron tratamiento con bevacizumab más quimioterapia en comparación con 5% en los pacientes tratados con quimioterapia sola. Se observaron reacciones grado 3-5 en hasta 2,3% de los

pacientes tratados con bevacizumab más quimioterapia en comparación con < 1% con quimioterapia sola (NCI-CTCAE v.3). La hemorragia/hemoptisis pulmonar mayor o masiva puede ocurrir repentinamente y hasta dos tercios de las hemorragias pulmonares serias resultan en un desenlace fatal.

Se han reportado hemorragias gastrointestinales, incluidas hemorragias rectales y melena, en pacientes con cáncer colorrectal, y se han evaluado como hemorragias asociadas al tumor.

También se ha observado raramente hemorragia asociada al tumor en otros tipos y ubicaciones de tumor, incluso casos de hemorragia en el sistema nervioso central (SNC) en pacientes con metástasis en el SNC

La incidencia de hemorragia en el SNC en pacientes con metástasis en el SNC no tratada que recibieron bevacizumab no se ha evaluado de forma prospectiva en ensayos clínicos aleatorizados. En un análisis retrospectivo exploratorio de datos provenientes de 13 ensayos aleatorizados finalizados en pacientes con diferentes tipos de tumor, 3 pacientes de los 91 (3,3%) con metástasis cerebral experimentaron hemorragia en el SNC (todas grado 4) cuando recibieron tratamiento con bevacizumab, en comparación con 1 caso (grado 5) de los 96 pacientes (1%) que no se expusieron a bevacizumab. En dos estudios posteriores realizados en pacientes con metástasis cerebral tratada (que incluyó aproximadamente 800 pacientes), se reportó un caso de hemorragia en el SNC grado 2 en los 83 participantes tratados con bevacizumab (1,2%) en el momento del análisis de seguridad provisional (NCI-CTCAE v.3).

En los ensayos clínicos se observó hemorragia mucocutánea en hasta 50% de los pacientes tratados con bevacizumab. La más frecuente fue epistaxis grado 1 NCI-CTCAE v.3 que duró menos de 5 minutos, se resolvió sin intervención médica y no requirió cambios en el régimen de tratamiento con bevacizumab. Los datos de seguridad clínica sugieren que la incidencia de hemorragia mucocutánea menor (por ejemplo, epistaxis) puede ser dependiente de la dosis.

También se presentaron reacciones menos frecuentes de hemorragia mucocutánea menor en otras áreas, como hemorragia gingival o vaginal.

Tromboembolismo

Tromboembolismo arterial: se observó aumento en la incidencia de reacciones tromboembólicas arteriales en pacientes tratados con bevacizumab en todas las indicaciones, incluyendo accidentes cerebrovasculares, infarto de miocardio, ataques isquémicos transitorios, y otras reacciones tromboembólicas arteriales.

En los ensayos clínicos, la incidencia global de las reacciones tromboembólicas arteriales osciló entre 3,8% en los grupos de bevacizumab y hasta 1,7% en los grupos de quimioterapia de control. Se reportó desenlace fatal en 0,8% de los pacientes que recibieron bevacizumab en comparación con 0,5% en los pacientes que recibieron quimioterapia sola. Se reportaron accidentes cerebrovasculares (incluidos ataques sistémicos transitorios) en hasta 2,3% de los pacientes tratados con bevacizumab en combinación con quimioterapia, en comparación con 0,5% de los pacientes tratados con quimioterapia sola. Se reportó infarto de miocardio en 1,4% de los pacientes tratados con bevacizumab en combinación con quimioterapia, en comparación con 0,7% de los pacientes tratados con quimioterapia sola.

En un ensayo clínico que evaluó bevacizumab en combinación con 5-fluorouracilo/ácido folínico, AVF2192g, se incluyeron pacientes con cáncer colorrectal metastásico que no eran candidatos para el tratamiento con irinotecán. En este ensayo se observaron reacciones tromboembólicas arteriales en 11% (11/100) de los pacientes en comparación con 5,8% (6/104) en el grupo de control con quimioterapia.

Tromboembolismo venoso: la incidencia de reacciones tromboembólicas venosas en los ensayos clínicos fue similar en los pacientes que recibieron bevacizumab en combinación con quimioterapia en comparación con aquellos que recibieron quimioterapia de control sola. Las reacciones tromboembólicas venosas incluyen trombosis venosa profunda, embolismo pulmonar y tromboflebitis.

En los ensayos clínicos en todas las indicaciones, la incidencia global de las reacciones tromboembólicas venosas osciló entre 2,8% y 17,3% en los pacientes tratados con bevacizumab, en comparación con 3,2% y 15,6% en los grupos de control.

