

**COMISIÓN REVISORA**  
**SALA ESPECIALIZADA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS BIOLÓGICOS**

**ACTA No. 17 PRIMERA PARTE**

**SESIÓN ORDINARIA - PRESENCIAL**

**10, 11, 12 y 13 DE JULIO DE 2017**

- 1. VERIFICACIÓN DEL QUÓRUM**
- 2. REVISIÓN DEL ACTA ANTERIOR**
- 3. TEMAS A TRATAR**
  - 3.1. EVALUACIONES FARMACOLÓGICAS**
    - 3.1.1. MEDICAMENTO NUEVO**
    - 3.1.3. PRODUCTO BIOLÓGICO**
    - 3.1.4. NUEVAS ASOCIACIONES**
    - 3.1.5. NUEVAS FORMAS FARMACÉUTICAS**
    - 3.1.6. NUEVA CONCENTRACIÓN**
    - 3.1.9. NUEVA DOSIFICACIÓN**
  - 3.3. MODIFICACIÓN DE INDICACIONES**
  - 3.17. AUDIENCIAS**

**DESARROLLO DEL ORDEN DEL DÍA**

**1. VERIFICACIÓN DE QUÓRUM**

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

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

Dr. Fabio Ancizar Aristizábal Gutiérrez  
Dr. Jose Gilberto Orozco Díaz

Secretaria Ejecutiva de la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos  
Gicel Karina López González

## 2. REVISIÓN DEL ACTA DE LA SESIÓN ANTERIOR

Acta No. 14 de 2017 SEMPB  
Acta No. 15 de 2017 SEMPB Primera Parte  
Acta No. 15 de 2017 Segunda Parte  
Acta No. 16 de 2017

## 3. TEMAS A TRATAR

### 1. TEMAS A TRATAR

#### 3.1.1. MEDICAMENTO NUEVO

#### A) PRODUCTOS BIOLÓGICOS

##### 3.1.1.1. TECENTRIQ®

Expediente : 20114828  
Radicado : 2016128475 / 2017028236  
Fecha : 02/03/2017  
Interesado : Productos Roche S.A  
Fabricante : Roche Diagnostics GmbH

Composición: Cada mL contiene 60 mg de Atezolizumab

Forma farmacéutica: Concentrado para solución para infusión

Indicaciones: Tecentriq está indicado para el tratamiento de pacientes con carcinoma pulmonar no microcítico (CPNM) localmente avanzado o metastásico que hayan recibido previamente quimioterapia

Contraindicaciones: Tecentriq está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida al atezolizumab o a cualquiera de los excipientes

Precauciones y advertencias: Advertencias y precauciones generales  
Para mejorar la trazabilidad de los biomedicamentos, debe registrarse (o declararse) claramente el nombre comercial y el número de lote del producto administrado en la historia clínica del paciente.

#### Neumonitis inmunomediada

En ensayos clínicos con Tecentriq se han observado casos de neumonitis, algunos mortales. Se debe hacer el seguimiento de los pacientes para detectar signos y síntomas de neumonitis.

En caso de neumonitis de grado 2 se suspenderá la administración de Tecentriq y se instaurará tratamiento con 1-2 mg/kg al día de prednisona o su equivalente. Si los síntomas mejoran hasta alcanzar un grado  $\leq 1$ , se debe disminuir progresivamente la dosis de corticosteroides durante un periodo  $\geq 1$  mes. El tratamiento con Tecentriq puede reanudarse si el evento mejora hasta alcanzar un grado  $\leq 1$  en un plazo de 12 semanas y si la dosis de corticosteroides se ha reducido hasta  $\leq 10$  mg diarios de prednisona por vía oral o su equivalente. El tratamiento con Tecentriq se suspenderá permanentemente en caso de neumonitis de grado 3 o 4.

#### Hepatitis inmunomediada

En ensayos clínicos con Tecentriq se han observado casos de hepatitis, algunos con desenlace mortal. Se debe hacer el seguimiento de los pacientes para detectar signos y síntomas de hepatitis. Es preciso controlar la concentración de aspartato aminotransferasa (AST), alanina aminotransferasa (ALT) y bilirrubina antes de comenzar el tratamiento con Tecentriq y periódicamente durante el mismo. Se considerará el manejo apropiado de los pacientes que presenten resultados anormales en las pruebas de la función hepática antes de comenzar el tratamiento.

El tratamiento con Tecentriq se suspenderá si las alteraciones de grado 2 (concentración de ALT o AST más de 3 veces por encima del límite superior de la normalidad [LSN] o bilirrubinemia más de 1,5 veces por encima del LSN) persisten más de 5-7 días; en tal caso, se debe iniciar el tratamiento con 1-2 mg/kg de prednisona al día o su equivalente. Si los valores de las pruebas de la función hepática mejoran hasta alcanzar un grado  $\leq 1$ , se debe disminuir progresivamente la dosis de corticosteroides, durante un periodo  $\geq 1$  mes. El tratamiento con Tecentriq puede reanudarse si el evento mejora hasta alcanzar un grado  $\leq 1$  en un plazo de 12 semanas y si la dosis de corticosteroides se ha reducido hasta  $\leq 10$  mg diarios de prednisona por vía oral o su equivalente. El tratamiento con Tecentriq se retirará permanentemente en caso de eventos de grado 3 o 4 (concentración de ALT o AST más de 5 veces por encima del LSN o bilirrubinemia más de 3 veces por encima del LSN).

#### Colitis inmunomediada

En ensayos clínicos con Tecentriq se han observado casos de diarrea o colitis. Se debe hacer el seguimiento de los pacientes para detectar signos y síntomas de colitis.

El tratamiento con Tecentriq debe suspenderse en caso de diarrea (aumento de  $\geq 4$  deposiciones al día respecto al valor inicial) o colitis (síntomática) de grado 2 o 3. En caso de diarrea o colitis de grado 2, si los síntomas persisten más de 5 días o se repiten, se instaurará tratamiento con 1-2 mg/kg al día de prednisona o su equivalente. Se debe tratar la diarrea o la colitis de grado 3 con corticosteroides i.v. (1-2 mg/kg al día de metilprednisolona o su equivalente) y pasar a los corticosteroides orales (1-2 mg/kg al día de prednisona o su equivalente) cuando el cuadro haya mejorado. Si los síntomas mejoran hasta alcanzar un grado  $\leq 1$ , se debe disminuir progresivamente la dosis de corticosteroides, durante un periodo  $\geq 1$  mes. El tratamiento con Tecentriq puede reanudarse si el evento mejora hasta alcanzar un grado  $\leq 1$  en un plazo de 12 semanas y si la dosis de corticosteroides se ha reducido hasta  $\leq 10$  mg diarios de prednisona por vía oral o su equivalente. El tratamiento con Tecentriq se retirará permanentemente en caso de diarrea o colitis de grado 4 (potencialmente mortal; indicación de una intervención urgente).

#### Endocrinopatías inmunomediadas

En ensayos clínicos con Tecentriq se han observado casos de hipotiroidismo, hipertiroidismo, insuficiencia suprarrenal y diabetes mellitus de tipo 1, incluida la cetoacidosis diabética. Se debe hacer el seguimiento de los pacientes para detectar signos y síntomas de endocrinopatías. La función tiroidea debe vigilarse antes de iniciar el tratamiento con Tecentriq y periódicamente durante el mismo. Se considerará el manejo apropiado de los pacientes que presenten resultados anormales en las pruebas de la función tiroidea antes de comenzar el tratamiento.

Pueden recibir Tecentriq los pacientes con resultados anormales en las pruebas de la función tiroidea que estén asintomáticos. En caso de hipotiroidismo sintomático, se retirará Tecentriq y se instaurará tratamiento de sustitución con hormona tiroidea, según sea necesario. El hipotiroidismo aislado puede manejarse con el tratamiento de sustitución y sin necesidad de corticosteroides. En cuanto al hipertiroidismo sintomático, se suspenderá la administración de Tecentriq y se iniciará tratamiento con un fármaco antitiroideo, como el tiamazol o el carbimazol, según sea necesario. El tratamiento con Tecentriq puede reanudarse cuando se hayan controlado los síntomas y haya mejorado la función tiroidea.

En caso de insuficiencia suprarrenal sintomática, se debe interrumpir la administración de Tecentriq e instaurar tratamiento con 1-2 mg/kg al día de metilprednisolona i.v. o su equivalente. Cuando hayan mejorado los síntomas, se debe proseguir con 1-2 mg/kg al día de prednisona por vía oral o su equivalente. Si los síntomas mejoran hasta alcanzar un grado  $\leq 1$ , se reducirá progresivamente la dosis de corticosteroides, durante un periodo  $\geq 1$  mes. El tratamiento con Tecentriq puede reanudarse si mejora el evento hasta alcanzar un grado  $\leq 1$  en un plazo de 12 semanas, si se ha reducido la dosis de corticosteroides hasta  $\leq 10$  mg al día de prednisona oral o su equivalente y si el paciente

se encuentra estable siguiendo el tratamiento de sustitución (si fuera preciso administrarlo).

Se debe instaurar tratamiento con insulina en caso de diabetes mellitus de tipo 1. Si el paciente presenta una hiperglucemia de grado  $\geq 3$  (glucemia en ayunas  $> 250-500$  mg/dl), se suspenderá la administración de Tecentriq. Se puede reanudar el tratamiento con Tecentriq si se consigue el control metabólico con el tratamiento de sustitución con insulina.

#### Meningoencefalitis inmunomediada

En ensayos clínicos con Tecentriq se han observado casos de meningoencefalitis. Se debe hacer el seguimiento de los pacientes para detectar signos y síntomas de meningitis o encefalitis.

Se retirará permanentemente el tratamiento con Tecentriq en caso de meningitis o encefalitis de cualquier grado. Se debe instaurar tratamiento con 1-2 mg/kg al día de metilprednisolona por vía i.v. o su equivalente. Cuando el paciente haya mejorado, se pasará al tratamiento por vía oral con 1-2 mg/kg al día de prednisona o su equivalente. Si los síntomas mejoran hasta alcanzar un grado  $\leq 1$ , se debe disminuir progresivamente la dosis de corticosteroides, durante un periodo  $\geq 1$  mes.

#### Neuropatías inmunomediadas

Se han observado casos de síndrome miasténico, miastenia grave o síndrome de Guillain-Barré, que pueden ser potencialmente mortales, en pacientes tratados con Tecentriq. Se debe hacer el seguimiento de los pacientes para detectar síntomas de neuropatía motora y sensitiva.

El tratamiento con Tecentriq debe suspenderse permanentemente en caso de síndrome miasténico, miastenia grave o síndrome de Guillain-Barré de cualquier grado. Se considerará la instauración de tratamiento con corticosteroides sistémicos en dosis de 1-2 mg/kg al día de prednisona por vía oral o su equivalente.

#### Pancreatitis inmunomediada

En ensayos clínicos con Tecentriq se han observado casos de pancreatitis, incluido un aumento de la concentración de amilasa y lipasa en el suero. Se debe vigilar estrechamente a los pacientes para detectar signos y síntomas indicativos de una pancreatitis aguda.

Se suspenderá el tratamiento con Tecentriq en caso de aumento de la concentración sérica de amilasa o lipasa de grado  $\geq 3$  ( $> 2$  veces por encima del LSN) o de pancreatitis de grado 2 o 3; se debe instaurar tratamiento con 1-2 mg/kg al día de metilprednisolona por vía i.v. o su equivalente. Cuando hayan mejorado los síntomas, se proseguirá con 1-2 mg/kg al día de prednisona por vía oral o su equivalente. El tratamiento con Tecentriq

puede reanudarse si las concentraciones séricas de amilasa y lipasa mejoran hasta alcanzar un grado  $\leq 1$  en un plazo de 12 semanas, o si los síntomas de pancreatitis han desaparecido, y si la dosis de corticosteroides se ha reducido hasta  $\leq 10$  mg diarios de prednisona por vía oral o su equivalente. Se retirará permanentemente el tratamiento con Tecentriq en caso de pancreatitis de grado 4 o de pancreatitis recidivante de cualquier grado.

#### Poblaciones especiales

Se excluyó de los ensayos con Tecentriq a los pacientes con enfermedades autoinmunitarias. Dada la ausencia de datos, Tecentriq debe usarse con cautela en pacientes con enfermedades autoinmunitarias, después de haber evaluado los posibles beneficios y los riesgos.

#### Toxicidad embrionofetal

Tecentriq puede causar daño fetal, dado su mecanismo de acción. En estudios en animales se ha demostrado que la vía del PD-L1 y el PD-1 pueden asociarse a un riesgo elevado de rechazo de origen inmunitario del feto en desarrollo, que da lugar a la muerte fetal.

Se debe informar a las embarazadas de los posibles riesgos para el feto. Se advertirá a las mujeres con posibilidad de quedar embarazadas que han de utilizar métodos anticonceptivos muy eficaces durante el tratamiento con Tecentriq y durante los 5 meses siguientes a la última dosis.

#### Reacciones adversas:

##### Ensayos clínicos

La caracterización de la seguridad de Tecentriq se basa en los datos combinados de 1547 pacientes con carcinoma urotelial y pacientes con CPNM, con datos de apoyo de la exposición acumulada de 3800 pacientes de todos los ensayos clínicos en múltiples tipos de tumores. La tabla 2 resume las reacciones adversas que se han notificado en asociación con el uso de Tecentriq, tanto durante el tratamiento como en un plazo de 30 días desde la administración de la última dosis.

Se han utilizado las siguientes categorías de frecuencia: muy frecuente ( $\geq 1/10$ ), frecuente ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ), poco frecuente ( $\geq 1/1000$  a  $< 1/100$ ), rara ( $\geq 1/10\ 000$  a  $< 1/1000$ ), muy rara ( $< 1/10\ 000$ ).

TABLA 1. Resumen de las reacciones adversas en pacientes tratados con Tecentriq en ensayos clínicos

Reacción adversa (MedDRA)	Tecentriq			
Clase de órganos y sistemas	Todos los grados (%)	Grado 3-4 (%)	Grado 5 (%)	Categoría de frecuencia
<b>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</b>				
Trombocitopenia	37 (2,4 %)	8 (0,5 %)	0 (0 %)	Frecuente
<b>Trastornos endocrinos</b>				
Hipotiroidismo <sup>a</sup>	54 (3,5 %)	4 (0,3 %)	0 (0 %)	Frecuente
Hipertiroidismo <sup>b</sup>	12 (0,8 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	Poco frecuente
Insuficiencia suprarrenal	2 (0,1 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	Poco frecuente
Diabetes mellitus <sup>c</sup>	3 (0,2 %)	3 (0,2 %)	0 (0 %)	Poco frecuente
<b>Trastornos gastrointestinales</b>				
Diarrea	272 (17,6 %)	13 (0,8 %)	0 (0 %)	Muy frecuente
Disfagia	41 (2,7 %)	8 (0,5 %)	0 (0 %)	Frecuente
Colitis <sup>d</sup>	14 (0,9 %)	6 (0,4 %)	0 (0 %)	Frecuente
Náuseas	347 (22,4 %)	22 (1,4 %)	0 (0 %)	Muy frecuente
Vómitos	221 (14,3 %)	15 (1,0 %)	0 (0 %)	Muy frecuente
Dolor abdominal	124 (8,0 %)	16 (1,0 %)	0 (0 %)	Frecuente
Pancreatitis <sup>e</sup>	2 (0,1 %)	2 (0,1 %)	0 (0 %)	Poco frecuente
Concentración de amilasa elevada	2 (0,1 %)	1 (<0,1 %)	0 (0 %)	Poco frecuente
Concentración de lipasa elevada	3 (0,2 %)	2 (0,1 %)	0 (0 %)	Poco frecuente
<b>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de la administración</b>				
Escalofríos	94 (6,1 %)	2 (0,1 %)	0 (0 %)	Frecuente
Fatiga	555 (35,9 %)	48 (3,1 %)	0 (0 %)	Muy frecuente
Astenia	160 (10,3 %)	16 (1,0 %)	0 (0 %)	Muy frecuente
Enfermedad de tipo gripal	82 (5,3 %)	0 (0,0 %)	0 (0 %)	Frecuente
Pirexia	264 (17,1 %)	9 (0,6 %)	0 (0 %)	Muy frecuente

Reacción adversa (MedDRA)	Tecentriq			
<b>Clase de órganos y sistemas</b>	Todos los grados (%)	Grado 3-4 (%)	Grado 5 (%)	Categoría de frecuencia
Reacción relacionada con la infusión	20 (1,3 %)	4 (0,3 %)	0 (0 %)	Frecuente
<b>Trastornos hepatobiliares</b>				
Concentración de ALT elevada	61 (3,9 %)	16 (1,0 %)	0 (0 %)	Frecuente
Concentración de AST elevada	66 (4,3 %)	18 (1,2 %)	0 (0 %)	Frecuente
Hepatitis <sup>f</sup>	4 (0,3 %)	3 (0,2 %)	0 (0 %)	Poco frecuente
<b>Trastornos del sistema inmunitario</b>				
Hipersensibilidad	19 (1,2 %)	1 (<0,1 %)	0 (0 %)	Frecuente
<b>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</b>				
Disminución del apetito	374 (24,2 %)	17 (1,1 %)	0 (0 %)	Muy frecuente
Hipopotasemia	71 (4,6 %)	17 (1,1 %)	0 (0 %)	Frecuente
Hiponatremia	71 (4,6 %)	42 (2,7 %)	0 (0 %)	Frecuente
<b>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</b>				
Artralgia	194 (12,5 %)	11 (0,7 %)	0 (0 %)	Muy frecuente
Dolor musculoesquelético	97 (6,3 %)	5 (0,3 %)	0 (0 %)	Frecuente
<b>Trastornos del sistema nervioso</b>				
Síndrome de Guillain-Barré	1 (<0,1 %)	1 (<0,1 %)	0 (0 %)	Rara
Encefalitis no infecciosa <sup>g</sup>	1 (<0,1 %)	1 (<0,1 %)	0 (0 %)	Rara
Meningitis no infecciosa <sup>h</sup>	-	-	-	Rara
Síndrome miasténico <sup>h</sup>	-	-	-	Rara
<b>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</b>				
Disnea	317 (20,5 %)	61 (3,9 %)	0 (0 %)	Muy frecuente
Hipoxia	38 (2,5 %)	17 (1,1 %)	0 (0 %)	Frecuente
Congestión nasal	38 (2,5 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	Frecuente
Neumonitis <sup>i</sup>	47 (3,0 %)	15 (1,0 %)	1 (<0,1 %)	Frecuente



Reacción adversa (MedDRA)	Tecentriq			Categoría de frecuencia
	Todos los grados (%)	Grado 3-4 (%)	Grado 5 (%)	
<b>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</b>				
Exantema <sup>i</sup>	254 (16,4 %)	7 (0,5 %)	0 (0 %)	Muy frecuente
Prurito	168 (10,9 %)	1 (<0,1 %)	0 (0 %)	Muy frecuente
<b>Trastornos vasculares</b>				
Hipotensión	54 (3,5 %)	12 (0,8 %)	0 (0 %)	Frecuente

<sup>a</sup> Incluye notificaciones de hipotiroidismo, concentración sanguínea de hormona estimulante del tiroides (tirotropina) elevada, mixedema, tiroiditis aguda, concentración de tiroxina reducida.

<sup>b</sup> Incluye notificaciones de hipertiroidismo, concentración sanguínea de hormona estimulante del tiroides (tirotropina) elevada, tiroiditis aguda, concentración de tiroxina reducida.

<sup>c</sup> Incluye notificaciones de diabetes mellitus y diabetes mellitus de tipo 1.

<sup>d</sup> Incluye notificaciones de colitis y colitis microscópica.

<sup>e</sup> Incluye notificaciones de pancreatitis y pancreatitis aguda.

<sup>f</sup> Incluye notificaciones de hepatitis autoinmunitaria y hepatitis.

<sup>g</sup> Incluye notificaciones de encefalitis.

<sup>h</sup> Basada en la exposición acumulada de aproximadamente 3800 pacientes de todos los ensayos clínicos.

<sup>i</sup> Incluye notificaciones de neumonitis, infiltración pulmonar, bronquiolitis, enfermedad pulmonar intersticial, neumonitis por radiación.

<sup>j</sup> Incluye notificaciones de exantema maculopapuloso, eritema, exantema prurítico, dermatitis acneiforme, eccema, exantema papuloso, exantema maculoso, dermatitis, exantema eritematoso, acné, exfoliación cutánea, úlcera cutánea, dermatitis seborreica, eritema multiforme, dermatitis ampollosa, exantema generalizado, toxicidad cutánea, dermatitis alérgica, dermatitis exfoliativa, síndrome de eritrodisestesia palmoplantar, exantema papuloescamoso, erupción cutánea tóxica, eritema palpebral, exantema palpebral, foliculitis, forúnculo, exantema

### Información adicional sobre determinadas reacciones adversas

Consúltense el tratamiento de las siguientes afecciones en el apartado de Advertencias y precauciones generales.

#### Neumonitis inmunomediada

La neumonitis se registró en el 3,0% (47/1547) de los pacientes que recibieron Tecentriq para el tratamiento del carcinoma urotelial y del CPNM metastásicos. De los 47 pacientes, un evento fue mortal. La mediana del tiempo transcurrido hasta el inicio del evento fue de 2,9 meses (intervalo: de 3 días a 18,7 meses). La mediana de la duración fue de 1,4 meses (intervalo: 0 días a 12,6+ meses; + indica un valor sometido a censura estadística). La neumonitis conllevó la suspensión del atezolizumab en 6 (0,4%) pacientes. La neumonitis que precisó el uso de corticosteroides se registró en el 1,6% (24/1547) de los pacientes tratados con Tecentriq.

### Hepatitis inmunomediada

La hepatitis se registró en el 0,3% (4/1547) de los pacientes que recibieron Tecentriq para el tratamiento del carcinoma urotelial y del CPNM metastásicos. La mediana del tiempo transcurrido hasta el inicio del evento fue de 1,1 meses (intervalo: de 9 días a 7,9 meses). La mediana de la duración fue de 1,2 meses (intervalo: de 21 días a 1,9+ meses; + indica un valor sometido a censura estadística). La hepatitis que precisó el uso de corticosteroides se registró en el 0,1% (2/1547) de los pacientes tratados con Tecentriq.

### Colitis inmunomediada

La colitis se registró en el 1,0% (15/1547) de los pacientes que recibieron Tecentriq para el tratamiento del carcinoma urotelial y del CPNM metastásicos. La mediana del tiempo transcurrido hasta el inicio del evento fue de 2,7 meses (intervalo: de 15 días a 7,3 meses). La mediana de la duración fue de 2,5 meses (intervalo: de 6 días a 8,3+ meses; + indica un valor sometido a censura estadística). La colitis conllevó la suspensión del atezolizumab en 3 (0,2%) pacientes. La colitis que precisó el uso de corticosteroides se registró en el 0,3% (4/1547) de los pacientes tratados con Tecentriq.

### Endocrinopatías inmunomediadas

El hipotiroidismo se registró en el 3,6% (56/1547) de los pacientes que recibieron Tecentriq para el tratamiento del carcinoma urotelial y del CPNM metastásicos. La mediana del tiempo transcurrido hasta el inicio del evento fue de 4,8 meses (intervalo: de 15 días a 11,3 meses). El hipertiroidismo se registró en el 0,8% (13/1547) de los pacientes que recibieron Tecentriq para el tratamiento del carcinoma urotelial y del CPNM metastásicos. La mediana del tiempo transcurrido hasta el inicio del evento fue de 3,5 meses (intervalo: de 21 días a 9,1 meses). La insuficiencia suprarrenal se registró en el 0,1% (2/1547) de los pacientes que recibieron Tecentriq para el tratamiento del carcinoma urotelial y del CPNM metastásicos. El tiempo transcurrido hasta el inicio del evento en 2 pacientes fue de 3 días y de 5,2 meses. Fue preciso administrar corticosteroides a ambos pacientes.

La diabetes mellitus se registró en el 0,3% (5/1547) de los pacientes que recibieron Tecentriq para el tratamiento del carcinoma urotelial y del CPNM metastásicos. El tiempo transcurrido hasta el inicio del evento fue de 1,6-6,5 meses. La diabetes mellitus implicó la retirada de Tecentriq en 1 (<0,1%) paciente.

### Meningoencefalitis inmunomediada

La encefalitis se registró en <0,1% (1/1547) de los pacientes que recibieron Tecentriq para el tratamiento del carcinoma urotelial y del CPNM metastásicos. Fue preciso administrar corticosteroides para tratar este evento. El tiempo transcurrido hasta su aparición fue de 16 días y su duración fue de 13 días.

### Neuropatías inmunomediadas

El síndrome de Guillain-Barré se registró en <0,1% (1/1547) de los pacientes que recibieron Tecentriq para el tratamiento del carcinoma urotelial y del CPNMMetastásicos. El tiempo transcurrido hasta su aparición fue de 8,1 meses y su duración fue de 1,2 meses. En este paciente se suspendió el tratamiento con Tecentriq debido al síndrome de Guillain-Barré.

#### Pancreatitis inmunomediada

La pancreatitis, incluida la presencia de concentraciones elevadas de amilasa y de lipasa, se registró en el 0,5% (7/1547) de los pacientes que recibieron Tecentriq para el tratamiento del carcinoma urotelial y del CPNM metastásicos. La mediana del tiempo transcurrido hasta el inicio del evento fue de 2,6 meses (intervalo: de 8 días a 10,9 meses). La mediana de la duración fue de 1,8 meses (intervalo: de 3 días a 5,9+ meses; + indica un valor sometido a censura estadística)

Interacciones: No se han realizado con el atezolizumab estudios farmacocinéticos formales de interacciones farmacológicas

Vía de administración: Infusión intravenosa (i.v.)

Dosificación y Grupo etario: Información general

Tecentri® se administrará en infusión i.v. bajo la supervisión de un profesional sanitario cualificado. No debe administrarse en inyección i.v. lenta o rápida.

La sustitución por cualquier otro biomedicamento requiere el consentimiento del médico prescriptor.

La dosis recomendada es de 1200 mg, administrados mediante infusión i.v. cada 3 semanas. La dosis inicial de Tecentriq debe administrarse en 60 minutos. Si la primera infusión se tolera, todas las infusiones posteriores pueden administrarse en 30 minutos.

#### Duración del tratamiento

Se ha de tratar a los pacientes con Tecentriq hasta la pérdida del beneficio clínico o hasta la aparición de toxicidad incontrolable.

#### Dosis diferidas u omitidas

Si se omite una dosis prevista de Tecentriq, se debe administrar tan pronto como sea posible; no se esperará hasta la siguiente dosis prevista. Se ajustará la pauta de administración para mantener un intervalo de 3 semanas entre las dosis.

#### Modificaciones de la dosis

No se recomienda reducir la dosis de Tecentriq.

Consúltense en el apartado de Advertencias y precauciones generales el tratamiento de las siguientes afecciones:

- Neumonitis inmunomediada
- Hepatitis inmunomediada
- Colitis inmunomediada
- Endocrinopatías (hipotiroidismo, hipertiroidismo, insuficiencia suprarrenal, diabetes mellitus de tipo 1) inmunomediadas
- Meningoencefalitis inmunomediada
- Neuropatías (síndrome miasténico o miastenia grave, síndrome de Guillain-Barré) inmunomediadas
- Pancreatitis inmunomediada

Tabla 2. Recomendaciones sobre la modificación de la dosis debido a determinadas reacciones adversas

Reacción adversa	Gravedad	Modificación del tratamiento
<b>Reacciones relacionadas con la infusión</b>	Grado 1	Reduzca la velocidad de infusión a la mitad.  Cuando se haya resuelto el evento, espere 30 minutos mientras aplica la infusión a la velocidad reducida. Si el paciente la tolera, puede aumentarse la velocidad de infusión hasta alcanzar la velocidad original.
	Grado 2	Suspenda la administración de Tecentriq.  Reanude la infusión, con una velocidad que sea la mitad de la original, únicamente después de que se hayan resuelto los síntomas.
	Grado 3 o 4	Suspenda permanentemente el tratamiento con Tecentriq.
<b>Exantema</b>	Grado 3	Suspenda la administración de Tecentriq.  El tratamiento puede reanudarse cuando se haya resuelto el exantema y se haya reducido la dosis de corticosteroides a $\leq 10$ mg de prednisona al día por vía oral (o la dosis equivalente de otro corticosteroide)
	Grado 4	Suspenda permanentemente el tratamiento con Tecentriq.

### Pautas posológicas especiales

#### Niños

No se han determinado la seguridad ni la eficacia de Tecentriq en menores de 18 años.

#### Ancianos

Según un análisis farmacocinético poblacional, no es preciso ajustar la dosis de Tecentriq en pacientes de 65 y más años de edad.

#### Insuficiencia renal

Según un análisis farmacocinético poblacional, no es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal.

### Insuficiencia hepática

Según un análisis farmacocinético poblacional, no es preciso ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve. No se dispone de datos sobre pacientes con insuficiencia hepática moderada o grave

Condición de venta: Venta con fórmula médica

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2017000522 emitido mediante Acta No. 27 de 2016, numeral 3.1.1.8 con el fin de continuar con el proceso de aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- Evaluación farmacológica.
- Declaración de nueva entidad química, con protección de datos bajo el decreto 2085 de 2002.
- Prospecto internacional versión 1.0 de febrero de 2016
- Información para prescribir versión 1.0 de febrero de 2016

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada y dado que el interesado presenta respuesta satisfactoria al requerimiento emitido en el Acta No. 27 de 2016, numeral 3.1.1.8., la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar el producto de la referencia, únicamente con la siguiente información:

**Composición:** Cada mL contiene 60 mg de Atezolizumab

**Forma farmacéutica:** Concentrado para solución para infusión

**Indicaciones:** Tecentriq está indicado para el tratamiento de pacientes con carcinoma pulmonar no microcítico (CPNM) localmente avanzado o metastásico que hayan recibido previamente quimioterapia. Los pacientes con mutaciones tumorales genómicas de EFR o ALK deben haber recibido terapia previa para este tipo de mutaciones antes de recibir Atezolizumab

**Contraindicaciones:** Tecentriq está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida al atezolizumab o a cualquiera de los excipientes

**Precauciones y advertencias:** Advertencias y precauciones generales  
Para mejorar la trazabilidad de los biomedicamentos, debe registrarse (o declararse) claramente el nombre comercial y el número de lote del producto administrado en la historia clínica del paciente.

### Neumonitis inmunomediada

En ensayos clínicos con Tecentriq se han observado casos de neumonitis, algunos mortales. Se debe hacer el seguimiento de los pacientes para detectar signos y síntomas de neumonitis.

En caso de neumonitis de grado 2 se suspenderá la administración de Tecentriq y se instaurará tratamiento con 1-2 mg/kg al día de prednisona o su equivalente. Si los síntomas mejoran hasta alcanzar un grado  $\leq 1$ , se debe disminuir progresivamente la dosis de corticosteroides durante un periodo  $\geq 1$  mes. El tratamiento con Tecentriq puede reanudarse si el evento mejora hasta alcanzar un grado  $\leq 1$  en un plazo de 12 semanas y si la dosis de corticosteroides se ha reducido hasta  $\leq 10$  mg diarios de prednisona por vía oral o su equivalente. El tratamiento con Tecentriq se suspenderá permanentemente en caso de neumonitis de grado 3 o 4.

### Hepatitis inmunomediada

En ensayos clínicos con Tecentriq se han observado casos de hepatitis, algunos con desenlace mortal. Se debe hacer el seguimiento de los pacientes para detectar signos y síntomas de hepatitis. Es preciso controlar la concentración de aspartato aminotransferasa (AST), alanina aminotransferasa (ALT) y bilirrubina antes de comenzar el tratamiento con Tecentriq y periódicamente durante el mismo. Se considerará el manejo apropiado de los pacientes que presenten resultados anormales en las pruebas de la función hepática antes de comenzar el tratamiento.

El tratamiento con Tecentriq se suspenderá si las alteraciones de grado 2 (concentración de ALT o AST más de 3 veces por encima del límite superior de la normalidad [LSN] o bilirrubinemia más de 1,5 veces por encima del LSN) persisten más de 5-7 días; en tal caso, se debe iniciar el tratamiento con 1-2 mg/kg de prednisona al día o su equivalente.

Si los valores de las pruebas de la función hepática mejoran hasta alcanzar un grado  $\leq 1$ , se debe disminuir progresivamente la dosis de corticosteroides, durante un periodo  $\geq 1$  mes. El tratamiento con Tecentriq puede reanudarse si el evento mejora hasta alcanzar un grado  $\leq 1$  en un plazo de 12 semanas y si la dosis de corticosteroides se ha reducido hasta  $\leq 10$  mg diarios de prednisona por vía oral o su equivalente. El tratamiento con Tecentriq se retirará permanentemente en caso de eventos de grado 3 o 4 (concentración de ALT o AST más de 5 veces por encima del LSN o bilirrubinemia más de 3 veces por encima del LSN).

### Colitis inmunomediada

En ensayos clínicos con Tecentriq se han observado casos de diarrea o colitis. Se debe hacer el seguimiento de los pacientes para detectar signos y síntomas de colitis.

El tratamiento con Tecentriq debe suspenderse en caso de diarrea (aumento de  $\geq 4$  deposiciones al día respecto al valor inicial) o colitis (sintomática) de grado 2 o 3. En caso de diarrea o colitis de grado 2, si los síntomas persisten más de 5 días o se repiten, se instaurará tratamiento con 1-2 mg/kg al día de prednisona o su equivalente. Se debe tratar la diarrea o la colitis de grado 3 con corticosteroides i.v. (1-2 mg/kg al día de metilprednisolona o su equivalente) y pasar a los corticosteroides orales (1-2 mg/kg al día de prednisona o su equivalente) cuando el cuadro haya mejorado. Si los síntomas mejoran hasta alcanzar un grado  $\leq 1$ , se debe disminuir progresivamente la dosis de corticosteroides, durante un periodo  $\geq 1$  mes. El tratamiento con Tecentriq puede reanudarse si el evento mejora hasta alcanzar un grado  $\leq 1$  en un plazo de 12 semanas y si la dosis de corticosteroides se ha reducido hasta  $\leq 10$  mg diarios de prednisona por vía oral o su equivalente. El tratamiento con Tecentriq se retirará permanentemente en caso de diarrea o colitis de grado 4 (potencialmente mortal; indicación de una intervención urgente).

#### Endocrinopatías inmunomediadas

En ensayos clínicos con Tecentriq se han observado casos de hipotiroidismo, hipertiroidismo, insuficiencia suprarrenal y diabetes mellitus de tipo 1, incluida la cetoacidosis diabética. Se debe hacer el seguimiento de los pacientes para detectar signos y síntomas de endocrinopatías. La función tiroidea debe vigilarse antes de iniciar el tratamiento con Tecentriq y periódicamente durante el mismo. Se considerará el manejo apropiado de los pacientes que presenten resultados anormales en las pruebas de la función tiroidea antes de comenzar el tratamiento.

Pueden recibir Tecentriq los pacientes con resultados anormales en las pruebas de la función tiroidea que estén asintomáticos. En caso de hipotiroidismo sintomático, se retirará Tecentriq y se instaurará tratamiento de sustitución con hormona tiroidea, según sea necesario. El hipotiroidismo aislado puede manejarse con el tratamiento de sustitución y sin necesidad de corticosteroides. En cuanto al hipertiroidismo sintomático, se suspenderá la administración de Tecentriq y se iniciará tratamiento con un fármaco antitiroideo, como el tiamazol o el carbimazol, según sea necesario. El tratamiento con Tecentriq puede reanudarse cuando se hayan controlado los síntomas y haya mejorado la función tiroidea.

En caso de insuficiencia suprarrenal sintomática, se debe interrumpir la administración de Tecentriq e instaurar tratamiento con 1-2 mg/kg al día de metilprednisolona i.v. o su equivalente. Cuando hayan mejorado los síntomas, se debe proseguir con 1-2 mg/kg al día de prednisona por vía oral o su equivalente. Si los síntomas mejoran hasta alcanzar un grado  $\leq 1$ , se reducirá progresivamente la dosis de corticosteroides, durante un periodo  $\geq 1$  mes. El tratamiento con Tecentriq puede reanudarse si mejora el evento hasta alcanzar un grado  $\leq 1$  en un plazo de 12 semanas, si se ha reducido la dosis de corticosteroides hasta  $\leq 10$  mg al día de

prednisona oral o su equivalente y si el paciente se encuentra estable siguiendo el tratamiento de sustitución (si fuera preciso administrarlo).

Se debe instaurar tratamiento con insulina en caso de diabetes mellitus de tipo 1. Si el paciente presenta una hiperglucemia de grado  $\geq 3$  (glucemia en ayunas  $> 250$ - $500$  mg/dl), se suspenderá la administración de Tecentriq. Se puede reanudar el tratamiento con Tecentriq si se consigue el control metabólico con el tratamiento de sustitución con insulina.

#### **Meningoencefalitis inmunomediada**

En ensayos clínicos con Tecentriq se han observado casos de meningoencefalitis. Se debe hacer el seguimiento de los pacientes para detectar signos y síntomas de meningitis o encefalitis.

Se retirará permanentemente el tratamiento con Tecentriq en caso de meningitis o encefalitis de cualquier grado. Se debe instaurar tratamiento con 1-2 mg/kg al día de metilprednisolona por vía i.v. o su equivalente. Cuando el paciente haya mejorado, se pasará al tratamiento por vía oral con 1-2 mg/kg al día de prednisona o su equivalente. Si los síntomas mejoran hasta alcanzar un grado  $\leq 1$ , se debe disminuir progresivamente la dosis de corticosteroides, durante un periodo  $\geq 1$  mes.

#### **Neuropatías inmunomediadas**

Se han observado casos de síndrome miasténico, miastenia grave o síndrome de Guillain-Barré, que pueden ser potencialmente mortales, en pacientes tratados con Tecentriq. Se debe hacer el seguimiento de los pacientes para detectar síntomas de neuropatía motora y sensitiva.

El tratamiento con Tecentriq debe suspenderse permanentemente en caso de síndrome miasténico, miastenia grave o síndrome de Guillain-Barré de cualquier grado. Se considerará la instauración de tratamiento con corticosteroides sistémicos en dosis de 1-2 mg/kg al día de prednisona por vía oral o su equivalente.

#### **Pancreatitis inmunomediada**

En ensayos clínicos con Tecentriq se han observado casos de pancreatitis, incluido un aumento de la concentración de amilasa y lipasa en el suero. Se debe vigilar estrechamente a los pacientes para detectar signos y síntomas indicativos de una pancreatitis aguda.

Se suspenderá el tratamiento con Tecentriq en caso de aumento de la concentración sérica de amilasa o lipasa de grado  $\geq 3$  ( $> 2$  veces por encima del LSN) o de pancreatitis de grado 2 o 3; se debe instaurar tratamiento con 1-2 mg/kg al día



de metilprednisolona por vía i.v. o su equivalente. Cuando hayan mejorado los síntomas, se proseguirá con 1-2 mg/kg al día de prednisona por vía oral o su equivalente. El tratamiento con Tecentriq puede reanudarse si las concentraciones séricas de amilasa y lipasa mejoran hasta alcanzar un grado  $\leq 1$  en un plazo de 12 semanas, o si los síntomas de pancreatitis han desaparecido, y si la dosis de corticosteroides se ha reducido hasta  $\leq 10$  mg diarios de prednisona por vía oral o su equivalente. Se retirará permanentemente el tratamiento con Tecentriq en caso de pancreatitis de grado 4 o de pancreatitis recidivante de cualquier grado.

### Poblaciones especiales

Se excluyó de los ensayos con Tecentriq a los pacientes con enfermedades autoinmunitarias. Dada la ausencia de datos, Tecentriq debe usarse con cautela en pacientes con enfermedades autoinmunitarias, después de haber evaluado los posibles beneficios y los riesgos.

### Toxicidad embriofetal

Tecentriq puede causar daño fetal, dado su mecanismo de acción. En estudios en animales se ha demostrado que la vía del PD-L1 y el PD-1 pueden asociarse a un riesgo elevado de rechazo de origen inmunitario del feto en desarrollo, que da lugar a la muerte fetal.

Se debe informar a las embarazadas de los posibles riesgos para el feto. Se advertirá a las mujeres con posibilidad de quedar embarazadas que han de utilizar métodos anticonceptivos muy eficaces durante el tratamiento con Tecentriq y durante los 5 meses siguientes a la última dosis.

### Reacciones adversas:

#### Ensayos clínicos

La caracterización de la seguridad de Tecentriq se basa en los datos combinados de 1547 pacientes con carcinoma urotelial y pacientes con CPNM, con datos de apoyo de la exposición acumulada de 3800 pacientes de todos los ensayos clínicos en múltiples tipos de tumores. La tabla 2 resume las reacciones adversas que se han notificado en asociación con el uso de Tecentriq, tanto durante el tratamiento como en un plazo de 30 días desde la administración de la última dosis.

Se han utilizado las siguientes categorías de frecuencia: muy frecuente ( $\geq 1/10$ ), frecuente ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ), poco frecuente ( $\geq 1/1000$  a  $< 1/100$ ), rara ( $\geq 1/10\ 000$  a  $< 1/1000$ ), muy rara ( $< 1/10\ 000$ ).