Se reportaron reacciones tromboembólicas venosas grado 3-5 (NCI-CTCAE v.3) en 7,8% de los pacientes tratados con quimioterapia más bevacizumab en comparación con hasta 4,9% de los pacientes tratados con quimioterapia sola (en todas las indicaciones, excluido el cáncer de cuello uterino persistente, recurrente o metastásico).

En un ensayo clínico realizado en pacientes con cáncer de cuello uterino persistente, recurrente o metastásico (GOG-0240), se reportaron eventos tromboembólicos venosos grado 3-5 en hasta 15,6% de los pacientes tratados con bevacizumab en combinación con paclitaxel y cisplatino, en

comparación con hasta 7,0% de los pacientes tratados con paclitaxel y cisplatino.

Los pacientes que hayan experimentado una reacción tromboembólica venosa pueden estar en mayor riesgo de recurrencia si reciben bevacizumab en combinación con quimioterapia versus quimioterapia sola.

Insuficiencia cardiaca congestiva (ICC)

La mayoría de los pacientes que desarrollaron ICC durante los ensayos de CMM demostraron mejoría de los síntomas y/o de la función ventricular izquierda después de una terapia médica apropiada.

En la mayoría de los ensayos clínicos de bevacizumab, se excluyó a los pacientes con ICC preexistente clase II-IV según la NYHA (New York Heart Association), por lo tanto, no existe información disponible sobre el riesgo de ICC en esta población.

La exposición previa a las antraciclinas y/o la radiación previa para la pared torácica podrían ser factores de riesgo para desarrollo de ICC.

Se observó un aumento en la incidencia de ICC en un ensayo clínico de pacientes con linfoma difuso de células B grandes cuando recibieron bevacizumab con una dosis acumulada de doxorubicina mayor a 300 mg/m². Este ensayo clínico fase III comparó el régimen rituximab/ciclofosfamida/doxorubicina/vincristina/prednisona (R-CHOP) más bevacizumab con el régimen R-CHOP sin bevacizumab. Aunque la incidencia de ICC estuvo, en ambos grupos, por encima de la incidencia observada previamente para la terapia con doxorubicina, la tasa fue mayor en el grupo R-CHOP más bevacizumab. Estos resultados sugieren que debe considerarse observación clínica estricta con evaluaciones cardiacas apropiadas para los pacientes expuestos a dosis acumuladas de doxorubicina mayores a 300 mg/m² cuando se combinan con bevacizumab.

Reacciones de hipersensibilidad/reacciones a la perfusión

En algunos ensayos clínicos se reportaron reacciones anafilácticas y anafilactoides con mayor frecuencia en pacientes que recibieron bevacizumab en combinación con quimioterapia en comparación con los que recibieron solo quimioterapia. La incidencia de estas reacciones en algunos ensayos clínicos de bevacizumab es frecuente (hasta 5% en los pacientes tratados con bevacizumab).

Infecciones

En un ensayo clínico realizado en pacientes con cáncer de cuello uterino persistente, recurrente o metastásico (GOG-0240), se reportaron infecciones grado 3-5 en hasta 24% de los pacientes tratados con bevacizumab en combinación con paclitaxel y topotecán, en comparación con hasta 13% de los pacientes tratados con paclitaxel y topotecán.

Insuficiencia ovárica/fertilidad

En NSABP C-08, un ensayo fase III de bevacizumab como tratamiento adyuvante de pacientes con cáncer de colon, se evaluó la incidencia de nuevos casos de insuficiencia ovárica, definida como amenorrea con duración de 3 meses o más, nivel de la hormona foliculoestimulante (HF) \geq 30 mUI/mL y una prueba de embarazo de β -GCH en suero negativa, en 295 mujeres premenopáusicas. Se reportaron nuevos casos de insuficiencia ovárica en 2,6% de los pacientes del grupo con mFOLFOX-6 en comparación con 39% en el grupo con mFOLFOX-6 + bevacizumab. Después de la suspensión del tratamiento con bevacizumab, 86,2% de estas mujeres evaluables recuperó la función ovárica. Se desconocen los efectos a largo plazo del tratamiento con bevacizumab sobre la fertilidad.

Anomalías en los exámenes de laboratorio

La disminución en el recuento de neutrófilos, la disminución en el recuento de glóbulos blancos y la presencia de proteína en la orina pueden estar asociadas con el tratamiento con bevacizumab.