### TABLA 1. Resumen de las reacciones adversas en pacientes tratados con Tecentriq en ensayos clínicos

Reacción adversa (MedDRA)	Tecentriq			
Clase de órganos y sistemas	Todos los grados (%)	Grado 3-4 (%)	Grado 5 (%)	Categoría de frecuencia
<b>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</b>				
Trombocitopenia	37 (2,4 %)	8 (0,5 %)	0 (0 %)	Frecuente
<b>Trastornos endocrinos</b>				
Hipotiroidismo <sup>a</sup>	54 (3,5 %)	4 (0,3 %)	0 (0 %)	Frecuente
Hipertiroidismo <sup>b</sup>	12 (0,8 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	Poco frecuente
Insuficiencia suprarrenal	2 (0,1 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	Poco frecuente
Diabetes mellitus <sup>c</sup>	3 (0,2 %)	3 (0,2 %)	0 (0 %)	Poco frecuente
<b>Trastornos gastrointestinales</b>				
Diarrea	272 (17,6 %)	13 (0,8 %)	0 (0 %)	Muy frecuente
Disfagia	41 (2,7 %)	8 (0,5 %)	0 (0 %)	Frecuente
Colitis <sup>d</sup>	14 (0,9 %)	6 (0,4 %)	0 (0 %)	Frecuente
Náuseas	347 (22,4 %)	22 (1,4 %)	0 (0 %)	Muy frecuente
Vómitos	221 (14,3 %)	15 (1,0 %)	0 (0 %)	Muy frecuente
Dolor abdominal	124 (8,0 %)	16 (1,0 %)	0 (0 %)	Frecuente
Pancreatitis <sup>e</sup>	2 (0,1 %)	2 (0,1 %)	0 (0 %)	Poco frecuente
Concentración de amilasa elevada	2 (0,1 %)	1 (<0,1 %)	0 (0 %)	Poco frecuente
Concentración de lipasa elevada	3 (0,2 %)	2 (0,1 %)	0 (0 %)	Poco frecuente
<b>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de la administración</b>				
Escalofríos	94 (6,1 %)	2 (0,1 %)	0 (0 %)	Frecuente
Fatiga	555 (35,9 %)	48 (3,1 %)	0 (0 %)	Muy frecuente
Astenia	160 (10,3 %)	16 (1,0 %)	0 (0 %)	Muy frecuente
Enfermedad de tipo gripal	82 (5,3 %)	0 (0,0 %)	0 (0 %)	Frecuente
Pirexia	264 (17,1 %)	9 (0,6 %)	0 (0 %)	Muy frecuente

Reacción adversa (MedDRA)	Tecentriq			Categoría de frecuencia
	Todos los grados (%)	Grado 3-4 (%)	Grado 5 (%)	
Reacción relacionada con la infusión	20 (1,3 %)	4 (0,3 %)	0 (0 %)	Frecuente
<b>Trastornos hepatobiliares</b>				
Concentración de ALT elevada	61 (3,9 %)	16 (1,0 %)	0 (0 %)	Frecuente
Concentración de AST elevada	66 (4,3 %)	18 (1,2 %)	0 (0 %)	Frecuente
Hepatitis <sup>f</sup>	4 (0,3 %)	3 (0,2 %)	0 (0 %)	Poco frecuente
<b>Trastornos del sistema inmunitario</b>				
Hipersensibilidad	19 (1,2 %)	1 (<0,1 %)	0 (0 %)	Frecuente
<b>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</b>				
Disminución del apetito	374 (24,2 %)	17 (1,1 %)	0 (0 %)	Muy frecuente
Hipopotasemia	71 (4,6 %)	17 (1,1 %)	0 (0 %)	Frecuente
Hiponatremia	71 (4,6 %)	42 (2,7 %)	0 (0 %)	Frecuente
<b>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</b>				
Artralgia	194 (12,5 %)	11 (0,7 %)	0 (0 %)	Muy frecuente
Dolor musculoesquelético	97 (6,3 %)	5 (0,3 %)	0 (0 %)	Frecuente
<b>Trastornos del sistema nervioso</b>				
Síndrome de Guillain-Barré	1 (<0,1 %)	1 (<0,1 %)	0 (0 %)	Rara
Encefalitis no infecciosa <sup>g</sup>	1 (<0,1 %)	1 (<0,1 %)	0 (0 %)	Rara
Meningitis no infecciosa <sup>h</sup>	-	-	-	Rara
Síndrome miasténico <sup>h</sup>	-	-	-	Rara
<b>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</b>				
Disnea	317 (20,5 %)	61 (3,9 %)	0 (0 %)	Muy frecuente
Hipoxia	38 (2,5 %)	17 (1,1 %)	0 (0 %)	Frecuente
Congestión nasal	38 (2,5 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	Frecuente

Reacción adversa (MedDRA)	Tecentriq			Categoría de frecuencia
	Todos los grados (%)	Grado 3-4 (%)	Grado 5 (%)	
Neumonitis <sup>i</sup>	47 (3,0 %)	15 (1,0 %)	1 (<0,1 %)	Frecuente
<b>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</b>				
Exantema <sup>j</sup>	254 (16,4 %)	7 (0,5 %)	0 (0 %)	Muy frecuente
Prurito	168 (10,9 %)	1 (<0,1 %)	0 (0 %)	Muy frecuente
<b>Trastornos vasculares</b>				
Hipotensión	54 (3,5 %)	12 (0,8 %)	0 (0 %)	Frecuente

<sup>a</sup> Incluye notificaciones de hipotiroidismo, concentración sanguínea de hormona estimulante del tiroides

(tirotropina) elevada, mixedema, tiroiditis aguda, concentración de tiroxina reducida.

<sup>b</sup> Incluye notificaciones de hipertiroidismo, concentración sanguínea de hormona estimulante del tiroides

(tirotropina) elevada, tiroiditis aguda, concentración de tiroxina reducida.

<sup>c</sup> Incluye notificaciones de diabetes mellitus y diabetes mellitus de tipo 1.

<sup>d</sup> Incluye notificaciones de colitis y colitis microscópica.

<sup>e</sup> Incluye notificaciones de pancreatitis y pancreatitis aguda.

<sup>f</sup> Incluye notificaciones de hepatitis autoinmunitaria y hepatitis.

<sup>g</sup> Incluye notificaciones de encefalitis.

<sup>h</sup> Basada en la exposición acumulada de aproximadamente 3800 pacientes de todos los ensayos clínicos.

<sup>i</sup> Incluye notificaciones de neumonitis, infiltración pulmonar, bronquiolitis, enfermedad pulmonar intersticial, neumonitis por radiación.

<sup>j</sup> Incluye notificaciones de exantema maculopapuloso, eritema, exantema prurítico, dermatitis acneiforme, eccema, exantema papuloso, exantema maculoso, dermatitis, exantema eritematoso, acné, exfoliación cutánea, úlcera cutánea, dermatitis seborreica, eritema multiforme, dermatitis ampollosa, exantema generalizado, toxicidad cutánea, dermatitis alérgica, dermatitis exfoliativa, síndrome de eritrodisestesia palmoplantar, exantema papuloescamoso, erupción cutánea tóxica, eritema palpebral, exantema palpebral, foliculitis, forúnculo, exantema

### Información adicional sobre determinadas reacciones adversas

Consúltese el tratamiento de las siguientes afecciones en el apartado de Advertencias y precauciones generales.

#### Neumonitis inmunomediada

La neumonitis se registró en el 3,0% (47/1547) de los pacientes que recibieron Tecentriq para el tratamiento del carcinoma urotelial y del CPNM metastásicos. De los 47 pacientes, un evento fue mortal. La mediana del tiempo transcurrido hasta el inicio del evento fue de 2,9 meses (intervalo: de 3 días a 18,7 meses). La mediana

de la duración fue de 1,4 meses (intervalo: 0 días a 12,6+ meses; + indica un valor sometido a censura estadística). La neumonitis conllevó la suspensión del atezolizumab en 6 (0,4%) pacientes. La neumonitis que precisó el uso de corticosteroides se registró en el 1,6% (24/1547) de los pacientes tratados con Tecentriq.

#### Hepatitis inmunomediada

La hepatitis se registró en el 0,3% (4/1547) de los pacientes que recibieron Tecentriq para el tratamiento del carcinoma urotelial y del CPNM metastásicos. La mediana del tiempo transcurrido hasta el inicio del evento fue de 1,1 meses (intervalo: de 9 días a 7,9 meses).

La mediana de la duración fue de 1,2 meses (intervalo: de 21 días a 1,9+ meses; + indica un valor sometido a censura estadística). La hepatitis que precisó el uso de corticosteroides se registró en el 0,1% (2/1547) de los pacientes tratados con Tecentriq.

#### Colitis inmunomediada

La colitis se registró en el 1,0% (15/1547) de los pacientes que recibieron Tecentriq para el tratamiento del carcinoma urotelial y del CPNM metastásicos. La mediana del tiempo transcurrido hasta el inicio del evento fue de 2,7 meses (intervalo: de 15 días a 7,3 meses). La mediana de la duración fue de 2,5 meses (intervalo: de 6 días a 8,3+ meses; + indica un valor sometido a censura estadística). La colitis conllevó la suspensión del atezolizumab en 3 (0,2%) pacientes. La colitis que precisó el uso de corticosteroides se registró en el 0,3% (4/1547) de los pacientes tratados con Tecentriq.

#### Endocrinopatías inmunomediadas

El hipotiroidismo se registró en el 3,6% (56/1547) de los pacientes que recibieron Tecentriq para el tratamiento del carcinoma urotelial y del CPNM metastásicos. La mediana del tiempo transcurrido hasta el inicio del evento fue de 4,8 meses (intervalo: de

15 días a 11,3 meses). El hipertiroidismo se registró en el 0,8% (13/1547) de los pacientes que recibieron Tecentriq para el tratamiento del carcinoma urotelial y del CPNM metastásicos. La mediana del tiempo transcurrido hasta el inicio del evento fue de 3,5 meses (intervalo: de 21 días a 9,1 meses). La insuficiencia suprarrenal se registró en el 0,1% (2/1547) de los pacientes que recibieron Tecentriq para el tratamiento del carcinoma urotelial y del CPNM metastásicos. El tiempo transcurrido hasta el inicio del evento en 2 pacientes fue de 3 días y de 5,2 meses. Fue preciso administrar corticosteroides a ambos pacientes.

La diabetes mellitus se registró en el 0,3% (5/1547) de los pacientes que recibieron Tecentriq para el tratamiento del carcinoma urotelial y del CPNM metastásicos. El

tiempo transcurrido hasta el inicio del evento fue de 1,6-6,5 meses. La diabetes mellitus implicó la retirada de Tecentriq en 1 (<0,1%) paciente.

#### **Meningoencefalitis inmunomediada**

La encefalitis se registró en <0,1% (1/1547) de los pacientes que recibieron Tecentriq para el tratamiento del carcinoma urotelial y del CPNM metastásicos. Fue preciso administrar corticosteroides para tratar este evento. El tiempo transcurrido hasta su aparición fue de 16 días y su duración fue de 13 días.

#### **Neuropatías inmunomediadas**

El síndrome de Guillain-Barré se registró en <0,1% (1/1547) de los pacientes que recibieron Tecentriq para el tratamiento del carcinoma urotelial y del CPNM metastásicos. El tiempo transcurrido hasta su aparición fue de 8,1 meses y su duración fue de 1,2 meses. En este paciente se suspendió el tratamiento con Tecentriq debido al síndrome de Guillain-Barré.

#### **Pancreatitis inmunomediada**

La pancreatitis, incluida la presencia de concentraciones elevadas de amilasa y de lipasa, se registró en el 0,5% (7/1547) de los pacientes que recibieron Tecentriq para el tratamiento del carcinoma urotelial y del CPNM metastásicos. La mediana del tiempo transcurrido hasta el inicio del evento fue de 2,6 meses (intervalo: de 8 días a 10,9 meses). La mediana de la duración fue de 1,8 meses (intervalo: de 3 días a 5,9+ meses; + indica un valor sometido a censura estadística)

**Interacciones:**No se han realizado con el atezolizumab estudios farmacocinéticos formales de interacciones farmacológicas

**Vía de administración:**Infusión intravenosa (i.v.)

**Dosificación y Grupo etario:**Información general

**Tecentri®** se administrará en infusión i.v. bajo la supervisión de un profesional sanitario cualificado. No debe administrarse en inyección i.v. lenta o rápida.

La sustitución por cualquier otro biomedicamento requiere el consentimiento del médico prescriptor.

La dosis recomendada es de 1200 mg, administrados mediante infusión i.v. cada 3 semanas. La dosis inicial de Tecentriq debe administrarse en 60 minutos. Si la primera infusión se tolera, todas las infusiones posteriores pueden administrarse en 30 minutos.

**Duración del tratamiento**

Se ha de tratar a los pacientes con Tecentriq hasta la pérdida del beneficio clínico o hasta la aparición de toxicidad incontrolable.

#### Dosis diferidas u omitidas

Si se omite una dosis prevista de Tecentriq, se debe administrar tan pronto como sea posible; no se esperará hasta la siguiente dosis prevista. Se ajustará la pauta de administración para mantener un intervalo de 3 semanas entre las dosis.

#### Modificaciones de la dosis

No se recomienda reducir la dosis de Tecentriq.

Consúltese en el apartado de Advertencias y precauciones generales el tratamiento de

las siguientes afecciones:

- Neumonitis inmunomediada
- Hepatitis inmunomediada
- Colitis inmunomediada
- Endocrinopatías (hipotiroidismo, hipertiroidismo, insuficiencia suprarrenal, diabetes mellitus de tipo 1) inmunomediadas
- Meningoencefalitis inmunomediada
- Neuropatías (síndrome miasténico o miastenia grave, síndrome de Guillain-Barré) inmunomediadas
- Pancreatitis inmunomediada

Tabla 2. Recomendaciones sobre la modificación de la dosis debido a determinadas reacciones adversas

Reacción adversa	Gravedad	Modificación del tratamiento
<i>Reacciones relacionadas con la infusión</i>	Grado 1	Reduzca la velocidad de infusión a la mitad.  Cuando se haya resuelto el evento, espere 30 minutos mientras aplica la infusión a la velocidad reducida. Si el paciente la tolera, puede aumentarse la velocidad de infusión hasta alcanzar la velocidad original.
	Grado 2	Suspenda la administración de Tecentriq.  Reanude la infusión, con una velocidad que sea la mitad de la original, únicamente después de que se hayan resuelto los síntomas.
	Grado 3 o 4	Suspenda permanentemente el tratamiento con Tecentriq.
<i>Exantema</i>	Grado 3	Suspenda la administración de Tecentriq.  El tratamiento puede reanudarse cuando se haya resuelto el exantema y se haya reducido la dosis de corticosteroides a $\leq 10$ mg de prednisona al día por vía oral (o la dosis equivalente de otro corticosteroide)
	Grado 4	Suspenda permanentemente el tratamiento con Tecentriq.

## Pautas posológicas especiales

### Niños

No se han determinado la seguridad ni la eficacia de Tecentriq en menores de 18 años.

### Ancianos

Según un análisis farmacocinético poblacional, no es preciso ajustar la dosis de Tecentriq en pacientes de 65 y más años de edad.

### Insuficiencia renal

Según un análisis farmacocinético poblacional, no es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal.

### Insuficiencia hepática

Según un análisis farmacocinético poblacional, no es preciso ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve. No se dispone de datos sobre pacientes con insuficiencia hepática moderada o grave

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Norma farmacológica: 6.0.0.0.N10

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

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

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

Finalmente, la Sala considera que los resultados finales del estudio GO28915 deben presentarse ante la Sala una vez culminen.

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



### 3.1.1.2. KEVZARA®

Expediente : 20107438  
 Radicado : 2016040180/2016164714/2017069688  
 Fecha : 18/05/2017  
 Interesado : Genzyme de Colombia LTDA  
 Fabricante : Sanofi Winthrop Industries

#### Composición:

- Cada jeringa pre llenada contiene 150 mg/1,14 mL de Sarilumab.
- Cada jeringa pre llenada contiene 200 mg/1,14 mL de Sarilumab.

Forma farmacéutica: Solución para inyección subcutánea en jeringa pre llenada

#### Indicaciones:

Kevzara® está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con artritis reumatoide moderada a severamente activa (AR) que presentaron respuesta inadecuada o intolerancia a uno o más Fármacos Antirreumáticos Modificadores del curso de la Enfermedad(DMARD).

#### Contraindicaciones:

Kevzara® (Sarilumab) está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida al Sarilumab o a cualquiera de los excipientes.

#### Precauciones y Advertencias:

##### Precauciones:

##### Inmunosupresión

El tratamiento con inmunosupresores puede resultar en un mayor riesgo de malignidades. Se desconoce el impacto del tratamiento con Kevzara® (Sarilumab) en el desarrollo de malignidades, pero se informaron malignidades en los estudios clínicos.

##### Insuficiencia Hepática

No se recomienda el tratamiento con Kevzara® (Sarilumab) en pacientes con enfermedad hepática activa o insuficiencia hepática.

##### Vacunación

Evitar el uso concomitante de vacunas vivas durante el tratamiento con Kevzara® (Sarilumab) ya que no se ha establecido la seguridad clínica. No hay datos disponibles sobre la transmisión secundaria de infección de personas que recibieron vacunas vivas

a pacientes que recibieron Sarilumab. El intervalo entre la vacunación viva y el inicio de la terapia con Kevzara® (Sarilumab) debe estar acorde con las guías de vacunación actuales respecto a los agentes inmunosupresores

Advertencias:

Infecciones Serias:

Infecciones serias y a veces fatales a causa de bacterias, micobacterias, micosis invasivas, virus u otros patógenos oportunistas han sido informadas en pacientes que recibieron agentes inmunosupresores para artritis reumatoide (AR). Las infecciones serias observadas más frecuentemente con Sarilumab incluyeron neumonía y celulitis. Entre las infecciones oportunistas con Sarilumab se reportó tuberculosis, candidiasis y Pneumocystis. Algunos pacientes presentaron enfermedad diseminada en lugar de localizada y frecuentemente utilizaban inmunosupresores concomitantes como metotrexate o corticosteroides, que junto a la AR puede predisponerlos a infecciones. Aunque no se informaron en los estudios clínicos de Sarilumab, otras infecciones serias (ej. histoplasmosis, Cryptococcus, aspergilosis) fueron reportadas en los pacientes que recibían otros agentes inmunosupresores para el tratamiento de AR.

No administre Sarilumab a los pacientes con una infección activa, incluyendo las infecciones localizadas. Considere los riesgos y beneficios del tratamiento antes de iniciar Sarilumab en los pacientes con:

- Infección crónica o recurrente
- Antecedentes de infecciones serias u oportunistas
- Condiciones subyacentes que pueden predisponerlos a infección
- Exposición a tuberculosis
- Estadía o viaje a lugares con tuberculosis o micosis endémica.

Monitorear estrechamente a los pacientes por el desarrollo de signos y síntomas de infección durante el tratamiento con Kevzara® (Sarilumab).

Interrumpir el tratamiento con Sarilumab si un paciente desarrolla una infección seria o una infección oportunista.

Un paciente que desarrolla una nueva infección durante el tratamiento con Sarilumab debe someterse a pruebas de diagnóstico inmediatas y completas, apropiadas para los pacientes inmunocomprometidos; se debe iniciar la terapia antimicrobiana apropiada y se debe monitorear estrechamente al paciente.

Tuberculosis

Se evalúan los factores de riesgo de tuberculosis y los pacientes deben someterse a la prueba de infección latente antes de iniciar el tratamiento con Sarilumab. Pacientes con

tuberculosis latente deben tratarse con terapia antimicrobacteriana estándar antes de iniciar Kevzara® (Sarilumab). Considere la terapia anti-tuberculosis antes de iniciar Sarilumab en los pacientes con antecedentes de tuberculosis latente o activa, para quienes no es posible confirmar un curso de tratamiento adecuado y para los pacientes con prueba negativa de tuberculosis latente, pero que presentan factores de riesgo para infección por tuberculosis. Al considerar la terapia anti-tuberculosis, es conveniente consultar con un médico experto en tuberculosis.

Antes del inicio de la terapia los pacientes deben monitorearse estrechamente por el desarrollo de signos y síntomas de tuberculosis, incluso los pacientes con prueba negativa de infección por tuberculosis latente.

#### Reactivación Viral

Se reportó reactivación viral con terapias biológicas inmunosupresoras. Se observaron casos de herpes zoster en los estudios clínicos con Sarilumab. No se informaron casos de reactivación de Hepatitis B en los estudios clínicos, sin embargo se excluyeron los pacientes con riesgo de reactivación.

#### Parámetros De Laboratorio:

##### Neutrófilos

- El tratamiento con Sarilumab estaba asociado con mayor incidencia de la disminución en el recuento absoluto de neutrófilos (RAN). La disminución en el RAN no estaba asociada con mayor incidencia de infecciones, incluso infecciones serias.
- No se recomienda iniciar el tratamiento con Sarilumab en pacientes con un recuento absoluto de neutrófilos bajo, es decir RAN inferior a 2000 por mm<sup>3</sup>. En los pacientes que desarrollan un RAN inferior a 500 por mm<sup>3</sup>, debe discontinuarse el tratamiento con Sarilumab.
- Monitorear el recuento de neutrófilos 4 a 8 semanas después del inicio de la terapia y cada 3 meses posteriormente. Para las modificaciones de dosis recomendadas con base en los resultados del RAN.
- Basado en la farmacodinamia de las alteraciones en el RAN, use los resultados obtenidos al final del intervalo de dosis al considerar modificaciones de dosis.

##### Recuentos de plaquetas:

El tratamiento con Kevzara® (Sarilumab) estaba asociado en los estudios clínicos con la reducción en el recuento de plaquetas. La reducción de plaquetas no estaba asociada con eventos de sangrado.

No se recomienda iniciar el tratamiento con Sarilumab en pacientes con un recuento de plaquetas inferior a 150.000 por  $\text{mm}^3$ . En los pacientes que desarrollan un recuento de plaquetas inferior a 50.000 por  $\text{mm}^3$ , discontinuar el tratamiento con Sarilumab.

Monitorear las plaquetas 4 a 8 semanas después del inicio de la terapia y cada 3 meses posteriormente. Para las recomendaciones de ajuste de dosis con base en los recuentos de plaquetas.

Enzimas hepáticas:

El tratamiento con Kevzara® (Sarilumab) estaba asociado con mayor incidencia de la elevación de las transaminasas. Las elevaciones eran transitorias y no provocaron ninguna lesión hepática clínicamente evidente en los estudios clínicos. Se observó aumento de la frecuencia y de la magnitud de la elevación cuando se combinaron fármacos potencialmente hepatotóxicos (ej. MTX) con Sarilumab.

- No se recomienda iniciar el tratamiento con Kevzara® (Sarilumab) en pacientes con transaminasas elevadas, ALT o AST superiores a 1.5 x LSN. En los pacientes que desarrollan ALT elevada por encima de 5 x LSN, discontinuar el tratamiento con Kevzara® (Sarilumab).
- Monitorear los niveles de ALT y AST 4 a 8 semanas después del inicio de la terapia y cada 3 meses posteriormente. Si se indica clínicamente, considerar otras pruebas de función hepática como bilirrubina. Para las recomendaciones de ajuste de dosis con base en las elevaciones de transaminasas.

Anormalidades de lípidos

- Los niveles de lípidos pueden reducirse en pacientes con inflamación crónica. El tratamiento con Kevzara® (Sarilumab) estaba asociado con aumento de los parámetros lipídicos como colesterol LDL, colesterol HDL y/o triglicéridos
- Evaluar los parámetros lipídicos aproximadamente 4 a 8 semanas después del inicio del tratamiento con Kevzara® (Sarilumab) y luego en intervalos de aproximadamente 6 meses.
- Tratar a los pacientes de acuerdo con las guías de manejo de la hiperlipidemia.

Perforación Gastrointestinal:

Se informaron eventos de perforación gastrointestinal en los estudios clínicos, principalmente como complicación de la diverticulitis. Usar el Sarilumab con cautela en pacientes con mayor riesgo de perforación gastrointestinal. Evaluar inmediatamente a los pacientes con nuevos síntomas abdominales.

#### Reacciones Adversas:

Se utiliza la siguiente clasificación de frecuencia de CIOMS, cuando sea aplicable:

Muy común  $\geq 10\%$ ; Común  $\geq 1$  y  $< 10\%$ ; Poco común  $\geq 0,1$  y  $< 1\%$ ; Rara  $\geq 0,01$  y  $< 0,1\%$ ; Muy rara  $< 0,01\%$ ; Desconocida (no se puede estimar a partir de los datos disponibles).

Las reacciones adversas más comunes ( $\geq 1\%$ ), que resultaron en interrupción de la terapia con Kevzara® fueron neutropenia y ALT aumentada.

Las reacciones adversas más frecuentes (que ocurren al menos en el 3% de los pacientes tratados con Kevzara® en combinación con S-DMARD) observadas con Kevzara® en los estudios clínicos fueron neutropenia, ALT aumentada, eritema en el sitio de inyección e infecciones respiratorias superiores.

En la población controlada con placebo de 52 semanas, hubo discontinuación prematura a causa de reacciones adversas en el 12,6%, el 10,9% y el 4,7% de los pacientes tratados con Kevzara® 200 mg, Kevzara® 150 mg y placebo, respectivamente.

Las reacciones adversas más comunes ( $>1\%$ ) que resultaron en interrupción de la terapia con Kevzara® fueron neutropenia y ALT aumentada, que también incluyó los requisitos del protocolo para la discontinuación

#### Interacciones:

Uso concomitante con otros fármacos empleados en el tratamiento de la artritis reumatoide:

La exposición a Kevzara® no fue afectada con la administración concomitante de Metotrexate. No se investigó Kevzara® en combinación con inhibidores de las proteínas cinasas Janus (JAK) o DMARD biológicos como antagonistas del factor de necrosis tumoral alfa.

#### Interacciones con sustratos del CYP450:

Varios estudios in vitro y estudios humanos in vivo limitados demostraron que las citoquinas y los moduladores de citoquinas pueden influenciar la expresión y la actividad de las enzimas específicas del citocromo P450 (CYP) y por lo tanto pueden cambiar la farmacocinética de los fármacos administrados concomitantemente y que son sustratos de estas enzimas. La concentración elevada de interleucina 6 (IL-6) puede inhibir la actividad de CYP así como en los pacientes con AR y por consiguiente aumenta los niveles del fármaco en comparación con los sujetos sin AR. El bloqueo de la señalización de IL-6 por antagonistas de IL-6R $\alpha$  como Sarilumab puede revertir el efecto inhibitorio de IL-6 y restaurar la actividad de CYP, provocando la alteración de la concentración del fármaco.

La modulación del efecto de IL-6 en las enzimas de CYP por Sarilumab, puede ser clínicamente relevante para los sustratos de CYP con índice terapéutico estrecho, donde la dosis se ajusta individualmente. Al iniciar o discontinuar Kevzara® en los pacientes tratados con medicamentos que son sustratos de CYP, realizar el monitoreo del efecto terapéutico (ej. warfarina) o de la concentración del fármaco (ej. teofilina) y ajustar la dosis individual del medicamento según sea necesario.

Debe tenerse cautela cuando se administra concomitantemente Kevzara® con sustratos de CYP3A4 (ej. anticonceptivos orales o estatinas), ya que puede disminuir la exposición, lo que puede reducir la efectividad del sustrato de CYP3A4.

#### Vacunas Vivas:

Evite el uso concomitante de vacunas vivas durante el tratamiento con Kevzara®.

#### Vía de administración:

- Kevzara® está indicado para ser administrado mediante inyección subcutánea.
- Kevzara® no está indicado para uso endovenoso.

#### Dosificación y Grupo etario:

- La dosis recomendada de Kevzara® (Sarilumab) es 200 mg cada dos semanas dada como una inyección subcutánea.
- Se recomienda reducción de la dosis de 200 mg cada dos semanas a 150 mg cada dos semanas para el manejo de neutropenia, trombocitopenia y aumento de enzimas hepáticas.
- No hay estudios de seguridad de Kevzara® en menores de 18 años, por lo que no se recomienda su uso en esta población.

#### Condición de venta: Venta con fórmula médica

El interesado presenta ante la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2017004528 emitido de acuerdo al concepto emitido en el Acta No. 03 de 2017 numeral 3.1.1.9., con el fin de continuar con la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- Evaluación Farmacológica
- Inclusión en Normas Farmacológicas
- Se otorgue Protección de Información No Divulgada
- Declaración de nueva entidad química, con protección de datos bajo el decreto 2085 de 2002.

- Aprobación de Inserto e Información Para Prescribir Versión CCDS V1 LRC 10-22-2015
- Aprobación de Instrucciones de Uso Primera Versión 1.0 Fecha de aprobación 13-Oct-2015

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada y dado que el interesado presenta respuesta satisfactoria al concepto emitido en el Acta No. 03 de 2017, numeral 3.1.1.9., la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar el producto de la referencia únicamente con la siguiente información:

**Indicaciones:** Kevzara en combinación con metotrexato (MTX) está indicado para el tratamiento de la artritis reumatoide (AR) activa de moderada a grave en pacientes adultos que no han respondido adecuadamente, o que son intolerantes a uno o más fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FAMES). Se puede administrar Kevzara en monoterapia en caso de intolerancia a MTX o cuando el tratamiento con MTX no es adecuado

**Contraindicaciones:**

Kevzara® (Sarilumab) está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida al Sarilumab o a cualquiera de los excipientes. Menores de 18 años

**Precauciones y Advertencias:**

**Precauciones:**

**Inmunosupresión**

El tratamiento con inmunosupresores puede resultar en un mayor riesgo de malignidades. Se desconoce el impacto del tratamiento con Kevzara® (Sarilumab) en el desarrollo de malignidades, pero se informaron malignidades en los estudios clínicos.

**Insuficiencia Hepática**

No se recomienda el tratamiento con Kevzara® (Sarilumab) en pacientes con enfermedad hepática activa o insuficiencia hepática.

**Vacunación**

Evitar el uso concomitante de vacunas vivas durante el tratamiento con Kevzara® (Sarilumab) ya que no se ha establecido la seguridad clínica. No hay datos disponibles sobre la transmisión secundaria de infección de personas que recibieron vacunas vivas a pacientes que recibieron Sarilumab. El intervalo entre la vacunación viva y el inicio de la terapia con Kevzara® (Sarilumab) debe estar acorde con las guías de vacunación actuales respecto a los agentes inmunosupresores

### Advertencias:

#### Infecciones Serias:

Infecciones serias y a veces fatales a causa de bacterias, micobacterias, micosis invasivas, virus u otros patógenos oportunistas han sido informadas en pacientes que recibieron agentes inmunosupresores para artritis reumatoide (AR). Las infecciones serias observadas más frecuentemente con Sarilumab incluyeron neumonía y celulitis. Entre las infecciones oportunistas con Sarilumab se reportó tuberculosis, candidiasis y Pneumocystis. Algunos pacientes presentaron enfermedad diseminada en lugar de localizada y frecuentemente utilizaban inmunosupresores concomitantes como metotrexate o corticosteroides, que junto a la AR puede predisponerlos a infecciones. Aunque no se informaron en los estudios clínicos de Sarilumab, otras infecciones serias (ej. histoplasmosis, Cryptococcus, aspergilosis) fueron reportadas en los pacientes que recibían otros agentes inmunosupresores para el tratamiento de AR.

No administre Sarilumab a los pacientes con una infección activa, incluyendo las infecciones localizadas. Considere los riesgos y beneficios del tratamiento antes de iniciar Sarilumab en los pacientes con:

- Infección crónica o recurrente
- Antecedentes de infecciones serias u oportunistas
- Condiciones subyacentes que pueden predisponerlos a infección
- Exposición a tuberculosis
- Estadía o viaje a lugares con tuberculosis o micosis endémica.

Monitorear estrechamente a los pacientes por el desarrollo de signos y síntomas de infección durante el tratamiento con Kevzara® (Sarilumab).

Interrumpir el tratamiento con Sarilumab si un paciente desarrolla una infección seria o una infección oportunista.

Un paciente que desarrolla una nueva infección durante el tratamiento con Sarilumab debe someterse a pruebas de diagnóstico inmediatas y completas, apropiadas para los pacientes inmunocomprometidos; se debe iniciar la terapia antimicrobiana apropiada y se debe monitorear estrechamente al paciente.

#### Tuberculosis

Se evalúan los factores de riesgo de tuberculosis y los pacientes deben someterse a la prueba de infección latente antes de iniciar el tratamiento con Sarilumab. Pacientes con tuberculosis latente deben tratarse con terapia antimicobacteriana estándar antes de iniciar Kevzara® (Sarilumab). Considere la terapia anti-tuberculosis antes de iniciar Sarilumab en los pacientes con antecedentes de



tuberculosis latente o activa, para quienes no es posible confirmar un curso de tratamiento adecuado y para los pacientes con prueba negativa de tuberculosis latente, pero que presentan factores de riesgo para infección por tuberculosis. Al considerar la terapia anti-tuberculosis, es conveniente consultar con un médico experto en tuberculosis.

Antes del inicio de la terapia los pacientes deben monitorearse estrechamente por el desarrollo de signos y síntomas de tuberculosis, incluso los pacientes con prueba negativa de infección por tuberculosis latente.

### Reactivación Viral

Se reportó reactivación viral con terapias biológicas inmunosupresoras. Se observaron casos de herpes zoster en los estudios clínicos con Sarilumab. No se informaron casos de reactivación de Hepatitis B en los estudios clínicos, sin embargo se excluyeron los pacientes con riesgo de reactivación.

### Parámetros De Laboratorio:

#### Neutrófilos

- El tratamiento con Sarilumab estaba asociado con mayor incidencia de la disminución en el recuento absoluto de neutrófilos (RAN). La disminución en el RAN no estaba asociada con mayor incidencia de infecciones, incluso infecciones serias.
- No se recomienda iniciar el tratamiento con Sarilumab en pacientes con un recuento absoluto de neutrófilos bajo, es decir RAN inferior a 2000 por mm<sup>3</sup>. En los pacientes que desarrollan un RAN inferior a 500 por mm<sup>3</sup>, debe discontinuarse el tratamiento con Sarilumab.
- Monitorear el recuento de neutrófilos 4 a 8 semanas después del inicio de la terapia y cada 3 meses posteriormente. Para las modificaciones de dosis recomendadas con base en los resultados del RAN.
- Basado en la farmacodinamia de las alteraciones en el RAN, use los resultados obtenidos al final del intervalo de dosis al considerar modificaciones de dosis.

### Recuentos de plaquetas:

El tratamiento con Kevzara® (Sarilumab) estaba asociado en los estudios clínicos con la reducción en el recuento de plaquetas. La reducción de plaquetas no estaba asociada con eventos de sangrado.

No se recomienda iniciar el tratamiento con Sarilumab en pacientes con un recuento de plaquetas inferior a 150.000 por mm<sup>3</sup>. En los pacientes que desarrollan

un recuento de plaquetas inferior a 50.000 por mm<sup>3</sup>, descontinuar el tratamiento con Sarilumab.

Monitorear las plaquetas 4 a 8 semanas después del inicio de la terapia y cada 3 meses posteriormente. Para las recomendaciones de ajuste de dosis con base en los recuentos de plaquetas.

#### Enzimas hepáticas:

El tratamiento con Kevzara® (Sarilumab) estaba asociado con mayor incidencia de la elevación de las transaminasas. Las elevaciones eran transitorias y no provocaron ninguna lesión hepática clínicamente evidente en los estudios clínicos. Se observó aumento de la frecuencia y de la magnitud de la elevación cuando se combinaron fármacos potencialmente hepatotóxicos (ej. MTX) con Sarilumab.

- No se recomienda iniciar el tratamiento con Kevzara® (Sarilumab) en pacientes con transaminasas elevadas, ALT o AST superiores a 1.5 x LSN. En los pacientes que desarrollan ALT elevada por encima de 5 x LSN, descontinuar el tratamiento con Kevzara® (Sarilumab).
- Monitorear los niveles de ALT y AST 4 a 8 semanas después del inicio de la terapia y cada 3 meses posteriormente. Si se indica clínicamente, considerar otras pruebas de función hepática como bilirrubina. Para las recomendaciones de ajuste de dosis con base en las elevaciones de transaminasas.

#### Anormalidades de lípidos

- Los niveles de lípidos pueden reducirse en pacientes con inflamación crónica. El tratamiento con Kevzara® (Sarilumab) estaba asociado con aumento de los parámetros lipídicos como colesterol LDL, colesterol HDL y/o triglicéridos
- Evaluar los parámetros lipídicos aproximadamente 4 a 8 semanas después del inicio del tratamiento con Kevzara® (Sarilumab) y luego en intervalos de aproximadamente 6 meses.
- Tratar a los pacientes de acuerdo con las guías de manejo de la hiperlipidemia.

#### Perforación Gastrointestinal:

Se informaron eventos de perforación gastrointestinal en los estudios clínicos, principalmente como complicación de la diverticulitis. Usar el Sarilumab con

cautela en pacientes con mayor riesgo de perforación gastrointestinal. Evaluar inmediatamente a los pacientes con nuevos síntomas abdominales.

#### Reacciones Adversas:

Se utiliza la siguiente clasificación de frecuencia de CIOMS, cuando sea aplicable: **Muy común  $\geq 10\%$ ; Común  $\geq 1$  y  $< 10\%$ ; Poco común  $\geq 0,1$  y  $< 1\%$ ; Rara  $\geq 0,01$  y  $< 0,1\%$ ; Muy rara  $< 0,01\%$ ; Desconocida (no se puede estimar a partir de los datos disponibles).**

Las reacciones adversas más comunes ( $\geq 1\%$ ), que resultaron en interrupción de la terapia con Kevzara® fueron neutropenia y ALT aumentada.

Las reacciones adversas más frecuentes (que ocurren al menos en el 3% de los pacientes tratados con Kevzara® en combinación con S-DMARD) observadas con Kevzara® en los estudios clínicos fueron neutropenia, ALT aumentada, eritema en el sitio de inyección e infecciones respiratorias superiores.

En la población controlada con placebo de 52 semanas, hubo discontinuación prematura a causa de reacciones adversas en el 12,6%, el 10,9% y el 4,7% de los pacientes tratados con Kevzara® 200 mg, Kevzara® 150 mg y placebo, respectivamente.

Las reacciones adversas más comunes ( $>1\%$ ) que resultaron en interrupción de la terapia con Kevzara® fueron neutropenia y ALT aumentada, que también incluyó los requisitos del protocolo para la discontinuación

#### Interacciones:

Uso concomitante con otros fármacos empleados en el tratamiento de la artritis reumatoide:

La exposición a Kevzara® no fue afectada con la administración concomitante de Metotrexate. No se investigó Kevzara® en combinación con inhibidores de las proteínas cinasas Janus (JAK) o DMARD biológicos como antagonistas del factor de necrosis tumoral alfa.

#### Interacciones con sustratos del CYP450:

Varios estudios in vitro y estudios humanos in vivo limitados demostraron que las citoquinas y los moduladores de citoquinas pueden influenciar la expresión y la actividad de las enzimas específicas del citocromo P450 (CYP) y por lo tanto pueden cambiar la farmacocinética de los fármacos administrados concomitantemente y que son sustratos de estas enzimas. La concentración elevada de interleucina 6 (IL-6) puede inhibir la actividad de CYP así como en los

pacientes con AR y por consiguiente aumenta los niveles del fármaco en comparación con los sujetos sin AR. El bloqueo de la señalización de IL-6 por antagonistas de IL-6R $\alpha$  como Sarilumab puede revertir el efecto inhibitorio de IL-6 y restaurar la actividad de CYP, provocando la alteración de la concentración del fármaco.

La modulación del efecto de IL-6 en las enzimas de CYP por Sarilumab, puede ser clínicamente relevante para los sustratos de CYP con índice terapéutico estrecho, donde la dosis se ajusta individualmente. Al iniciar o descontinuar Kevzara® en los pacientes tratados con medicamentos que son sustratos de CYP, realizar el monitoreo del efecto terapéutico (ej. warfarina) o de la concentración del fármaco (ej. teofilina) y ajustar la dosis individual del medicamento según sea necesario.

Debe tenerse cautela cuando se administra concomitantemente Kevzara® con sustratos de CYP3A4 (ej. anticonceptivos orales o estatinas), ya que puede disminuir la exposición, lo que puede reducir la efectividad del sustrato de CYP3A4.

#### Vacunas Vivas:

Evite el uso concomitante de vacunas vivas durante el tratamiento con Kevzara®.

#### Vía de administración:

- Kevzara® está indicado para ser administrado mediante inyección subcutánea.
- Kevzara® no está indicado para uso endovenoso.

#### Dosificación y Grupo etario:

- La dosis recomendada de Kevzara® (Sarilumab) es 200 mg cada dos semanas dada como una inyección subcutánea.
- Se recomienda reducción de la dosis de 200 mg cada dos semanas a 150 mg cada dos semanas para el manejo de neutropenia, trombocitopenia y aumento de enzimas hepáticas.
- No hay estudios de seguridad de Kevzara® en menores de 18 años, por lo que no se recomienda su uso en esta población.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Norma farmacológica: 5.2.0.0.N10

La Sala recomienda aprobar las instrucciones de uso primera versión 1.0 Fecha de aprobación 13-Oct-2015. El inserto y la información para prescribir deben ser ajustados al presente concepto.

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

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

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

### 3.1.1.3. KANUMA 2 mg/mL CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA INFUSIÓN

Expediente : 20109797  
 Radicado : 2016067653 / 2016149577/2017069438  
 Fecha : 21/10/2016  
 Interesado : Alexion Pharma Colombia S.A.S.  
 Fabricante : Patheon Italia S.p.A.

Composición: Cada mL de concentrado contiene 2 mg de sebelipasa alfa

Forma Farmacéutica: Concentrado para solución para infusión

Indicaciones: Kanuma está indicado para la terapia de sustitución enzimática (TSE) a largo plazo en pacientes de todas las edades con deficiencia de lipasa ácida lisosomal (LAL).

Contraindicaciones: Hipersensibilidad potencialmente mortal (reacción anafiláctica) al principio activo cuando son infructuosos los intentos de reexposición, al huevo o a cualquiera de los excipientes.

Precauciones y Advertencias:

Reacciones de hipersensibilidad, incluida la anafilaxia:

Se han observado reacciones de hipersensibilidad, incluida la anafilaxia, en pacientes tratados con sebelipasa alfa. Por consiguiente, debe estar inmediatamente disponible asistencia médica adecuada cuando se administre sebelipasa alfa. Si se producen reacciones graves, se debe interrumpir de inmediato la infusión de sebelipasa alfa e iniciarse el tratamiento médico pertinente. Se deben considerar los riesgos y beneficios de volver a administrar sebelipasa alfa tras una reacción grave.

Tras la primera infusión de sebelipasa alfa, incluida la primera infusión tras un aumento de la dosis, se debe mantener a los pacientes en observación durante una hora para detectar cualquier signo o síntoma de anafilaxia o una reacción de hipersensibilidad grave.

El tratamiento de las reacciones de hipersensibilidad puede incluir la interrupción temporal de la infusión, la reducción de la velocidad de infusión o el tratamiento con antihistamínicos, antipiréticos o corticosteroides. En el caso de los pacientes que hayan experimentado reacciones alérgicas durante la infusión, cualquier readministración debe realizarse con cuidado. Si se interrumpe, se puede retomar la infusión a una velocidad más lenta, aumentándola en la medida en que el paciente la tolere. El tratamiento previo con antipiréticos o antihistamínicos puede evitar reacciones posteriores en aquellos casos en los que fue necesario el tratamiento sintomático.

En caso de reacción grave a la infusión o de ausencia o pérdida del efecto, debe comprobarse si los pacientes presentan anticuerpos contra el fármaco.

Este medicamento puede contener trazas de proteínas de huevo. Los pacientes con alergias conocidas al huevo fueron excluidos de los ensayos clínicos.

#### Excipientes:

Este medicamento contiene 33 mg de sodio por vial y se administra en una solución para infusión de cloruro sódico de 9 mg/mL (0,9 %). Se debe tomar esto en consideración en los pacientes con una dieta con sodio controlado.

#### Reacciones adversas:

#### Resumen del perfil de seguridad:

Las reacciones adversas más graves experimentadas por el 3 % de los pacientes de los estudios clínicos fueron signos y síntomas como consecuencia de la anafilaxia. Entre los signos y síntomas se incluyen molestia en el pecho, hiperemia conjuntival, disnea, erupción pruriginosa generalizada, hiperemia, edema palpebral leve, rinorrea, dificultad respiratoria intensa, taquicardia, taquipnea y urticaria.

#### Tabla de reacciones adversas:

Los datos de la tabla 1 describen las reacciones adversas descritas en lactantes tratados con Kanuma en ensayos clínicos en dosis de hasta 3 mg/kg a la semana. Los datos de la tabla 2 describen las reacciones adversas descritas en niños y adultos tratados con sebelipasa alfa en ensayos clínicos en dosis de 1 mg/kg una vez cada dos semanas.

Las reacciones adversas se enumeran por grupo o sistema y frecuencia. Las frecuencias se definen de acuerdo con la siguiente convención: 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 ( $< 1/10.000$ ) y de frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Las reacciones adversas se presentan por orden decreciente de gravedad dentro de cada grupo de frecuencia.

Tabla 1: Reacciones adversas observadas en lactantes<sup>c</sup> tratados con KANUMA

Clasificación de órganos del sistema de MedDRA	Frecuencia <sup>a</sup>	Término preferente del MedDRA
Trastornos del sistema inmunológico	Muy frecuentes	Edema palpebral
Trastornos psiquiátricos	Muy frecuentes	Agitación <sup>b</sup> , irritabilidad <sup>b</sup>
Trastornos del sistema nervioso	Muy frecuentes	Hipotonía
Trastornos cardíacos	Muy frecuentes	Taquicardia <sup>b</sup>
Trastornos vasculares	Muy frecuentes	Hipertensión, palidez <sup>b</sup>
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Muy frecuentes	Dificultad respiratoria, sibilancia, tos, rinitis, congestión nasal, estornudos
Trastornos gastrointestinales	Muy frecuentes	Diarrea, enfermedad por reflujo gastroesofágico, arcadas, vómitos <sup>b</sup>
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Muy frecuentes	Urticaria <sup>b</sup> , erupción <sup>b</sup> , eczema <sup>b</sup> , prurito, erupción maculopapular
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Muy frecuentes	Escalofrío, hipertermia, pirexia <sup>b</sup> , edema
Exploraciones complementarias	Muy frecuentes	Temperatura corporal elevada, saturación de oxígeno disminuida, presión arterial aumentada, frecuencia cardíaca aumentada, frecuencia respiratoria aumentada

<sup>a</sup> Muy frecuentes = descritas en  $\geq 1$  paciente tratado con KANUMA

<sup>a</sup> Descritas en  $\geq 2$  pacientes tratados con KANUMA

<sup>c</sup> Edad en el momento de la primera dosis: de 1 a 6 meses

Tabla 2: Reacciones adversas observadas en niños y adultos<sup>d</sup> tratados con KANUMA

Clasificación de órganos del sistema de MedDRA	Frecuencia <sup>a</sup>	Término preferente del MedDRA
Infecciones e infestaciones	Frecuentes	Infección de las vías urinarias

Trastornos del sistema inmunológico	Frecuentes	Reacción anafiláctica, edema palpebral
Trastornos del metabolismo y la nutrición	Frecuentes	Hipercolesterolemia transitoria, hipertrigliceridemia transitoria
Trastornos psiquiátricos	Frecuentes	Ansiedad <sup>c</sup> , insomnio
Trastornos del sistema nervioso	Frecuentes	Mareo
Trastornos cardíacos	Frecuentes	Taquicardia
Trastornos vasculares	Frecuentes	Hiperemia <sup>e</sup> , hipotensión
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Frecuentes	Edema laríngeo <sup>e</sup> , disnea <sup>b,c,e</sup> ,
Trastornos gastrointestinales	Frecuentes	Diarrea <sup>b,e</sup> , dolor abdominal <sup>b,e</sup> , distensión abdominal, náuseas <sup>b,e</sup>
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Frecuentes	Urticaria, erupción <sup>c,e</sup> (incluidos la erupción papulosa y pruriginosa), prurito <sup>e</sup> , eczema <sup>e</sup>
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	Frecuentes	Menorragia
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Frecuentes	Escalofrío, molestias en el pecho <sup>c,e</sup> , edema, fatiga, induración en el lugar de la infusión, pirexia
Exploraciones complementarias	Frecuentes	Aumento de la temperatura corporal <sup>b,c</sup>
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos	Frecuentes	Reacciones relacionadas con la infusión <sup>c</sup>

<sup>a</sup> Frecuentes = descritas en  $\geq 1$  paciente tratado con KANUMA

<sup>b</sup> Descritas con igual frecuencia en pacientes tratados con KANUMA o placebo o más a menudo en pacientes tratados con placebo durante el periodo de doble ciego de LAL-CL02

<sup>c</sup> Reportadas como parte de una reacción adversa en un único paciente tratado con KANUMA en LAL-CL02

<sup>d</sup> Edad en el momento de la primera dosis: de 4 a 58 años

<sup>e</sup> Reportadas en  $\geq 2$  pacientes tratados con KANUMA

### Descripción de reacciones adversas seleccionadas:

#### Hipersensibilidad:

Tres de los 106 (3 %) pacientes, incluido 1 de 14 (7 %) lactantes y 2 de 92 (2 %) niños y adultos, tratados con Kanuma en ensayos clínicos presentaron signos y síntomas como consecuencia de la anafilaxia. La anafilaxia se produjo durante la infusión incluso hasta 1 año después del inicio del tratamiento.

En los ensayos clínicos, 21 de los 106 (20 %) pacientes tratados con Kanuma, incluidos 9 de los 14 (64 %) lactantes y 12 de los 92 (13 %) niños y adultos, presentaron signos y síntomas como consecuencia de una reacción de hipersensibilidad o que pudieran estar relacionados con la misma. Entre los signos y síntomas señalados en dos o más pacientes se incluyen dolor abdominal, agitación, escalofrío, diarrea, eczema,



hipertensión, irritabilidad, edema laríngeo, náuseas, edema, palidez, prurito, pirexia/temperatura corporal aumentada, erupción, taquicardia, urticaria y vómitos. La mayoría de las reacciones se produjeron durante la infusión o en las 4 horas posteriores.

#### Hiperlipidemia transitoria:

Compatible con su mecanismo de acción conocido, se han observado aumentos asintomáticos del colesterol circulante y los triglicéridos tras el inicio del tratamiento. Estos aumentos se han producido normalmente durante las 2-4 primeras semanas y han mejorado durante las 8 semanas siguientes de tratamiento.

#### Inmunogenia:

Los pacientes han desarrollado anticuerpos antifármaco (AAF) contra la sebelipasa alfa. De acuerdo con los datos limitados de los que se dispone en la actualidad, parece que los AAF se desarrollan con mayor frecuencia en lactantes.

En LAL CL03, 4 de los 7 lactantes evaluables (57 %) desarrollaron AAF durante el tratamiento con Kanuma. En el momento de la positividad inicial de AAF, 3 pacientes estaban recibiendo una dosis de 1 mg/kg una vez a la semana y 1 paciente estaba recibiendo una dosis de 3 mg/kg una vez a la semana. La mayoría de los pacientes que desarrollaron AAF lo hicieron durante los 2 primeros meses de exposición. Los valores cuantitativos de AAF disminuyeron hasta niveles indetectables durante el tratamiento continuado en 3 de los 4 pacientes. Dos pacientes dieron positivo en anticuerpos que inhiben la actividad enzimática in vitro y la captación celular de la enzima. En un estudio aparte con lactantes, uno de cinco pacientes evaluables desarrollaron anticuerpos que inhiben la actividad enzimática in vitro y la captación celular de la enzima.

En LAL CL02, 5 de los 35 niños y adultos evaluables (14 %) a los que se administraron Kanuma durante el periodo doble ciego de 20 semanas del estudio desarrollaron AAF. Todos los pacientes recibieron 1 mg/kg una vez cada dos semanas. Aquellos pacientes que desarrollaron AAF lo hicieron durante los 3 primeros meses de exposición. Los valores cuantitativos de AAF disminuyeron hasta niveles indetectables durante el tratamiento continuado en todos los pacientes. Dos pacientes dieron positivo en un único punto cronológico. Ningún paciente desarrolló anticuerpos que inhibiesen la actividad enzimática in vitro y un paciente desarrolló anticuerpos que inhibieron la captación celular de la enzima in vitro.

No se ha determinado completamente la relación entre el desarrollo de AAF ante la sebelipasa alfa y las reducciones del efecto del tratamiento o la aparición de reacciones adversas.

#### Interacciones:

No se han realizado estudios de interacciones. Debido a que es una proteína humana recombinante, es poco probable que se produzcan interacciones farmacológicas entre la sebelipasa alfa y el sistema del citocromo P450 u otros tipos de interacciones farmacológicas.

Dosificación y Grupo Etario:

Posología:

Es importante que se inicie el tratamiento lo antes posible tras el diagnóstico de deficiencia de LAL.

Lactantes (< 6 meses de edad):

La dosis inicial recomendada en lactantes (< 6 meses de edad) que presentan deficiencia de LAL de progresión rápida es de 1 mg/kg administrada una vez a la semana mediante una infusión intravenosa. Se debe considerar el aumento progresivo de la dosis hasta 3 mg/kg una vez a la semana en función de la respuesta clínica.

Niños y adultos:

La dosis recomendada en niños y adultos que no han presentado deficiencia de LAL de progresión rápida antes de los 6 meses de edad es de 1 mg/kg administrada una vez cada dos semanas mediante una infusión intravenosa.

Poblaciones especiales:

Insuficiencia renal o hepática

No se recomienda ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal o hepática, de acuerdo a los conocimientos actuales sobre la farmacocinética y la farmacodinamia de la sebelipasa alfa.

Población pediátrica:

La administración de Kanuma a lactantes con insuficiencia multiorgánica confirmada debe quedar a la discreción del médico encargado del tratamiento.

Pacientes con sobrepeso:

No se ha evaluado exhaustivamente la seguridad y la eficacia de Kanuma en pacientes con sobrepeso, por lo que en estos momentos no se puede recomendar ninguna pauta posológica para estos pacientes.

Población de edad avanzada ( $\geq 65$  años):

No se han evaluado la seguridad ni la eficacia de Kanuma en pacientes mayores de 65 años y tampoco se puede hacer una recomendación posológica alternativa para estos pacientes.

Vía de Administración: Intravenosa

Condición de Venta: Venta con fórmula médica

El interesado interpone ante la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos recurso de reposición en contra de la Resolución No. 2017011182 del 17 de marzo de 2017, con el fin de que se revoque el ítem de indicaciones para el producto de la referencia de tal forma que se apruebe la indicación para el tratamiento de los pacientes con deficiencia de lipasa ácida liposomal, tal y como ha sido aprobada por las Agencias sanitarias de EUA, Europa, Suiza, Japón, México, Corea del Sur, Israel y Australia. Aprobándose de la siguiente manera:

“Kanuma está indicado para la terapia de sustitución enzimática (TSE) a largo plazo en pacientes en todas las edades con deficiencia de Lipasa ácida Liposomal (LAL)”

**CONCEPTO:** Analizada la información allegada y la consultada en la literatura científica disponible, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora al igual que otras agencias reguladoras de referencia, considera que el producto sebelipasa, muestra beneficios en variables subrogadas, niveles séricos de transaminasas y lípidos, en corto plazo, pero se resalta que actúa sólo en menores de 6 meses con enfermedad rápidamente progresiva. Se observa un efecto benéfico de relevancia clínica, por lo tanto las indicaciones deben quedar únicamente así y no como se encuentran en el Acta No. 03 de 2017 numeral 3.1.1.6.:

**Indicaciones:** Kanuma está indicado para iniciar terapia de sustitución enzimática (TSE) en pacientes hasta de 6 meses con deficiencia de lipasa ácida lisosomal (LAL) rápidamente progresiva demonstrada por diagnóstico clínico y paraclínico (prueba de LAL y/o genética).

Este producto debe ser supervisado por un especialista en el manejo de pacientes con enfermedades metabólicas y hepáticas. Se debe realizar un seguimiento periódico de la evolución del paciente que permita establecer la calidad de la respuesta para establecer su continuidad.

La Sala recuerda al interesado que la evaluación de medicamentos es un proceso dinámico y permanente por lo tanto el Invima, en su función de proteger la salud de los colombianos de los riesgos asociados al uso de los medicamentos, puede modificar las condiciones de aprobación de un producto para su comercialización en el país con base en la evaluación de seguridad y eficacia de acuerdo al estado del arte, incluso de ser necesario la cancelación del registro sanitario.

### 3.1.1.4. **MVASI100 mg / 4 mL** **MVASI400 mg / 16 mL**

Expediente : 20127045  
 Radicado : 2017063118  
 Fecha : 11/05/2017  
 Interesado : Amgen Biotecnológica S.A.S

#### Composición:

- Cada vial de 4 mL contiene 100 mg de bevacizumab (25 mg/mL) y excipientes.
- Cada vial de 16 mL contiene 400 mg de bevacizumab (25 mg/mL) y excipientes.

Forma Farmacéutica: Concentrado para solución para infusión.

#### Indicaciones:

- Carcinoma colorrectal metastásico (CCRm):

MVASI, en asociación con quimioterapia a base de fluoropirimidinas está indicado como tratamiento de primera línea en pacientes con carcinoma metastásico de colon o recto.

- Carcinoma pulmonar no microcítico (CPNM) avanzado, metastásico o recurrente:

MVASI, agregado a quimioterapia basada en platino, está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes con carcinoma pulmonar no microcítico (CPNM) no escamoso, avanzado, metastásico o recurrente e irresecable.

MVASI, en combinación con erlotinib, está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes con carcinoma pulmonar no microcítico (CPNM) no escamoso, avanzado, metastásico o recidivante e irresecable, con mutaciones activadoras del gen EGFR.

- Cáncer renal avanzado y/o metastásico (CRm):

MVASI, está indicado en el tratamiento de primera línea del cáncer renal avanzado y/o metastásico en combinación con interferón alfa-2a (INF).

- Glioblastoma:

MVASI, está indicado en el tratamiento de pacientes con glioblastoma con enfermedad progresiva posterior a terapia previa.

- Cáncer epitelial de ovario:

MVASI, en combinación con carboplatino y paclitaxel, está indicado para el tratamiento adyuvante (“front line”) de los pacientes adultos con cáncer epitelial de ovario estadio III concitorreducción sub-óptima o no cirugía de citorreducción y estadio IV.

- Carcinoma de cuello uterino:

MVASI, en asociación con quimioterapia basada en platinos (cisplatino) más paclitaxel o topotecán más paclitaxel, está indicado como tratamiento de pacientes con carcinoma de cuello uterino persistente, recidivante o metastásico.

#### Contraindicaciones:

Bevacizumab está contraindicado en pacientes con metástasis no tratadas en el sistema nervioso central; hipersensibilidad conocida a:

- Cualquier componente del producto
- Productos obtenidos en células de Ovario de Hámster Chino u otros anticuerpos recombinantes humanos o humanizados.

#### Precauciones y Advertencias:

##### Perforaciones gastrointestinales (GI) y fístulas

El tratamiento con bevacizumab puede elevar el riesgo de perforación gastrointestinal y de la vesícula biliar. El tratamiento con bevacizumab debe suspenderse definitivamente en caso de perforación gastrointestinal. Las pacientes que reciben bevacizumab para el tratamiento del cáncer cervicouterino persistente, recidivante 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 usocontinuado 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 debevacizumab debe suspenderse de forma transitoria ante una intervención quirúrgicaprogramada.

En raras ocasiones se han notificado casos de fascitis necrotizante, algunos de ellos mortales, en pacientes tratados con bevacizumab; generalmente fueron secundarios a complicaciones de la cicatrización de heridas, perforación gastrointestinal o formación de fistulas. En pacientes que desarrollen una fascitis necrotizante se interrumpirá la administración de bevacizumab y se instaurará cuanto antes el tratamiento pertinente.

### Hipertensión arterial

Entre los pacientes tratados con bevacizumab se ha observado un aumento de la incidencia de hipertensión. De los datos clínicos sobre seguridad se infiere que la incidencia de la hipertensión probablemente depende de la dosis. La hipertensión preexistente debe controlarse adecuadamente antes de empezar el tratamiento con bevacizumab. No hay datos sobre el efecto de bevacizumab en pacientes con hipertensión no controlada en el momento de comenzar el tratamiento con este medicamento. Se recomienda vigilar la tensión arterial durante el tratamiento con bevacizumab.

En la mayoría de los casos, la hipertensión se controló adecuadamente con un tratamiento antihipertensivo estándar ajustado a la situación particular del paciente afectado. El tratamiento con bevacizumab debe suspenderse definitivamente si una hipertensión clínicamente importante no puede controlarse de modo adecuado con un tratamiento antihipertensivo o si el paciente sufre una crisis hipertensiva o una encefalopatía hipertensiva.

### Síndrome de encefalopatía reversible posterior (SERP)

En raras ocasiones se han descrito en pacientes tratados con bevacizumab signos y síntomas compatibles con el SERP, un raro trastorno neurológico que se manifiesta clínicamente con los siguientes signos y síntomas (entre otros): convulsiones, cefalea, estado mental alterado, deterioro visual o ceguera cortical, con o sin hipertensión asociada. El diagnóstico de SERP requiere la confirmación por técnicas de imagen cerebral, preferiblemente la resonancia magnética (RM). En pacientes con SERP se recomienda el tratamiento de los síntomas específicos, incluido el control de la hipertensión, junto con la retirada de bevacizumab. Se desconocen los efectos toxicológicos de reiniciar la administración de bevacizumab en los pacientes que hayan experimentado antes el SERP.

### Proteinuria

En los estudios clínicos, la incidencia de proteinuria fue mayor en los pacientes tratados con bevacizumab en combinación con quimioterapia que en los que recibieron quimioterapia sola. Proteinuria de grado 4 (síndrome nefrótico) fue poco frecuente en los pacientes tratados con bevacizumab. En caso de proteinuria de grado 4, la administración de bevacizumab debe suspenderse definitivamente.

### Tromboembolia arterial

En los estudios clínicos, la incidencia de episodios tromboembólicos arteriales (accidentes cerebrovasculares, accidentes isquémicos transitorios e infarto agudo de miocardio) fue superior en los pacientes tratados con bevacizumab + quimioterapia que en los que recibieron quimioterapia sola. Bevacizumab se suspenderá definitivamente en caso de eventos de tromboembolia arterial. Los pacientes tratados con bevacizumab + quimioterapia que tengan más de 65 años o antecedentes de tromboembolia arterial corren un mayor riesgo de sufrir un episodio de tromboembolia arterial mientras reciben bevacizumab. El tratamiento de tales pacientes con bevacizumab exige precaución.

### Tromboembolia venosa

Los pacientes tratados con bevacizumab pueden correr el riesgo de sufrir un episodio de tromboembolia venosa, incluida una embolia pulmonar.

Las pacientes que reciben bevacizumab como tratamiento del cáncer cervicouterino persistente, recidivante o metastásico pueden tener mayor riesgo de sufrir eventos tromboembólicos venosos: se suspenderá la administración de bevacizumab en los pacientes con episodios de tromboembolia venosa potencialmente mortales (grado 4), como embolia pulmonar. Si esta es de grado 3, se los vigilará estrechamente.

### Hemorragia

En los pacientes tratados con bevacizumab el riesgo de hemorragia, en particular de hemorragia asociada al tumor, es elevado. Se suspenderá definitivamente la administración de bevacizumab en pacientes que sufran hemorragias de grado 3 o 4 durante el tratamiento.

Se excluyó sistemáticamente de los ensayos clínicos con bevacizumab a los pacientes que, según las pruebas de diagnóstico por imágenes o los signos y síntomas, presentaran metástasis del sistema nervioso central (SNC), por lo que el riesgo de hemorragia del SNC en tales pacientes no se ha evaluado prospectivamente en estudios clínicos aleatorizados. Se vigilará en los pacientes la presencia de signos y síntomas de hemorragia del SNC, y se suspenderá la administración de bevacizumab en caso de hemorragia intracraneal.

No hay datos sobre el perfil de toxicidad de bevacizumab en pacientes con diátesis hemorrágica congénita, coagulopatía adquirida o en tratamiento anticoagulante con dosis plenas de una tromboembolia anterior al inicio del tratamiento con bevacizumab, puesto que tales pacientes fueron excluidos de los estudios clínicos. Por consiguiente, se requiere precaución antes de iniciar el tratamiento con bevacizumab en tales pacientes. Sin embargo, no parece que en los pacientes que sufren una trombosis venosa durante el tratamiento con bevacizumab sea mayor el riesgo de hemorragia de grado 3 o superior si reciben dosis plenas de warfarina y bevacizumab simultáneamente.

### Hemorragia pulmonar/hemoptisis

Los pacientes con CPNM tratados con bevacizumab pueden correr un riesgo de hemorragia pulmonar/hemoptisis grave o, en algunos casos, letal. Los pacientes con historia reciente de hemorragia pulmonar/hemoptisis (> 1/2 cucharilla de sangre roja) no deben recibir bevacizumab.

### Insuficiencia cardíaca congestiva (ICC)

En los estudios clínicos se han descrito episodios compatibles con insuficiencia cardíaca congestiva (ICC). Las observaciones clínicas iban desde descenso asintomático de la fracción de eyección ventricular izquierda a ICC sintomática, con necesidad de tratamiento u hospitalización. La administración de bevacizumab a pacientes con una cardiopatía clínicamente importante, por ejemplo una coronariopatía preexistente, o ICC preexistente exige especial precaución.

La mayoría de los pacientes que sufrieron ICC presentaban carcinoma de mama metastásico y habían recibido previamente tratamiento con antraciclinas o radioterapia de la pared torácica izquierda o tenían otros factores de riesgo de ICC. En los pacientes del estudio AVF3694g tratados con antraciclinas y que no habían recibido antraciclinas previamente no se elevó la incidencia de ICC de todos los grados en el grupo de antraciclina + bevacizumab en comparación con los que habían recibido antraciclinas solamente.

Tanto en el estudio AVF3694g como en AVF3693g, episodios de ICC de grado 3 o superior fueron algo más frecuentes entre los pacientes tratados con bevacizumab en combinación con quimioterapia que entre los que recibieron quimioterapia sola. Esta observación concuerda con los resultados de otros estudios del carcinoma de mama metastásico sin tratamiento antraciclínico concomitante.

### Neutropenia

Se ha observado un incremento de las tasas de neutropenia, neutropenia febril e infección con neutropenia grave (incluidos algunos fallecimientos) en los pacientes tratados con ciertos regímenes quimioterápicos mielotóxicos + bevacizumab en comparación con la quimioterapia sola.

### Reacciones de hipersensibilidad, reacciones a la infusión

Los pacientes pueden sufrir reacciones a la infusión/de hipersensibilidad. Se recomienda observar estrechamente a los pacientes durante la administración de bevacizumab y tras la misma, como corresponde a cualquier infusión de un anticuerpo monoclonal humanizado terapéutico. En caso de que se produzca una reacción, se debe retirar la infusión e instaurar las medidas terapéuticas adecuadas. No se considera necesaria la premedicación sistemática.



Infecciones oculares graves tras la preparación de la solución para uso intravítreo no aprobado

Se han descrito casos individuales y series de graves acontecimientos oculares adversos (endofthalmitis infecciosa y otros trastornos oculares inflamatorios inclusive) tras el uso intravítreo no aprobado de bevacizumab preparado a partir de viales aprobados para la administración intravenosa en pacientes con cáncer. Algunos de estos acontecimientos han causado pérdida visual de diversos grados, incluida la ceguera permanente.

Insuficiencia ovárica/fecundidad

Bevacizumab puede alterar la fecundidad femenina. Por tanto, antes de comenzar el tratamiento con bevacizumab de mujeres con capacidad de procrear deben analizarse con ellas estrategias para preservar la fecundidad.

Reacciones Adversas:

Resumen del perfil de seguridad

El perfil general de seguridad del bevacizumab se basa en los datos de más de 5.400 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 unadiferencia 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 decomercialización,
- 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 3-5NCI-CTCAE. La tabla 2 también incluye las reacciones adversas que se consideran clínicamente significativas o graves.

Las reacciones adversas reportadas después de lacomercialización 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 seespecifican 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 <sup>a,d</sup> , Abscesos <sup>b,d</sup> , Celulitis, Infección, Infección de las vías urinarias		Fascitis necrotizante <sup>a</sup>		
Trastornos del sistema linfático y de la sangre	Neutropenia febril, Leucopenia, Neutropenia <sup>b</sup> , Trombocitopenia	Anemia, Linfopenia				

Clasificación por órganos y sistemas	Muy frecuente	Frecuente	Poco frecuente	Rara	Muy rara	Frecuencia desconocida
Trastornos del sistema inmune		Hipersensibilización, Reacciones a la infusión <sup>a,b,d</sup>				
Trastornos del metabolismo y la nutrición	Anorexia	Deshidratación				
Trastornos del sistema nervioso	Neuropatía sensitiva periférica <sup>b</sup> , Disartria, Cefalea, Disgeusia	Accidente cerebrovascular, Sincope, Somnolencia		Síndrome de encefalopatía posterior reversible <sup>a,b,d</sup>	Encefalopatía hipertensiva <sup>a</sup>	
Trastornos oculares	Trastorno ocular, Aumento de la lacrimación					
Trastornos cardíacos		Insuficiencia cardíaca congestiva <sup>a,d</sup> , Taquicardia supraventricular				
Trastornos vasculares	Hipertensión <sup>a,d</sup> , Tromboembolismo (venoso) <sup>b,d</sup>	Tromboembolismo (arterial) <sup>b,d</sup> , Hemorragia <sup>a,d</sup> , Trombosis venosa profunda				Microangiopatía trombótica renal <sup>a,b</sup>
Trastornos respiratorios, del tórax y del mediastino	Disnea, Rinitis	Hemorragia pulmonar/ Hemoptisis <sup>b,d</sup> , Embolia pulmonar, Epistaxis, Hipoxia, Disfonía				Hipertensión pulmonar <sup>a</sup> , Perforación del tabique nasal <sup>a</sup>
Trastornos gastrointestinales	Hemorragia rectal, Estomatitis, Estreñimiento, Diarrea, Náuseas, Vómito, Dolor abdominal	Perforación gastrointestinal <sup>b,d</sup> , Perforación intestinal, íleo, Obstrucción intestinal, Fístula rectovaginal <sup>d,e</sup> , Trastorno gastrointestinal, Proctalgiya				Úlcera gastrointestinal <sup>a</sup>
Trastornos hepato biliares						Perforación de la vesícula biliar <sup>a,b</sup>
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Complicaciones en la cicatrización de heridas <sup>a,d</sup> , Dermatitis exfoliativa, Piel seca, Decoloración de la piel	Síndrome de entrodiesstesia palmoplantar				
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Artralgia	Fístula <sup>a,d</sup> , Mialgia, Debilidad muscular, Dolor de espalda				Osteonecrosis mandibular <sup>a,b</sup> , Osteonecrosis no mandibular <sup>a,f</sup>
Trastornos renales y urinarios	Proteinuria <sup>a,d</sup>					
Trastornos del sistema reproductor	Insuficiencia ovárica <sup>b,c,d</sup>	Dolor pélvico				

Clasificación por órganos y sistemas	Muy frecuente	Frecuente	Poco frecuente	Rara	Muy rara	Frecuencia desconocida
y las mamas						
Trastornos congénitos, familiares y genéticos						Anomalías fetales <sup>a,b</sup>
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 295 pacientes.
- d. Para obtener información adicional remitase a la siguiente sección "Información adicional sobre reacciones adversas graves seleccionadas".
- e. Las fistulas rectovaginales son las fistulas más frecuentes en la categoría fistula GI vaginal.
- f. Observado únicamente en población pediátrica.

Tabla 2: Reacciones adversas graves por frecuencia

Clasificación por órganos y sistemas	Muy frecuente	Frecuente	Poco frecuente	Rara	Muy rara	Frecuencia desconocida
Infecciones e infestaciones		Sepsis, Celulitis, Absceso <sup>a,b</sup> , Infección, Infección de las vías urinarias				Fascitis necrotizante <sup>c</sup>
Trastornos del sistema linfático y de la sangre	Neutropenia febril, Leucopenia, Neutropenia <sup>a</sup> , Trombocitopenia	Anemia, Linfopenia				
Trastornos del sistema inmune						Hipersensibilidad, Reacciones a la infusión <sup>a,b,c</sup>
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 <sup>a</sup>	Accidente cerebrovascular, Síncope, Somnolencia, Cefalea				Síndrome de encefalopatía posterior reversible <sup>a,b,c</sup> Encefalopatía hipertensiva <sup>a</sup>
Trastornos cardíacos		Insuficiencia cardíaca congestiva <sup>a,b</sup> Taquicardia supraventricular				
Trastornos vasculares	Hipertensión <sup>a,b</sup>	Tromboembolismo arterial <sup>a,b</sup> Hemorragia <sup>a,b</sup> Tromboembolismo (venoso) <sup>a,b</sup> Trombosis venosa profunda				Microangiopatía trombótica renal <sup>a,b,c</sup>
Trastornos respiratorios, del tórax y del mediastino		Hemorragia pulmonar Hemoptisis <sup>a,b</sup> Embolia pulmonar, Epistaxis, Disnea, Hipoxia				Hipertensión pulmonar <sup>c</sup> Perforación del tabique nasal <sup>f</sup>
Trastornos gastrointestinales	Diarrea, Náuseas, Vómito, Dolor abdominal	Perforación intestinal, íleo, Obstrucción intestinal, Fístula rectovaginal <sup>c,d</sup> , Trastornos gastrointestinales, Estomatitis, Proctalgia				Perforación gastrointestinal <sup>a,b</sup> Úlcera gastrointestinal <sup>c</sup> Hemorragia rectal
Trastornos hepatobiliares						Perforación de la vesícula biliar <sup>b,c</sup>
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		Complicaciones en la cicatrización de heridas <sup>a,b</sup> Síndrome de eritrodismestesia palmoplantar				
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo		Fístula <sup>a,b</sup> Mialgia, Artralgia, Debilidad muscular, Dolor de espalda				Osteonecrosis de la mandíbula <sup>b,c</sup>
Trastornos renales y urinarios		Proteinuria <sup>a,b</sup>				
Trastornos del sistema reproductor y las mamas		Dolor pélvico				Insuficiencia ovárica <sup>a,b</sup>
Trastornos congénitos, familiares y genéticos						Anomalías fetales <sup>a,c</sup>

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".

- <sup>a</sup> 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).
- <sup>b</sup> Para obtener información adicional remítase a la siguiente sección "Información adicional sobre reacciones adversas graves seleccionadas".
- <sup>c</sup> Para obtener mayor información, por favor remítase a la tabla 3 "Reacciones adversas reportadas en la vigilancia posterior a la comercialización".
- <sup>d</sup> 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 (NCICTCAEv.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  $\geq 2$  g/24 h desencadenaron la discontinuación del tratamiento con bevacizumab hasta la recuperación a  $< 2$  g/24 h.

#### Hemorragia

En los ensayos clínicos realizados en los pacientes de todas las indicaciones la incidencia global de los eventos de sangrado de Grado 3-5 NCI-CTCAE v.3 osciló entre el 0,4% y el 6,9% de los pacientes tratados con bevacizumab, en comparación con el 4,5% de los pacientes en el grupo de control tratado con quimioterapia.

En un ensayo clínico realizado en pacientes con carcinoma cervical persistente, recurrente o metastásico, se reportaron eventos de sangrado de Grado 3-5 en hasta el 8,3% de los pacientes tratados con bevacizumab en combinación con paclitaxel y topotecán en comparación con hasta el 4,6% de los pacientes tratados con paclitaxel y topotecán únicamente.

Los eventos hemorrágicos que se observaron en los ensayos clínicos fueron principalmente hemorragias asociadas al tumor (véase a continuación) y hemorragias mucocutáneas menores (p.ej., epistaxis).

#### Hemorragia asociada al tumor

Se han observado casos de hemorragia pulmonar/hemoptisis mayor o masiva en los ensayos clínicos realizados en pacientes con carcinoma pulmonar no microcítico (CPNM). Los factores de riesgo potenciales incluyeron histología celular escamosa, tratamiento con sustancias antiirreumáticas/antiinflamatorias, tratamiento con anticoagulantes, radioterapia previa, tratamiento con bevacizumab, antecedentes médicos de aterosclerosis, localización central del tumor y cavitación tumoral antes o durante el tratamiento. Las únicas variables que presentaron una correlación estadísticamente significativa con el sangrado fueron el tratamiento con bevacizumab y la histología celular escamosa. Los pacientes con CPNM de histología celular escamosa conocida o histología celular escamosa predominante se excluyeron de los ensayos clínicos posteriores en fase III, mientras que se incluyeron los pacientes con histología tumoral desconocida.

En pacientes con CPNM sin histología predominantemente escamosa, se observaron reacciones de todos los Grados con una frecuencia de hasta el 9,3% cuando se trataron con bevacizumab en combinación con quimioterapia en comparación con el 5% de pacientes tratados únicamente con quimioterapia. Las reacciones de Grado 3-5 se observaron en hasta el 2,3% de los pacientes tratados con bevacizumab más quimioterapia en comparación con < 1% en los pacientes tratados con quimioterapia sola (NCI-CTCAE v.3). Se puede presentar hemorragia pulmonar/hemoptisis mayor o masiva de forma súbita y hasta dos terceras partes de los casos graves dan como resultado un desenlace mortal.

Se han reportado hemorragias gastrointestinales, como sangrado rectal y melenas, en los pacientes con carcinoma colorrectal, valoradas como hemorragias asociadas al tumor.

Se han observado casos poco frecuentes de hemorragia asociada al tumor en otro tipo de tumores y lugares que incluyen casos de sangrado del sistema nervioso central (SNC) en pacientes con metástasis en el SNC (véase la sección 4.4).

La incidencia de sangrado en el SNC en pacientes con metástasis no tratada del SNC que reciben bevacizumab no se evaluó de forma prospectiva en los ensayos clínicos aleatorizados. En un análisis retrospectivo exploratorio de los datos de 13 estudios aleatorizados realizados en pacientes con diversos tipos de tumores, 3 de 91 pacientes (3,3%) tratados con bevacizumab y con metástasis cerebrales sufrieron sangrado del SNC (Grado 4 en todos los casos) en comparación con 1 caso (de Grado 5) de 96 pacientes (1%) no expuestos a bevacizumab. En dos estudios secundarios en pacientes con metástasis cerebrales tratadas (que incluyeron cerca de 800 pacientes), se reportó un caso de hemorragia del SNC de Grado 2 en 83 individuos tratados con bevacizumab (1,2%) en el momento del análisis preliminar de seguridad (NCI-CTCAE v.3).

En todos los ensayos clínicos se observó hemorragia mucocutánea en hasta el 50% de los pacientes tratados con bevacizumab. Los eventos más frecuentes fueron epistaxis de

Grado 1 NCI-CTCAE v.3 de menos de 5 minutos de duración, que se resolvió sin intervención médica y no requirió ningún cambio en el esquema del tratamiento con bevacizumab. Los datos de seguridad clínica sugieren que la incidencia de hemorragia mucocutánea menor (p.ej., epistaxis) puede depender de la dosis.

También se presentaron eventos poco frecuentes de hemorragia mucocutánea menor en otras ubicaciones, como sangrado gingival o sangrado vaginal.

#### Tromboembolismo

**Tromboembolismo arterial:** Se observó un aumento en la incidencia de eventos tromboembólicos arteriales en pacientes tratados con bevacizumab en todas las indicaciones, incluyendo accidentes cerebrovasculares, infarto de miocardio, ataque isquémico transitorio y otros eventos tromboembólicos arteriales.

En ensayos clínicos, la incidencia global de eventos tromboembólicos arteriales alcanzó el 3,8% en los grupos de tratamiento con bevacizumab en comparación con el 2,1% en los grupos de control tratados con quimioterapia. Se reportó un desenlace mortal en el 0,8% de los pacientes tratados con bevacizumab en comparación con el 0,5% de pacientes tratados con quimioterapia sola. Se reportaron accidentes cerebrovasculares (incluyendo ataques isquémicos transitorios) en hasta el 2,7% de los pacientes tratados con bevacizumab en combinación con quimioterapia en comparación con el 0,5% de pacientes tratados con quimioterapia sola. Se reportó infarto de miocardio en hasta el 1,4% de los pacientes tratados con bevacizumab en combinación con quimioterapia en comparación con el 0,7% de pacientes tratados con quimioterapia sola.

En un ensayo clínico que evaluó el tratamiento con bevacizumab en combinación con 5-fluorouracilo/ácido folínico fueron incluidos pacientes con carcinoma colorrectal metastásico que no eran candidatos para el tratamiento con irinotecán. En este estudio se observaron eventos tromboembólicos arteriales en el 11% (11/100) de los pacientes en comparación con el 5,8% (6/104) del grupo de control tratado con quimioterapia.

#### Tromboembolismo venoso:

La incidencia de eventos tromboembólicos venosos en los ensayos clínicos fue similar en pacientes tratados con bevacizumab en combinación con quimioterapia en comparación con aquellos tratados únicamente con quimioterapia de control. Los eventos tromboembólicos venosos incluyen trombosis venosa profunda, tromboembolismo pulmonar y tromboflebitis.

En los ensayos clínicos realizados en pacientes de todas las indicaciones, la incidencia global de los eventos tromboembólicos venosos osciló entre el 2,8% y el 17,3% de los pacientes tratados con bevacizumab en comparación con los grupos de control, en los que la incidencia varió entre 3,2% y el 15,6%.

Se reportaron eventos tromboembólicos venosos de Grado 3-5 (NCI-CTCAE v.3) en hasta el 7,8% de los pacientes tratados con quimioterapia más bevacizumab en comparación con los pacientes tratados con quimioterapia únicamente en donde la incidencia alcanzó el 4,9% (en todas las indicaciones, excluyendo el carcinoma cervical persistente, recurrente, o metastásico).

En un ensayo clínico realizado en pacientes con carcinoma cervical persistente, recurrente o metastásico, se reportaron eventos tromboembólicos venosos de Grado 3-5 en hasta el 15,6% de pacientes tratados con bevacizumab en combinación con paclitaxel y cisplatino en comparación con el 7,0% de los pacientes tratados con paclitaxel y cisplatino.

Los pacientes que experimentaron un evento tromboembólico venoso pueden tener un mayor riesgo de recurrencia si se tratan con bevacizumab en combinación con quimioterapia en comparación con quimioterapia sola.

#### Insuficiencia cardíaca congestiva (ICC)

En los ensayos clínicos con bevacizumab, se observaron casos de insuficiencia cardíaca congestiva (ICC) en todas las indicaciones de cáncer estudiadas a la fecha, pero se presentó predominantemente en los pacientes con cáncer de mama metastásico (CMm). En cuatro estudios de fase III en pacientes con cáncer de mama metastásico se reportó ICC de Grado 3 (NCI-CTCAE v.3) o superior en hasta el 3,5% de los pacientes tratados con bevacizumab y quimioterapia en comparación con hasta el 0,9% en los grupos de control. En un estudio realizado en pacientes tratados con 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/m<sup>2</sup>. 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/m<sup>2</sup> cuando se tratan en combinación con bevacizumab.

#### Reacciones de hipersensibilidad/reacciones a la infusión

En algunos ensayos clínicos se reportaron reacciones anafilácticas y de tipo anafilactoide con más frecuencia en los pacientes tratados con bevacizumab en combinación con quimioterapia que en los pacientes tratados con quimioterapia sola. La incidencia de estas reacciones en algunos ensayos clínicos de bevacizumab es común (hasta el 5% en pacientes tratados con bevacizumab).

#### Infecciones

En un ensayo clínico realizado en pacientes con carcinoma cervical persistente, recurrente o metastásico, se reportaron infecciones de Grado 3-5 en hasta el 24% de pacientes tratados con bevacizumab en combinación con paclitaxel y topotecán en comparación con hasta el 13% de los pacientes tratados con paclitaxel y topotecán.

#### Insuficiencia ovárica/fertilidad

En un estudio de fase III de bevacizumab como tratamiento adyuvante en pacientes con carcinoma de colon, la incidencia de casos nuevos de insuficiencia ovárica, definida como amenorrea de 3 meses o más, concentración de FSH  $\geq$  30 mUI/mL y una prueba de embarazo de  $\beta$ -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 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 fístulas (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) Disfonia (frecuente)
Trastornos gastrointestinales	Úlcera gastrointestinal (desconocida)
Trastornos hepatobiliares	Perforación de la vesícula biliar (desconocida)
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Se han reportado casos de osteonecrosis mandibular (ONM) en pacientes tratados con bevacizumab, la mayoría se presentaron en pacientes con factores de riesgo identificados de ONM, en especial, exposición a bifosfonatos intravenosos y/o un antecedente de enfermedad dental que requiere procedimientos dentales invasivos (véase también la sección 4.4) Se observaron casos de osteonecrosis no mandibular en pacientes pediátricos tratados con bevacizumab (véase la sección 4.8, Población pediátrica)
Clasificación por órganos y sistemas (COS)	Reacciones (frecuencia*)
Trastornos congénitos, familiares y genéticos	Se observaron casos de anomalías fetales en mujeres tratadas únicamente con bevacizumab o en combinación con quimioterapias embriotóxicas conocidas (véase la sección 4.6)

\* Si se especifica, la frecuencia se ha derivado de datos de ensayos clínicos.

### Reporte de presuntas reacciones adversas

Es importante reportar las presuntas reacciones adversas al medicamento después de su aprobación de comercialización. Esto permite una vigilancia continua de la relación beneficio/riesgo del medicamento.

### Interacciones:

Efecto de los medicamentos antineoplásicos en la farmacocinética de bevacizumab  
No se observó una interacción clínicamente significativa de la administración simultánea de quimioterapia en la farmacocinética de bevacizumab con base en los resultados de los análisis farmacocinéticos poblacionales. No hubo diferencias estadística o clínicamente significativas en la depuración de bevacizumab entre los pacientes tratados con bevacizumab en monoterapia en comparación con aquellos tratados con

bevacizumab e interferón alfa-2a, erlotinib o quimioterapia (IFL, 5-FU/LV, carboplatino/paclitaxel, capecitabina, doxorubicina o cisplatino/gemcitabina).

Efecto de bevacizumab en la farmacocinética de otros medicamentos antineoplásicos. No se observó una interacción clínicamente significativa de bevacizumab en la farmacocinética de interferón alfa 2a, erlotinib (y su metabolito activo OSI-420) o irinotecán (y su metabolito activo SN38), capecitabina, oxiplatino (con base en la medición de platino libre y platino total) y cisplatino. No se pueden deducir conclusiones sobre el impacto de bevacizumab en la farmacocinética de gemcitabina.

#### Tratamiento con bevacizumab y maleato de sunitinib

En dos ensayos clínicos en pacientes con carcinoma renal metastásico se reportó anemia hemolítica microangiopática (MAHA, por sus siglas en inglés) en 7 de 19 pacientes tratados con bevacizumab (10 mg/kg cada dos semanas) en combinación con maleato de sunitinib (50 mg al día).

MAHA es un trastorno hemolítico que se puede presentar con fragmentación de eritrocitos, anemia, y trombocitopenia. Además, en algunos de estos pacientes se observó hipertensión (incluyendo crisis hipertensivas), aumento de la creatinina y síntomas neurológicos. Todos estos hallazgos se revirtieron con la discontinuación de bevacizumab y maleato de sunitinib.

#### Combinación con terapias basadas en platino o taxanos

Se observó un aumento de la tasa de neutropenia grave, neutropenia febril, o infección con o sin neutropenia grave (incluyendo algunas muertes) principalmente en los pacientes tratados con platino o taxanos para CPNM.