En todos los ensayos clínicos, ocurrieron las siguientes anomalías en los exámenes de laboratorio grado 3 y 4 (NCI-CTCAE v.3) en los pacientes tratados con bevacizumab con una diferencia de al menos 2% en comparación con los grupos de control correspondientes: hiperglucemia, disminución de la hemoglobina, hipopotasemia, hiponatremia, disminución del recuento de glóbulos blancos, aumento del índice internacional normalizado (IIN).

Los ensayos clínicos demostraron que los aumentos transitorios en la creatinina sérica (que oscilan entre 1,5 y 1,9 veces el nivel basal), con y sin proteinuria, están asociados con el uso de bevacizumab. El aumento observado en la creatinina sérica no estuvo asociado con una incidencia mayor de manifestaciones clínicas de insuficiencia renal en los pacientes tratados con bevacizumab.

Otras poblaciones especiales

Pacientes adultos mayores

En los ensayos clínicos aleatorizados, los pacientes mayores de 65 años de edad se asociaron con mayor riesgo de desarrollar reacciones

tromboembólicas arteriales, incluyendo accidentes cerebrovasculares (ACV), ataques isquémicos transitorios (AIT) e infartos de miocardio (IM). Otras reacciones observadas con mayor frecuencia en pacientes mayores de 65 años fueron leucopenia y trombocitopenia grado 3-4 (NCI-CTCAE v.3); y neutropenia de todos los grados, diarrea, náusea, cefalea y fatiga en comparación con los pacientes de 65 años o menos cuando recibieron tratamiento con bevacizumab. En un ensayo clínico, la incidencia de hipertensión de grado 3 o más fue dos veces mayor en los pacientes mayores de 65 años que en el grupo de edad más joven (<65 años). En un estudio de pacientes con cáncer de ovarios recurrente resistente al platino, también se reportó alopecia, inflamación de la mucosa, neuropatía sensorial periférica, proteinuria e hipertensión y ocurrieron a una tasa al menos 5% mayor en el grupo de quimioterapia + bevacizumab (Q + BV) para los pacientes tratados con bevacizumab de 65 años o más en comparación con los pacientes tratados con bevacizumab menores de 65 años.

No se observó aumento en la incidencia de otras reacciones, incluyendo perforación gastrointestinal, complicaciones de cicatrización de heridas, insuficiencia cardíaca congestiva y hemorragia, en los pacientes adultos mayores (> 65 años) que recibieron bevacizumab en comparación con los pacientes de 65 años o menos tratados con bevacizumab.

Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad de bevacizumab en niños y adolescentes. El uso de Avegra en pacientes menores de 18 años de edad no está aprobado. En los reportes de la literatura publicada, se han observado casos de osteonecrosis de la mandíbula en pacientes menores de 18 años tratados con bevacizumab

Interacciones: Efecto de los antineoplásicos sobre la farmacocinética de bevacizumab

Con base en los resultados de un análisis farmacocinético poblacional se considera que no existe interacción farmacocinética clínicamente relevante de la quimioterapia coadministrada, con la farmacocinética de bevacizumab. No se presentó diferencia estadísticamente significativa ni clínicamente relevante en la depuración de bevacizumab en los pacientes que recibieron bevacizumab como monoterapia en comparación con los pacientes que recibieron bevacizumab en combinación con el interferón alfa-2a u otras quimioterapias (IFL, 5-FU/LV, carboplatino/paclitaxel, capecitabina, doxorubicina o cisplatino/gemcitabina).

Efecto de bevacizumab sobre la farmacocinética de otros antineoplásicos

Los resultados de un ensayo realizado para estudiar la interacción medicamentosa no demostraron efecto significativo de bevacizumab sobre la farmacocinética de irinotecán y su metabolito activo SN38.

Los resultados de un ensayo en pacientes con cáncer colorrectal metastásico no demostraron efecto significativo de bevacizumab sobre la farmacocinética de capecitabina y sus metabolitos, ni sobre la farmacocinética de oxaliplatino, determinado por la medición del platino libre y total.

Los resultados de un ensayo en pacientes con cáncer renal no demostraron efecto significativo de bevacizumab sobre la farmacocinética del interferón alfa-2a.

El efecto potencial de bevacizumab sobre la farmacocinética de cisplatino y gemcitabina se investigó en pacientes con CPNM no escamoso. Los resultados del ensayo no demostraron efecto significativo de bevacizumab sobre la farmacocinética de cisplatino. Debido a la alta variabilidad entre pacientes y al muestreo limitado, los resultados de dicho ensayo no permitieron extraer conclusiones firmes relacionadas con el impacto de bevacizumab sobre la farmacocinética de gemcitabina.