#### Radioterapia

No se ha determinado la seguridad y eficacia de la administración concomitante de radioterapia y bevacizumab.

Anticuerpos monoclonales contra EGFR y esquemas de quimioterapia con bevacizumab. No se han realizado estudios de interacciones. Los anticuerpos monoclonales contra EGFR no se deben administrar junto con esquemas de quimioterapia con bevacizumab para el tratamiento del CCRm. Los resultados de los ensayos clínicos aleatorizados de fase III en pacientes con CCRm sugieren que el uso de los anticuerpos monoclonales contra EGFR, panitumumab y cetuximab, en combinación con bevacizumab más quimioterapia se asocia con una disminución de la supervivencia libre de progresión (SLP) y/o la supervivencia global (SG) y con un aumento de la toxicidad en comparación con bevacizumab en combinación con quimioterapia únicamente.

Vía de Administración: Intravenosa



### Dosificación y Grupo Etario:

MVASI se debe administrar bajo la supervisión de un médico capacitado en el uso de medicamentos antineoplásicos.

### Posología

#### Carcinoma colorrectal metastásico (CCRm)

Se recomienda que el tratamiento continúe hasta la progresión de la enfermedad subyacente o hasta el desarrollo de toxicidad inaceptable.

#### Carcinoma pulmonar no microcítico (CPNM) avanzado, metastásico o recurrente:

#### Tratamiento de primera línea del CPNM no escamoso en combinación con quimioterapia con platino

MVASI se administra en combinación con la quimioterapia con platino hasta por 6 ciclos de tratamiento y luego MVASI como único agente hasta la progresión de la enfermedad. La dosis recomendada de MVASI es 7,5 mg/kg o 15 mg/kg de peso corporal administrado una vez cada 3 semanas en infusión intravenosa.

El beneficio clínico en pacientes con CPNM se ha demostrado con las dosis de 7,5 mg/kg y 15 mg/kg

Se recomienda que el tratamiento continúe hasta la progresión de la enfermedad subyacente o hasta el desarrollo de toxicidad inaceptable.

#### Tratamiento de primera línea del CPNM no escamoso con mutaciones activadoras del gen EGFR en combinación con erlotinib.

La prueba de la mutación del gen receptor del factor de crecimiento epidérmico, EGFR (por sus siglas en inglés) se debe realizar antes de iniciar el tratamiento con MVASI y erlotinib en combinación. Es importante elegir una metodología adecuadamente validada y robusta para evitar falsos negativos o falsos positivos.

La dosis recomendada de MVASI con erlotinib es de 15 mg/kg de peso corporal administrado una vez cada 3 semanas en infusión intravenosa. Se recomienda que el tratamiento con MVASI y erlotinib continúe hasta la progresión de la enfermedad.

Para consultar la posología y el modo de administración de erlotinib, remítase a la información de prescripción completa de erlotinib.

#### Cáncer renal avanzado y/o metastásico (CRm)

La dosis recomendada de MVASI es de 10 mg/kg de peso corporal administrado una vez cada 2 semanas en infusión intravenosa.

Se recomienda que el tratamiento continúe hasta la progresión de la enfermedad subyacente o hasta la toxicidad inaceptable.

#### Glioblastoma

La dosis recomendada de MVASI es de 10 mg/kg del peso corporal administrado una vez cada 2 semanas o 15 mg/kg del peso corporal administrado una vez cada 3 semanas en infusión intravenosa. Se recomienda que el tratamiento con MVASI continúe hasta la progresión de la enfermedad subyacente.

#### Cáncer epitelial de ovario

MVASI se administra en combinación con carboplatino y paclitaxel hasta por 6 ciclos de tratamiento, seguido por el uso continuo de MVASI administrado como medicamento único hasta la progresión de la enfermedad o por un máximo de 15 meses o hasta el desarrollo de toxicidad inaceptable, lo que ocurra primero.

La dosis recomendada de MVASI es 15 mg/kg de peso corporal administrado una vez cada 3 semanas en infusión intravenosa.

#### Carcinoma de cuello uterino

MVASI se administra en combinación con uno de los siguientes esquemas de quimioterapia: paclitaxel y cisplatino o paclitaxel y topotecán.

La dosis recomendada de MVASI es 15 mg/kg del peso corporal administrado una vez cada 3 semanas en infusión intravenosa.

Se recomienda que el tratamiento continúe hasta la progresión de la enfermedad subyacente o hasta el desarrollo de toxicidad inaceptable.

#### Poblaciones especiales

Pacientes de la tercera edad: No es necesario ajustar la dosis en los ancianos.

Pacientes con insuficiencia renal: No se ha estudiado la seguridad y eficacia en pacientes con insuficiencia renal.

Pacientes con insuficiencia hepática: No se ha estudiado la seguridad y eficacia en pacientes con insuficiencia hepática.

#### Población pediátrica

No se ha estudiado la seguridad y eficacia de bevacizumab en niños menores de 18 años de edad. MVASI no está aprobado para su uso en pacientes menores de 18 años de edad. No existe una indicación de uso pertinente de bevacizumab en la población pediátrica y no se puede hacer ninguna recomendación sobre su posología.

#### Modo de administración

La dosis inicial se debe administrar durante 90 minutos en infusión intravenosa. Si la primera infusión se tolera bien, la segunda infusión se puede administrar durante 60 minutos. Si la infusión de 60 minutos se tolera bien, todas las infusiones posteriores se pueden administrar durante 30 minutos.

No se debe administrar en inyección rápida intravenosa o bolo intravenoso.

No se recomienda reducir la dosis en caso de presentarse reacciones adversas. De ser necesario, el tratamiento debe suspenderse permanente o temporalmente.

Precauciones que se deben tomar antes de la manipulación o administración del medicamento

La sección 6.4 contiene las instrucciones de dilución del medicamento antes de su administración. Las infusiones de MVASI no se deben administrar o mezclar con soluciones de glucosa. Este medicamento no se debe mezclar con otros medicamentos excepto los mencionados.

Condición de Venta: Venta con fórmula médica

El interesado solicita ante la Sala Especializada de medicamentos y productos biológicos de la comisión revisora la aprobación de los siguientes puntos para los productos de la referencia, con el fin de continuar con la aprobación del registro sanitario:

- Evaluación Farmacológica del medicamento biotecnológico
- Aprobación de inserto para paciente Versión 1 de Febrero de 2017 (Folio 2073)
- Aprobación Información para Prescribir Versión 1 de Febrero de 2017 (Folio 2073)

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

## B) PRODUCTOS DE SÍNTESIS QUÍMICA

### 3.1.1.5 CEVIMELINA CLORHIDRATO

Expediente : 20127530  
 Radicado : 2016067913  
 Fecha : 16/05/2017

Interesado : The Labs S.A.S

Composición:

Cada cápsula contiene 30mg de Cevimelina Clorhidrato

Forma farmacéutica: Cápsulas

Indicaciones:

- Tratamiento de los síntomas de boca seca y ojo seco en pacientes con síndrome de Sjögren.
- Tratamiento de los pacientes con boca seca (Xerostomía) secundaria a radioterapia por cáncer de cabeza y/o cuello

Contraindicaciones: Cevimelina está contraindicada en pacientes con asma no controlada, hipersensibilidad conocida a cevimelina, y cuando la miosis es indeseable, por ejemplo, en la iritis aguda y en el glaucoma de ángulo estrecho. Embarazo y lactancia.

Precauciones y advertencias:

- La toxicidad se caracteriza por exageración de efectos parasimpatomiméticos que pueden incluir: dolor de cabeza, alteración visual, lagrimeo, sudoración, dificultad respiratoria, espasmo gastrointestinal, náuseas, vómitos, diarrea, bloqueo auriculoventricular, taquicardia, bradicardia, hipotensión, hipertensión, shock, confusión mental, arritmia cardíaca y temblores.
- Administrar con precaución a pacientes con antecedentes de nefrolitiasis o coleditiasis. Las contracciones de la vesícula biliar o del músculo liso biliar podrían precipitar colecistitis, colangitis y obstrucción biliar. Un aumento en el tono del músculo liso ureteral podría teóricamente precipitar cólico renal o reflujo ureteral en pacientes con nefrolitiasis.

Reacciones Adversas:

En estudios de seguridad en pacientes con xerostomía secundaria a radioterapia por cáncer de cabeza y/o cuello, cevimelina se administró a 274 pacientes en dos estudios de un total de 570 pacientes enrolados. El efecto adverso relacionado más frecuente con el tratamiento fue incremento de la sudoración, que se reportó en un 18-19%. La incidencia de los efectos adversos en ambos estudios fue de 41.6% vs. 17.4 de placebo y de 38 vs. 18.6% de placebo, respectivamente. La mayoría de los efectos adversos fueron de intensidad leve a moderada. Los efectos adversos que ocurrieron en al menos el 5% de los pacientes, fueron: dolor de cabeza, fatiga, aumento de la sudoración, eventos gastrointestinales como dolor abdominal, diarrea dispepsia, náusea, estreñimiento, ERGE, infecciones de VRS, rinitis, otros como mareo.

Cevimelina se administró a 1.777 pacientes durante ensayos clínicos en todo el mundo, incluyendo pacientes con síndrome de Sjögren y pacientes con otras condiciones.

En los estudios controlados con placebo en pacientes con síndrome de Sjögren en EE.UU., 320 pacientes recibieron cevimelina a dosis de 15 mg tid a 60 mg tid, de los cuales el 93% eran mujeres y el 7% hombres.

La distribución demográfica fue de 90% caucásicos, 5% hispanos, 3% afroamericanos y 2% de otras etnias. En estos estudios, el 14,6% de los pacientes interrumpieron el tratamiento con cevimelina debido a eventos adversos.

Los siguientes eventos fueron reportados en pacientes con síndrome de Sjögren en la incidencia de <3% y ≥1%:

Estreñimiento, temblores, visión anormal, hipertensión, edema periférico, dolor de pecho, mialgia, fiebre, anorexia, dolor en los ojos, la boca dolor de oído, seca, vértigo, dolor de la glándula salival, prurito, síntomas similares a la influenza, infección ocular, dolor postoperatorio, vaginitis, trastorno de la piel, depresión, hipo, hiporreflexia, infección por hongos, sialadenitis, otitis media, erupción eritematosa, neumonía, edema, agrandamiento de las glándulas salivales, alergia, reflujo gastroesofágico, anormalidad ocular, migraña, trastornos dentales, epistaxis, flatulencia, dolor de muelas, estomatitis ulcerativa, anemia, hipoestesia, cistitis, calambres en las piernas, absceso, eructos, moniliasis, palpitaciones, aumento de la amilasa, xeroftalmía, reacción alérgica.

Los siguientes eventos fueron reportados raramente en pacientes tratados con síndrome de Sjögren (<1%): Se desconoce la relación causal.

Trastornos del organismo como un todo: alergia agravada, dolor en el pecho precordial, llanto anormal, hematoma, dolor en las piernas, edema, edema periorbital, el trauma del dolor se activa, palidez, cambió la sensación de temperatura, disminución de peso, aumento de peso, asfixia, edema bucal, síncope, malestar, Edema facial, dolor en el pecho subesternal.

Trastornos cardiovasculares: ECG anormal, trastorno cardíaco, soplo cardíaco, empeoramiento de la hipertensión, hipotensión, arritmia, extrasístoles, inversión de la onda T, taquicardia, taquicardia supraventricular, angina de pecho, infarto de miocardio, pericarditis, embolia pulmonar, isquemia periférica, flebitis superficial, púrpura, profundas Tromboflebitis, trastorno vascular, vasculitis, hipertensión.

Enfermedades del Aparato Digestivo: apendicitis, aumento del apetito, colitis ulcerosa, diverticulitis, duodenitis, disfagia, enterocolitis, úlcera gástrica, gastritis, gastroenteritis, hemorragia gastrointestinal, gingivitis, glositis, hemorragia rectal, hemorroides, íleo, síndrome del intestino irritable, melena, mucositis, estenosis esofágica, esofagitis, hemorragia oral, úlcera péptica, destrucción periodontal, estomatitis, tenesmo,

decoloración de la lengua, trastorno de la lengua, lengua geográfica, ulceración de la lengua, caries dental.

Trastornos endocrinos: Aumento de los glucocorticoides, bocio, hipotiroidismo.

Trastornos hematológicos: púrpura trombocitopénica, trombocitemia, trombocitopenia, anemia hipocrómica, eosinofilia, granulocitopenia, leucopenia, leucocitosis, linfadenopatía cervical, linfadenopatía

Trastornos hepatobiliares: colelitiasis, aumento de la gamma-glutamil transferasa, aumento de las enzimas hepáticas, función hepática anormal, hepatitis viral, aumento de aminostransferasas (ALT, AST).

Trastornos metabólicos y nutricionales: deshidratación, diabetes mellitus, hipercalcemia, hipercolesterolemia, hiperglucemia, hiperlipemia, hipertrigliceridemia, hiperuricemia, hipoglucemia, hipocalemia, hiponatremia, sed.

Trastornos musculoesqueléticos: artritis, artritis agravada, la artropatía, la cabeza femoral avascular necrosis, trastorno óseo, bursitis, costocondritis, fascitis plantar, debilidad muscular, osteomielitis, osteoporosis, sinovitis, tendinitis, tenosinovitis.

Neoplasias: carcinoma de células basales, carcinoma escamoso

Trastornos de sistema nervioso: síndrome del túnel carpiano, coma, coordinación anormal, disestesia, discinesia, disfonía, esclerosis múltiple agravado, contracciones musculares involuntarias, neuralgia, neuropatía, parestesia, trastorno del habla, agitación, confusión, despersonalización, depresión agravado, sueños anormales, labilidad emocional, Reacción maníaca, paroniria, somnolencia, pensamiento anormal, hipercinesia, alucinación

Trastornos diversos: caída, intoxicaciones alimentarias, golpe de calor, luxación de la articulación, la hemorragia post-operatorio

Trastornos de defensas: celulitis, herpes simple, herpes zoster, infección bacteriana, infección viral, moniliasis genital, sepsis

Trastornos respiratorios: asma, broncoespasmo, enfermedad obstructiva crónica de vías respiratorias, disnea, hemoptisis, laringitis, úlcera nasal, derrame pleural, pleuresía, congestión pulmonar, fibrosis pulmonar, trastorno respiratorio.

Enfermedades reumatológicas: artritis reumatoide agravada, erupción lupus eritematoso sistémico, síndrome de lupus eritematoso

Trastornos de Piel y apéndices cutáneos: acné, alopecia, quemadura, dermatitis, dermatitis de contacto, dermatitis liquenoide, eczema, furunculosis, hiperqueratosis, liquen plano, decoloración de uñas, alteración de uñas, oniquia, onicomiosis, paroniquia, reacción de fotosensibilidad, rosácea, esclerodermia, seborrea, decoloración, piel seca, exfoliación de la piel, hipertrofia de la piel, ulceración de la piel, urticaria, verruga, erupción ampollosa, piel fría y húmeda.

Trastornos de Órganos de los sentidos: sordera, tinnitus, disminución de la audición, el mareo por movimiento, parosmia, alteración del gusto, blefaritis, cataratas, opacidad corneal, ulceración de la córnea, diplopía, glaucoma, hemorragia ocular de la cámara anterior, queratitis, queratoconjuntivitis, midriasis, miopía, ftopsia, depósitos de la retina, trastornos retinales, escleritis, desprendimiento vítreo.

Trastornos urogenitales: epididimitis, trastorno prostático, la función sexual anormal, amenorrea, neoplasias de mama femenino, neoplasia maligna de mama femenina, dolor de pecho en mujer, citología positiva, dismenorrea, trastorno de endometrio, sangrado intermenstrual, leucorrea, menorragia, trastornos menstruales, quistes ováricos, prurito genital, hemorragia uterina, hemorragia vaginal, vaginitis atrofica, albuminuria, molestias en la vejiga, aumento del nitrógeno ureico en la sangre, disuria, hematuria, trastornos de la micción, nefrosis, nocturia, aumento de nitrógeno no proteico, pielonefritis, cálculo renal, función renal anormal, dolor renal, disuria, trastorno uretral, anomalidades de orina, incontinencia urinaria, disminución de flujo de orina, piuria. En un sujeto con LES al recibir concomitante múltiples fármacos, se observó un nivel elevado de ALT luego de la cuarta semana de tratamiento con cevimelina. En otros dos sujetos que recibieron cevimelina en los ensayos clínicos, se observaron niveles altos de AST. La importancia de estos hallazgos es desconocida.

Otros eventos adversos (relación desconocida) ocurridos en otros estudios clínicos (población de pacientes diferente de los pacientes con síndrome de Sjögren) son los siguientes:

Síndrome colinérgico, fluctuación de la presión arterial, cardiomegalia, hipotensión postural, afasia, convulsiones, marcha anormal, hiperestesia, parálisis, función sexual anormal, agrandamiento del abdomen, cambios en los hábitos intestinales, hiperplasia de las encías, obstrucción intestinal, bloqueo de rama, aumento de la creatina fosfocinasa, anomalidades electrolíticas, glucosuria, gota, hiperpotasemia, hiperproteinemia, aumento de deshidrogenasa láctica (LDH), aumento de fosfatasa alcalina, falta de crecimiento, anomalidades plaquetarias, reacción agresiva, amnesia, apatía, delirio, demencia, alucinaciones, impotencia, neurosis, reacción paranoide, trastornos de la personalidad, hiperhemoglobinemia, apnea, atelectasia, bostezos, oliguria, retención urinaria, distensión venosa, linfocitosis.

Eventos adversos Post-comercialización: colecistitis

#### Interacciones:

Cevimelina debe administrarse con precaución a los pacientes que toman antagonistas beta-adrenérgicos, debido a la posibilidad de trastornos de la conducción.

Los fármacos con efectos parasimpaticomiméticos administrados concurrentemente con cevimelina se puede esperar a tener efectos aditivos. Cevimelina podría interferir con los efectos antimuscarínicos deseables de los fármacos utilizados concomitantemente.

Los fármacos que inhiben CYP2D6 y CYP3A3 / 4 también inhiben el metabolismo de cevimelina.

Cevimelina debe usarse con precaución en individuos conocidos o sospechosos de ser deficientes en la actividad de CYP2D6, basándose en la experiencia previa, ya que pueden estar en un mayor riesgo de eventos adversos.

En un estudio in vitro, el citocromo P450 isoenzimas 1A2, 2A6, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 y 3A4 no fueron inhibidas por la exposición a cevimelina.

Vía de administración: Oral

#### Dosificación y Grupo Etario:

La dosis recomendada es de 30 mg tres veces al día. No hay suficiente información de seguridad para soportar dosis mayores de 30 mg tid

Condición de venta: Venta con fórmula médica y uso institucional

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

- Aprobación de la Evaluación Farmacológica
- Inclusión en Normas Farmacológicas

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe allegar información clínica con comparador activo (por ejemplo pilocarpina) que soporte las indicaciones solicitadas dado que los estudios allegados presentan resultados que generan incertidumbre, con un tamaño de efecto pequeño, comparado con placebo y no encontrado en todos los estudios. Así mismo, se debe explicar la diferencia de resultados entre los estudios ya que en uno de ellos se encontró mayor efecto con menor dosis del medicamento.

**Adicionalmente, el interesado debe allegar información preclínica especialmente en lo relacionado con aspectos farmacodinámicos.**



La Sala recuerda al interesado que debe allegar la información en forma clara, legible y ordenada y evitar la repetición de documentos y la presentación de documentos con apartados de difícil legibilidad.

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

Expediente : 20115382  
Radicado : 2016134764/2017055881  
Fecha : 24/04/2017  
Interesado : Allergan de Colombia S.A

**Composición:**

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

Forma farmacéutica: Cápsula de liberación prolongada

Indicaciones: Tratamiento del trastorno depresivo mayor

**Contraindicaciones:**

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

### Precauciones y Advertencias:

#### Ideación y comportamientos suicidas en niños, adolescentes y jóvenes adultos

Los pacientes con trastorno depresivo mayor (TDM), tanto adultos como pediátricos, pueden experimentar un empeoramiento de su depresión y/o la aparición de ideación y comportamiento suicida (tendencia suicida) o cambios inusuales en el comportamiento, ya sea que se encuentren o no en tratamiento con medicamentos antidepresivos y este riesgo puede persistir hasta que se produzca una remisión significativa. El suicidio es un riesgo conocido de la depresión y de algunos otros trastornos psiquiátricos y, son estos trastornos en sí, los mayores predictores de suicidio. Sin embargo, existe una preocupación de larga data de que los antidepresivos pueden tener un papel en la inducción del empeoramiento de la depresión y la aparición de tendencias suicidas en algunos pacientes durante la etapa inicial del tratamiento. Los análisis agrupados de estudios controlados con placebo a corto plazo de fármacos antidepresivos (inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina [ISRS] y otros) mostraron que estos fármacos aumentan el riesgo de pensamientos y conductas suicidas (tendencia suicida) en niños, adolescentes y jóvenes adultos (de 18 a 24 años de edad) con TDM y otros trastornos psiquiátricos. Los estudios a corto plazo no mostraron un aumento en el riesgo de tendencias suicidas con antidepresivos, en comparación con placebo, en adultos mayores de 24 años; hubo una reducción con el uso antidepresivos en adultos de 65 años o más, en comparación con placebo.

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

Tabla 1

Rango de edad	Diferencia fármaco-placebo en el número de casos de tendencias suicidas por 1000 pacientes tratados.
	Aumentos en comparación con el placebo
< 18	14 casos adicionales
18-24	5 casos adicionales

	Disminuciones en comparación con el placebo
25-64	1 caso menos
≥ 65	6 casos menos

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

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

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

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

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

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

Se debe alertar a las familias y cuidadores de pacientes en tratamiento con antidepresivos para trastorno depresivo mayor u otras indicaciones, tanto psiquiátricas como no psiquiátricas, acerca de la necesidad de vigilar a los pacientes en caso de aparición de agitación, irritabilidad, cambios inusuales en el comportamiento y los otros síntomas

descritos anteriormente, así como tendencias suicidas; estos síntomas se deben informar de inmediato a los profesionales de la salud. Dicha vigilancia debe incluir una observación diaria por parte de las familias y cuidadores.

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

#### Cribado de pacientes en busca de trastorno bipolar

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

#### Síndrome serotoninérgico

Se ha reportado el desarrollo de síndrome serotoninérgico potencialmente mortal con IRSN e ISRS por sí solos, pero particularmente con el uso concomitante de otros fármacos serotoninérgicos (incluidos triptanos, antidepresivos tricíclicos, fentanilo, litio, tramadol, triptófano, bupiriona y la hierba de San Juan) y con fármacos que afectan el metabolismo de la serotonina (en particular IMAO, los destinados a tratar trastornos psiquiátricos pero también otros, como linezolid o azul de metileno por vía intravenosa). Los síntomas del síndrome serotoninérgico pueden incluir cambios en el estado mental (por ejemplo, agitación, alucinaciones, delirio y coma), inestabilidad autonómica (por ejemplo, taquicardia, presión arterial lábil, mareos, sudoración, rubor, hipertermia), síntomas neuromusculares (por ejemplo, temblores, rigidez, mioclonía, hiperreflexia, incoordinación), convulsiones y/o síntomas gastrointestinales (por ejemplo, náuseas, vómito, diarrea). Se debe vigilar a los pacientes en busca de la aparición de síndrome serotoninérgico.

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

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

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

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

#### Presión arterial elevada

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

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

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

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

% pacientes		
Normal/Pre-hipertensiva → Etapa I/Etapa II	7.1	10.4

<sup>a</sup> Presión sanguínea normal: PSS < 120mmHg y PSD < 80mmHg

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

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

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

En los estudios de TDM controlados con placebo a corto plazo, el aumento promedio, desde el inicio del tratamiento de la PA sistólica fue de 3 mmHg y de la PA diastólica fue de 3,2 mmHg, en comparación con ningún cambio en el grupo con placebo. No se observaron cambios relacionados con la dosis en la presión arterial sistólica y diastólica. En pacientes expuestos a un tratamiento abierto de un año de Fetzima (con dosis oscilantes entre 40 y 120 mg una vez al día), el cambio promedio, desde el inicio del tratamiento de la PA sistólica fue de 3,9 mmHg y de la PA diastólica fue de 3,1 mmHg. En los estudios controlados con placebo a corto plazo, el 11,6 % de los pacientes cumplieron los criterios de hipotensión ortostática (PAS o PAD) en el grupo con Fetzima, en comparación con el 9,7 % del grupo con placebo. Las reducciones ortostáticas de la presión arterial ≥ 10 mmHg en la PAD se produjeron en el 5,8 %, el 6,1 % y el 9,8 % de los pacientes tratados con Fetzima en dosis de 40, 80 y 120 mg/día, respectivamente, en comparación con el 6,2 % de los pacientes tratados con placebo.

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

#### Frecuencia cardíaca elevada

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

En los estudios clínicos a corto plazo, el tratamiento con Fetzima se relacionó con un incremento promedio de la frecuencia cardíaca de 7,4 latidos por minuto (lpm) en comparación con una disminución promedio de 0,3 lpm en los pacientes tratados con

placebo. El aumento de la frecuencia cardíaca en pacientes tratados con Fetzima que recibieron dosis de 40 mg, 80 mg y 120 mg fue de 7,2, 7,2 y 9,1 lpm.

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

#### Sangrado anormal

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

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

#### Glaucoma de ángulo cerrado

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

#### Dificultad para orinar o retención urinaria

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

#### Activación de manía/hipomanía

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

que con todos los antidepresivos, utilice Fetzima con precaución en pacientes con antecedentes personales o familiares de trastorno bipolar, manía o hipomanía.

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

### Convulsiones

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

### Síndrome de abstinencia

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

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

### Hiponatremia

Aunque no se reportaron eventos adversos de hiponatremia en pacientes tratados con Fetzima en los estudios clínicos, ha ocurrido hiponatremia como consecuencia del tratamiento con ISRS y IRSN. En muchos casos, la hiponatremia parece ser el resultado del síndrome de secreción inadecuada de la hormona antidiurética (SIADH, syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion). Se han reportado casos con sodio sérico menor a 110 mmol/l. Los pacientes ancianos pueden tener un mayor riesgo de desarrollar hiponatremia con ISRS y IRSN. Además, los pacientes en tratamiento con diuréticos o que se encuentren con depleción de volumen pueden estar en mayor riesgo. Fetzima se debe interrumpir en pacientes con hiponatremia sintomática y se debe establecer una intervención médica apropiada. Los signos y síntomas de la hiponatremia incluyen cefalea, dificultad para concentrarse, pérdida de memoria, confusión, debilidad y falta de equilibrio, lo que puede provocar caídas. Los signos y síntomas asociados con los casos



más graves y/o agudos incluyen alucinaciones, síncope, convulsiones, coma, paro respiratorio y muerte.

#### Reacciones Adversas:

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

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

#### Experiencia en estudios clínicos:

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

#### Exposición del paciente:

Se evaluó la seguridad del Fetzima en 2673 pacientes (18-78 años de edad), con diagnóstico de TDM, quienes participaron en estudios clínicos, lo que representa 942 pacientes-año de exposición. De entre los 2673 pacientes tratados con Fetzima, 1583 fueron expuestos a Fetzima en estudios a corto plazo, controlados con placebo. Existieron 825 pacientes que pasaron de estudios a corto plazo a un estudio de extensión abierto de un año.

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

#### Reacciones adversas reportadas como razones para la interrupción del tratamiento

En los estudios controlados con placebo a corto plazo para TDM, previos a la comercialización, el 9 % de los 1583 pacientes que recibieron Fetzima (40-120 mg) interrumpieron el tratamiento debido a un evento adverso, en comparación con el 3 % de

los 1040 pacientes tratados con placebo en dichos estudios. Las náuseas (1,5 %) fueron la reacción adversa más común que condujo a la interrupción en al menos 1 % de los pacientes tratados con Fetzima en los estudios controlados con placebo a corto plazo.

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

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

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

Clasificación por órganos y sistemas Término preferente	Placebo (N=1040) %	Fetzima 40-120 mg/d (N = 1583) %
<b>Trastornos gastrointestinales</b>		
Náuseas	6	17
Estreñimiento	3	9
Vómitos	1	5
<b>Trastornos cardíacos</b>		
Taquicardia <sup>a</sup>	2	6
Palpitaciones	1	5
<b>Trastornos del sistema reproductor y las mamas<sup>b</sup></b>		
Disfunción eréctil <sup>c</sup>	1	6
Dolor testicular <sup>d</sup>	< 1	4
Trastorno de la eyaculación <sup>e</sup>	< 1	5
<b>Investigaciones</b>		
Aumento de la frecuencia cardíaca <sup>f</sup>	1	6
Aumento de la presión arterial <sup>g</sup>	1	3
<b>Trastornos renales y urinarios</b>		
Retención urinaria	0	4
<b>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</b>		
Hiperhidrosis	2	9
Erupción cutánea <sup>h</sup>	0	2
<b>Trastornos vasculares</b>		
Sofoco	1	3
Hipotensión <sup>i</sup>	1	3
Hipertensión <sup>j</sup>	1	3
<b>Trastornos del metabolismo y la nutrición</b>		
Disminución del apetito	1	3

<sup>a</sup> La taquicardia también incluye: taquicardia sinusal y síndrome de taquicardia ortostática postural

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

<sup>c</sup> La disfunción eréctil incluye: disfunción eréctil, disfunción eréctil orgánica y disfunción eréctil psicógena

<sup>d</sup> El dolor testicular incluye: dolor testicular, epididimitis y vesiculitis seminal

<sup>e</sup> Los trastornos de la eyaculación incluyen: trastornos de la eyaculación, eyaculación retardada, incapacidad para eyacular y eyaculación precoz

<sup>f</sup> El aumento de la frecuencia cardíaca también incluye: aumento de respuesta de la frecuencia cardíaca ortostática

<sup>g</sup> El aumento de la presión arterial también incluye: aumento de la presión arterial sistólica, aumento de la presión arterial diastólica y aumento de la presión arterial ortostática

<sup>h</sup> La erupción cutánea también incluye: erupción cutánea generalizada, erupción maculopapular, erupción eritematosa y erupción macular

<sup>i</sup> La hipotensión también incluye: hipotensión ortostática y mareo postural

<sup>j</sup> La hipertensión también incluye: hipertensión lábil

N = Número de pacientes en la población de seguridad

#### Reacciones adversas relacionadas con la dosis

En los datos agrupados de los estudios de dosis fija controlados con placebo a corto plazo, no se presentaron reacciones adversas relacionadas con la dosis (más de 2 % de incidencia global) en pacientes tratados con Fetzima en las dosis entre 40 y 120 mg una vez al día, con la excepción de disfunción eréctil y vacilación urinaria (consultar la Tabla 4).

Tabla 4 Reacciones adversas relacionadas con la dosis

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

<sup>a</sup> El porcentaje es relativo al número de pacientes de sexo masculino.

N = número de pacientes en la población de seguridad

#### Otras reacciones adversas observadas en estudios clínicos

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

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

#### Interacciones:

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

#### Inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAO)

##### Fármacos serotoninérgicos

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

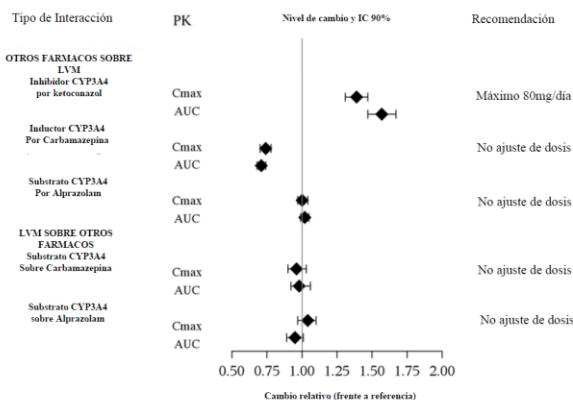
#### Posibilidad de que otros fármacos afecten Fetzima:

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

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

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

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



Posibilidad de que el Fetzima afecte a otros fármacos:

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

Agentes activos sobre el sistema nervioso central (SNC):

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

## Alcohol

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

Vía de administración: Oral

## Dosificación y Grupo Etario:

### Instrucciones generales de uso

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

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

## Tratamiento de mantenimiento/continuación/extendido

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

## Poblaciones especiales

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

## Interrupción del tratamiento

Se han reportado síntomas de abstinencia tras la interrupción de fármacos serotoninérgicos como Fetzima. Se recomienda la reducción gradual de la dosis, en lugar de la interrupción abrupta, cuando sea posible. Vigilar a los pacientes en busca de estos síntomas al momento de interrumpir Fetzima. Si ocurren síntomas intolerables luego de

una disminución de la dosis o tras la interrupción del tratamiento, considere restablecer la dosis prescrita anteriormente y disminuir la dosis a un ritmo más gradual

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

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

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

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

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

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

Uso de Fetzima con inhibidores potentes de la enzima citocromo P450 (CYP3A4)

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

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

Condición de venta: Venta con fórmula médica

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

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

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora aplaza la emisión de éste concepto por cuanto requiere de mayor estudio.

### 3.1.1.8. RYDAPT® 25 mg CÁPSULAS BLANDAS

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

Composición: Cada Cápsula Blanda contiene 25mg de Midostaurina

Forma farmacéutica: Cápsulas blandas

Indicaciones: Rydapt está indicado:

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

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

Precauciones y advertencias:

Neutropenia / infecciones

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

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



definitivamente el tratamiento con Rydapt cuando el paciente presente una neutropenia severa recurrente o prolongada que suscite sospechas de guardar relación con Rydapt.

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

#### Disfunción cardíaca

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

#### Toxicidad pulmonar

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

#### Toxicidad embriofetal y lactancia

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

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

## Reacciones adversas: LMA - Resumen del perfil toxicológico

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

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

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

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

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

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

La Tabla 3 recoge las categorías de frecuencia de las reacciones adversas notificadas en los pacientes con LMA recién diagnosticada y mutación en *FLT3* del estudio de fase III. Las reacciones adversas se enumeran con arreglo a la clase de órgano, aparato o sistema del MedDRA, y dentro de cada clase se han clasificado por orden decreciente de

frecuencia. Además, también se proporciona la categoría de frecuencia correspondiente a cada reacción adversa aplicando la siguiente convención (del CIOMS III): muy frecuente ( $\geq 1/10$ ); frecuente ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ); infrecuente ( $\geq 1/1000$  a  $< 1/100$ ); rara ( $\geq 1/10\ 000$  a  $< 1/1000$ ); muy rara ( $< 1/10\ 000$ ); de frecuencia desconocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). La Tabla 4 presenta las anomalías de laboratorio importantes del mismo estudio de fase III registradas en pacientes con LMA recién diagnosticada y mutación en *FLT3*.

Tabla 3 Reacciones adversas notificadas en el estudio clínico de LMA

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

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

Reacciones adversas	Todos los grados		Grados 3 o 4		Categoría de frecuencia
	RYDAPT + quimio, n = 229 <sup>1</sup> %	Placebo + quimio, n = 226 <sup>1</sup> %	RYDAPT + quimio, n = 344 <sup>1</sup> %	Placebo + quimio, n = 335 <sup>1</sup> %	
<b>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</b>					
Dolor de espalda	21,8	15,5	1,4	0,6	Muy frecuente
Artralgia	14	8	0,3	0,3	Muy frecuente
Dolor óseo	9,6	9,7	1,4	0,3	Frecuente
Dolor en una extremidad	9,6	8,8	1,4	0,4	Frecuente
Dolor de cuello	7,9	4	0,6	0	Frecuente
<b>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de la administración</b>					
Pirexia (fiebre)	34,5	35,4	2,9	2,7	Muy frecuente
Trombosis relacionada con catéter	3,5	1,3	2	1,8	Frecuente
<b>Exploraciones complementarias</b>					
Hiperglucemia	20,1	16,8	7	5,4	Muy frecuente
Prolongación del tiempo activado de tromboplastina parcial	12,7	8,4	2,6	1,8	Muy frecuente
Aumento de peso	6,6	3,1	0,9	0,3	Frecuente

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

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

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

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

Anomalía de laboratorio importante	RYDAPT 50 mg dos veces al día (n = 345) Grado 3 o 4 %	Placebo (n = 335) Grado 3 o 4 %	Categoría de frecuencia (basada en todos los grados)
Hipercalcemia	0,6	0,3	Frecuente
Hipopotasemia	13,9	14,3	Muy frecuente
Hipernatremia	1,2	1,8	Muy frecuente

### Perfil toxicológico durante la fase de mantenimiento

Aunque la Tabla 3 proporciona la incidencia de las reacciones adversas registradas durante todo el estudio, cuando se evaluó de forma separada la fase de mantenimiento (con Rydapt en monoterapia o el placebo) se observó una diferencia en el tipo y la severidad de las reacciones adversas. Además, la incidencia global de reacciones adversas durante la fase de mantenimiento fue por lo general menor. Las reacciones adversas que durante la fase de mantenimiento presentaban una diferencia  $\geq 5\%$  entre el grupo de Rydapt y el del placebo fueron las náuseas (46,4% frente a 17,9%), la hiperglucemia (20,2% frente a 12,5%), los vómitos (19% frente a 5,4%) y la linfopenia (16,7% frente a 8,9%).

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

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

### Descripción de reacciones adversas de especial interés

#### Trastornos gastrointestinales

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

Interacciones:

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

#### Efecto de otros medicamentos sobre Rydapt

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

#### Inhibidores potentes de la CYP3A4

Los inhibidores potentes de la CYP3A4 pueden aumentar la concentración sanguínea de midostaurina. En un estudio de 36 sujetos sanos, cuando se administró ketoconazol (un inhibidor potente de la CYP3A4) en el estado estacionario con una sola dosis de RYDAPT se observó un aumento significativo de la exposición a la midostaurina (la  $C_{m\acute{a}x}$  fue 1,8 veces mayor y el  $AUC_{0-\infty}$ , diez veces mayor), mientras que las concentraciones máximas de los metabolitos activos, CGP62221 y CGP52421, se redujeron a la mitad. Otro estudio en el que se evaluaron múltiples administraciones de 50 mg de midostaurina dos veces al día con itraconazol (otro inhibidor potente de la CYP3A4) en el estado estacionario en un subgrupo de pacientes ( $n = 7$ ) reveló que la exposición a la midostaurina ( $C_{m\acute{a}x}$ ) en el estado estacionario se multiplicaba solo por 2,09. Durante la fase de inducción del estudio de LMA, hasta el 62% de los pacientes recibieron midostaurina con inhibidores potentes de la CYP3A4. La administración de RYDAPT con inhibidores de la CYP3A4 multiplicó por 1,44 la exposición a la midostaurina ( $C_{m\acute{a}x}$ ). No se observó ningún efecto en CGP62221 ni en CGP52421. Dada la naturaleza cronodependiente de la farmacocinética de la midostaurina, la interacción entre los inhibidores potentes de la CYP3A4 y la exposición a la midostaurina reviste escaso interés clínico. Se debe aconsejar precaución cuando la midostaurina se administre simultáneamente con medicamentos que sean inhibidores potentes de la CYP3A4, como los antifúngicos (p. ej., ketoconazol), algunos antivíricos (p. ej., ritonavir), los antibióticos macrólidos (p. ej., claritromicina) y la nefazodona. Se debe pensar en la posibilidad de utilizar otros medicamentos que no inhiban con potencia la actividad de la CYP3A4. Cuando no existan opciones terapéuticas satisfactorias deberá efectuarse un seguimiento riguroso de los pacientes en busca de signos de toxicidad.

#### Inductores potentes de la CYP3A4

Los inductores potentes de la CYP3A4 pueden disminuir la concentración de midostaurina en la sangre. En un estudio en sujetos sanos, la administración de un inductor potente de la CYP3A4, la rifampicina (600 mg al día), en el estado estacionario con una sola dosis de midostaurina disminuyó la  $C_{m\acute{a}x}$  de midostaurina en un 73% y el  $AUC_{0-\infty}$  en un 96%, respectivamente. Algo similar se observó con ambos metabolitos,

CGP62221 y CGP52421. Se debe evitar el uso simultáneo de RYDAPT con inductores potentes de la CYP3A4 (p. ej., carbamazepina, rifampicina, hierba de san Juan).

#### Efecto de RYDAPT sobre otros medicamentos

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

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

#### Embarazo, lactancia, mujeres y varones con capacidad de procrear

##### Embarazo

##### Resumen de los riesgos

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

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

##### Datos en animales

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



que las exposiciones terapéuticas humanas que se logran con las dosis recomendadas de 50 y 100 mg dos veces al día, tomando como base la comparación de los AUC de las respectivas especies.

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

### Lactancia

No se sabe si la midostaurina o sus metabolitos activos pasan a la leche humana. No existen datos acerca de los efectos de Rydapt en los niños lactantes o sobre la producción de leche. Los estudios indican que la midostaurina administrada por vía oral y sus metabolitos activos pasan a la leche de las ratas lactantes. Puesto que muchos fármacos se excretan en la leche humana y dada la posibilidad de que ocurran reacciones adversas graves en los lactantes a causa de Rydapt, es necesario advertir a la madre lactante del riesgo para el niño e interrumpir la lactancia durante el tratamiento con RYDAPT y hasta por lo menos 4 meses después de haberlo finalizado.

### Mujeres y varones con capacidad de procrear

#### Prueba del embarazo

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

#### Anticoncepción

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

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

## Esterilidad

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

## Sobredosis

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

Vía de administración: Oral

## Dosificación y Grupo Etario:

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

## Posología

### Población destinataria

### Dosis recomendada en la LMA

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

## Modificaciones de la dosis

### Modificaciones de la dosis en la LMA

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

Tabla -1 Recomendaciones para interrumpir, reducir o suspender definitivamente la dosis de Rydapt en pacientes con LMA



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

Condición de venta: Venta con fórmula médica

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

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

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

### 3.1.1.9. APREMILAST

Expediente : 20115484  
 Radicado : 2016135731 / 2017041015  
 Fecha : 27/03/2017  
 Interesado : Laboratorio Franco Colombiano Lafrancol S.A.S.

Composición:

Cada tableta recubierta contiene 10 mg de apremilast  
 Cada tableta recubierta contiene 20 mg de apremilast  
 Cada tableta recubierta contiene 30 mg de apremilast

Forma farmacéutica: Tableta recubierta

Indicaciones: Artritis Psoriática activa y en Placas de Psoriasis Moderada a Severa que son candidatos a fototerapia o terapia sistémica

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a Apremilast o cualquier componente del producto.

**Precauciones y advertencias:**

No se recomienda la coadministración con inductores potentes del citocromo P450.

Se ha informado depresión durante la terapia con apremilast; se aumenta el riesgo con antecedentes de depresión, tendencias suicidas, o ambos; se considera la interrupción si se presentan síntomas.

Sopesar cuidadosamente los riesgos vs beneficios antes de prescribir a pacientes con antecedentes de depresión o pensamientos suicidas. Aconsejar a los pacientes, cuidadores y familias comunicarse con el médico si se produce depresión nueva o que empeora, pensamientos suicidas, o cambios de humor.

Se requiere una reducción de la dosis en insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina estimada de 0 a 30 ml / min en la ecuación de Cockcroft- Gault).

Se ha documentado pérdida de peso clínicamente significativa; se recomienda control y la suspensión del tratamiento puede ser necesario.

**Reacciones adversas:**

Efectos metabólicos / endocrinos: Pérdida de peso.

Efectos gastrointestinales: Dolor abdominal, disminución del apetito, diarrea, aumento de la frecuencia de la defecación, indigestión, náuseas, dolor abdominal superior.

Efectos musculoesqueléticos: Dolor de espalda.

Efectos neurológicos: Dolor de cabeza, insomnio, migraña.

Efectos psiquiátricos: Depresión.

Efectos respiratorios: Nasofaringitis, infección de las vías respiratorias altas, fatiga

**Interacciones:**

Medicamentos, inductores de CYP3A4, que disminuyen la exposición a Apremilast y no se recomienda su coadministración: Carbamazepina, Rifampicina, Enzalutamida, Fosfenitoina, Mitotane, Fenobarbital, Fenitoina, Primidona, Rifabutin, Rifapentina, Hierba de San Juan

Vía de administración: Oral.

**Dosificación y Grupo Etario:**

Grupo Etario: Hombres y Mujeres, mayores de 18 años.

Placas de Psoriasis Moderada a Severa que son candidatos a fototerapia o terapia sistémica

Iniciar titulación por 5 días. Día 1, 10 mg oral en la mañana; Día 2, 10 mg oral dos veces al día; día 3, 10 mg en la mañana, 20 mg en la mañana en la noche; Día 4, 20 mg oral

dos veces al día; Día 5, 20 mg en la mañana, 30 mg en la noche. No masticar, no partir ni aplastar.

Mantenimiento: Día 6 y posteriormente, 30 mg oral dos veces al día; No masticar, no partir ni aplastar.

#### Artritis Psoriática Activa

Iniciar titulación por 5 días. Día 1, 10 mg oral en la mañana; Día 2, 10 mg oral dos veces al día; día 3, 10 mg en la mañana, 20 mg en la mañana en la noche; Día 4, 20 mg oral dos veces al día; Día 5, 20 mg en la mañana, 30 mg en la noche. No masticar, no partir ni aplastar.

Mantenimiento: Día 6 y posteriormente, 30 mg oral dos veces al día; No masticar, no partir ni aplastar.

Insuficiencia Renal Leve (CrCl estimado de 60 a 89 mL/min por la ecuación de Cockcroft-Gault): No se necesita ajuste de dosis.

Insuficiencia Renal Moderada (CrCl estimado de 30 a 59 mL/min por la ecuación de Cockcroft-Gault): No se necesita ajuste de dosis.

Insuficiencia Renal Severa (CrCl estimado menor de 30 mL/min por la ecuación de Cockcroft-Gault): Iniciar 10 mg oral una vez al día por 3 días, titular posteriormente a 20 mg oral una vez al día en los días 4 y 5, y luego 30 mg oral una vez al día desde el día 6. Insuficiencia Hepática: No se requiere ajuste de dosis.

Pediatría: La seguridad y eficacia de Apremilast no ha sido establecida en pacientes pediátricos.

Apremilast se puede administrar con o sin comidas.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2017002152 con el fin de continuar con el proceso de aprobación de los siguientes puntos para los productos de la referencia:

- Evaluación farmacológica.

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada y dado que el interesado no presenta respuesta satisfactoria al requerimiento emitido en el Acta No. 30 de 2016, numeral 3.1.1.4., la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos

de la Comisión Revisora recomienda negar el producto de la referencia, puesto que no allega información preclínica completa para el principio activo apremilast, ni tampoco estudios clínicos comparativos con tratamientos de demostrada eficacia para las mismas indicaciones que permitan establecer la real eficacia y seguridad del producto, puesto que los estudios allegados fueron realizados con placebo y adicionalmente no allegan estudio de bioequivalencia in vivo comparado con el producto innovador de la molécula apremilast.

### 3.1.1.10. VENCLEXTA

Expediente : 20116560  
 Radicado : 2016137930 / 2017034817  
 Fecha : 15/03/2017  
 Interesado : AbbVie S.A.S.

#### Composición:

Cada tableta recubierta contiene 10 mg de Venetoclax  
 Cada tableta recubierta contiene 50 mg de Venetoclax  
 Cada tableta recubierta contiene 100 mg de Venetoclax

Forma farmacéutica: Tabletas Recubiertas

Indicaciones: Venclexta™ está indicado para el tratamiento de pacientes con leucemia linfocítica crónica (LLC) con deleción del 17 p que han recibido al menos una terapia anteriormente.

Contraindicaciones: El uso concomitante de venetoclax con inhibidores fuertes de la CYP3A está contraindicado al inicio y durante la fase de aumento.

#### Precauciones y Advertencias: Síndrome de Lisis Tumoral

En pacientes con LLC previamente tratados y con alta carga tumoral ha ocurrido el síndrome de lisis tumoral, incluyendo eventos fatales cuando fueron tratados con Venetoclax.

Venetoclax puede causar reducción rápida del tumor, y por lo tanto posee un riesgo para SLT (Síndrome de Lisis Tumoral) en la fase inicial de aumento de dosis durante las primeras 5 semanas. A partir de las 6-8 horas posteriores a la primera dosis de venetoclax y en cada incremento de dosis, pueden ocurrir cambios en los electrolitos consistentes con SLT que requieren un rápido manejo.

El SLT es un cúmulo de diferentes factores incluyendo comorbilidades. Los pacientes con alta carga tumoral (por ejemplo, cualquier ganglio linfático con un diámetro  $\geq 5$  cm o un recuento absoluto de linfocitos (RAL)  $\geq 25 \times 10^9/L$ ) están en alto riesgo de SLT cuando

inicien venetoclax. La función renal disminuida (depuración de creatinina [CrCl] <80 mL/min) adicionalmente aumenta el riesgo. Se deben evaluar los pacientes en riesgo y deben recibir la profilaxis adecuada para SLT, incluyendo hidratación y anti hiperuricémicos. Se debe monitorear la química sanguínea y manejar las anomalías rápidamente. Interrumpir la dosificación si se requiere. Emplear más medidas intensivas (hidratación intravenosa, monitoreo frecuente, hospitalización) a medida que el riesgo total aumente.

El uso concomitante de venetoclax con inhibidores fuertes o moderados de la CYP3A aumenta la exposición de venetoclax y puede aumentar el riesgo de SLT al inicio y durante la fase de aumento.

### Neutropenia

Ha ocurrido neutropenia Grado 3 o 4 en pacientes tratados con venetoclax. Se recomienda monitorear los recuentos sanguíneos completos durante el periodo de tratamiento. Se recomienda la interrupción o reducción de las dosis en neutropenia severa. Considerar medidas de soporte incluyendo antimicrobianos para cualquier signo de infección y el uso profiláctico de factores de crecimiento (p.ej., G-CSF).

### Inmunización

La seguridad y eficacia de la inmunización con vacunas vivas atenuadas durante o posterior a la terapia con venetoclax no ha sido estudiada. No se deben administrar vacunas vivas durante el tratamiento con venetoclax y de allí en adelante hasta la recuperación de las células B.

### Reacciones Adversas:

#### Experiencia de los Estudios Clínicos

La seguridad de venetoclax se basa en datos combinados de 240 pacientes tratados con venetoclax en dos estudios de fase 2 y uno de fase 1. Para los estudios se reclutaron pacientes con LLC previamente tratados, incluyendo 160 pacientes con delección 17p y 44 pacientes en quienes había fallado un inhibidor de la vía de receptores de las células B. Los pacientes fueron tratados con monoterapia de venetoclax 400 mg una vez al día posterior a un programa de aumento de dosis.

Las reacciones adversas más comunes ( $\geq 20\%$ ) de cualquier grado fueron neutropenia (incluyendo recuento de neutrófilos bajo) diarrea, náuseas, anemia (incluyendo hemoglobina baja), infecciones del tracto respiratorio superior, trombocitopenia (incluyendo recuento bajo de plaquetas) y fatiga.

Las reacciones adversas serias más frecuentemente reportadas ( $\geq 2\%$ ) no relacionadas con la progresión de la enfermedad fueron neumonía, neutropenia febril, pirexia, anemia hemolítica autoinmune, anemia y SLT.



La interrupción debido a reacciones adversas no relacionadas con la progresión de la enfermedad ocurrió en 8.8% de los pacientes.

Se realizaron ajustes de dosis debido a reacciones adversas en 9.6% de los pacientes. Síndrome de Lisis Tumoral (SLT)

El síndrome de lisis tumoral es un riesgo importante identificado cuando se inicia venetoclax. En los estudios de búsqueda de la dosis de la fase inicial 1, los cuales tuvieron una fase de aumento más corta (2 a 3 semanas) y dosis de inicio mayores, la incidencia de SLT fue de 12% (9/77; 4 SLT por laboratorio, 5 SLT clínicos) incluyendo 2 eventos fatales y 3 eventos de insuficiencia renal aguda, 1 requirió diálisis.

El riesgo de SLT se redujo después de la revisión del régimen de dosificación y la modificación de las medidas de profilaxis y monitoreo. En los estudios clínicos de venetoclax, los pacientes con algún ganglio linfático  $\geq 10$  cm o aquellos con RAL  $\geq 25 \times 10^9/L$  y algún ganglio linfático  $\geq 5$  cm fueron hospitalizados para posibilitar hidratación más intensa y monitoreo para el primer día de dosificación a 20 mg y 50 mg durante la fase de aumento.

En 66 pacientes con LLC que iniciaron con una dosis diaria de 20 mg e incrementos a 5 semanas hasta 400 mg, la tasa de SLT fue de 6%. Todos los eventos fueron de SLT por laboratorio (anormalidades de laboratorio que cumplieran  $\geq 2$  de los siguientes criterios en 24 horas para cada uno: potasio  $>6$  mmol/L, ácido úrico  $>476$   $\mu\text{mol/L}$ , calcio  $<1.75$  mmol/L, o fósforo  $>1.5$  mmol/L; o intervención médica) y ocurrieron en pacientes que tenían un ganglio(s) linfático(s)  $\geq 5$  cm o RAL  $\geq 25 \times 10^9/L$ . En estos pacientes no se observó ningún SLT con consecuencias clínicas, tales como insuficiencia renal aguda, arritmias cardíacas o muerte repentina y/o convulsiones. Todos los pacientes tuvieron CrCl  $\geq 50$  mL/min.

En la siguiente tabla se presentan los resultados anormales de laboratorio emergentes del tratamiento con respecto al SLT observado en los 66 pacientes con LLC que siguieron el programa de aumento de dosis y las medidas de profilaxis del SLT.

Eventos Adversos Emergentes del Tratamiento de SLT y Resultados de Laboratorio Anormales Relevantes en Pacientes con LLC

Parámetro	Todos los Grados (%) N=66	Grado $\geq 3$ (%) N=66
SLT <sup>a</sup> por laboratorio	6	6
Hipercalcemia <sup>b</sup>	20	2
Hiperfosfatemia <sup>c</sup>	15	3
Hipocalcemia <sup>d</sup>	9	3
Hiperuricemia <sup>e</sup>	6	2

Parámetro	Todos los Grados (%) N=66	Grado $\geq 3$ (%) N=66
<sup>a</sup> Resultados anormales de laboratorio que cumplen $\geq 2$ de los siguientes criterios en 24 horas de cada uno: potasio $>6$ mmol/L, ácido úrico $>476$ $\mu$ mol/L, calcio $<1.75$ mmol/L, o fósforo $>1.5$ mmol/L; o intervención médica. <sup>b</sup> Hipercalemia/ potasio sanguíneo bajo. <sup>c</sup> Hiperfosfatemia/ fósforo sanguíneo alto. <sup>d</sup> Hipocalcemia/ calcio sanguíneo bajo. <sup>e</sup> Hiperuricemia/ ácido úrico sanguíneo aumentado.		

En la siguiente tabla se resumen las frecuencias de reacciones adversas al medicamento (RAM) reportadas con venetoclax solo. Las reacciones adversas se listan abajo usando la clasificación por órganos y sistema corporal de MedDRA y la frecuencia. Las frecuencias se definen como muy común ( $\geq 1/10$ ), común ( $\geq 1/100$  a  $<1/10$ ), poco común ( $\geq 1/1,000$  a  $<1/100$ ), raro ( $\geq 1/10,000$  a  $<1/1,000$ ), muy raro ( $<1/10,000$ ), no conocido (no se puede estimar con los datos disponibles). Dentro de cada grupo de frecuencia se presentaron los efectos indeseables en orden decreciente de gravedad.

#### Reacciones Adversas al Medicamento Reportadas en Pacientes con LLC Tratados con Venetoclax

Clasificación por Órganos y Sistemas	Frecuencia (Todos los Grados)	Término Preferido
Infecciones e infestaciones	Muy Común	Infección del tracto respiratorio alto
	Común	Neumonía Infección del tracto urinario
Trastornos del Sistema Linfático y sanguíneo	Muy Común	Neutropenia <sup>a</sup>
	Común	Neumonía febril
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Muy Común	Hiperfosfatemia <sup>b</sup>
	Común	Síndrome de lisis tumoral Hipercalemia <sup>c</sup> Hiperuricemia <sup>d</sup> Hipocalcemia <sup>e</sup>
Trastornos Gastrointestinales	Muy Común	Diarrea Vómito Nauseas Constipación
Trastornos Generales y condiciones del sitio de administración	Muy Común	Fatiga
Investigaciones	Común	Creatinina sanguínea alta
<sup>a</sup> Neutropenia/Recuento de neutrófilos bajo. <sup>b</sup> Hiperfosfatemia/fósforo sanguíneo alto. <sup>c</sup> Hipercalemia/potasio sanguíneo alto. <sup>d</sup> Hiperuricemia/ácido úrico sanguíneo alto. <sup>e</sup> Hipocalcemia/calcio sanguíneo bajo.		

#### Interacciones:

##### Efecto de Otros Medicamentos sobre Venetoclax

El Venetoclax es metabolizado principalmente por la CYP3A4.

#### Inhibidores de la CYP3A

La co-administración de ketoconazol, un inhibidor fuerte de la CYP3A, P-gp y BCRP, aumentó la  $C_{max}$  de venetoclax 2.3 veces y el  $ABC_{\infty}$  6.4 veces. El uso concomitante de venetoclax con inhibidores fuertes de la CYP3A (p.ej., ketoconazol, ritonavir, claritromicina, itraconazol, voriconazol) está contraindicado al inicio y durante la fase de aumento.

Evitar el uso concomitante de inhibidores moderados de la CYP3A (p.ej., eritromicina, ciprofloxacina, diltiazem, fluconazol, verapamilo) con venetoclax al inicio y durante la fase de aumento. Considerar tratamientos alternativos. Si se debe usar un inhibidor moderado de la CYP3A, reducir al menos 2 veces las dosis de inicio y de la fase de aumento de Venetoclax. Monitorear los pacientes más cuidadosamente para signos de toxicidad con venetoclax.

Evitar los productos a base de pomelo, naranja amarga y fruta estrella durante el tratamiento con venetoclax, ya que contienen inhibidores de la CYP3A.

Para los pacientes que han finalizado la fase de aumento y que están con dosis diarias estables de venetoclax, reducir al menos dos veces la dosis de venetoclax cuando se usa concomitantemente con inhibidores moderados de la CYP3A y cuatro veces cuando se usa concomitantemente con inhibidores fuertes de la CYP3A. Reiniciar la dosis de venetoclax que se usaba antes de comenzar con el inhibidor de la CYP3A 2 a 3 días después de suspender dicho inhibidor.

#### Inhibidores de OATP1B1/1B3 y P-gp

La coadministración de una dosis única de rifampicina, un inhibidor de OATP1B1/1B3 y P-gp, aumentó la  $C_{max}$  de venetoclax en 106% y el  $ABC_{\infty}$  en 78%. No se recomiendan ajustes de dosis en combinación con inhibidores de OATP1B1/1B3 o P-gp. Monitorear los pacientes más cuidadosamente para toxicidad de venetoclax.

#### Inductores de la CYP3A

La coadministración de una dosis diaria de rifampicina, un inductor fuerte de la CYP3A, disminuyó la  $C_{max}$  de venetoclax en 42% y el  $ABC_{\infty}$  en 71%. Evitar el uso concomitante de venetoclax con inductores fuertes de la CYP3A (p.ej., carbamazepina, fenitoína, rifampicina, hierba de san juan) o inductores moderados de la CYP3A (p.ej., bosentan, efavirenz, etravirina, modafinilo, nafcilina). Considerar tratamientos alternativos con menos inducción de la CYP3A.

## Efectos de Venetoclax Sobre Otros Medicamentos Warfarina

En un estudio de interacción entre medicamentos en voluntarios sanos, la administración de una dosis única de venetoclax con warfarina produjo un incremento de 18% a 28% en la  $C_{max}$  y en el  $ABC^{\infty}$  de la warfarina-R y warfarina-S. Debido a que la warfarina no fue dosificada para estado estacionario, se recomienda que se monitoree cuidadosamente el índice normalizado internacional (INR) en los pacientes que reciben warfarina.

### Dosificación y Grupo Etario:

#### Guías de Dosificación

Venetoclax se debe tomar oralmente una vez al día hasta que se observe progreso de la enfermedad o toxicidad inaceptable. Indicar al paciente tomar Venetoclax tabletas con una comida y agua aproximadamente a la misma hora cada día, Venetoclax tabletas se debe tragar entera y no se debe masticar, triturar o partir antes de tragarla.

#### Régimen Recomendado de Dosificación

La dosis de inicio de venetoclax es 20 mg una vez al día por 7 días. La dosis de venetoclax se debe administrar de acuerdo a un programa de aumento (titulación de la dosis) hasta la dosis recomendada diaria de 400 mg en un período de 5 semanas como se muestra en la siguiente tabla. El programa de aumento de la dosificación de 5 semanas está diseñado para reducir gradualmente la carga tumoral (citoreducción) y disminuir el riesgo de síndrome de lisis tumoral (SLT).

#### Programa de dosificación para la Fase de Aumento

Semana	Dosis Diaria de Venetoclax
1	20 mg
2	50 mg
3	100 mg
4	200 mg
5 en adelante	400 mg

#### Dosis Omitidas

Si el paciente omite una dosis de venetoclax y está dentro de las siguientes 8 horas en que normalmente la toma, el paciente debe tomar la dosis omitida tan pronto sea posible y reanudar el programa de dosificación diaria normal. Si un paciente omite una dosis por más de 8 horas, el paciente no debe tomar la dosis omitida y debe retomar el programa de dosificación usual el día siguiente.

Si el paciente vomita después de la dosificación, no se debe tomar una dosis adicional ese día. La siguiente dosis prescrita se debe tomar a la hora acostumbrada.

### Evaluación de Riesgo para el Síndrome de Lisis Tumoral

Venetoclax puede causar rápida reducción del tumor y por lo tanto tiene un riesgo de SLT en la fase de incremento de la dosis durante las primeras 5 semanas. Los cambios en los electrolitos, consistentes con el SLT que requieren manejo inmediato pueden suceder a partir de 6 – 8 horas después de la primera dosis de venetoclax y en cada incremento de la dosis.

El riesgo de SLT es continuo se presenta por una variedad de factores incluyendo comorbilidades. Los pacientes con alta carga tumoral (por ejemplo, cualquier ganglio linfático con un diámetro  $\geq 5$  cm o un recuento alto de linfocitos absolutos [RAL  $\geq 25 \times 10^9/L$ ]) están en alto riesgo de SLT cuando inicien venetoclax. La función renal disminuida (depuración de creatinina [CrCl]  $< 80$  mL/min) adicionalmente aumenta el riesgo. El riesgo puede disminuir a medida que disminuye la carga tumoral con el tratamiento con Venetoclax.

Realizar evaluaciones de carga tumoral, incluyendo evaluaciones radiográficas (p. ej. Tomografías computarizadas). Hacer análisis de química sanguínea (creatinina, ácido úrico, potasio, fósforo y calcio) en todos los pacientes y corregir las anomalías preexistentes antes de la iniciación del tratamiento con venetoclax.

### Profilaxis para el Síndrome de Lisis Tumoral

Seguir las medidas de profilaxis listadas abajo. Emplear medidas más intensas (incluida la hospitalización) a medida que el riesgo total aumenta;

- Hidratación: Asegurar una adecuada hidratación antes de iniciar la terapia con venetoclax y a través de la fase de aumento, especialmente el primer día de cada aumento de dosis. Administrar líquidos intravenosos como se indica, con base en el riesgo total de SLT o en aquellos que no pueden mantener una adecuada hidratación oral.
- Agentes anti hiperuricémicos: Administrar agentes reductores del ácido úrico (p.ej., alopurinol) a los pacientes con niveles de ácido úrico elevados o en riesgo de SLT. Empezar 2-3 días antes de la iniciación de venetoclax; considerar continuar en la fase de aumento.
- Exámenes de laboratorio:
  - Pre-dosis: Para todos los pacientes, hacer pruebas de química sanguínea antes de iniciar venetoclax para evaluar la función renal y corregir las anomalías preexistentes. Volver a hacer pruebas de química sanguínea antes de iniciar cada aumento de dosis subsecuente de venetoclax.
  - Post-dosis: Para los pacientes con riesgo de SLT, monitorear la química sanguínea a las 6-8 horas y a las 24 horas después de iniciar venetoclax. Corregir pronto las anomalías electrolíticas. No administrar la siguiente dosis hasta que se hayan

evaluado los resultados de la química sanguínea de las últimas 24 horas. Seguir el mismo programa de monitoreo cuando inicie cada aumento subsecuente de dosis.

- Hospitalización: Con base en la evaluación médica, algunos pacientes, en especial aquellos con gran riesgo de SLT, pueden requerir hospitalización el día de la primera dosis de venetoclax para profilaxis más intensa y monitoreo en las primeras 24 horas. Considerar la hospitalización para las dosis de aumento subsiguientes, con base en el análisis de riesgo.

#### Modificación De la Dosis con base en la Toxicidad

Se puede requerir suspender o reducir la dosis. Para los pacientes que hayan suspendido la dosis por más de 1 semana durante las primeras 5 semanas de la fase de aumento o más de 2 semanas en la dosis diaria de 400 mg, se debe re evaluar el riesgo de SLT para determinar si es necesaria la reiniciación con una dosis reducida. (p.ej., todos o algunos niveles del programa de aumento).

#### Modificación de la Dosis para el Síndrome de Lisis Tumoral

Si un paciente tiene cambios en la química sanguínea que sugieran la presencia de SLT, suspenda la dosis de venetoclax del día siguiente. Si se normaliza dentro de las 24 – 48 horas de la última dosis, retomar el tratamiento con venetoclax a la misma dosis.

Para eventos clínicos del SLT o cambios en la química sanguínea que requieran más de 48 horas para su resolución, retomar el tratamiento con una dosis reducida. Cuando se reanude el tratamiento con venetoclax después de una interrupción debida al SLT, seguir las instrucciones para Profilaxis para el Síndrome de Lisis Tumoral.

#### Modificación de la Dosis por Otros tipos de Toxicidad

Suspender el tratamiento con venetoclax para cualquier grado no-hematológico 3 o 4, neutropenia grado 3 o 4 con infección o fiebre, o toxicidad hematológica grado 4, excepto linfopenia. Para reducir los riesgos de infección asociados con neutropenia, factor estimulador de los granulocitos (G-CSF) puede ser administrado con venetoclax si está clínicamente indicado. Una vez la toxicidad se lleve a grado 1 o al nivel de la línea base, se puede retomar la terapia con venetoclax a la misma dosis.

Si la toxicidad vuelve a suceder y para cualquier aparición subsecuente, seguir las guías de reducción de dosis cuando se reinicie el tratamiento con venetoclax después de su resolución. Puede hacerse una mayor reducción de dosis a discreción del médico.

Para pacientes que requieren reducciones de dosis menores de 100 mg por más de 2 semanas, considerar interrumpir el tratamiento con venetoclax.

#### Modificación de la Dosis por Toxicidad Durante el tratamiento con Venetoclax

Dosis en la Interrupción, mg	Dosis de Reinicio, mg <sup>a</sup>
400	300
300	200
200	100
100	50
50	20
20	10

<sup>a</sup> Continuar la dosis reducida por 1 semana antes de aumentar la dosis.

### Modificaciones de la Dosis por Uso con inhibidores de la CYP3A

El uso concomitante de venetoclax con inhibidores fuertes o moderados de la CYP3A aumenta la exposición de venetoclax y puede aumentar el riesgo de SLT en la iniciación y durante la fase de aumento. El uso concomitante de venetoclax con inhibidores fuertes de la CYP3A está contraindicado en la iniciación y durante la fase de aumento.

Evitar el uso concomitante de venetoclax con inhibidores moderados de la CYP3A en la iniciación y durante la fase de aumento. Considerar tratamientos alternativos. Si se debe usar un inhibidor moderado de la CYP3A, reducir al menos dos veces las dosis de inicio y de aumento de venetoclax. Monitorear a los pacientes más cuidadosamente para signos de toxicidad.

Para los pacientes que han finalizado la fase de aumento y que están con una dosis diaria estable de venetoclax, reducir al menos dos veces la dosis de venetoclax cuando se use concomitantemente con inhibidores moderados de la CYP3A y cuatro veces cuando se use concomitantemente con inhibidores fuertes de la CYP3A. Monitorear a los pacientes más cuidadosamente para signos de toxicidad. Reanudar la dosis de venetoclax que se usó antes de comenzar con el inhibidor de la CYP3A, 2 a 3 días después de suspender dicho inhibidor

Vía de Administración: Oral

Condición de Venta: Venta con fórmula médica

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2017001732, emitido mediante Acta No. 30 de 2016, numeral 3.1.1.3, con el fin de continuar con el proceso de aprobación de los siguientes puntos para los productos de la referencia:

- Evaluación farmacológica de la nueva entidad química
- Protección de datos de la Información no divulgada según decreto 2085 de 2002
- Inserto versión CCDS 04961115; Noviembre 2015 allegado mediante radicado No. 2016137930

- Información para prescribir Versión CCDS 04961115; Noviembre 2015 allegado mediante radicado No. 2016137930

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada y dado que el interesado no presentó respuesta satisfactoria al Acta No. 30 de 2016, numeral 3.1.1.3., la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda negar el producto de la referencia por cuanto:

- Los estudios presentados tienen alto riesgo de sesgo (abiertos, sin grupo control, reducido tamaño de muestra y tiempo de seguimiento), la mayoría en desarrollo. Dos estudios con comparador activo (bendamustina o clorambucilo) cursan con muy pocos datos disponibles especialmente el que comparada con clorambucilo; Mientras el otro estudio no dispone de datos (aún no se ha abierto la base de datos para análisis intermedios).
- No se dispone de resultados de sobrevida global comparada con algún tratamiento activo, hay dos estudios versus comprador activo en curso el GO28667 (Murano, versus bendamustina) y el BO25323 (versus clorambucilo), que no son comparadores apropiados para Venetoclax

Dado que el producto no ha demostrado eficacia y seguridad, no se emite concepto con respecto al plan de gestión de riesgo.

### 3.1.1.11. CYSTADROPS® 0.55%

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

Composición: Cada mL contiene 3.8 mg de cisteamina clorhidrato

Forma farmacéutica: Solución Oftálmica

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



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

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

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

#### Lentes de contacto

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

#### Fertilidad, embarazo y lactancia

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

#### Embarazo

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

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

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

#### Lactancia

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

## Fertilidad

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

## Reacciones adversas:

### Resumen del perfil de seguridad

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

### Lista tabulada de reacciones adversas

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

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

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

## Población pediátrica

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

Interacciones: No se han realizado estudios de interacción.

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

Vía de administración: Oftálmica

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

#### Posología

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

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

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

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

#### Población pediátrica

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

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

#### Método de administración

Para uso ocular.

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

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

Para evitar la contaminación de la punta del gotero y de la solución, se debe evitar el contacto de la punta del gotero con los párpados, las áreas vecinas u otras superficies. Se debe advertir al paciente que debe desechar el frasco después de 7 días de uso. En caso de terapia concomitante con otros productos oculares de uso tópico, es preciso dejar un intervalo de 10 minutos entre aplicaciones sucesivas. Los ungüentos de uso oftálmico deben ser los últimos en aplicarse

Condición de venta: Venta con fórmula médica

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

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

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

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

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

Composición:

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

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

Forma farmacéutica: Comprimido recubierto con película

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

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

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

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

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

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

#### Toxicidad gastrointestinal

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

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

#### Insuficiencia renal

No se recomienda el uso de Lonsurf en pacientes con insuficiencia renal grave o insuficiencia renal terminal (aclaramiento de creatinina [CrCl]  $< 30$  mL/min o que requieran diálisis, respectivamente), ya que Lonsurf no ha sido estudiado en estos pacientes. Los pacientes con insuficiencia renal moderada (CrCl = 30 a 59 mL/min) tuvieron una incidencia más alta (definida como una diferencia de al menos 5%) de eventos adversos  $\geq$  Grado 3, eventos adversos graves y, aplazamientos y reducciones de la dosis comparados con los pacientes con función renal normal (CrCl  $\geq 90$  mL/min) o

con insuficiencia renal leve ( $\text{CrCl} = 60$  to  $89 \text{ mL/min}$ ). Además, se observó una exposición más alta de trifluridina y tipiracilo en pacientes con insuficiencia renal moderada, en comparación con pacientes con función renal normal o pacientes con insuficiencia renal leve. Los pacientes con insuficiencia renal moderada deben ser monitorizados más frecuentemente para controlar toxicidades hematológicas.

#### Insuficiencia hepática

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

#### Proteinuria

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

#### Intolerancia a la lactosa

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

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

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

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

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

Estudios in vitro indicaron que trifluridina es un sustrato para los transportadores de nucleósidos CNT1, ENT1 y ENT2. Por tanto, se requiere precaución cuando se utilicen medicamentos que interactúen con estos transportadores. Tipiracilo hidrocloreuro es un

sustrato de OCT2 y MATE1, por tanto, la concentración podría aumentar cuando Lonsurf se administre de forma concomitante con inhibidores de OCT2 o MATE1.

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

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

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

Dosificación y Grupo etario: La dosis inicial recomendada de Lonsurf en adultos es 35 mg/m<sup>2</sup>/dosis, administrada por vía oral dos veces al día en los Días 1 al 5 y Días 8 al 12 de cada ciclo de 28 días mientras se observen beneficios o hasta la aparición de toxicidad inaceptable.

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

#### Ajustes de dosis recomendados

Puede requerirse un ajuste de dosis basado en la seguridad y tolerabilidad individual. Se permite un máximo de 3 reducciones de dosis hasta una dosis mínima de 20 mg/m<sup>2</sup> dos veces al día. No está permitido un aumento de dosis después de que se haya reducido.

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

#### Poblaciones especiales

Insuficiencia renal

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

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

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

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

**Insuficiencia hepática**

**Insuficiencia hepática leve**

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

**Insuficiencia hepática moderada o grave**

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

**Pacientes de edad avanzada**

No se requiere un ajuste de la dosis inicial en pacientes  $\geq 65$  años.

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

**Población pediátrica**

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

**Diferencias étnicas**

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

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

**Condición de venta:** Venta con fórmula médica

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

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

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada y dado que la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el plan de gestión de riesgos se hace necesario para concluir sobre la seguridad y eficacia del producto de la referencia, remite este documento al Grupo de



## Farmacovigilancia de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos para su preevaluación.

### 3.1.1.13 CILTEN 5mg CILTEN 10mg CILTEN 20mg

Expediente : 20125577  
 Radicado : 2017046798  
 Fecha : 05/04/2017  
 Interesado : Laboratorio Lafrancol S.A.S  
 Fabricante : Laboratorio Franco Colombiano Lafrancol S.A.

#### Composición:

Cada Tableta contiene 5 mg de Cilnidipino.  
 Cada Tableta contiene 10 mg de Cilnidipino.  
 Cada Tableta contiene 20 mg de Cilnidipino

Forma farmacéutica: Tabletas

Indicaciones: Antihipertensivo.

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

Precauciones y Advertencias: Hipotensión, bajo gasto cardíaco, falla cardíaca. La suspensión súbita puede exacerbar angina. Se debe discontinuar el tratamiento en pacientes que experimentan dolor precordial después de la administración del cilnidipino. Embarazo y lactancia, ya que no existen estudios suficientes en esta población. Pueden aparecer valores espectrofotométricos urinarios falsamente elevados de ácido vanililmandélico

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

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

Vía de administración: Oral

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

Condición de venta: Venta con fórmula médica.

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

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

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

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

Composición:

Cada capsula contiene 2.3 mg de ixazomib (equivalente a 3.3 mg de citrato de ixazomib)  
Cada capsula contiene 3 mg de ixazomib (equivalente a 4.3 mg de citrato de ixazomib)  
Cada capsula contiene 4 mg de ixazomib (equivalente a 5.7 mg de citrato de ixazomib)

Forma farmacéutica: Cápsula Dura

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

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

Precauciones y Advertencias: Trombocitopenia

Se ha informado trombocitopenia con ixazomib con mínimos de plaquetas que ocurren usualmente entre los días 14 y 21 de cada ciclo de 28 días y recuperación a la línea base para el inicio del siguiente ciclo. El 3% de los pacientes en el régimen de ixazomib y el 1% de los pacientes en el régimen placebo presentaron un recuento de plaquetas  $\leq$  10000/mm<sup>3</sup> durante el tratamiento. Menos del 1% de los pacientes en ambos regímenes presentó un recuento de plaquetas  $\leq$  5000/mm<sup>3</sup> durante el tratamiento. La trombocitopenia llevó a la discontinuación de una o más de los tres medicamentos en < 1% de los pacientes en el régimen de ixazomib y el 2% de los pacientes en el régimen placebo. La trombocitopenia no conllevó un aumento en eventos hemorrágicos ni transfusiones de plaquetas. ,

Monitorear los recuentos de plaquetas al menos mensualmente durante el tratamiento con ixazomib.6 Considerar un monitoreo más frecuente durante los tres primeros ciclos según la información de producto de la lenalidomida. Controlar la trombocitopenia con modificaciones de dosis 13 y transfusiones de plaquetas , según las directrices médicas estándares.

#### Toxicidades Gastrointestinales

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

#### Embarazo

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

Reacciones adversas: Estudios Clínicos:

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

Trastornos de la sangre y del sistema linfático: Trombocitopenia

Trastornos del sistema nervioso: Neuropatías periféricas

Trastornos gastrointestinales: Diarrea, Estreñimiento, Náuseas, Vómitos.

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

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo: Dolor de espaldas.

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

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

Interacciones: Efecto de Otros Fármacos sobre el Ixazomib

Inductores Fuertes de la CYP3A

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

Inhibidores Fuertes de la CYP3A

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

Inhibidores Fuertes de la CYP1A2

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

Vía de administración: Oral

Dosificación y Grupo etario: Ixazomib en combinación con lenalidomida y dexametasona. La dosis inicial recomendada de ixazomib es una cápsula de 4 mg administrada por vía oral una vez a la semana en los Días 1, 8 y 15 de un ciclo de tratamiento de 28 días.

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

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

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

Antes de iniciar un nuevo ciclo de tratamiento:

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

El tratamiento debe continuarse hasta la progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable.

#### Dosis atrasadas o perdidas

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

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

#### Poblaciones de Pacientes Especiales

##### Pacientes de Edad Avanzada

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

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

##### Pacientes Pediátricos

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

##### Función hepática afectada

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

##### Función renal afectada

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

de un estudio FC. Ixazomib no se dializa y, por lo tanto, puede administrarse sin considerar el momento de la diálisis.

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

#### Método de Administración

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

#### Condición de venta:

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

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

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

### 3.1.3. PRODUCTO BIOLÓGICO

#### 3.1.3.1. INFASURF 3.0 y 6.0 mL

Expediente : 19976566/19976563  
 Radicado : 2017066242  
 Fecha : 12/05/2017  
 Interesado : BCN Medical S.A

#### Composición:

- Cada vial de 3mL contiene 105mg de fosfolípidos (extracto de surfactante pulmonar bovino)
- Cada vial de 6mL contiene 210mg de fosfolípidos (extracto de surfactante pulmonar bovino)

Forma farmacéutica: Suspensión Inyectable

Indicaciones:

Coadyuvante en la prevención y tratamiento del síndrome de dificultad respiratoria (SDR) del neonato prematuro (Enfermedad membrana hialina).

Contraindicaciones:

- Hipersensibilidad a los componentes
- Primer trimestre de embarazo
- Útese con precaución en pacientes con hipertensión, insuficiencia cardíaca, tiroxiosis, y en pacientes con úlcera péptica

Precauciones y advertencias:

La administración de surfactantes exógenos, incluyendo infasurf®, a menudo mejora rápidamente la oxigenación y la distensibilidad pulmonar. Después de la administración de infasurf®, los pacientes deben ser monitoreados cuidadosamente de manera que la terapia de oxígeno y el apoyo de ventilación puedan ser modificados en respuesta a los cambios en el estatus respiratorio.

Reacciones Adversas:

Interacciones: No Aplica

Vía de administración: Intratraqueal

Dosificación y Grupo Etario:

Debe ser administrado por personal entrenado con experiencia en la administración del medicamento y dentro de las salas de cuidado intensivo para el recién nacido, Cada dosis sugerida de Infasurf® es 3 mililitros/Kg de peso corporal al momento del nacimiento. Ha sido suministrado cada 12 horas para un total de hasta 3 dosis.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia, con el fin de continuar con el proceso de renovación:

- Evaluación Farmacológica

- Aprobación de Inserto allegado bajo radicado 2017066242 (Folio 474)

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe actualizar la información sobre reacciones adversas e interacciones a la luz de los diferentes reportes del PSUR y al estado actual del arte.

### 3.1.3.2. RITUXIMAB

Expediente : 20103488  
 Radicado : 2015167018/2016124869/2017029063  
 Fecha : 07/09/2016  
 Interesado : Tecnoquímicas S.A.  
 Fabricante : Naprod Life Science PVT LTD.

#### Composición:

- Cada vial de 100 mg de Rituximab contiene: Rituximab 100 mg (10mg/ml).  
 Excipientes: polisorbato 80: cloruro de sodio, citrato desodio di hidrato, hidróxido de sodio y/o ácido clorhídrico c.s.p. pH, agua para inyectables c.s.p. 10 ml.
- Cada vial de 500 mg de Rituximab contiene: Rituximab 500 mg (10mg/ml).  
 Excipientes: polisorbato 80, cloruro de sodio, citrato de sodio di hidrato, hidróxido de sodio y/o ácido clorhídrico c.s.p. pH, agua para inyectables c.s.p. 50 ml.

Forma farmacéutica: Solución concentrada para infusión

#### Indicaciones:

##### Linfoma No-Hodgkin (LNH):

- En pacientes con Linfoma No-Hodgkin Folicular estadios III-IV que no hayan sido tratados previamente, Rituximab está indicado en combinación con quimioterapia.
- En pacientes con Linfoma Folicular que hayan respondido al tratamiento de inducción, Rituximab está indicado para el tratamiento de mantenimiento.
- En pacientes con Linfoma No-Hodgkin folicular estadios III-IV que son quimiorresistentes o están en su segunda o posterior recidiva tras la quimioterapia, Rituximab está indicado como monoterapia.
- En pacientes con Linfoma No-Hodgkin Difuso de Células B Grandes CD20 positivas, Rituximab está indicado en combinación con quimioterapia CHOP (Ciclofosfamida, Doxorrubicina, Vincristina, Prednisolona).

##### Leucemia linfática crónica (LLC)



- Pacientes que no hayan sido tratados previamente o que estén en recidiva o hayan sido refractarios a un tratamiento previo,
- Rituximab está indicado en combinación con quimioterapia. Es limitada la evidencia sobre la eficacia y seguridad del tratamiento con Rituximab en pacientes previamente tratados con anticuerpos monoclonales, Rituximab incluido (ya sea solo o acompañado de quimioterapia).

#### Artritis reumatoidea (AR)

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

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

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

#### Contraindicaciones:

- Hipersensibilidad al principio activo o a cualquiera de sus excipientes o a las proteínas murinas.
- Contraindicaciones para el uso en Linfoma No-Hodgkin y Leucemia Linfática Crónica
- Infecciones graves y activas
- Pacientes en un estado inmunocomprometido grave.
- Contraindicaciones para el uso en Artritis Reumatoidea.
- Insuficiencia cardíaca grave (clase IV de la New York Heart Association) o enfermedades cardíacas graves no controladas

#### Precauciones y Advertencias:

- Leucoencefalopatía Multifocal Progresiva (LMP):

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

El uso de Rituximab puede asociarse con un mayor riesgo de LMP. Los pacientes deben ser monitorizados a intervalos regulares para detectar cualquier nuevo signo o síntoma neurológico, así como cualquier empeoramiento que pueda indicar LMP. Si se sospechase que el paciente sufre LMP, debe suspenderse la administración de Rituximab

hasta que se haya descartado dicha posibilidad. El médico debe evaluar a los pacientes para determinar si los síntomas son indicativos de alteración neurológica, y si es así, si estos síntomas son indicativos de LMP, en este caso valorar interconsulta con neurólogo. Considerar, además de la evaluación, la realización de imagen como resonancia magnética preferiblemente con contraste, un análisis del LCR para detectar ADN del virus JCy repetir las evaluaciones neurológicas.

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

#### Reacciones a la infusión:

Debe tratarse a los pacientes que tienen mayor riesgo de desarrollar Síndrome de Liberación de Citoquinas muy grave, extremando las precauciones durante el tratamiento. Las reacciones de infusión causadas por Rituximab podrían ser severas, incluso fatales. Las reacciones severas, en general ocurren durante la primer infusión entre los 30 y 120 minutos, las mismas incluyen urticaria, hipotensión, angioedema, broncoespasmo, infiltrados

pulmonares, síndrome de distrés respiratorio, infarto de miocardio, fibrilación ventricular, shock cardiogénico, eventos anafiláctoides o muerte. Los pacientes en riesgo serían aquellos pacientes con gran masa tumoral o con un elevado número de células tumorales circulantes ( $\geq 25.000/\text{mm}^3$ ) como los pacientes con Leucemia Linfática Crónica (LLC) y los pacientes con condiciones cardíacas o pulmonares preexistentes. Se debe premedicar con paracetamol y antihistamínicos, en AR con glucocorticoides. Estos pacientes deben monitorizarse muy estrechamente durante la primera infusión y se debe considerar reducir la velocidad de la primera infusión o un fraccionamiento de la dosis durante más de dos días en el primer ciclo y algún ciclo posterior si el recuento de linfocitos es aún elevado. En caso necesario instituir tratamiento médico necesario (por ej. glucocorticoides, epinefrina, broncodilatadores u oxígeno).

#### El Síndrome de liberación de citoquinas grave:

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

Este síndrome puede estar asociado con algunas características del Síndrome de lisis tumoral tales como hiperuricemia, hiperpotasemia, hipocalcemia, hiperfosfatemia,

insuficiencia renal aguda, elevación de la lactato dehidrogenasa (LDH) y puede estar asociado con insuficiencia respiratoria aguda y muerte. La insuficiencia respiratoria aguda puede estar acompañada de infiltración intersticial o edema pulmonar, visibles a la exploración radiológica torácica.