Combinación de bevacizumab y malato de sunitinib

En dos ensayos clínicos de carcinoma de células renales metastásico, se reportó anemia hemolítica microangiopática (AHM) en 7 de 19 pacientes tratados con una combinación de bevacizumab (10 mg/kg cada dos semanas) y malato de sunitinib (50 mg diarios).

La AHM es un trastorno hemolítico que se puede presentar con fragmentación de glóbulos rojos, anemia, y trombocitopenia. Además, se observó hipertensión (incluida crisis hipertensiva), aumento de la creatinina, y síntomas neurológicos en algunos de estos pacientes. Todos estos hallazgos fueron reversibles después de suspender la administración de bevacizumab y malato de sunitinib.

Combinación con terapias basadas en platino o taxanos

Se ha observado aumento en las tasas de neutropenia severa, neutropenia febril, o infección con o sin neutropenia severa (incluidas algunas muertes), principalmente en pacientes tratados con terapias basadas en platino o taxanos en el tratamiento del CPNM y CMM.

Radioterapia

No se ha establecido la seguridad y eficacia de la administración concomitante de radioterapia y bevacizumab.

Anticuerpos monoclonales del receptor del factor de crecimiento epidérmico (RFCE) en combinación con regímenes de quimioterapia con bevacizumab

No se han realizado estudios de interacción. Los anticuerpos monoclonales del RFCE no deben administrarse para el tratamiento de CMCR en combinación con quimioterapia que contenga bevacizumab. Los resultados de los estudios fase III aleatorizados PACCE y CAIRO-2, en pacientes con CMCR sugieren que el uso de los anticuerpos monoclonales anti-RFCE panitumumab y cetuximab, respectivamente, en combinación con bevacizumab más quimioterapia, está asociado con disminuciones en la supervivencia libre de progresión (SLP) y/o la supervivencia global (SG), y con aumento de la toxicidad en comparación con bevacizumab más quimioterapia sola

Vía de administración: Intravenosa

Dosificación y Grupo etario: Avegra debe administrarse bajo la supervisión de un médico experimentado en el uso de medicamentos antineoplásicos.

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.

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.

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

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 doxorubicina 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.

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.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Norma Farmacológica: 6.0.0.0.N10

Adicionalmente, la Sala recomienda negar la información para prescribir version 2 Basada en SmPC para el producto de la referencia, puesto que no se ajusta al presente concepto.

En cuanto al plan de gestión de riesgos se considera que el interesado debe allegar junto con la solicitud de registro sanitario una versión actualizada la cual contenga un programa de seguimiento a pacientes.

Adicionalmente, se recuerda que el PSUR/PBRER sea allegado en los tiempos establecidos por normas ICH, en la etapa post-comercialización, de ser aprobado el producto en el país y la actualización del PGR en el momento en el que haya algún cambio en la información del producto post-comercialización.

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.

3.4.9. NINLARO® 2.3mg
NINLARO® 3mg
NINLARO® 4mg

Expediente : 20123410
Radicado : 2017020844 / 2017175858

CONCEPTO: La Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora complementa el concepto del Acta No. 02 de 2018 SEMNNIMB, numeral 3.1.1.8, en el sentido de especificar la condición de venta del producto de la referencia:

Condición de venta: Venta con fórmula médica.

Siendo las 16:00 del día 23 de Marzo de 2018, se da por terminada la sesión ordinaria.

Se firma por los que en ella intervinieron:

JORGE OLARTE CARO
Miembro SEMNNIMB

JESUALDO FUENTES GONZÁLEZ
Miembro SEMNNIMB

MARIO FRANCISCO GUERRERO
Miembro SEMNNIMB

MANUEL JOSÉ MARTÍNEZ OROZCO
Miembro SEMNNIMB

FABIO ANCIZAR ARISTIZABAL
Miembro SEMNNIMB

JOSE GILBERTO OROZCO DÍAZ
Miembro SEMNNIMB

ANGELICA GINNETH FULA ARGUELLO
Miembro SEMNNIMB

JOHANNA ANDREA GARCIA CORTES
Miembro SEMNNIMB

ROSANA RAMIREZ PEDREROS

Miembro SEMNNIMB

ANGELICA MARIA SANDOVAL FORERO

Miembro SEMNNIMB

MAYRA ALEJANDRA GÓMEZ LEAL

Miembro SEMNNIMB

GICEL KARINA LÓPEZ GONZÁLEZ
Secretaria SEMNNIMB

FRANCISCO JAVIER SIERRA ESTEBAN
Director Técnico de Medicamentos y Productos Biológicos
Presidente SEMNNIMB