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

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

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

#### Reacciones mucocutáneas severas

En pacientes tratados con Rituximab podrían presentarse reacciones mucocutáneas, en algunos casos con desenlace fatal. Estas reacciones incluyen pénfigo paraneoplásico,

Síndrome de Stevens- Johnson, dermatitis liquenoide, dermatitis vesiculobullosa, necrolisis epidérmica tóxica. Estas reacciones han tenido un inicio variable que incluyó reportes con inicio el primer día de exposición al fármaco. Discontinuar esta medicación en pacientes que experimenten reacciones cutáneas mucosas severas. La seguridad de la readministración a pacientes que han experimentado este tipo de eventos, no ha sido determinada. Reactivación de virus de hepatitis B En pacientes tratados con drogas del grupo de los anticuerpos citolíticos dirigidos a CD20, como Rituximab, puede reactivarse el virus de Hepatitis B resultando en ciertos casos en hepatitis fulminante, falla hepática y muerte. Fueron reportados casos en pacientes con antígeno de superficie positivo (Ag HBs +) y también en pacientes con antígeno de superficie negativo (AgHBs -) pero con anticuerpos anti core positivo (anti HBc+). La reactivación también sucedió en pacientes que parecían no tener resuelta la infección por Hepatitis B (por ejemplo: antígeno de superficie negativo, anti core positivo y anticuerpos anti HBs positivo) Se define reactivación al incremento abrupto en la replicación del virus de hepatitis B manifestada por un rápido incremento del nivel de ADN VHB sérico o detección de AgHBs en una persona con AgHBs previo negativo y anticore positivo (anti-HBc+). La reactivación del virus es seguida a menudo por hepatitis, es decir incremento de los niveles de transaminasas. En ciertos casos severos podría ocurrir incremento de niveles de bilirrubina, insuficiencia hepática y muerte. Antes de iniciar tratamiento con Rituximab evaluar en todos los pacientes infección por hepatitis B, solicitando AgHBs y antiHBc. En aquellos pacientes con evidencia de infección previa (AgHBs positivo, más allá del nivel de anticuerpos o AgHBs negativo pero con antiHBc positivo) solicitar interconsulta con un infectólogo, hepatólogo o médico experto para el seguimiento del caso y valoración de terapia antiviral antes o durante el tratamiento con Rituximab. A los pacientes con evidencia de infección por hepatitis B actual o previa seguirlos clínicamente y con laboratorio en búsqueda de reactivación del virus durante el tratamiento con Rituximab y durante varios meses luego. Se han reportado casos de reactivación hasta 24 meses luego de finalizado el tratamiento con Rituximab.

En aquellos pacientes que durante el tratamiento con Rituximab desarrollan reactivación del virus, discontinuar inmediatamente el tratamiento y cualquier quimioterapia concomitante e instituir el tratamiento adecuado. No existen datos suficientes sobre la seguridad de reanudar el tratamiento con Rituximab en pacientes que tuvieron reactivación de VHB, ésta debe ser discutida entre médicos con experiencia en el manejo de la hepatitis B, una vez resulta la reactivación.

#### Trastornos cardíacos

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

### Toxicidad hematológica

Se deben realizar recuentos de sangre total en forma regular, incluyendo recuento de neutrófilos y plaquetas, durante el tratamiento con Rituximab, antes de cada ciclo. En el tratamiento combinado con quimioterapia obtener hemograma completo semanal a mensualmente y más frecuentemente en pacientes que desarrollan citopenias. Aunque Rituximab con monoterapia no tiene efecto mielosupresor, se recomienda prudencia antes de aplicar el tratamiento a pacientes con un recuento de neutrófilos  $< 1,5 \times 10^9/L$  y/o plaquetas  $< 75 \times 10^9/L$ , puesto que la experiencia clínica en esta población es limitada. Rituximab se ha utilizado en pacientes sometidos a trasplante autólogo de médula ósea y en otros grupos de riesgo con una función de la médula ósea presumiblemente reducida, sin que haya inducido mielotoxicidad.

Se deben realizar recuentos de sangre total en forma regular, incluyendo recuento de neutrófilos y plaquetas, durante el tratamiento con Rituximab.

### Infecciones

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

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

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

### Inmunizaciones

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

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

#### Obstrucción intestinal y perforación

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

#### Toxicidad renal

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

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

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

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

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

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

#### Neoplasias malignas

Los fármacos inmunomoduladores pueden aumentar el riesgo de neoplasias malignas. En base a la limitada experiencia con

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

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

Existen datos limitados sobre la seguridad y eficacia de Rituximab en ciclos posteriores (Véase Posología y Formas de Administración)

#### Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

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

#### Reacciones Adversas:

##### Experiencia en Linfoma No-Hodgkin y Leucemia Linfática Crónica

Las reacciones adversas al medicamento observadas con mayor frecuencia fueron las reacciones relacionadas con la infusión que ocurrieron en la mayoría de los pacientes durante la primera infusión. La incidencia de los síntomas relacionados con la infusión disminuyó sustancialmente con las posteriores infusiones y fue menor del 1 % después de 8 dosis de Rituximab. Durante los ensayos clínicos en pacientes con LNH, aproximadamente el 30 - 55% de los pacientes experimentaron reacciones infecciosas (en su mayoría bacterianas y virales) y en los estudios de LLC del 30 - 50% de los pacientes.

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

- Reacciones relacionadas con la infusión (incluyendo Síndrome de liberación de citoquinas, Síndrome de lisis tumoral).

- Infecciones.
- Eventos cardiovasculares.
- Otras reacciones adversas graves notificadas incluyen reactivación de la hepatitis B y LMP.

Las reacciones adversas enumeradas a continuación se definen como: muy frecuente ( $\geq 1/10$ ); 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 ( $\leq 1/10.000$ ). Las reacciones adversas al medicamento identificadas solo durante los estudios de poscomercialización, y cuya frecuencia no puede ser estimada, se definen como "frecuencia no conocidas".

#### Infecciones:

Muy frecuentes: Infecciones bacterianas, virales, bronquitis.

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

Raras: Infecciones virales graves.

#### Trastornos hematopoyéticos:

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

Frecuentes: Anemia, pancitopenia, granulocitopenia,

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

Muy Raras: Aumento transitorio de niveles séricos de IgM. Frecuencia no conocida: Neutropenia tardía.

#### Trastornos del sistema inmunológico:

Muy frecuentes: Reacciones relacionadas con infusión, angioedema.

Frecuentes: Hipersensibilidad. Raras: Anafilaxia.

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

Frecuencia no conocida: Trombocitopenia grave relacionada con infusión.

#### Trastornos del metabolismo y de la nutrición:

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

#### Trastornos psiquiátricos:

Poco Frecuentes: Depresión, nerviosismo.

#### Trastornos neurológicos:

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

Poco frecuentes: Disgeusia.

Muy Raras: Neuropatía periférica con parálisis del nervio facial.



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

Trastornos de los sentidos:

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

Muy Raras: Pérdida grave de visión.

Frecuencia no conocida: Pérdida de audición.

Trastornos cardíacos:

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

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

Raras: Acontecimientos cardíacos graves.

Muy Raras: Insuficiencia cardíaca.

Trastornos vasculares:

Frecuentes: Hipertensión, hipotensión ortostática, hipotensión.

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

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos:

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

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

Raras: Afección pulmonar intersticial.

Muy Raras: Insuficiencia respiratoria.

Frecuencia no conocida: Infiltración pulmonar.

Trastornos gastrointestinales:

Muy Frecuentes: Náuseas

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

Poco frecuentes: Aumento abdominal.

Muy Raras: Perforación gastrointestinal.

Trastornos de piel y tejido subcutáneo:

Muy Frecuentes: Prurito, erupción, alopecia.

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

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

Trastornos músculo-esqueléticos y del tejido conjuntivo:

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

Trastornos renales y urinarios:  
Muy raras: Insuficiencia renal.

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración:  
Muy Frecuentes: Fiebre, escalofríos.  
Frecuentes: Dolor del tumor, rubefacción, malestar general, síndrome catarral, fatiga, temblores, insuficiencia multiorgánica.  
Poco frecuentes: Dolor en el sitio de infusión.

Exploraciones complementarias:

Muy frecuentes: Niveles de IgG bajos.

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

Reacciones Relacionadas Con La Infusión

Los signos y síntomas indican que más del 50% de los pacientes en los ensayos clínicos sufrieron reacciones relacionadas con la infusión, que en su mayoría se observaron durante la primera infusión, generalmente durante las primeras dos horas. Estos síntomas incluyeron principalmente fiebre, escalofríos y rigidez. Otros síntomas incluyeron dolor en el lugar de infusión, rubor, angioedema, broncoespasmo, vómitos, náuseas, urticaria/rash, atiga, cefalea, irritación de garganta, rinitis, prurito, dolor, taquicardia, hipertensión, hipotensión, disnea, dispepsia, astenia y características del síndrome de lisis tumoral. Las reacciones graves relacionadas con la infusión (como broncoespasmo, hipotensión) ocurrieron en hasta 12% de los casos. Además en algunos casos las reacciones notificadas fueron infarto de miocardio, fibrilación auricular, edema pulmonar y trombocitopenia aguda reversible.

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

Infecciones

Rituximab indujo la depleción de células B en el 70- 80% de los pacientes, pero se asoció con una disminución de las inmunoglobulinas séricas solamente en una minoría de pacientes. En los estudios clínicos los pacientes tratados con Rituximab presentaron una

mayor incidencia de infecciones localizadas de candida, así como de herpes zóster. Se notificaron infecciones graves en aproximadamente el 4% de los pacientes tratados con Rituximab como monoterapia. Comparando un tratamiento de mantenimiento con Rituximab de hasta dos años de duración con un grupo control se notificaron frecuencias más elevadas de las infecciones globales, incluyendo infecciones de grado 3 ó 4. No se observó toxicidad acumulada en términos de infecciones notificadas durante los dos años del período 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 o infección primaria), grado 3 - 4, fue 2% en R-FC frente a 0% en FC. Se ha observado una progresión del Sarcoma de Kaposi en pacientes expuestos a Rituximab con Sarcoma de Kaposi preexistente. Estos casos ocurrieron en indicaciones no aprobadas y la mayoría de los pacientes eran VIH positivos.

Reacciones adversas de tipo hematológico:

En los ensayos clínicos con Rituximab como monoterapia administrado durante 4 semanas, las anomalías hematológicas que aparecieron en una minoría de pacientes fueron, en general, leves y reversibles. Se notificaron casos graves de neutropenia (grado 3/4) en un 4,2%, anemia en un 1,1% y trombocitopenia en el 1,7 % de los pacientes. Durante el tratamiento de mantenimiento con Rituximab de hasta dos años se notificó una mayor incidencia de casos de leucopenia (grado 3/4, 5% vs 2%) y neutropenia (grado 3/4, 10% vs 4%) comparado con el brazo de observación. La incidencia de trombocitopenia fue baja (grado 3/4, < 1 %) y no hubo diferencias entre los brazos del tratamiento. En aproximadamente la mitad de los pacientes, con datos disponibles sobre la recuperación de células B, después del final del tratamiento de inducción con Rituximab, se necesitaron 12 meses o más para que se recuperaran los valores normales de células B. Durante los ciclos de tratamiento de los ensayos con Rituximab en combinación con quimioterapia se notificaron con mayor frecuencia comparada con la quimioterapia sola los siguientes eventos: leucopenia, neutropenia y pancitopenia. Sin embargo, esta mayor incidencia de neutropenia en pacientes tratados con Rituximab y quimioterapia no se asoció con una mayor incidencia de infecciones e infecciones en comparación con pacientes tratados sólo con quimioterapia. Los estudios en pacientes con LLC previamente no tratados que están en recaída o refractarios, han demostrado

que hasta en el 25% de los pacientes tratados con R-FC la neutropenia se prolongó (definida como que el recuento de neutrófilos permanece por debajo de  $1 \times 10^9/l$  entre los días 24 y 42 después de la última dosis) o fue de aparición tardía (definida como recuento de neutrófilos por debajo de  $1 \times 10^9/l$  tras los 42 días después de la última dosis en pacientes que no tuvieron neutropenia prolongada o que se recuperaron antes del día 42) tras el tratamiento en el grupo de Rituximab más Fe. No se notificaron diferencias para la incidencia de anemia. Se notificaron algunos casos de neutropenia tardía ocurridos tras más de 4 semanas después de la última infusión con Rituximab.

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

#### Reacciones cardiovasculares:

Durante los ensayos clínicos con Rituximab como monoterapia, se notificaron reacciones cardiovasculares en el 18,8% de los pacientes, siendo hipotensión e hipertensión las reacciones más frecuentemente notificadas. Se notificaron casos de arritmia de grado 3 ó 4 (incluyendo taquicardia ventricular y supraventricular) y de angina de pecho durante la infusión. Durante el tratamiento de mantenimiento, la incidencia de los trastornos cardíacos de grado 3/4 fue comparable entre los pacientes tratados Rituximab y el brazo de observación. Los eventos cardíacos se notificaron como reacciones adversas graves (fibrilación auricular, infarto de miocardio, insuficiencia del ventrículo izquierdo, isquemia miocárdica) en el 3% de los pacientes tratados con Rituximab en comparación con <1% de los pacientes del brazo de observación.

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

### Sistema respiratorio:

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

### Trastornos neurológicos:

Durante el periodo de tratamiento, cuatro pacientes (2%) tratados con R-quimioterapia, todos con factores de riesgo cardiovascular, sufrieron accidentes cerebrovasculares tromboembólicos durante el primer ciclo de tratamiento. No hubo diferencias en la incidencia de otros trastornos tromboembólicos entre los grupos de tratamiento.

En contraste, tres pacientes (1, 5%) tuvieron eventos cerebrovasculares en el grupo de CHOP, todos ellos ocurridos durante el período de seguimiento.

En LLC, la incidencia global de los trastornos del sistema nervioso de grado 3/4 fueron muy infrecuentes, tanto en estudios de primera línea de tratamiento como en estudios de recidiva o refractarios.

Han sido notificados casos de Síndrome de Encefalopatía Posterior Reversible (SEPR)/ Síndrome Leucoencefalopatía Posterior Reversible (SLPR). Los signos y síntomas incluyen alteraciones en la visión, dolor de cabeza, convulsiones y alteración del estado mental con o sin hipertensión asociada. El diagnóstico de SEPR/SLPR debe confirmarse mediante técnicas de imagen cerebral. En los casos notificados se han reconocido factores de riesgo para SEPR/SLPR, incluyendo enfermedad subyacente, hipertensión, terapia inmunosupresora y/o quimioterapia.

### Trastornos gastrointestinales:

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

### Niveles de IgG:

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

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

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

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

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

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

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

#### Experiencia en Artritis Reumatoidea

Las reacciones adversas enumeradas a continuación se definen como: muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ); 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  $\leq 1/10.000$ .

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

#### Infecciones

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

Frecuentes: Bronquitis, sinusitis, tiña pedis.

Muy poco frecuentes: LMP, reactivación de hepatitis B.

#### Trastornos hematopoyéticos

Muy poco frecuentes: Reacciones tipo enfermedad del suero.

#### Trastornos cardíacos

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

Muy poco frecuentes: Aleteo auricular.

#### Trastornos del sistema inmunológico

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

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

#### Trastornos del metabolismo y nutrición

Frecuentes: Hipercolesterolemia.

#### Trastornos del sistema nervioso

Muy frecuentes: Cefalea.

Frecuentes: Parestesia, migraña, mareos, ciática.

#### Trastornos de piel y tejido subcutáneo.

Frecuentes: Alopecia.

#### Trastornos psiquiátricos

Frecuentes: depresión, ansiedad

#### Trastornos gastrointestinales

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

#### Trastornos musculoesqueléticos

Frecuentes: Artralgia/dolor musculoesquelético, osteoartritis, bursitis.

#### Múltiples Ciclos de Tratamiento

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

tratamiento). La exacerbación de artritis reumatoidea y las infecciones fueron más frecuentes en los primeros seis meses de tratamiento.

#### Reacciones relacionadas con la infusión

Las reacciones adversas más frecuentes presentadas en los estudios clínicos fueron las reacciones relacionadas con la infusión. El 36% de los pacientes tratados con Rituximab experimentaron al menos una reacción relacionada con la infusión, de estas la mayoría fue luego de la primera infusión. La incidencia de reacción relacionada con la infusión disminuye en las sucesivas infusiones.

Experimentaron una reacción grave relacionada con la infusión menos del 1% de los pacientes. No hubo CTC (Criterios de Toxicidad Comunes) grado 4 de reacciones relacionadas con la infusión, ni muertes debido a reacciones relacionadas con la infusión en los ensayos clínicos. La proporción de casos CTC grado 3, y de reacciones relacionadas con la infusión que condujeron a retirar el medicamento, disminuyó con cada ciclo y fueron raras a partir del ciclo 3. La premedicación con glucocorticoides redujo significativamente la incidencia y la gravedad de las reacciones relacionadas con la infusión.

Durante la comercialización han sido notificadas reacciones graves relacionadas con la infusión con resultado de muerte.

#### Infecciones

La incidencia total de infecciones se aproximó a 94 por 100 paciente-año en los pacientes tratados con Rituximab. Las infecciones fueron predominantemente de leves a moderadas y afectaron mayoritariamente al tracto respiratorio superior y al tracto urinario. La incidencia de infecciones que fueron graves o requirieron antibióticos IV, fueron del 4 por 100 paciente-años. La incidencia de infecciones graves no mostró un increment significativo tras múltiples ciclos con Rituximab. Las infecciones del tracto respiratorio inferior (incluyendo neumonía) han sido notificadas con la misma incidencia en el brazo de Rituximab comparando con el brazo control.

Se han notificado casos de Leucoencefalopatía Multifocal Progresiva que produjeron la muerte tras el uso de Rituximab para el tratamiento de enfermedades autoinmunes. Estas enfermedades incluyen Artritis Reumatoidea y otras afecciones autoinmunes para las que Rituximab no está autorizado, incluyendo Lupus Eritematoso Sistémico (LES) y vasculitis.

En pacientes con Linfoma No-Hodgkin que recibieron Rituximab en combinación con quimioterapia citotóxica, se han notificado casos de reactivación de hepatitis B (véase /Linfoma No-Hodgkin).

La reactivación de la hepatitis B ha sido también notificada muy raramente en pacientes con Artritis Reumatoidea que recibían rituximab.



### Cardiovascular

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

### Anomalías de laboratorio

Se observó hipogamaglobulinemia (IgG o IgM por debajo del límite inferior de normalidad) en pacientes con artritis reumatoidea tratados con Rituximab. No se observó un incremento en la tasa general de infecciones o infecciones serias después del desarrollo de hipogamaglobulinemia.

Se observaron eventos de neutropenia asociados con el tratamiento con Rituximab en los ensayos clínicos en pacientes con artritis reumatoidea después del primer ciclo de tratamiento, la mayoría de los cuales fueron transitorios y de intensidad leve o moderada. La neutropenia puede producirse varios meses después de la administración de Rituximab.

En los periodos controlados con placebo de los ensayos clínicos, el 0,94% (13/1.382) de los pacientes tratados con Rituximab y el 0,27% (2/731) de los pacientes tratados con placebo desarrollaron neutropenia grave (grado 3 o 4). En estos estudios, las tasas de neutropenia grave fueron de 1,06 y 0,53/100 paciente-años después del primer ciclo de tratamiento, respectivamente; y de 0,97 y 0,88/100 paciente-año después de ciclos múltiples de tratamiento respectivamente. Por lo tanto, la neutropenia puede ser considerada solamente una reacción adversa para el primer ciclo. El tiempo hasta el inicio de la neutropenia fue variable. En los ensayos clínicos, la neutropenia no se asoció con un incremento observado en las infecciones graves, y la mayoría de los pacientes continuaron recibiendo ciclos adicionales de Rituximab después de episodios de neutropenia.

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

### Experiencia en Granulomatosis de Wegener (GW) y Poliangeítis Microscópica (PAM)

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

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

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

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

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

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

#### Inmunogenicidad

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

#### Anomalías de laboratorio

En estos pacientes con GW y PAM tratados con Rituximab en ensayos clínicos, se observaron hipogammaglobulinemia (IgA, IgG o IgM por debajo del límite inferior de normalidad).

En un estudio clínico doble ciego, controlado con activo, aleatorizado, multicéntrico, de no inferioridad de Rituximab en pacientes con Granulomatosis de Wegener y Poliangeítis Microscópica, el 24% de los pacientes en el grupo de Rituximab (ciclo único) y el 23% de los pacientes en el grupo de ciclofosfamida desarrollaron CTC (Criterios de Toxicidad Comunes) grado 3 o neutropenia severa. En pacientes tratados con Rituximab la neutropenia no estuvo asociada con un incremento observado en infecciones serias. El efecto de ciclos múltiples de Rituximab en el desarrollo de la neutropenia en pacientes con Granulomatosis de Wegener y Poliangeítis Microscópica no ha sido estudiado en ensayos clínicos.

Interacciones:

Actualmente existen datos limitados sobre las posibles interacciones medicamentosas con Rituximab. En pacientes con LLC la administración concomitante de Rituximab y Fludarabina o Ciclofosfamida, no parece tener efectos sobre la farmacocinética de éstos. Además, no hay un efecto aparente de la Fludarabina y Ciclofosfamida sobre la farmacocinética del Rituximab. La coadministración con Metotrexato no modifica la farmacocinética de Rituximab en los pacientes con Artritis Reumatoidea. Los pacientes con títulos de anticuerpos humanos antimurinos o antiquméricos (HAMA/HACA) pueden sufrir reacciones alérgicas o de hipersensibilidad al ser tratados con otros anticuerpos monoclonales terapéuticos o de diagnóstico. En pacientes con Artritis Reumatoidea, 283 pacientes recibieron un tratamiento secuencial con un FAME biológico después de Rituximab. Durante el tratamiento con Rituximab, la incidencia de infecciones clínicamente relevantes en estos pacientes fue de 6,01 por cien paciente/ año, comparado con 4,97 por cien paciente/ año tras el tratamiento con el FAME biológico.

Poblaciones Especiales

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

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

Lactancia: Se desconoce si Rituximab se excreta en la leche materna, Sin embargo, teniendo en cuenta que la IgG se excreta en la leche materna y que se ha detectado

Rituximab en la leche de monas en periodo de lactancia, las mujeres no deben amamantar a sus hijos durante el tratamiento con Rituximab ni durante los 12 meses siguientes.

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

Vía de Administración: Intravenosa

Dosificación y Grupo Etario:

Ajuste de dosis durante el tratamiento

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

Linfoma No-Hodgkin Folicular

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

a) Terapia Combinada:

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

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

Terapia de mantenimiento para quienes respondieron a inducción:

- En pacientes con Linfoma No-Hodgkin Folicular que no hayan sido tratados previamente, y que hayan respondido a la fase de inducción Rituximab se sugiere un esquema con  $375\text{mg}/\text{m}^2$  de superficie corporal, una vez cada dos meses (luego de 2 meses de la última dosis de la terapia de inducción), hasta la progresión de la enfermedad o hasta un período máximo de 2 años.
- En pacientes con Linfoma No-Hodgkin Folicular en recaída o refractarios, la posología recomendada de Rituximab, luego de 3 meses de la última dosis de la inducción, es  $375\text{mg}/\text{m}^2$  de superficie corporal, una vez cada 3 meses, hasta progresión de la enfermedad o hasta un periodo máximo de dos años.

b) Monoterapia:

- En pacientes adultos con Linfoma Folicular, en estadio III –IV en recaída o refractario la posología recomendada de Rituximab usado como monoterapia es de  $375\text{mg}/\text{m}^2$  de superficie corporal administrada en forma de infusión IV una vez por semana durante cuatro semanas. En aquellos pacientes que hayan respondido a un tratamiento previo con Rituximab, la dosis sugerida es la misma a la anterior,

es decir (375 mg/m<sup>2</sup> de superficie corporal) administrada en forma de infusión IV una vez por semana durante cuatro semanas.

#### Linfoma No-Hodgkin difuso de células B grandes

La dosis sugerida es de 375mg/m<sup>2</sup> de superficie corporal según el siguiente esquema: Rituximab debe usarse en combinación con quimioterapia CHOP. La posología recomendada es de 375mg/m<sup>2</sup> el primer día de cada ciclo de quimioterapia, durante ocho ciclos, tras la infusión IV del componente glucocorticoide del CHOP. No se han establecido la seguridad y eficacia de la combinación de Rituximab con otras quimioterapias en Linfoma No-Hodgkin difuso de células B grandes.

#### Leucemia Linfática Crónica (LLC)

La dosis sugerida es de 375mg/m<sup>2</sup> previo al inicio de Quimioterapia y luego 500mg/m<sup>2</sup> el día 1 de ciclos 2 a 6.

En pacientes con LLC se recomienda una profilaxis con una adecuada hidratación y administración de uricostáticos 48 horas antes de comenzar la terapia para disminuir el riesgo del Síndrome de Lisis Tumoral.

Para todos los pacientes con LLC cuyo recuento de linfocitos sea > 25 x 10<sup>9</sup>/l se recomienda administrar 100 mg de prednisona/prednisolona intravenosa poco antes de la infusión con Rituximab para disminuir el riesgo y la gravedad de las reacciones agudas de la infusión y/o el síndrome de liberación de citoquinas.

La dosis recomendada de Rituximab en combinación con quimioterapia para pacientes no tratados previamente o que estén en recidiva o refractarios a un tratamiento previo es 375mg/m<sup>2</sup> de superficie corporal de superficie corporal administrada el día 0 del primer ciclo de tratamiento seguido de 500 mg/m<sup>2</sup> de superficie corporal el día 1 de los siguientes ciclos hasta llegar a 6 ciclos en total. La quimioterapia debe ser administrada después de la infusión de Rituximab.

#### Artritis Reumatoidea

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

En esta indicación cada ciclo de Rituximab se compone de dos infusiones intravenosas de 1.000 mg, separadas por dos semanas. Es decir, se sugiere una infusión IV con 1000mg de Rituximab, y dos semanas más tarde la segunda aplicación de la misma

dosis. Ante la necesidad de aplicación posterior, no debiera hacerse antes de las 16 semanas, preferentemente luego de las 24 semanas del ciclo anterior.

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

La dosis sugerida es de 375mg/m<sup>2</sup> de superficie corporal, una vez por semana, durante 4 semanas. La dosis recomendada de Rituximab para el tratamiento de la Granulomatosis de Wegener (GW) y Poliangeítis Microscópica (PAM) es de 375 mg/m<sup>2</sup> de superficie corporal, en infusión IV, una vez por semana, durante 4 semanas. Para tratar los síntomas graves de la vasculitis se recomienda administrar metilprednisolona, en una dosis de 1.000 mg/día i.v. durante 1 a 3 días, seguido de prednisona oral 1 mg/kg/día (sin exceder los 80 mg/día, reducidos progresivamente lo antes posible según el estado clínico) dentro de los 14 días previos al inicio de Rituximab y pueden continuarse durante y luego de del ciclo de 4 semanas de tratamiento con Rituximab.

La seguridad y eficacia del tratamiento con ciclos posteriores de Rituximab aún no se han establecido.

Se recomienda para pacientes con Granulomatosis de Wegener (GW) y Poliangeítis Microscópica (PAM) la prevención de la neumonía por Pneumocystis Jiroveci (PCP) durante el tratamiento y por lo menos durante los 6 meses siguientes a la última infusión con Rituximab.

Condición de Venta: Venta con fórmula médica

El interesado presenta ante la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos alcance al radicado bajo número 2015167018 y 2017029063, en donde se complementa lo solicitado mediante Acta No. 10 de 2016 numeral 3.1.3.3., con el fin de continuar con el proceso de aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- Evaluación farmacológica
- Inserto versión Julio de 2015
- Información para prescribir versión Julio/2015

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada y dado que el interesado no presenta respuesta satisfactoria al requerimiento emitido en el Acta No. 10 de 2016, numeral 3.1.3.3: no allegaron los resultados del estudio clínico fase III que describen haber culminado en enero de 2017 y no explican la razón de la incongruencia entre los datos presentados del tamaño de muestra y el propuesto por el interesado en el diseño del estudio, por lo tanto la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda negar la evaluación farmacológica del producto de la referencia.

### 3.1.3.3. SIMPONI® 50 mg SOLUCIÓN INYECTABLE

Expediente : 20018951  
 Radicado : 2016116739 / 2017052121  
 Fecha : 17/04/2017  
 Interesado : Janssen Cilag S.A.  
 Fabricante : Baxter Pharmaceutical Solutions LLC.

Composición: Cada jeringa precargada contiene 50 mg de Golimumab.

Forma farmacéutica: Solución inyectable.

Indicaciones: Artritis reumatoide (AR):

Simponi®, en combinación con metotrexato (MTX), está indicado para el tratamiento de artritis reumatoide activa, en pacientes adultos cuando la respuesta a los fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FAMES), incluido el MTX, ha sido inadecuada. Inhibición de la progresión del daño estructural.

Simponi® por administración subcutánea (SC) y por administración intravenosa (IV)

Artritis Psoriásica (APs):

Simponi®, en combinación con MTX, está indicado para el tratamiento de artritis psoriásica activa, en pacientes adultos cuando la respuesta al tratamiento previo con fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FAMES), no ha sido adecuada. Inhibición de la progresión del daño estructural

Simponi® por administración subcutánea (SC)

Spondilitis anquilosante (EA):

Simponi® está indicado para el tratamiento de la espondilitis anquilosante activa, en pacientes adultos que han respondido de forma inadecuada al tratamiento convencional. Simponi® por administración subcutánea (SC)

Espondiloartritis axial no radiográfica (nr Axial SpA)

Simponi® mediante administración subcutánea, está indicado para: La reducción de los signos y síntomas. Mejorar la movilidad de la columna. Mejorar la función física. Mejorar la calidad de vida relacionada con la salud en pacientes adultos con espondiloartritis axial activa no radiográfica y severa con signos objetivos de inflamación, como se indica por la evidencia de proteína C-reactiva (PCR) elevada y/o resonancia magnética (MRI), que han tenido una respuesta inadecuada a, o son intolerantes a, medicamentos antiinflamatorios no esteroides (NSAIDs).

### Colitis Ulcerativa:

Simponi® está indicado para el tratamiento de colitis ulcerativa activa, de moderada a severa, en pacientes adultos que han respondido en forma inadecuada al tratamiento convencional.

Simponi® por administración subcutánea (SC)

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes. No se recomienda el uso en mujeres embarazadas y en lactancia. Niños menores de 18 años.

### Precauciones y Advertencias:

- Infecciones
- Tuberculosis
- Reactivación de virus de la hepatitis B
- Neoplasias y trastornos linfoproliferativos
- Neoplasias pediátricas
- Linfoma y Leucemia
- Neoplasias distintas al linfoma
- Insuficiencia cardíaca congestiva (ICC)
- Trastornos neurológicos
- Reacciones hematológicas
- Administración concomitante de antagonistas del TNF y anakinra
- Administración concomitante del TNF y abatacept
- Cuando se cambia de un medicamento biológico a otro, los pacientes deben ser monitorizados para detectar signos de infección.
- Vacunas
- Reacciones alérgicas
- Sensibilidad al látex

### Reacciones adversas: Infecciones e infestaciones:

Muy frecuentes: Infección de vías respiratorias (nasofaringitis, faringitis, laringitis y rinitis)  
 Frecuentes: Infecciones bacterianas (como celulitis), infección de vías respiratorias inferiores (neumonía), infecciones virales (como gripe o herpes), bronquitis, sinusitis, infecciones fúngicas superficiales, abscesos.

Poco frecuentes: Infecciones, incluidas, shock séptico, pielonefritis

Raras: Histoplasmosis, coccidioidomicosis, tuberculosis, infecciones oportunistas (infecciones fúngicas invasivas, bacterianas, por micobacterias atípicas y por protozoos), reactivación de la hepatitis B, neumocistosis, artritis bacteriana, bursitis infecciosa

Neoplasias benignas y malignas

Raras: Linfoma, leucemia



Desconocido: Cáncer pediátrico\*

Exploraciones complementarias

Frecuentes: Alanina aminotransferasa aumentada, aspartato aminotransferasa aumentada

Poco frecuentes: Recuento de neutrófilos reducido

Trastornos de la sangre y del sistema linfático

Frecuentes: Anemia

Poco frecuentes: Leucopenia, trombocitopenia, pancitopenia

Trastornos del sistema inmunológico

Muy frecuentes: Autoanticuerpos positivos

Frecuentes: Reacciones alérgicas no graves

Trastornos del sistema nervioso

Frecuentes: Mareos, parestesia

Raras: Trastornos desmielinizantes (centrales y periféricos)

Trastornos cardiacos

Raras: Insuficiencia cardiaca congestiva (empeoramiento o de nueva aparición)

Trastornos vasculares

Frecuentes: Hipertensión

Raras: Vasculitis (sistémica)

Desórdenes respiratorios, torácicos y mediastinales

No común: Enfermedad Pulmonar Intersticial

Trastornos gastrointestinales

Poco frecuentes: Estreñimiento

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Frecuentes: Erupción, alopecia

Poco frecuentes: Psoriasis: de nueva aparición, palmar/plantar y pustular

Raras: Vasculitis (cutánea)

Trastornos musculo esqueléticos y del tejido conjuntivo

Raras: Síndrome similar al Lupus

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración

Frecuentes: Pirexia, reacción en el lugar de inyección (eritema en el lugar de inyección, urticaria, induración, dolor, hematoma, prurito, irritación, parestesia)

Interacciones: Uso simultáneo de Simponi® con otras terapéuticas biológicas

No se recomienda combinar Simponi® con otras terapéuticas biológicas utilizadas para tratar las mismas afecciones que Simponi®, incluidas anakinra y abatacept.

Vacunas vivas/Agentes Infecciosos Terapéuticos

No se deben administrar vacunas vivas simultáneamente con Simponi®.

Agentes infecciosos terapéuticos no deberán ser administrados concurrentemente con Simponi®.

### Metotrexato

Aunque el uso simultáneo de metotrexato da lugar a una mayor concentración mínima en estado estacionario de Simponi® en pacientes con AR, APs o EA, los datos no indican que sea necesario ajustar la dosis de Simponi® ni de Metotrexato

Vía de administración:

Dosificación y Grupo etario: Simponi® por administración subcutánea (SC)

Condición de venta: Pacientes adultos con:

Artritis reumatoide

50 mg de SIMPONI® administrados mediante inyección subcutánea una vez al mes, el mismo día de cada mes.

Artritis psoriásica/espondilitis anquilosante

50 mg de SIMPONI® administrados mediante inyección subcutánea una vez al mes, el mismo día de cada mes.

Espondiloartritis axial no radiográfica

50 mg de SIMPONI administrado como una inyección subcutánea una vez al mes, en la misma fecha cada mes.

Colitis Ulcerativa

Pacientes con peso corporal menor de 80 Kg

Administrar inicialmente 200 mg de SIMPONI®, seguidos por 100 mg a la semana 2 y después de eso 50 mg cada 4 semanas (ver propiedades farmacodinámicas).

Pacientes con peso corporal mayor de 80 Kg.

Administrar inicialmente 200 mg de SIMPONI®, seguidos por 100 mg a la semana 2, luego 100 mg cada 4 semanas (ver propiedades farmacodinámicas).

Durante el tratamiento de mantenimiento, los corticosteroides pueden ser reducidas de acuerdo con las guías de la práctica clínica.

Los datos disponibles sugieren que la respuesta clínica se alcanza generalmente dentro de la semana 12 a la 14 de tratamiento (después de 4 dosis). La continuación del tratamiento debe ser reconsiderada en pacientes que no muestran evidencia de beneficio terapéutico dentro de este período de tiempo

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2017000684 emitido mediante Acta No. 27 de 2016, numeral 3.1.3.10 para continuar con la aprobación de los siguientes puntos con el fin de continuar con el proceso de renovación del Registro Sanitario para el producto de la referencia:

- Evaluación farmacológica.

- Inserto versión febrero 16 de 2016.
- Información para prescribir versión febrero 16 de 2016.

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

### 3.1.3.4. ADMELOG®

Expediente : 20125320  
 Radicado : 2017044090  
 Fecha : 31/03/2017  
 Interesado : Sanofi-Aventis de Colombia S.A.  
 Fabricante : Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Composición: Cada ml contiene 100UI de Insulina Lispro

Forma farmacéutica: Solución Inyectable Estéril

Indicaciones: Tratamiento de adultos y niños con diabetes mellitus que requieren insulina para el mantenimiento de la homeóstasis normal de la glucosa. Admelog también está indicado para la estabilización inicial de diabetes mellitus

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a la insulina lispro o a alguno de sus excipientes, Hipoglucemia

Precauciones y Advertencias: La transferencia de un paciente a otro tipo o marca de insulina debe realizarse bajo supervisión médica estricta. Los cambios en la concentración, marca (fabricante), tipo (regular, NHP, lenta, etc.), especies (animal, humana, análogos de insulina humana), y/o método de fabricación (ADN recombinante frente a insulina de fuente animal) puede resultar en la necesidad de un cambio en la dosificación. Para las insulinas de rápida-acción, cualquier paciente incluso en valores basales de insulina debe optimizar la dosificación de ambas insulinas para obtener un control de glucosa durante todo el día, particularmente un control de glucosa nocturno/en ayunas.

Admelog de acción corta debe ser vertido primero en una jeringa, para prevenir la contaminación de los viales mediante la insulina de acción prolongada. La mezcla de

insulinas antes de tiempo o justo antes de la inyección, debe hacerse bajo la supervisión de un médico. Sin embargo, se debe seguir una rutina consistente.

Las condiciones que podrían hacer que los síntomas tempranos de alerta de una hipoglucemia sean distintos o menos pronunciados, incluyen la larga duración de la diabetes, terapia intensificada de insulina, neuropatía diabética o medicaciones tales como los bloqueadores-beta.

Pocos pacientes que han experimentado reacciones hipoglucémicas después de la transferencia de una insulina de fuente animal a una insulina humana han reportado que los síntomas de hipoglucemia tempranos de alerta fueron menos pronunciados o diferentes de aquellos experimentados con su insulina previa. Las reacciones no corregidas de hipoglucemia e hiperglucemia pueden causar la pérdida de la consciencia, coma o la muerte.

El empleo de dosificaciones que son inadecuadas o la discontinuación del tratamiento, especialmente en diabéticos dependientes de insulina, puede conducir a hiperglucemia y cetoacidosis diabética, condiciones que son potencialmente letales.

Los requerimientos de insulina pueden reducirse en presencia de una insuficiencia renal. Los requerimientos de insulina pueden reducirse en pacientes con insuficiencia hepática debido a la capacidad reducida de gluconeogénesis y la descomposición reducida de insulina; sin embargo, en pacientes con insuficiencia hepática crónica, un incremento en la resistencia de la insulina puede derivar a requerimientos incrementados de insulina.

Los requerimientos de insulina pueden incrementarse durante enfermedades y trastornos emocionales.

El ajuste de la dosificación puede ser necesario si los pacientes se comprometen a incrementar la actividad física o cambian su dieta usual. El ejercicio inmediatamente después de los alimentos puede incrementar el riesgo de hipoglucemia. Una consecuencia de la farmacodinámica de los análogos de la insulina de acción rápida es que, si ocurre la hipoglucemia, puede ocurrir después de la inyección cuando se compara con la insulina soluble humana.

Admelog sólo debe ser utilizado en niños con preferencia a insulina soluble cuando una acción rápida de la insulina puede ser benéfica. Por ejemplo, en la sincronización de las inyecciones con relación a las comidas.

#### Combinación de Admelog con pioglitazona

Se han reportado casos de insuficiencia cardíaca cuando se empleó pioglitazona con insulina, especialmente en pacientes con factores de riesgo para el desarrollo de una insuficiencia cardíaca. Esto debe ser tomado en cuenta, si se considera el tratamiento

con la combinación de pioglitazona y Admelog. Si se emplea la combinación, los pacientes deben ser observados para los signos y síntomas de una insuficiencia cardíaca, aumento de peso o edema. La pioglitazona debe ser descontinuada, si existe algún deterioro en los síntomas cardíacos.

- Admelog en cartucho

Los cartuchos Admelog se deben utilizar sólo con las siguientes lapiceras:

- o JuniorStar que libera Admelog en incrementos de dosis de 0.5 unidades
- o AllStar que libera Admelog en incrementos de dosis de 1 unidad.

Estos cartuchos no se deben emplear con alguna otra lapicera reutilizable ya que la exactitud de la dosis se ha establecido con las lapiceras mencionadas

Reacciones adversas: Se realizaron dos estudios clínicos fase 3 de seguridad y eficacia comparando Insulina Lispro Sanofi SAR342434 y el producto de referencia (HUMALOG, otro producto de insulina lispro de acción rápida de 100 unidades/ml) (véase la sección de Eficacia Clínica/ Estudios Clínicos). El perfil de seguridad de Insulina Lispro Sanofi SAR342434 fue consistente al del producto de referencia en pacientes con diabetes mellitus Tipo 1 o diabetes mellitus Tipo 2.

Las relaciones de frecuencia son las siguientes: muy común:  $\geq 1/10$ ; común:  $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ; poco común:  $\geq 1/1,000$  a  $< 1/100$ ; raro:  $\geq 1/10,000$  a  $< 1/1,000$ ; muy raro:  $< 1/10,000$

La hipoglucemia es el efecto indeseable más frecuente de la terapia con insulina que un paciente con diabetes puede sufrir. La hipoglucemia severa puede conducir a la pérdida de la conciencia, y en casos extremos, a la muerte. No se presenta ninguna frecuencia específica de hipoglucemia, ya que la hipoglucemia es el resultado de ambos, la dosis de insulina y otros factores, por ejemplo, el nivel de dieta de un paciente y el ejercicio.

La alergia local en pacientes es común ( $1/100$  a  $< 1/10$ ). Puede ocurrir enrojecimiento, hinchazón y prurito en el lugar de la inyección de insulina. Esta condición a menudo resuelve en pocos días o en pocas semanas. En algunas instancias, esta condición puede relacionarse con otros factores además de la insulina, tales como irritantes en los agentes de limpieza de la piel o una técnica pobre de inyección. Las alergias sistémicas, que son poco comunes ( $1/10,000$  a  $< 1/1,000$ ) pero potencialmente más serias, es una alergia generalizada a insulina. Puede ocasionar una erupciones cutáneas sobre todo el cuerpo, dificultad para respirar, respiración sibilante, reducción de la presión arterial, pulso rápido, o sudoración. Los casos severos de alergia generalizada pueden ser una amenaza para la vida.

La lipodistrofia en el sitio de inyección es poco común ( $1/1,000$  a  $< 1/100$ ).

Los casos de edema se han reportado con terapias de insulina, particularmente si los controles metabólicos deficientes son mejorados mediante la intensificación de la terapia de insulina.

#### Reporte de sospecha de reacciones adversas

El reporte de sospecha de reacciones adversas es importante. Permite continuar con el monitoreo del balance de beneficio/riesgo de los productos farmacológicos. A los profesionales del cuidado de la salud se les pide que reporten alguna reacción adversa sospechada a través del Sistema Nacional de Presentación de Reportes.

**Interacciones:** Interacciones con otros productos farmacéuticos y con otras formas de interacción

Los requerimientos de insulina deben incrementarse mediante productos farmacéuticos con actividad hiperglicémica, tales como anticonceptivos orales, corticosteroides o terapia de remplazo de tiroides, danazol, estimulantes beta (así como ritodrina, salbutamol, terbutalina).

Los requerimientos de insulina podrían reducirse en presencia de productos farmacéuticos con actividad hipoglucémica, tales como hipoglucémicos orales, salicilatos (por ejemplo ácido acetilsalicílico), antibióticos sulfa, ciertos antidepresivos (inhibidores de la monoaminooxidasa, inhibidores selectivos de recaptación de serotonina), ciertas angiotensinas que convierten los inhibidores de enzima (captopril, enalapril), bloqueadores de los receptores de angiotensina II, bloqueadores beta, ocréotido o alcohol.

Se deben consultar a los médicos cuando se emplean otros medicamentos además de Admelog

**Vía de administración:** Subcutánea o mediante una bomba de infusión continua subcutánea.

Si es necesario, Admelog puede ser suministrado por vía intravenosa, por ejemplo, para el control de los niveles de glucosa en sangre durante la cetoacidosis, enfermedades agudas o durante los periodos intra y pos operativos

**Dosificación y Grupo etario:** Transición del producto de referencia a Admelog.

La transferencia de un paciente del producto de referencia a Admelog se puede realizar de unidad a unidad con base en las dosis previas de insulina de acción rápida.

La dosis debe ser determinada por el médico, de acuerdo a los requerimientos del paciente.

Admelog puede ser administrado poco antes de los alimentos. Cuando sea necesario puede suministrarse Admelog poco después de los alimentos. Las preparaciones de Admelog deben ser administradas mediante inyección subcutánea o mediante una bomba de infusión continua subcutánea y puede, aunque no es recomendable, también administrarse por una inyección intramuscular. Si es necesario, Admelog puede ser suministrado por vía intravenosa, por ejemplo, para el control de los niveles de glucosa en sangre durante la cetoacidosis, enfermedades agudas o durante los periodos intra y pos operativos.

La administración subcutánea debe ser en la parte superior de los brazos, muslos, glúteos o abdomen. El uso de los sitios de inyección debe ser rotativo para que no se utilice el mismo sitio más que aproximadamente una vez al mes.

Cuando se administra de manera subcutánea, se debe tener cuidado cuando se inyecta Admelog para asegurar que no ingrese a un vaso sanguíneo. Después de la inyección, no se debe masajear el sitio de inyección. Los pacientes deben ser instruidos para utilizar las técnicas de inyección adecuadas.

Admelog tiene un efecto rápido y tiene una actividad de duración de 2 a 5 horas, administrada por vía subcutánea. El rápido comienzo de la actividad permite a la inyección de Admelog (o en el caso de la administración mediante infusión continua subcutánea, un bolo de Admelog) ser administrada muy cercana a la hora de la comida. El transcurso del tiempo de acción de cualquier insulina puede variar considerablemente en diferentes individuos y en diferentes tiempos en los mismos individuos. El rápido comienzo de la acción comparada a la insulina soluble humana se mantiene, independientemente del sitio de inyección. Como con todas las preparaciones de insulina, la duración de la acción de Admelog es dependiente de la dosis, sitio de inyección, suministro de sangre, temperatura y actividad física.

Admelog puede utilizarse con conjunto con insulinas de acción prolongada o agentes de sulfonilurea orales, con la recomendación de un médico.

#### Uso de Admelog en una bomba de infusión de insulina

Sólo pueden ser empleadas ciertas bombas marcadas para infundir la insulina lispro. Antes de la infusión de insulina lispro, las instrucciones del fabricante deben ser estudiadas para cerciorarse de la adecuabilidad de la bomba en particular. Lea y siga las instrucciones que acompañan la bomba de infusión. Utilice el depósito y catéter correcto para la bomba. El equipo de infusión (tubería y cánula) debe cambiarse de acuerdo con las instrucciones en la información del producto proporcionadas con el equipo de infusión. En caso de un episodio de hipoglucemia, la infusión debe detenerse hasta que el episodio se resuelva. Si se repiten o se presentan niveles graves de glucosa bajos o graves, considere la necesidad de reducir o detener su infusión de insulina. Un malfuncionamiento u obstrucción en el equipo de infusión puede resultar en un

incremento rápido de los niveles de glucosa. Si se sospecha de una interrupción en el flujo de insulina, siga las instrucciones en la literatura del producto. Cuando se emplea con una bomba de infusión, Admelog no debe mezclarse con alguna otra insulina.

#### Administración intravenosa de insulina

La inyección intravenosa de insulina lispro debe llevarse a cabo siguiendo las prácticas clínicas normales para inyecciones intravenosas, por ejemplo, mediante un bolo intravenoso o mediante un sistema de infusión. Se requiere el monitoreo frecuente de los niveles de glucosa en sangre. Los sistemas de infusión a concentraciones de 0,1U/ml a 1,0U/ml de insulina lispro en cloruro de sodio al 0,9% o dextrosa al 5% son estables en temperatura ambiente durante 48 horas. Se recomienda que el sistema esté purgado antes del inicio de la infusión al paciente.

Condición de venta: Venta con fórmula médica.

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

- Evaluación farmacológica.
- Inserto allegado mediante Radicado No. 2017044090
- Información para prescribir allegado mediante Radicado No. 2017044090
- Instructivo de uso de la presentación de Admelog en la pluma descartable (Solostar) allegado mediante Radicado No. 2017044090

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

#### 3.1.3.5. NOZOMI®

Expediente : 20114618  
 Radicado : 2016125835 / 2017029272  
 Fecha : 03/03/2017  
 Interesado : Al Pharma S.A  
 Fabricante : Naprod Life Sciences Pvt Ltd.

Composición: Cada vial por 10mL contiene 10.000 UI de L-Asparaginasa



Forma Farmacéutica: Polvo liofilizado para reconstituir a solución inyectable

**Indicaciones:**

Antineoplásico, citostático, tratamiento de leucemia aguda linfoblástica, meningitis leucémicas, linfoma no hodgkin.

**Contraindicaciones:**

- Insuficiencia hepática y pancreática
- Edema de quincke
- Hipersensibilidad a la Asparaginasa
- Depresión de la médula ósea
- Diabéticos insulino dependientes

**Precauciones y Advertencias:**

Pacientes con infecciones agudas; adminístrese con precaución en pacientes debilitados y en pacientes con depresión de la medula ósea.

**Reacciones Adversas:**

Advertencia especial y precauciones de uso:

Anafilaxia y reacciones alérgicas graves: reacciones alérgicas graves pueden ocurrir en pacientes que reciben L-Asparaginasa.

El riesgo de reacciones alérgicas graves es mayor en los pacientes con exposición previa a L-Asparaginasa: Observando a los pacientes durante una hora después de la administración de L-Asparaginasa en un escenario con equipo de resucitación y otros agentes necesarios para tratar la anafilaxia (por ejemplo, epinefrina, oxígeno, esteroides intravenosos, antihistamínicos). Deje L-Asparaginasa en pacientes con reacciones alérgicas graves.

Trombosis: Graves episodios trombóticos, incluido el seno sagital trombosis puede ocurrir en pacientes tratados con L-Asparaginasa. Descontinuar la L-Asparaginasa en pacientes con graves episodios trombóticos.

Pancreatitis: la pancreatitis, en algunos casos fulminante o fatal, puede ocurrir en pacientes tratados con L-Asparaginasa. La evaluación de los pacientes con dolor abdominal para pruebas de pancreatitis. Descontinuar la L-Asparaginasa en pacientes con pancreatitis.

Intolerancia: Intolerancia a la glucosa puede ocurrir en pacientes tratados con L-Asparaginasa. En algunos casos, intolerancia a la glucosa es irreversible. Monitorear los niveles séricos de glucosa.

Coagulopatía: Aumento del tiempo de protrombina, aumentado el tiempo de tromboplastina parcial, y hipofibrinogenemia puede ocurrir en pacientes tratados con L-Asparaginasa. CNS hemorragias han sido observados. Supervisar los parámetros de coagulación en el momento inicial y periódicamente durante y después del tratamiento. Iniciar tratamiento con plasma fresco congelado (para sustituir factores de coagulación en pacientes con severa o sintomática de la coagulopatía).

Carcinogénesis, Mutagénesis y Deterioro de la Fertilidad: No hay estudios de carcinogenicidad a largo plazo en animales se han realizado con L-Asparaginasa. No hay estudios relevantes abordar potencial mutagénico han sido realizadas. L-Asparaginasa no mostraron un efecto mutagénico cuando se prueban contra Salmonella typhimurium cepas en el test de Ames ensayo. No se han realizado estudios sobre el deterioro de la fertilidad.

Interacciones:

Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción:

L-Asparaginasa puede disminuir o abolir el efecto de Metotrexato sobre las células malignas., Si este efecto persiste mientras el nivel de L-Asparaginasa plasma es suprimido No utilice el metotrexato con o después de la L-Asparaginasa.

La administración intravenosa de L-Asparaginasa simultáneamente con o inmediatamente antes de una dosis de Vincristina y prednisona puede aumentar la toxicidad.

Prueba de laboratorio de interacción: L-Asparaginasa interfiere con la interpretación de las pruebas de función tiroidea

Dosificación y grupo etario:

Posología y método de administración de dosis recomendada:

La dosis recomendada de L-Asparaginasa es 6000 IU/m<sup>2</sup> por vía intramuscular (IM) o intravenoso (IV) tres veces a la semana.

Prueba cutánea intradérmica: esta prueba debe realizarse antes del tratamiento de L-Asparaginasa y cuando L-Asparaginasa se administra después de transcurrido un intervalo de una semana o más entre las dosis.

La preparación de la solución prueba de la piel: Reconstituir el vial para formar 2000 UI/ml de solución de concentración y retirar 0,1 ml e inyectar en otro frasco con 9,9 ml de diluyentes, para dar solución de 20 UI/ml. Utilice 0.1ml por prueba cutánea intradérmica. La prueba cutánea de sitio debe ser observada durante al menos una hora para la aparición de una pápula igual o eritema que indica una reacción positiva. La negativa

reacción a la prueba cutánea no excluye la posibilidad de que el desarrollo de una reacción alérgica.

#### La desensibilización:

La desensibilización debe realizarse antes de la administración de la primera dosis del medicamento en la iniciación de la terapia en reactores positivos y el re-tratamiento de cualquier paciente, esa terapia se considera necesaria después de sopesar cuidadosamente el aumento del riesgo de reacciones de hipersensibilidad. La rápida desensibilización del paciente puede ser intentada con cantidades progresivamente crecientes de Asparaginasa administrada por vía intravenosa siempre que se tomen las precauciones adecuadas para tratar una reacción alérgica aguda.

Este programa comenzó con un total de 1 UI por vía intravenosa y se duplicó la dosis cada 10 minutos lo que no proporcionó ninguna reacción. El número de dosis necesarias para llegar a las dosis totales de los pacientes para ese día son calculadas como se indica en la tabla siguiente:

Dosificación de L-Asparaginasa basado en necesidades diarias totales		
Número de inyecciones	Dosis(IU)	Dosis Total Acumulada (IU)
1	1	1
2	2	3
3	4	7
4	8	15
5	16	31
6	32	63
7	64	127
8	128	255
9	256	511
10	512	1023
11	1024	2047
12	2048	4095
13	4096	8191
14	8192	16383
15	16384	32767
16	32768	65535
17	65536	131071



18	131072	262143
----	--------	--------

[Por ejemplo: Un paciente con peso de 20 Kg que va a recibir 200 UI/kg (dosis total 4000IU) recibiría la inyección de 1 a 12 durante la desensibilización.]

Vía de administración: Intravenosa e Intramuscular

Condición de venta: Venta con fórmula médica

El interesado presenta ante la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos respuesta al Auto No. 2017000726 del 23 de Enero de 2017 emitido mediante Acta No. 27 de 2016 numeral 3.1.3.8., con el fin de continuar con la aprobación de la evaluación farmacológica.

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada y dado que el interesado no presenta respuesta satisfactoria al requerimiento emitido en el Acta No. 27 de 2016, numeral 3.1.3.8., por cuando la información allegada en la caracterización molecular y biológica es extremadamente limitado y no presenta información clínica suficiente, por lo tanto la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda negar el producto de la referencia.

### 3.1.3.6. SUMIMED HEPAMAX-S®

Expediente : 20029707  
 Radicado : 2015113678 / 2016142017/2017070421  
 Fecha : 19/05/2017  
 Interesado : Blau Farmacéutica Colombia S.A.S  
 Fabricante : Blau Farmacéutica S.A

Composición: Cada mililitro de este producto contiene:

Heparina sódica 5.000 U.I.

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones: Terapia anticoagulante; Fibrinolítico; Profilaxis de tromboembolismo postoperatorio, como anticoagulante en transfusiones de sangre, circulación extracorpórea, procedimientos de diálisis y muestra de sangre para laboratorio clínico.

Contraindicaciones: Insuficiencia renal, daño hepático, diátesis hemorrágica, hipertensión maligna, úlcera gastrointestinal, endocarditis bacterial aguda y periodo post operatorio.

Precauciones y Advertencias:

La menstruación normal no constituye una contraindicación.

Ha sido relatado que pacientes sub heparinizados, pueden desarrollar trombocitopenia inducida por la heparina, resultando de la activación de las plaquetas y de la coagulación sanguínea. Este proceso puede llevar a complicaciones tromboembólicas venosas o arterias grave, o coagulación intravascular diseminada. De esta forma, la administración de heparina deberá ser inmediatamente discontinuada si el paciente desarrolla una trombocitopenia debajo del 50% del conteo inicial de plaquetas. Si la continuación de la anticoagulación fuera esencial, la administración de otro anticoagulante deberá ser indicada, como los heparinoides.

### Reacciones adversas:

La tolerancia general y local a la heparina sódica es, en general, buena.

Ocasionalmente pueden ocurrir equimosis o reacciones alérgicas en el lugar de la aplicación. Por este motivo, antes de cada inyección de heparina sódica es preciso investigar cuidadosamente la eventual aparición de sangrados en la región de cirugía, a nivel de las zonas renales o en el lugar de la aplicación, bien como la presencia de equimosis en los puntos de presión (nalgas, espalda). Para evitar hemorragias, no conviene administrar siempre que sea posible, inyecciones IM durante el tratamiento anticoagulante. En compensación no existen objeciones a otras medicaciones por inyección subcutánea o aún menos por intravenosa. Sangrados insignificantes en especial pequeños hematomas, no constituyen un motivo obligatorio de interrupción del tratamiento con la heparina. El sangrado puede ser secundario a dosis elevadas o un efecto anticoagulante por encima de lo previsto. Contra las hemorragias leves o moderadas, se recomienda cesar la administración de heparina y La introducción de una dosis menor hasta que el control del laboratorio muestre los resultados dentro de los valores deseables. En casos de hemorragias graves, después de la suspensión del tratamiento, debe neutralizarse el efecto de la heparina circundante por la administración de sulfato de protamina. En algunas situaciones críticas está indicada una transfusión de plasma.

En casos muy raros, se ha observado reacciones de hipersensibilidad (eritema, asma bronquial, fiebre medicamentosa, colapso, espasmos vasculares) derivados posiblemente de la naturaleza macromolecular de la heparina. Cuando se sospecha hipersensibilidad al medicamento, se puede administrar una pequeña cantidad antes de inyectar la primera dosis.

La alopecia que puede surgir después del tratamiento con heparina es espontáneamente reversible.

La plaquetopenia observada luego de la primera dosis de heparina, generalmente es secundaria al vehículo de heparina, y no requiere de ninguna conducta especial. El único cuidado mayor es en aquellos pacientes que tuvieron exposición previa a heparina en los últimos tres meses y pueden estar desarrollando un cuadro de trombocitopenia inducida por la heparina luego del inicio del tratamiento.

Los pacientes que desarrollan plaquetopenia entre 5 y 7 días después del inicio del tratamiento, la misma debe ser inmediatamente interrumpida

Después de tratamientos con heparina por períodos superiores a seis meses, con dosis mayores de 20.000 UI por día, puede ser observada osteoporosis.

### Interacciones:

Las sustancias más adecuadas para preparar una solución de infusión son: Glucosa al 5% y al 10%, Levulosa al 10%, cloruro de sodio al 0.9% , cloruro de sodio al 0.9% + glucosa al 5% y solución de Ringer. No mezclar la heparina sódica con otras sustancias medicamentosas.

Se deben tomar precauciones especiales cuando se administran concomitantemente otros antiinflamatorios no esteroideos o medicamentos que afecten la coagulación y agregación plaquetaria, como por ejemplo la ticlopidina.

#### Dosificación y Grupo Etario:

La posología de heparina sódica debe ser ajustada a las circunstancias especiales de cada caso (tipo y evolución de patología, peso corporal y edad del paciente, efectos secundarios, etc.)

Es necesaria atención especial y dosificación, pues con una posología demasiado baja el proceso trombótico puede continuar y progresar con el riesgo de una embolia mortal. La posología debe ser establecida en base a los resultados del tiempo de tromboplastina parcial activado, que permite determinar dosis de la próxima administración.

La administración intravenosa preferiblemente debe ser hecha con bomba de infusión, evitando grandes variaciones durante los intervalos de la administración. La experiencia clínica demostró que la posología de heparina puede variar, según las indicaciones. En pacientes con insuficiencia renal, hepática o de coagulación, el tratamiento con heparina sódica debe ser instaurado ajustándose según el clearance de creatinina y por el tiempo de tromboplastina parcial activado.

Vía de Administración: IV: Intravenosa, SC: Subcutánea

Condición de Venta: Venta con fórmula médica

El interesado presenta ante la Sala Especializada de Medicamentos y Productos biológicos de la comisión revisora recurso de reposición contra la resolución No. 2017015302 del 20 de abril de 2017, generado a partir del concepto emitido en el Acta No. 30 de 2016 numeral 3.1.3.8., en donde se solicita que se apruebe la evaluación farmacológica para el producto de la referencia a favor de Blau Farmacéutica S.A.S., teniendo en cuenta los siguientes argumentos:

- Que la actualización de información sobre inmunogenicidad para el producto de la referencia solicitada por la Sala Especializada de Medicamentos y productos biológicos del INVIMA mediante acta No. 25 de 2015 numeral 3.1.3.10., y mediante Auto No. 2016142017 del 07/10/2016. Cuando esa comisión solicita “Actualización” no se está refiriendo a un estudio de inmunogenicidad; así se

entiende y de tal forma se allega la nota aclaratoria sucinta del fabricante del producto, la cual es reforzada con la nota del fabricante / proveedor actual de la materia prima activa y documentación / literatura científica reciente sobre inmunogenicidad de heparina. Es de anotar que lo allí expresado, incluido el riguroso control de impurezas durante el proceso de obtención de heparina sódica por parte del fabricante minimiza el riesgo de impacto de asociación de la heparina con quimiocina PF4 y consecuentemente su posible efecto en la respuesta inmunológica. Los estudios clínicos realizados para esta referencia comercial en particular, allegados bajo radicado No. 2015113678 del 31/08/2015, demostraron seguridad similar al preparado respecto al medicamento tomado como referencia. Se indicó que la comercialización del producto es actualmente efectiva en 8 países tales como Brasil, Chile, Colombia, Ecuador, Paraguay, República Dominicana, Tailandia y Uruguay, No presentándose casos de TIH tipo II (Trombocitopenia Inducida por Heparina) mediada por anticuerpos & asociada al uso del medicamento.

- Que las reacciones adversas al medicamento son monitoreadas por el área de Farmacovigilancia del establecimiento fabricante ubicado en Brasil (Blau Farmacéutica S.A.) y que dentro de los soportes de información de seguridad postcomercialización en el país (requeridos por este Instituto), se confirma mediante informes HEPAMAX-S heparina sódica/ Relatorio de Farmacovigilancia, con fechas recientes y posteriores a la del otorgamiento del registro sanitario en Colombia, que la incidencia de TIH tipo II mediada por anticuerpos & asociada al uso de este medicamento es insignificante, con datos clínicos, análisis de los mismos, tratamiento estadístico y demás parámetros propios de la presentación de soportes de carácter farmacológico /clínico/ científico.
- Que mediante Acta No. 30 de 2016 numeral 3.1.3.8., la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la comisión revisora consideró que “No se presentó respuesta satisfactoria al concepto emitido en el acta 25 de 2015, numeral 3.1.3.10., por cuanto no se allegó información adecuada sobre aspectos de inmunogenicidad del producto en específico, si bien, la ambigüedad de esta frase (“Información inadecuada”) ya se referenció en los argumentos jurídicos de este recurso, desde el punto de vista técnico también es necesario indicar que esa comisión, en su calidad de órgano asesor de la autoridad sanitaria local INVIMA, no es clara en definir cuál es el parámetro de orden técnico / científico que no considera adecuado sobre nuestros soportes allegados en términos legales de respuesta; se presume de esta forma que la entidad no tiene claro cómo deben desarrollarse entonces los estudios de inmunogenicidad para heparina sódica y por ende no se divulgan ni se plasman de manera expresa en la resolución de negación que profiere en contra de nuestra solicitud de evaluación farmacológica.



- Que en la reunión concertada con las funcionarias de la PreSala de Medicamentos y Productos Biológicos, se indicó claramente que los estudios se iban a indagar, estructurar, presentar al Instituto, con el objetivo primordial de dar cumplimiento a lo expresado en el Acta No. 25 de 2015 numeral 3.1.3.10. En tal documento se dejó plasmado que se podría allegar un alcance al radicado para ampliar la información del producto y así la Sala Especializada pudiese tenerla en cuenta; el acto administrativo no sería proferido hasta tanto se evaluara la citada documentación. Esta situación no se dio por cuanto la forma en la cual se presenta por parte de este instituto la resolución No. 2017015302 del 20/04/2017 de negación de evaluación farmacológica no evidencia un pronunciamiento formal en materia, mediante acta de comisión revisora y por parte de la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos.
- Que la propuesta definitiva sobre la realización de los estudios de inmunogenicidad aplicables a Hepamax –S (Heparina Sódica no Fraccionada) 5000UI/mL, solución inyectable, se allegó bajo radicado No. 2017035904 del 16/03/2017, esta se presentó en términos legales y evidentemente se solicitó una prórroga para poder allegar el informe.
- Que en la resolución No. 2017015302 del 20/04/2017 el INVIMA niega la evaluación farmacológica y a su vez desconoce todos y cada uno de los ítems mencionados bajo los cuales se cubrieron dentro del ordenamiento técnico/científico los aspectos solicitados por la Sala Especializada de medicamentos y productos biológicos de la comisión revisora. Lo indicado por este instituto de que la información propuesta para el producto de la referencia corresponde al cumplimiento de los requisitos exigidos para las heparinas de bajo peso molecular y no para la heparina sódica, carece de veracidad, por cuanto reitero el protocolo menciona la aplicabilidad del estudio para las heparinas no fraccionadas, dentro de las cuales se encuentra la heparina sódica. También reiteramos que la prórroga es absolutamente necesaria para poder desarrollar y concluir el estudio y nos preguntamos porque ese despacho si otorgó un plazo indefinido para dar cumplimiento de los estudios de inmunogenicidad de heparinas de bajo peso molecular (enoxaparinas) y no para las heparinas no fraccionadas (Heparina Sódica) que forman parte del mismo grupo de productos biológicos, hemoderivados.

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos 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 mililitro de este producto contiene:**

**Heparina sódica 5.000 U.I.**

**Forma farmacéutica: Solución inyectable**

**Indicaciones: Terapia anticoagulante; Fibrinolítico; Profilaxis de tromboembolismo postoperatorio, como anticoagulante en transfusiones de sangre, circulación extracorpórea, procedimientos de diálisis y muestra de sangre para laboratorio clínico.**

**Contraindicaciones: Insuficiencia renal, daño hepático, diátesis hemorrágica, hipertensión maligna, úlcera gastrointestinal, endocarditis bacterial aguda y periodo post operatorio.**

**Precauciones y Advertencias:**

**La menstruación normal no constituye una contraindicación. Ha sido relatado que pacientes sub heparinizados, pueden desarrollar trombocitopenia inducida por la heparina, resultando de la activación de las plaquetas y de la coagulación sanguínea. Este proceso puede llevar a complicaciones tromboembólicas venosas o arterias grave, o coagulación intravascular diseminada. De esta forma, la administración de heparina deberá ser inmediatamente discontinuada si el paciente desarrolla una trombocitopenia debajo del 50% del conteo inicial de plaquetas. Si la continuación de la anticoagulación fuera esencial, la administración de otro anticoagulante deberá ser indicada, como los heprainoides.**

**Reacciones adversas:**

**La tolerancia general y local a la heparina sódica es, en general, buena. Ocasionalmente pueden ocurrir equimosis o reacciones alérgicas en el lugar de la aplicación. Por este motivo, antes de cada inyección de heparina sódica es preciso investigar cuidadosamente la eventual aparición de sangrados en la región de cirugía, a nivel de las zonas renales o en el lugar de la aplicación, bien como la presencia de equimosis en los puntos de presión (nalgas, espalda). Para evitar hemorragias, no conviene administrar siempre que sea posible, inyecciones IM durante el tratamiento anticoagulante. En compensación no existen objeciones a otras medicaciones por inyección subcutánea o aún menos por intravenosa. Sangrados insignificantes en especial pequeños hematomas, no constituyen un motivo obligatorio de interrupción del tratamiento con la heparina. El sangrado puede ser secundario a dosis elevadas o un efecto anticoagulante por encima de lo previsto. Contra las hemorragias leves o moderadas, se recomienda cesar la**

administración de heparina y La introducción de una dosis menor hasta que el control del laboratorio muestre los resultados dentro de los valores deseables. En casos de hemorragias graves, después de la suspensión del tratamiento, debe neutralizarse el efecto de la heparina circundante por la administración de sulfato de protamina. En algunas situaciones críticas está indicada una transfusión de plasma.

En casos muy raros, se ha observado reacciones de hipersensibilidad (eritema, asma bronquial, fiebre medicamentosa, colapso, espasmos vasculares) derivados posiblemente de la naturaleza macromolecular de la heparina. Cuando se sospecha hipersensibilidad al medicamento, se puede administrar una pequeña cantidad antes de inyectar la primera dosis.

La alopecia que puede surgir después del tratamiento con heparina es espontáneamente reversible.

La plaquetopenia observada luego de la primera dosis de heparina, generalmente es secundaria al vehículo de heparina, y no requiere de ninguna conducta especial. El único cuidado mayor es en aquellos pacientes que tuvieron exposición previa a heparina en los últimos tres meses y pueden estar desarrollando un cuadro de trombocitopenia inducida por la heparina luego del inicio del tratamiento.

Los pacientes que desarrollan plaquetopenia entre 5 y 7 días después del inicio del tratamiento, la misma debe ser inmediatamente interrumpida

Después de tratamientos con heparina por períodos superiores a seis meses, con dosis mayores de 20.000 UI por día, puede ser observada osteoporosis.

#### Interacciones:

Las sustancias más adecuadas para preparar una solución de infusión son: Glucosa al 5% y al 10%, Levulosa al 10%, cloruro de sodio al 0.9% , cloruro de sodio al 0.9% + glucosa al 5% y solución de Ringer. No mezclar la heparina sódica con otras sustancias medicamentosas.

Se deben tomar precauciones especiales cuando se administran concomitantemente otros antiinflamatorios no esteroideos o medicamentos que afecten la coagulación y agregación plaquetaria, como por ejemplo la ticlopidina.

#### Dosificación y Grupo Etario:

La posología de heparina sódica debe ser ajustada a las circunstancias especiales de cada caso (tipo y evolución de patología, peso corporal y edad del paciente, efectos secundarios, etc.)

Es necesaria atención especial y dosificación, pues con una posología demasiado baja el proceso trombótico puede continuar y progresar con el riesgo de una embolia mortal.

La posología debe ser establecida en base a los resultados del tiempo de tromboplastina parcial activado, que permite determinar dosis de la próxima administración.

La administración intravenosa preferiblemente debe ser hecha con bomba de infusión, evitando grandes variaciones durante los intervalos de la administración. La experiencia clínica demostró que la posología de heparina puede variar, según las indicaciones. En pacientes con insuficiencia renal, hepática o de coagulación, el tratamiento con heparina sódica debe ser instaurado ajustándose según el clearance de creatinina y por el tiempo de tromboplastina parcial activado.

Vía de Administración: IV: Intravenosa, SC: Subcutánea

Condición de Venta: Venta con fórmula médica

Norma farmacológica: 17.3.1.0.N10

Sin embargo, la Sala considera que aunque se cuenta con información que soporta la calidad, seguridad y eficacia del producto es necesario allegar los resultados de pruebas de inmunogenicidad a esta Sala. En consecuencia, se concederá un plazo de un (1) año contado a partir de la fecha de expedición del acto administrativo que aprueba la evaluación farmacológica para la presentación de la información al respecto, para lo cual puede ser útil la prueba in vitro de interacción de la heparina con el factor PF4, en tanto se adelanta el trámite de renovación.

### 3.1.3.7. PEG-GRAFEEL SOLUCIÓN INYECTABLE 6 mg/0.6 mL

Expediente : 20127676  
Radicado : 2017069733  
Fecha : 18/05/2017

Interesado : Dr. Reddy'S Laboratories S.A.S.  
Fabricante : Dr. Reddy's Laboratories Ltd

Composición: Cada jeringa prellenada contiene 6mg de Pegfilgrastim

Forma farmacéutica: Solución Inyectable

Indicaciones: Reducción de la duración de la neutropenia y de la incidencia de neutropenia febril en pacientes adultos con tumores malignos tratados con quimioterapia citotóxica (con excepción de leucemia mieloide crónica y síndromes mielodisplásicos).

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a pegfilgrastim, filgrastim, proteínas producidas por E. coli o a alguno de los excipientes.

Precauciones y advertencias:

Datos clínicos obtenidos a partir de un número limitado de pacientes sugieren que pegfilgrastim tiene un efecto comparable a filgrastim en el tiempo de recuperación de la neutropenia grave en pacientes con leucemia mieloide aguda de novo. Sin embargo, no se han establecido los efectos a largo plazo de pegfilgrastim en la leucemia mieloide aguda; por lo tanto, se debe usar con precaución en esta población de pacientes.

Los factores estimulantes de colonias de granulocitos pueden estimular el crecimiento de células mieloides in vitro y podrían observarse efectos similares en algunas células no mieloides in vitro.

No se ha investigado la seguridad y eficacia de pegfilgrastim en pacientes con síndrome mielodisplásico, leucemia mieloide crónica, ni en pacientes con leucemia mieloide aguda (LMA) secundaria; por lo tanto no debe utilizarse en estos pacientes. Se debe tener especial precaución al distinguir el diagnóstico de la transformación blástica de la leucemia mieloide crónica de una leucemia mieloide aguda.

No se ha establecido la seguridad y eficacia de pegfilgrastim administrado en pacientes menores de 55 años con leucemia mieloide aguda de novo con citogenética t(15;17).

No se ha investigado la seguridad y eficacia de pegfilgrastim en pacientes tratados con dosis altas de quimioterapia.

Este medicamento no debe utilizarse para incrementar las dosis de la quimioterapia citotóxica por encima de los regímenes posológicos establecidos.

Eventos adversos pulmonares

Se han notificado reacciones adversas pulmonares poco frecuentes ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ), tras la administración de factores estimulantes de colonias de granulocitos (FEC-G), en particular neumonía intersticial. Pacientes con antecedente reciente de infiltrados pulmonares o neumonía pueden estar en mayor riesgo.

La aparición de síntomas respiratorios tales como tos, fiebre y disnea, en asociación con signos radiológicos de infiltración y deterioro de la función pulmonar, junto con un aumento en la cuenta de neutrófilos pueden ser signos preliminares del síndrome de distrés respiratorio agudo (SDRA). En estos casos, se deberá suspender la administración de pegfilgrastim, a discreción del médico, y administrar el tratamiento apropiado.

#### Glomerulonefritis

Se ha notificado glomerulonefritis en pacientes que reciben filgrastim y pegfilgrastim. Los eventos glomerulonefritis se resuelven generalmente después de la reducción de la dosis o la discontinuación de filgrastim y pegfilgrastim. Se recomienda monitorización los análisis de orina.

#### Síndrome de fuga capilar

Se ha notificado síndrome de fuga capilar tras la administración de factores estimulantes de colonias de granulocitos, que se caracteriza por hipotensión, hipoalbuminemia, edema y hemoconcentración. Los pacientes que desarrollan síntomas del síndrome de fuga capilar deben monitorearse cuidadosamente y deben recibir tratamiento de soporte estándar, que puede incluir la necesidad de cuidados intensivos.

#### Esplenomegalia y ruptura esplénica

Se han notificado casos poco frecuentes y generalmente asintomáticos de esplenomegalia y casos poco frecuentes de ruptura esplénica después de la administración de pegfilgrastim, incluyendo algunos casos mortales. Por lo tanto, el tamaño del bazo debe evaluarse cuidadosamente (p.ej., examen clínico, ultrasonido). Se deberá considerar el diagnóstico de ruptura esplénica en pacientes que reporten dolor en la parte superior izquierda del abdomen o en el extremo del hombro.

#### Trombocitopenia y anemia

El tratamiento con pegfilgrastim solo, no evita la trombocitopenia ni la anemia debidas al mantenimiento de dosis completas de quimioterapia mielosupresora en el esquema prescrito. Se recomienda evaluar regularmente la cuenta de plaquetas y el hematocrito. Se debe tener especial cuidado cuando se administran agentes quimioterapéuticos en monoterapia o combinación que se conocen por causar trombocitopenia grave.

#### Anemia de células falciformes

Las crisis de anemia de células falciformes se asocian con la utilización de pegfilgrastim en pacientes con rasgo de células falciformes o anemia de células falciformes. Por tanto, los médicos deben tener precaución al prescribir pegfilgrastim a pacientes con rasgo de células falciformes o anemia de células falciformes, se deben monitorizar los parámetros clínicos y de laboratorio y estar alerta sobre la posible asociación de este medicamento con el aumento del tamaño del bazo y una crisis vaso-oclusiva.

### Leucocitosis

Se han observado cuentas en los glóbulos blancos iguales o superiores a  $100 \times 10^9/L$  en menos del 1% de los pacientes tratados con pegfilgrastim. No se han notificado eventos adversos directamente atribuibles a este grado de leucocitosis. Dichas elevaciones de los glóbulos blancos son pasajeras, normalmente ocurren de 24 a 48 horas después de la administración y son consistentes con los efectos farmacodinámicos de este medicamento. En consistencia con los efectos clínicos y del potencial para leucocitosis, se deben realizar cuentas de leucocitos a intervalos regulares durante el tratamiento. Se debe interrumpir inmediatamente el tratamiento con este medicamento, si la cuenta de leucocitos supera los  $50 \times 10^9/L$  tras el punto mínimo esperado.

### Hipersensibilidad

Se ha notificado hipersensibilidad, incluyendo reacciones anafilácticas, que ocurrieron durante el tratamiento inicial o subsecuente en pacientes tratados con pegfilgrastim. Suspenda definitivamente pegfilgrastim en pacientes con hipersensibilidad clínica significativa. No administre pegfilgrastim en pacientes con antecedentes de hipersensibilidad a pegfilgrastim o filgrastim. Ante una reacción alérgica grave, se debe administrar un tratamiento adecuado, con estrecho seguimiento del paciente durante varios días.

### Inmunogenicidad

Como con todas las proteínas terapéuticas, existe la posibilidad de inmunogenicidad. Las tasas de generación de anticuerpos contra pegfilgrastim son generalmente bajas. Como con todos los biológicos, se generan anticuerpos de unión; sin embargo, hasta el momento no se han asociado con actividad neutralizante.

La seguridad y eficacia de pegfilgrastim para la movilización de células progenitoras hematopoyéticas en pacientes o donantes sanos no ha sido evaluada adecuadamente.

La cubierta de la aguja de la jeringa prellenada contiene caucho natural (un derivado del látex) que puede provocar reacciones alérgicas.

El aumento de la actividad hematopoyética en la médula ósea en respuesta a la terapia con factores de crecimiento, se ha asociado con cambios transitorios de positividad ósea observables por imagen. Esto debe considerarse cuando se interpreten resultados de imágenes óseas.

Pegfilgrastim contiene sorbitol. Pacientes con problemas hereditarios de intolerancia a la fructosa, no deberían ser tratados con este medicamento.

Pegfilgrastim contiene menos de 1 mmol (23 mg) de sodio por 6 mg de dosis, por lo que se considera 'libre de sodio'.

Para mejorar la trazabilidad de los factores estimulantes de colonias de granulocitos (FEC-G), la marca comercial del producto administrado debe estar correctamente registrada en la historia clínica del paciente

### Reacciones Adversas:

#### Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas notificadas más comúnmente fueron dolor óseo (muy frecuente [ $\geq 1/10$ ]) y dolor musculoesquelético (frecuente). El dolor óseo fue mayoritariamente de gravedad leve a moderada, pasajero y en la mayoría de los pacientes se controló con analgésicos comunes.

En tratamientos iniciales o de seguimiento con pegfilgrastim, se han reportado reacciones de hipersensibilidad, incluyendo erupciones cutáneas, urticaria, angioedema, disnea, eritema, rubor e hipotensión (poco frecuente [ $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ]).

Se ha notificado de forma poco frecuente ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/1.00$ ) síndrome de fuga capilar, que puede poner en peligro la vida si se retrasa el tratamiento, en pacientes con cáncer sometidos a quimioterapia tras la administración de factores estimuladores de colonias de granulocitos.

Se han notificado casos poco frecuentes pero generalmente asintomáticos de esplenomegalia y casos muy raros de ruptura esplénica, incluidos algunos casos fatales, tras la administración de pegfilgrastim.

Se han notificado poco frecuentemente reacciones adversas pulmonares incluyendo neumonía intersticial, edema pulmonar, infiltraciones pulmonares y fibrosis pulmonar. Casos poco frecuentes han resultado en insuficiencia respiratoria o en el Síndrome de Dificultad Respiratoria Aguda (SDRA), potencialmente mortal.

Se han notificado casos aislados de crisis de células falciformes en pacientes con rasgo de células falciformes o anemia de células falciformes.

#### Tabla de reacciones adversas

Los datos incluidos en la tabla de abajo describen las reacciones adversas notificadas durante ensayos clínicos y durante las notificaciones espontáneas. Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

Clasificación de órganos del sistema MedDRA	Reacciones adversas				
	Muy frecuentes ( $\geq 1/10$ )	Frecuentes ( $\geq 1/100$ a $< 1/10$ )	Poco frecuentes ( $\geq 1/1.000$ a $< 1/100$ )	Raras ( $\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$ )	Muy raras ( $< 1/10.000$ )
Trastornos de la sangre y del sistema linfático		Trombocitopenia <sup>1</sup> Leucocitosis <sup>1</sup>	Crisis de células falciformes <sup>2</sup> ; Esplenomegalia <sup>2</sup> ; Ruptura esplénica <sup>2</sup>		



Trastornos del sistema inmunológico			Reacciones de hipersensibilidad; Anafilaxis		
Trastornos del metabolismo y de la nutrición			Ácido úrico aumentado		
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea <sup>1</sup>				
Trastornos vasculares			Síndrome de fuga capilar <sup>1</sup>		
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos			Síndrome de dificultad respiratoria aguda <sup>2</sup> ; Reacciones adversas pulmonares (neumonía intersticial, edema pulmonar, infiltraciones pulmonares y fibrosis pulmonar)		
Trastornos gastrointestinales	Náuseas <sup>1</sup>				
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo			Síndrome de Sweet (dermatosis febril aguda) <sup>1,2</sup> ; Vasculitis cutánea <sup>1,2</sup>		
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Dolor óseo	Dolor musculoesquelético (mialgia, artralgia, dolor en las extremidades, dolor en la espalda, dolor músculo-esquelético, dolor en el cuello)			
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración		Dolor en el lugar de la inyección <sup>1</sup> Dolor torácico no-cardíaco	Reacción en el lugar de la inyección <sup>1</sup>		
Exploraciones complementarias			Aumento de la lactato deshidrogenasa y fosfatasa alcalina <sup>1</sup> ; Aumento reversible en las pruebas de la función hepática para ALT o AST <sup>1</sup>		
Trastornos renales y urinarios			Glomerulonefritis <sup>2</sup>		

<sup>1</sup> Ver sección “Descripción de las reacciones adversas seleccionadas” abajo.

<sup>2</sup> Se ha identificado esta reacción adversa en la monitorización poscomercialización, pero no se ha observado la misma en los ensayos clínicos controlados aleatorizados en adultos. Se ha estimado la frecuencia de la categoría de acuerdo con un cálculo estadístico basado en 1576 pacientes que recibieron pegfilgrastim en nueve ensayos clínicos aleatorizados.

#### Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

Se han notificado con poca frecuencia casos de síndrome de Sweet, aunque en algunos casos las enfermedades hematológicas subyacentes pueden estar relacionadas con su aparición.

Se han notificado eventos poco frecuentes de acontecimientos de vasculitis cutánea en pacientes tratados con pegfilgrastim. Se desconoce el mecanismo de aparición de vasculitis en pacientes que reciben pegfilgrastim.

Se han producido reacciones en el sitio de inyección, incluyendo eritema en el sitio de inyección (poco frecuente ( $\geq 1/1000$  a  $<1/100$ )), así como dolor en el sitio de la inyección (eventos comunes  $\geq 1/100$  a  $<1/10$ ) en el tratamiento inicial o subsiguiente con pegfilgrastim.

Se han notificado casos comunes ( $\geq 1/100$  a  $<1/10$ ) de leucocitosis (recuento de glóbulos blancos  $>100 \times 10^9/l$ ).

En los pacientes tratados con pegfilgrastim después de la quimioterapia citotóxica, fueron poco frecuentes los aumentos de leves a moderados reversibles, y sin efectos clínicos asociados, del ácido úrico y de la fosfatasa alcalina; fueron poco frecuentes los aumentos de leves a moderados, reversibles y sin efectos clínicos asociados de la lactato deshidrogenasa.

Se observó muy frecuentemente náusea y cefalea en los pacientes tratados con quimioterapia.

Se han notificado poco frecuentemente elevaciones en las pruebas de la función hepática de ALT (alanina aminotransferasa) o AST (aspartato aminotransferasa), en pacientes que habían recibido tratamiento con pegfilgrastim después de la quimioterapia citotóxica. Estas elevaciones son transitorias y vuelven al estado basal.

Se han notificado casos frecuentes de trombocitopenia.

Se han notificado casos de síndrome de fuga capilar en el entorno poscomercialización con el uso de factores estimuladores de colonias de granulocitos. Estos casos ocurrieron generalmente en pacientes con enfermedades neoplásicas malignas avanzadas, sepsis, que tomen múltiples medicamentos de quimioterapia o sometidos a aféresis.

#### Población pediátrica

La experiencia en niños es limitada. Se ha observado mayor frecuencia de reacciones adversas graves en niños más jóvenes, entre 0-5 años (92%) comparado con niños de mayor edad entre 6-11 años y 12-21 años respectivamente (80% y 67%), y adultos. La reacción adversa más frecuente notificada fue dolor óseo

#### Uso en Pacientes de Edad Avanzada

De los 932 pacientes con cáncer que recibieron pegfilgrastim en estudios clínicos, 139 (15%) eran mayores de 65 años y 18 (2%) eran mayores de 75 años. No se observaron diferencias generales en la seguridad o efectividad entre pacientes mayores de 65 años y los pacientes más jóvenes.

#### Interacciones:

Debido a la potencial sensibilidad a la quimioterapia citotóxica de las células mieloides en rápida división, pegfilgrastim debe administrarse a partir de las 24 horas después de la administración de la quimioterapia citotóxica. En los estudios clínicos pegfilgrastim se administró de forma segura 14 días antes de la quimioterapia. La administración simultánea de pegfilgrastim con fármacos quimioterapéuticos no ha sido evaluada en pacientes. En modelos animales la administración simultánea de pegfilgrastim y 5-fluorouracilo (5-FU) u otros antimetabolitos ha mostrado potenciar la mielosupresión. En los ensayos clínicos no se ha investigado específicamente las posibles interacciones con otros factores de crecimiento hematopoyéticos o con citocinas.

No se ha investigado específicamente la posibilidad de interacción con el litio, que también estimula la liberación de los neutrófilos. No hay evidencia de que dicha interacción sea nociva.

La seguridad y eficacia de pegfilgrastim no han sido evaluadas en pacientes tratados con fármacos quimioterapéuticos de acción mielosupresora retardada, p. ej.: nitrosoureas. No se han realizados estudios específicos de interacción o metabolismo, sin embargo los ensayos clínicos no han indicado ninguna interacción entre pegfilgrastim y cualquier otro medicamento.

Vía de administración: Inyección subcutánea

#### Dosificación y Grupo etario:

El tratamiento con pegfilgrastim debe ser iniciado y supervisado por un médico con experiencia en oncología y/o hematología.

#### Posología

La dosis recomendada de pegfilgrastim es de 6 mg (una jeringa prellenada) por cada ciclo de quimioterapia, administrado a partir de las 24 horas después de la quimioterapia citotóxica.

### Método de administración

Pegfilgrastim se administra en inyección subcutánea. Las inyecciones se deben administrar en el muslo, abdomen o en la parte superior del brazo. Para las instrucciones sobre la manipulación del medicamento antes de la administración.

### Pacientes Pediátricos

La experiencia en niños es limitada No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia de pegfilgrastim en niños. En las secciones 4.8, 5.1 y 5.2 (del Prospecto) se describen los datos disponibles actualmente, sin embargo, no se puede hacer una recomendación posológica.

### Pacientes con insuficiencia renal

No se recomienda modificar la dosis en pacientes con insuficiencia renal, incluyendo aquellos con insuficiencia renal crónica terminal

Condición de venta: Venta con Fórmula médica y uso Institucional

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

- Evaluación farmacológica
- Aprobación de Información para prescribir Versión PI-PG-CO-01-04/17
- Aprobación de inserto Versión PI-PG-CO-01-04/17

**CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora aplaza la emisión de éste concepto por cuanto requiere de mayor estudio.**

### 3.1.3.8 HEPANIR 1000 UI/mL SOLUCIÓN INYECTABLE HEPANIR 5000 UI/mL SOLUCIÓN INYECTABLE

Expediente : 20114362  
 Radicado : 2016122743 / 2017038740  
 Fecha : 22/03/2017  
 Interesado : Proclin Pharma S.A  
 Fabricante : Aculife Healthcare Private Limited

### Composición:

Hepanir 1000 UI/mL: Cada mL contiene: Heparina Sódica BP 1000 U.I.  
 Hepanir 5000 UI/mL: Cada mL contiene: Heparina Sódica BP 5000 U.I.

### Forma Farmacéutica: Solución Inyectable

Indicaciones: Terapia anticoagulante en profilaxis y tratamiento de trombosis venosa y su extensión; régimen de dosis baja para prevención de trombosis de vena profunda posoperatoria y embolismo pulmonar en pacientes sometidos a cirugía abdomino torácica mayor o que, por otras razones, están en riesgo de desarrollar enfermedad tromboembólica. Profilaxis y tratamiento del embolismo pulmonar; fibrilación auricular con embolización; prevención de coágulos en coagulopatías arteriales y de consumo (coagulaciones intravasculares diseminadas); prevención de coágulos en las arterias y cirugía cardiaca; profilaxis y tratamiento de embolismo arterial periférico. La heparina también puede utilizarse como anticoagulante en transfusiones de sangre, circulación extracorpórea y procedimientos de diálisis y en muestras de sangre para exámenes de laboratorio.

Contraindicaciones: (Del documento) La Heparina Sódica no debe utilizarse en pacientes con las siguientes condiciones.

- Trombocitopenia severa
- Cuando no puede realizarse pruebas de coagulación de la sangre adecuadas, por ejemplo, tiempo de coagulación de sangre entera, tiempo de tromboplastina parcial, etc. a intervalos apropiados (esta contraindicación se refiere a la dosis completa de heparina; usualmente no existe necesidad de monitorear los parámetro de coagulación en pacientes que están recibiendo heparina a dosis bajas)
- Estado de hemorragia activa no controlada, excepto cuando se produce por coagulación intravascular diseminada

Precauciones y advertencias: Generales: En caso de Trombocitopenia, Trombocitopenia Inducida por Heparina (TIH) y Trombocitopenia y Trombosis Inducida por Heparina (TTIH).

### Resistencia a Heparina:

Se ha encontrado frecuentemente aumento de la resistencia a la Heparina en casos de fiebre, trombosis, tromboflebitis, infecciones que tienen tendencias hacia la trombosis, infarto de miocardio, cáncer y pacientes postquirúrgicos.

Se ha reportado mayor incidencia de hemorragia en algunos pacientes, específicamente en mujeres mayores de 60 años de edad.

Pruebas de Laboratorio: se recomiendan conteo periódico de plaquetas, hematocritos y pruebas de sangre oculta en heces durante todo el curso de la terapia con heparina, sin importar la vía de administración.

**Carcinogénesis, mutagénesis, deterioro de la fertilidad:** No se ha realizado ningún estudio a largo plazo con animales para evaluar el potencial carcinogénico de la heparina. Además, no se ha realizado ningún estudio en animales sobre la reproducción con relación a la mutagénesis o deterioro de la fertilidad.

**Embarazo: Efectos teratogénicos-Categoría C de embarazo.** No se ha realizado estudios sobre la reproducción en animales con Heparina Sódica. También se desconoce si la Heparina Sódica puede causar daño fetal cuando se administra en mujeres embarazadas o pueda afectar la capacidad de reproducción. La Heparina Sódica debe administrarse a una mujer embarazada únicamente si es claramente necesario.

**Efectos no teratogénicos:** La heparina no cruza la barrera de la placenta.

**Madres lactantes:** La heparina no se distribuye en la leche materna.

**Uso geriátrico:** Se ha reportado mayor incidencia de hemorragias en pacientes de más de 60 años de edad, especialmente mujeres. Los estudios clínicos indican que dosis bajas de heparina pueden ser indicadas en estas pacientes.

**Advertencias: Errores fatales de medicación:**

No utilice Heparina Sódica Inyectable como “solución de sellado de catéteres”. La Heparina Sódica Inyectable se suministra en viales que contienen varias concentraciones de heparina, incluidos viales que contienen solución muy concentrada de 10.000 unidades en 1 ml. Se han presentado hemorragias fatales en pacientes pediátricos debidos a errores de medicación en los que los viales de Heparina Sódica Inyectable de 1 ml fueron confundidos con viales de 1 ml de “solución de sellado de catéteres”. Examine cuidadosamente todos los viales de Heparina Sódica Inyectable para confirmar la selección del vial correcto antes de la administración del medicamento.

**Hipersensibilidad:** Los pacientes con hipersensibilidad documentada a la heparina deberán recibir únicamente el medicamento en situaciones que claramente amenazan la vida.

**Hemorragia:** Puede presentarse hemorragia virtualmente en cualquier lugar en pacientes que estén recibiendo heparina. Una caída inexplicada de los hematocritos, de la presión sanguínea o cualquier otro síntoma inexplicable deberán conllevar a considerar la posibilidad de un evento hemorrágico serio.

La Heparina Sódica debe utilizarse con extrema precaución en estados patológicos en los que exista aumento de peligro de hemorragia. Algunas condiciones en las que existe mayor peligro de hemorragia son:

**Cardiovasculares:** Endocarditis bacteriana subaguda, hipertensión severa.

Quirúrgica: durante e inmediatamente después de (a) punción lumbar o anestesia espinal o (b) cirugía mayor, especialmente del cerebro, la medula espinal o los ojos.

Hematológicas: Condiciones asociadas con aumento de las tendencias a hemorragias, tales como hemofilia, trombocitopenia y algunas purpuras vasculares.

Gastrointestinales: Lesiones ulcerativas y drenaje continuo del tubo del estómago o el intestino delgado.

Otras: Menstruación, enfermedad hepática con deterioro de la hemostasia.

Pruebas de coagulación: Cuando la Heparina Sódica se administra en cantidades terapéuticas, la dosis debe regularse mediante pruebas de coagulación de sangre frecuentes. Si la prueba de coagulación se prolonga indebidamente o si ocurre hemorragia, deberá interrumpirse inmediatamente la heparina sódica.

Trombocitopenia: La trombocitopenia se ha reportado en pacientes que están recibiendo heparina con una incidencia de 0 a 30%. El conteo de plaquetas debe obtenerse al inicio del tratamiento y periódicamente durante la administración de la heparina. La trombocitopenia leve (conteo mayor de 100.000/mm<sup>3</sup>) puede permanecer estable o revertirse incluso si se continúa con la heparina. Sin embargo, la trombocitopenia de cualquier grado debe controlarse estrictamente. Si el conteo cae por debajo de los 100.000/mm<sup>3</sup> o si se desarrolla trombosis recurrente (ver trombocitopenia y trombosis inducidas por heparina), el producto de heparina deberá interrumpirse, y si es necesario, administrarse un anticoagulante alternativo.

Trombocitopenia Inducida por Heparina (TIH) y Trombosis y Trombocitopenia Inducida por Heparina (TTIH): La Trombocitopenia Inducida por Heparina (TIH) es una reacción seria mediada por anticuerpos que se produce de la agregación irreversible de las plaquetas. La TIH puede progresar hasta el desarrollo de trombosis venosa y arterial, una condición llamada Trombocitopenia y Trombosis Inducida por Heparina (TTIH). Los eventos tromboembólicos serios incluyen trombosis de vena profunda, embolismo pulmonar, trombosis de vena cerebral, isquemia de las extremidades, apoplejía, infarto de miocardio, trombosis mesentérica, trombosis arterial renal, necrosis cutánea, gangrena en las extremidades que pueden conllevar a amputación y posiblemente a la muerte. La trombocitopenia de cualquier grado debe monitorearse estrictamente. Si el conteo cae por debajo de los 100.000/mm<sup>3</sup> o si se desarrolla trombosis recurrente, el producto de heparina deberá interrumpirse inmediatamente y, considerarse anticoagulantes alternos, si los pacientes requieren continuar con la anticoagulación.

Inicio tardío de TIH y TTIH: Puede ocurrir Trombocitopenia Inducida por Heparina y Trombocitopenia y Trombosis Inducida por Heparina hasta varias semanas después de

la interrupción del tratamiento con Heparina. Los pacientes que presentan trombocitopenia o trombosis después de la interrupción de Heparina deberán evaluarse para determinar si existe TIH y TTIH.

#### Toxicidad por Alcohol Bencílico

En neonatos y lactantes deberá utilizarse Heparina Sódica Inyectable sin preservantes. El preservante alcohol bencílico se ha asociado con eventos adversos serios y muerte en pacientes pediátricos. Se desconoce la cantidad mínima de alcohol bencílico a la cual puede ocurrir toxicidad. Los lactantes prematuros y con bajo peso al nacer tienen mayor probabilidad de desarrollar toxicidades.

Utilización en Neonatos: Este producto contiene el preservante alcohol bencílico y no se recomienda para utilización en neonatos. Se han presentado informes de `síndrome de jadeo´ fatal en neonatos (niños menores de un mes de edad) después de la administración de soluciones intravenosas que contienen el preservante alcohol bencílico. Los síntomas incluyen aparición repentina de respiración jadeante, hipotensión, bradicardia y colapso cardiovascular.

Examine cuidadosamente todos los viales de Heparina Sódica Inyectable para confirmar la selección de la concentración correcta antes de la administración del medicamento. Pacientes pediátricos, incluidos neonatos, han muerto como resultado de errores de medicación en la que los viales de Heparina Sódica Inyectable se han confundido con viales de “solución de sellado de catéteres

Reacciones adversas:Hemorragia: La hemorragia es la principal complicación que puede resultar de la terapia con heparina. Un tiempo de coagulación excesivamente prolongado o hemorragia menor durante la terapia puede usualmente controlarse mediante la interrupción del medicamento. Debe tenerse en cuenta que hemorragia gastrointestinal o de las vías urinarias durante la terapia con anticoagulantes pueden indicar la presencia de una lesión oculta subyacente. La hemorragia puede ocurrir en cualquier área pero algunas complicaciones hemorrágicas pueden ser difíciles de detectar:

- a. Hemorragia Suprarrenal, con insuficiencia suprarrenal aguda resultante, ha ocurrido durante anticoagulación, por tanto dicho tratamiento deberá interrumpirse en pacientes que desarrollen signos y síntomas de hemorragia e insuficiencia suprarrenal aguda. El inicio de la terapia correctiva no dependerá de la confirmación del laboratorio del diagnóstico, ya que el retraso en una situación aguda puede resultar en la muerte del paciente.
- b. Se ha desarrollado hemorragia en los ovarios (cuerpo lúteo) en varias mujeres de edad fértiles que estaba recibiendo terapia con anticoagulantes de corto o largo plazo. Esta complicación, si no se reconoce, podría ser fatal.
- c. Hemorragia retroperitoneal.



Trombocitopenia, Trombocitopenia Inducida por Heparina (TIH) y Trombocitopenia y Trombosis inducidas por Heparina (TTIH) e inicio tardío de TIH y TTIH.

Puede presentarse irritación local, eritema, dolor leve, hematoma o ulceración después de la inyección subcutánea profunda (intratejidos grasos) de Heparina Sódica. Estas complicaciones son mucho más frecuentes después de la utilización intramuscular y dicha utilización no se recomienda.

Hipersensibilidad: Se han reportado reacciones de hipersensibilidad generalizada que se manifiestan usualmente como resfriados, fiebre y urticaria y con menos frecuencia como asma, rinitis, lagrimeo, cefalea, náuseas y vómito. También se han reportado más raramente reacciones anafilactoides, incluido choque. Pueden presentarse prurito o ardor, especialmente en la planta del pie.

Se ha reportado trombocitopenia en pacientes que están recibiendo heparina con una incidencia de 0 a 30%. Aunque a menudo leve y no de significancia clínica obvia, dicha trombocitopenia puede estar acompañada por complicación tromboembólica severa como necrosis de la piel, gangrena de las extremidades que pueden conllevar a amputación, infarto de miocardio, embolia pulmonar apoplejía y posiblemente la muerte. Algunos episodios de dolor, extremidades isquémicas y cianóticas se han atribuido en el pasado a reacciones vasoespásticas alérgicas. No se ha determinado si estas son de hecho idénticas a las complicaciones asociadas con trombocitopenia.

Varias: también se han reportado osteoporosis después de administración prolongada de altas dosis de heparina, necrosis cutánea después de la administración sistémica, supresión de la síntesis de aldosterona, alopecia transitoria tardía, priapismo e hiperlipidemia de rebote al momento de la interrupción de la Heparina Sódica. Se ha presentado elevaciones significativas de las concentraciones de aminotransferasa (SGOT [S-AST] y SGPT [S-ALT]) en un porcentaje alto de pacientes (y pacientes sanos) que han recibido heparina

Interacciones: Anticoagulantes Orales: La Heparina Sódica puede prolongar el tiempo de protrombina de una etapa. Por lo tanto, cuando la Heparina Sódica se administre con Dicumarol o Warfarina sódica, un periodo de al menos 5 horas después de la última dosis intravenosa o 24 horas después de la última dosis subcutánea deberá transcurrir antes de extraer sangre, si se desea obtener un tiempo de protrombina válido.

Inhibidores de Plaquetas: Medicamentos tales como ácido acetilsalicílico, dextran, fenilbutazona, ibuprofeno, indometacina, dipiridamol, Hidroxicloroquina y otros que interfieren con las reacciones de agregación de plaquetas (la principal defensa hemostática de los pacientes heparinizados) puede inducir hemorragia y deberá utilizarse con precaución en pacientes que están recibiendo heparina sódica.

Otras Interacciones: Los digitálicos, tetraciclinas, nicotina o antihistaminas puede contra restar parcialmente la acción de anticoagulación de la Heparina Sódica. La nitroglicerina intravenosa administrada a pacientes heparinizados puede producir disminución de tiempo de tromboplastina parcial con posterior efecto de rebote de nitroglicerina una vez se interrumpa. Se recomienda el monitoreo cuidadoso del tiempo parcial de tromboplastina y ajustar la dosis de heparina durante la coadministración de heparina y nitroglicerina intravenosa.

#### Interacciones Medicamentosas/con Pruebas de Laboratorio

Hiperaminotransferasemia: Se han presentado elevaciones significativas de aminotransferasas [SGOT (S-AST)] y [SGPT (S-ALT)] en un alto porcentaje de pacientes (y personas sanas) que han recibido heparina. Como las determinaciones de aminotransferasas son importantes en el diagnóstico diferencial de infarto de miocardio, la hepatopatía y la embolia pulmonar, incrementos que pueden ser causados por medicamentos (como la heparina) deben interpretarse con precaución

Vía de administración: Intramuscular, Intravenosa o subcutánea

Dosificación y grupo etario: Si la solución y el envase lo permiten, antes de su administración los medicamentos parenterales deben inspeccionarse visualmente para determinar la presencia de materia suspendida y decoloración. La decoloración no es señal de alteración de la potencia.

Antes de administrar el medicamento a un paciente, debe confirmarse que se ha seleccionado el vial de inyección de heparina sódica correcto. El vial de 1 ml no debe confundirse con un vial de “solución de lavado para sellado de catéteres” u otro vial de 1 ml de concentración diferente. Cuando la Heparina se agrega a una solución de perfusión para administración intravenosa continua, el envase debe invertirse al menos seis veces para garantizar la mezcla adecuada y evitar la aglomeración de la heparina en la solución. La Solución de Heparina no es eficaz mediante la administración oral y no debe aplicarse mediante inyección intravenosa intermitente, perfusión intravenosa o inyección subcutánea profunda (intragrasa, es decir, por encima de la capa de grasa de la cresta iliaca o abdominal). La vía de inyección intramuscular debe evitarse debido a la ocurrencia frecuente de hematoma en el área de inyección.

La dosis de la heparina sódica debe ajustarse de acuerdo con los resultados de la prueba de coagulación del paciente. Cuando la heparina se administra mediante perfusión intravenosa continua, el tiempo de coagulación debe determinarse aproximadamente cada 4 horas en las etapas iniciales del tratamiento. Cuando el medicamento se administra intermitentemente mediante inyección intravenosa, las pruebas de coagulación deben realizarse antes de cada inyección durante las primeras etapas de tratamiento y posteriormente a intervalos apropiados. La dosis se considera adecuada cuando el tiempo de tromboplastina parcial activado (TTPA) sea 1,5 a 2 veces el normal

o cuando el tiempo de coagulación de sangre entera aumente a aproximadamente 2,5 a 3 veces el valor del control. Después de inyecciones intracutáneas profundas (intragrasa), las pruebas de adecuación de la dosis se realizan mejor en muestras de 4 a 6 horas después de la inyección.

El conteo periódico de plaquetas; hematocritos y pruebas de sangre oculta en heces se recomiendan durante todo el curso de la terapia de heparina, sin importar la vía de administración.

#### Cambio a anticoagulante oral:

Cuando un anticoagulante oral del tipo cumarimico o similar se inicia en pacientes que ya están recibiendo heparina sódica, las pruebas iniciales y posteriores de la actividad de protrombina deben determinarse en el momento cuando la actividad de la heparina es muy baja como para afectar el tiempo de protrombina. Esto es aproximadamente 5 horas después del último bolo intravenoso y 24 horas después de la última dosis subcutánea. Si se utiliza perfusión de heparina IV, el tiempo de protrombina puede usualmente medirse en cualquier momento. Durante el cambio desde Heparina a un anticoagulante oral, la dosis del anticoagulante debe ser la cantidad inicial usual y posteriormente deberá determinarse el tiempo de protrombina a los intervalos usuales. Para garantizar la anticoagulación continúa, se aconseja continuar la terapia completa de heparina durante varios días después que el tiempo de protrombina haya alcanzado el intervalo terapéutico. La terapia de heparina puede entonces interrumpirse sin disminución gradual de la dosis.

#### Efecto anticoagulante terapéutico con dosis completa de Heparina:

Aunque la dosis debe ajustarse para cada paciente de acuerdo con los resultados de las pruebas de laboratorio apropiadas, las siguientes pautas posológicas pueden utilizarse como guía. Para la inyección subcutánea profunda (intragrasa) la dosis recomendada (basada en un paciente de 150 lb [68 kg]) es 5000 unidades por inyección IV, seguida por 10.000 a 20.000 unidades de una solución concentrada, subcutáneamente después de cada 8 horas o cada 12 horas. Para cada inyección debe utilizarse un área diferente para evitar el desarrollo de hematoma masivo y la dosis recomendada de 8000 a 10.000 unidades de una solución concentrada o una dosis inicial de 15.000 a 20.000 unidades de una solución concentrada. Para inyección intravenosa intermitente la dosis inicial es 10.000 unidades, ya sea no diluida o diluida en 50 a 100 ml de Cloruro de Sodio para Inyección al 0,9% IP y después de cada 4 a 6 horas la dosis recomendada es 5000 a 10.000 unidades, ya sea no diluida o diluida en 50 o 100 ml de Cloruro de Sodio para Inyección al 0,9 IP. Para la perfusión intravenosa inicial 5000 unidades por inyección IV y luego 20.000 a 40.000 unidades continuas/24 horas en 1000 ml de Solución de Cloruro de Sodio para inyección al 0,9% IP (o alguna solución compatible) para perfusión.

#### Uso Pediátrico

En neonatos o lactantes utilizar Heparina Sódica para Inyección, USP sin preservantes.

No existen estudios adecuados y bien controlados sobre la utilización de heparina en pacientes pediátricos. Las recomendaciones de dosis pediátricas se basan en la experiencia clínica. En general la siguiente pauta posológica puede utilizarse como guía en pacientes pediátricos:

Dosis Inicial: 75 a 100 unidades/kg (bolo IV durante 10 minutos)

Dosis de Mantenimiento:

Lactantes: 25 a 30 unidades/kg/hora

Los lactantes menores de 2 meses tienen las necesidades más altas (promedio 28 unidades/kg/hora).

Niños mayores de 1 año de edad: 18 a 20 unidades/kg/hora

Los niños mayores pueden requerir menos heparina, es decir una dosis similar a la de los adultos ajustada por peso.

Monitoreo:

Ajuste la heparina para mantener un TTP de 60 a 85 segundos, asumiendo que esto refleja un nivel anti-Factor Xa de 0,35 a 0,70

Uso Geriátrico: Los pacientes mayores de 60 años de edad pueden requerir dosis menores de heparina.

Cirugía del corazón y vasos sanguíneos: Los pacientes que se están sometiendo a perfusión corporal total para cirugía a corazón abierto deben recibir una dosis inicial no menor de 150 unidades de Heparina Sódica por kilogramo de peso corporal. Con frecuencia se utiliza una dosis de 300 unidades por kilogramo para procedimientos cuya duración se estima menor de 60 minutos o 400 unidades por kilogramo para los que se estima una duración mayor de 60 minutos.

Profilaxis de dosis baja de tromboembolismo posoperatorio:

La dosis más ampliamente utilizada ha sido 5000 unidades 2 horas antes de la cirugía y 5000 unidades cada 8 o 12 horas de ahí en adelante durante 7 días o hasta que el paciente este completamente ambulatorio, el tiempo que sea mayor. Para minimizar el trauma del tejido, la heparina se administra mediante inyección subcutánea profunda en el brazo o el abdomen con una aguja fina (calibre 25 a 26). Se recomienda una solución concentrada de Heparina Sódica. Dicha profilaxis debe reservarse a pacientes mayores de 40 años que se someten a cirugía mayor. Los pacientes con trastornos hemorrágicos y los que tienen neurocirugías, anestesia espinal, cirugía ocular o posibilidad de operaciones sanguíneas deberán excluirse, de igual forma los pacientes que están recibiendo anticoagulantes o medicamentos que ejercen efecto sobre la actividad de las plaquetas. No se ha establecido el valor de dicha profilaxis en la cirugía de cadera. Deberá considerarse la posibilidad de aumento de la hemorragia durante la cirugía o postoperatoria. Si se presenta dicha hemorragia, se aconseja interrumpir la heparina y neutralizar con protamina sulfato. Si se desarrolla evidencia clínica de tromboembolismo

a pesar de la profilaxis de baja dosis, deberán administrarse dosis terapéuticas de anticoagulantes a menos que este contraindicado. Todos los pacientes deben evaluarse sistémicamente antes de suministrar heparina para descartar los trastornos hemorrágicos y deberá realizarse monitoreo con pruebas de coagulación apropiadas justo antes de la cirugía. Los valores de las pruebas de coagulación deberán ser normales o sólo levemente elevados. Usualmente no existe necesidad del monitoreo diario del efecto de la heparina a dosis bajas en pacientes con parámetros de coagulación normales.

Diálisis Extracorpórea: seguir cuidadosamente las instrucciones de operación de los fabricantes del equipo.

Transfusión Sanguínea: para prevenir la coagulación, usualmente se agrega entre 400 y 600 unidades USP por 100 ml de sangre entera. Normalmente, se agregan y mezclan 7500 unidades USP de Heparina Sódica a 100 ml de Cloruro de Sodio para Inyección al 0,9% (o 75.000 unidades USP por 1000 ml de Cloruro de Sodio para Inyección al 0,9% IP), 6 a 8 ml de esta solución estéril se agregan por cada 100 ml de sangre entera.

Muestras de Laboratorio: Usualmente se emplea la adición de 70 a 150 unidades de Heparina Sódica por 10 a 20 ml de muestra de sangre entera para prevenir la coagulación. El conteo de leucocitos debe realizarse sobre la sangre heparinizada dentro de las 2 horas después de la adición de la heparina. La sangre heparinizada no debe utilizarse para isoaglutinina, pruebas del complemento o de eritrocitos, pruebas de fragilidad o conteo de plaquetas

Condición de venta: Venta con fórmula médica

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2017000727 emitido mediante Acta No. 27 de 2016, numeral 3.1.3.3 con el fin de continuar con el proceso de aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- Evaluación farmacológica.
- Inserto versión Abril 2016

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada y dado que el interesado no presenta respuesta satisfactoria al requerimiento emitido en el Acta No. 27 de 2016, numeral 3.1.3.3., por lo tanto la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda negar la evaluación farmacológica para el producto de la referencia.

### 3.1.3.9. ETANERCEPT

Expediente : 20101684/  
 Radicado : 2015149648/2016060073/2016138920  
 Fecha : 30/09/2016  
 Fecha C.R. : 09/02/2017  
 Interesado : Willow Pharma S.A.S.

Composición: Factor recombinante humano de Necrosis Tumoral TNF- $\alpha$  Receptor II: IgGFcFusion protein: 25mg/Vial (etanercept)

Forma farmacéutica: Polvo liofilizado estéril

Indicaciones: Tratamiento de la artritis reumatoide activa cuando el tratamiento anti-reumático clásico es insuficiente o inapropiado. Medicamento alternativo para el tratamiento de la Espondilitis Anquilosante. Para el tratamiento de la artritis reumatoidea juvenil en niños de 4 a 17 años, para reducir signos y síntomas de la artritis activa en pacientes con artritis psoriática, para reducir los signos y síntomas e inhibir la progresión del daño estructural en pacientes con artritis reumatoidea activa moderada a severa. Puede ser usado en combinación con el metotrexato en pacientes que no han respondido a metotrexato solo. Psoriasis de placa moderada

Contraindicaciones: Hipersensibilidad conocida al producto o a cualquiera de sus componentes, pacientes con riesgo de sepsis, embarazo, lactancia y menores de 4 años. 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). Recientemente se ha informado de algunos casos de cáncer conocidos como linfoma hepatoesplénico, de células T o linfoma HSTCL, principalmente en adolescentes y adultos jóvenes en tratamiento por enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa con medicamentos bloqueadores del factor de necrosis tumoral (TNF) en tratamiento concomitante con azatioprina y/o mercaptopurina

Precauciones y Advertencias:  
 Infecciones severas:

Aumento de los riesgos de infecciones severas que conduzcan a la hospitalización o muerte (reacciones adversas y colaterales). La mayoría de los pacientes que han desarrollado estas infecciones que estuvieran tomando inmunodepresores concomitantes tal como Metotrexato o Corticoesteroides.

El producto debe discontinuarse si un paciente desarrolla una severa infección o septicemia. Las infecciones reportadas incluyen:

- Tuberculosis activa, incluyendo la reactivación de una tuberculosis latente. Pacientes con tuberculosis que frecuentemente han presentado enfermedades diseminadas o extrapulmonares. Los pacientes deben ser examinados para detectar tuberculosis

latente antes que el producto sea utilizado y durante la terapia. El tratamiento de infecciones latentes debe iniciarse antes del uso del producto.

- Las infecciones fúngicas invasivas incluyendo histoplasmosis, coccidiomicosis, candidiasis, aspergilosis, blastomicosis y neumomicosis. Pacientes con histoplasmosis y otras infecciones fúngicas invasivas que puedan presentar enfermedades diseminadas pero no focalizadas. Las pruebas de antígenos y anticuerpos para la histoplasmosis pueden resultar negativas en algunos pacientes con infecciones activas. La terapia empírica anti-hongos debe ser considerada en pacientes con riesgos de infecciones fúngicas invasivas quienes desarrollan una enfermedad sistémica severa.
- Otras infecciones virales o bacterianas debido a patógenos oportunistas incluyendo a la legionella y las Listeria.
- Los riesgos y beneficios del tratamiento con el producto, deben ser cuidadosamente considerados antes de iniciar la terapia en pacientes con infecciones crónicas recurrentes
- Los pacientes deberían ser monitoreados muy de cerca para observar el desarrollo de síntomas y signos de infección durante el tratamiento con el producto, incluyendo posible tuberculosis en pacientes que resultaron negativos en la tuberculosis latente antes del inicio de la terapia.

Lesiones malignas:

Linfoma y otras lesiones malignas, algunas fatales, han sido reportadas en niños y adolescentes tratados con bloqueadores TNF, incluyendo este producto.

Reacciones adversas:

Las reacciones adversas más comunes reportados son las reacciones en el lugar de inyección (como dolor, hinchazón, picor, eritema y hemorragia en el sitio de la inyección), infección (como una infección del tracto respiratorio superior, bronquitis, infección de la vejiga urinaria y la infección de la piel), reacción alérgica, formación de anticuerpo, prurito y fiebre.

También se tienen informes sobre reacciones adversas graves. Inhibidores del factor de necrosis tumoral, tales como afectar al sistema inmunológico, utilizar el producto puede afectar a la resistencia del propio paciente a la infección y al tumor. En el tratamiento la incidencia de infecciones graves es menor que 1/100. Informe de seguridad también contiene infecciones y sepsis fatales o potencialmente mortales. El uso de los pacientes de este producto era también tiene una variedad de tumores malignos, incluyendo el cáncer de mama, cáncer de piel y linfoma. Este producto también tiene sistema arterial grave, trastornos del sistema nervioso y el informe reacción autoinmune. Estos incluyen pancitopenia raro y anemia aplásica muy raro. El paciente uso de este producto se produjo el sistema nervioso periférico y central se reportaron enfermedades desmielinizantes eran raros y muy raros. Otro informe relacionado de forma rara de lupus eritematoso y vasculitis.

### Interacciones:

#### Uso con Anakinra:

En estudios clínicos, la administración concurrente Anakinra con este producto resultó en un incremento de la tasa de severas infecciones comparado con la administración del producto sin ella.

También en una prueba clínica del uso concurrente de este producto y Anakinra, una tasa de 7% de infecciones severas fue observada lo que mayor que con el uso solo del producto.

Nos ha confirmado que el uso con Anakinra haya aumentado el efecto clínico, por lo tanto el uso de este producto con Anakinra no se recomienda.

#### Uso con Abatacept:

En estudios clínicos; la administración concurrente de este producto resulto en el aumento de incidencias de eventos severos incluyendo infecciones y no demostró una eficiencia clínica. El uso de este producto con Abatacept no es recomendado.

#### Uso con Sulfasalazina:

Los pacientes en estudios clínicos donde se estableció el uso con Sulfasalazina notaron una leve disminución del conteo del neutrófilos en comparación a los grupos tratados solo con el producto o solo con Sulfasalazina. La significancia clínica de esta observación se desconoce.

#### No interacción con drogas:

Las pruebas clínicas de la administración concurrente del producto con hormona cortical de azúcar, salicilatos (con excepción de Sulfasalazina) y con drogas esteroidales no inflamatorias (nsaid), analgésicos o metotrexato no eran interactivas.

La administración concurrente de este producto con metotrexato, digoxina o warfarina no presentó con ninguna interacción farmacocinética significativa

#### Dosificación y grupo etario:

Adultos (18-64 años: Dosis de 25mg administrados dos veces a la semana (Intervalo 72 –96 horas).

Paciente geriatrico (≥65 años: la misma que para adultos

Vía de administración: Subcutanea

Condición de venta: Venta con fórmula médica



El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la comisión revisora recurso de reposición contra la resolución No. 2016036884 del 20 de septiembre de 2016, teniendo en cuenta los siguientes hechos:

1. Revocar en su totalidad la resolución No. 2016036884, por la cual “se niega la solicitud de concesión de Evaluación Farmacológica, para el producto ETANERCEPT, a favor de Willow Pharma S.A.S., y se niega el inserto” dado que, a diferencia de lo que manifiesta el despacho se ha dado cabal cumplimiento a los requerimientos manifestados en el auto No. 2016002906. Como consecuencia de lo anterior, solicitamos a la Sra. Directora, Dra. LUZ ELENA FRANCO, proceder a aprobar la solicitud de evaluación farmacológica.
2. Invocando los principios de eficacia de los derechos de los administrados, eficiencia en el desarrollo de la función administrativa y de primacía de las normas sustanciales sobre las disposiciones adjetivas, comedidamente solicitamos al despacho declarar, con base en las aclaraciones formuladas en este memorial, que se ha dado cabal cumplimiento a los requerimientos realizados por esta dirección mediante auto 2016002906, circunstancia que hace merecedora de aprobación, de los estudios de evaluación farmacológica

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que la información allegada respecto a la caracterización y los ensayos clínicos es limitada respecto a lo solicitado y no permite hacer una evaluación adecuada sobre la real utilidad y seguridad del producto, por tanto se ratifica el concepto emitido mediante Acta No. 18 de 2016 numeral 3.1.3.2.

### 3.1.3.10. BLAUMUNO

Expediente : 20102584  
 Radicado : 2016160792  
 Fecha : 11/11/2016  
 Interesado : Blau Farmacéutica Colombia S.A.S

Composición: Cada mililitro contiene Inmunoglobulina humana 50 mg de los cuales al menos el 95% es IgG

Forma farmacéutica: Solución para infusión

Indicaciones: Terapia de reemplazo en:

- Síndrome de inmunodeficiencia primaria como:
  - Agammaglobulinemia e hipogammaglobulinemia congénita

- Inmunodeficiencia variable común
- inmunodeficiencia combinada grave
- Síndrome de Wiskott Aldrich.
- Mieloma o Leucemia Linfocítica crónica severa con hipogammaglobulinemia secundaria e infecciones recurrentes.
- Niños con SIDA congénita e infecciones recurrentes.
- Inmunomodulación:
  - Púrpura trombocitopénica idiopática (PTI), en niños o adultos con alto riesgo de sangrado o antes de cirugía para corrección del número de plaquetas.
  - Síndrome de Guillain Barré.
  - Enfermedad de Kawasaki.
  - Trasplante alogénico de médula ósea

Contraindicaciones: Pacientes con antecedentes de respuestas anafilácticas o de hipersensibilidad severa a la inmunoglobulina (humana). Pacientes con deficiencia de IgA (< 0.05g/l). Intolerancia a inmunoglobulinas humanas especialmente en pacientes con anticuerpos anti IgA

Precauciones y advertencias:

En raras ocasiones, la inmunoglobulina normal humana puede inducir una reacción anafiláctica acompañada de una disminución de la presión sanguínea, incluso en pacientes que anteriormente hayan tolerado el tratamiento con inmunoglobulina normal humana. Los pacientes con anticuerpos a IgA o con deficiencias de IgA que formen parte de una enfermedad de inmunodeficiencia primaria subyacente para la cual se indique el tratamiento con IGIV pueden estar en mayor riesgo de desarrollar una reacción anafiláctica.

Debido a que se elabora a partir de plasma humano, su uso puede implicar el riesgo de transmisión de agentes infecciosos, tales como virus, el agente de la variante de la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob y, teóricamente, el agente de la enfermedad clásica de Creutzfeldt-Jakob que hayan estado asociados al uso de inmunoglobulina humana.

Las medidas normales para la prevención de infecciones ocasionadas por el uso de medicamentos elaborados a partir de sangre o plasma humano incluyen la selección de donantes, la selección de donaciones y mezclas de plasma individuales con base en marcadores específicos de infección y la incorporación de pasos efectivos durante la elaboración para la inactivación o eliminación de virus. A pesar de estas medidas, cuando se administran medicamentos elaborados a partir de sangre o plasma humano, no se puede descartar totalmente la posibilidad de transmisión de agentes infecciosos. Lo mismo sucede en el caso de virus desconocidos o emergentes y otros patógenos.

Se considera que las medidas que se han tomado son efectivas contra virus encapsulados como el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), el virus de la hepatitis B (VHB) y el virus de la hepatitis C (VHC) así como contra los virus no encapsulados de la hepatitis A (VHA) y el parvovirus B19.

Se cuenta con experiencia clínica reconfortante con respecto a la ausencia de transmisión de hepatitis A o del parvovirus B19 a través de las inmunoglobulinas. Además, se asume que el contenido de anticuerpos realiza un aporte significativo a la seguridad viral.

Se recomienda encarecidamente llevar un registro del nombre y del número de lote del producto cada vez que se administre inmunoglobulina humana a un paciente con información que relacione el paciente con el lote del producto.

#### Precauciones especiales:

Se han reportado eventos trombóticos y tromboembólicos relacionados con el tratamiento con IGIV, incluidos los siguientes:

- Infarto al miocardio
- Accidente cardiovascular
- Trombosis venosa profunda
- Embolia pulmonar
- Entre los pacientes con mayor riesgo de desarrollar eventos tromboembólicos se encuentran los pacientes que presenten:
  - Antecedentes de aterosclerosis,
  - Múltiples factores de riesgo cardiovascular,
  - Edad avanzada,
  - Disminución en el gasto cardíaco,
  - Hiperviscosidad presunta o confirmada, por ej. Deshidratación o paraproteínas,
  - Trastorno trombofílico adquirido congénito
  - Antecedentes de enfermedad vascular,
  - Antecedentes de eventos trombóticos o tromboembólicos
- Estrógenos
- Se han reportado casos de reacciones renales adversas severas en pacientes en tratamiento con IGIV, especialmente con productos que contienen sacarosa. Estas reacciones incluyen las siguientes:
  - Necrosis tubular aguda
  - Nefropatía tubular proximal
  - Nefrosis osmótica

Entre los factores que incrementan el riesgo de complicaciones renales se cuentan los siguientes:

Insuficiencia renal pre-existente

Diabetes mellitus,

Hipovolemia,  
 Medicamentos nefrotóxicos concomitantes  
 Pacientes mayores de 65 años,  
 Sepsia  
 Paraproteinemia

Se han presentado informes de casos de edema pulmonar no cardiogénico (lesión pulmonar aguda relacionada con transfusión) en pacientes a los que se ha administrado IGIV.

Se ha presentado un informe de un caso de síndrome de meningitis aséptica (SMA), el cual se presentó con relación al tratamiento con IGIV. La suspensión del tratamiento con IGIV dio como resultado la remisión SMA durante el transcurso de varios miles de células por mm<sup>3</sup>, predominantemente a partir de la serie granulocítica, así como elevados niveles de proteína de hasta varios cientos de mg/dL.

El síndrome de meningitis aséptica se puede presentar con mayor frecuencia cuando está asociado al tratamiento con IGIV a altas dosis (2g/kg).

Se puede desarrollar anemia hemolítica después del tratamiento con IGIV. Los productos de IGIV pueden contener anticuerpos a grupos sanguíneos que pueden actuar como hemolisinas e inducir el recubrimiento in vivo de glóbulos rojos con inmunoglobulina, ocasionando una reacción antiglobulínica directa positiva y, en raras ocasiones hemólisis.

La mayoría de las reacciones adversas están relacionadas con la velocidad de infusión. El paciente requiere monitoreo continuo, y vigilancia de los signos y síntomas durante y después de la perfusión.

Se debe realizar una prueba de sensibilidad (con 0.5 l/kg de peso corporal/h) y observar al paciente durante y después de la administración de la prueba. El paciente debe encontrarse adecuadamente hidratado previo al tratamiento. Antes y durante debe monitorearse el gasto urinario, creatinina sérica, signos y síntomas de trombosis.

En caso de evidenciarse reacciones adversas debe disminuirse velocidad de infusión o suspender tratamiento, Se debe evitar el uso concomitante con diuréticos ASA.

En los pacientes con diabetes mellitus se requerirá una dilución mayor o incluso el uso de dextrosa al 5%.

#### Embarazo y lactancia

No se cuenta con información suficiente en mujeres en embarazo o en madres lactantes. Se ha comprobado que los productos de IGIV administrados a las madres atraviesan la placenta, en mayor grado durante las últimas doce semanas de gestación.

El personal médico debe prestar atención a los posibles riesgos y beneficios para cada paciente de manera individual, existe riesgo de la caída de la presión arterial, reacción alérgica o shock anafiláctico, En el caso de presentarse debe suspenderse el tratamiento e iniciar tratamiento establecido.

#### Población pediátrica:

No existen riesgos pediátricos específicos relacionados con ninguno de los anteriores efectos adversos. Los pacientes pediátricos pueden ser más susceptibles a la sobrecarga de volumen.

#### Interferencia con exámenes de laboratorio:

Después de la infusión de inmunoglobulina, el aumento transitorio de los diferentes anticuerpos transferidos pasivamente a la sangre del paciente pueden ocasionar resultados positivos engañosos en exámenes serológicos, por ej. Hepatitis A, hepatitis B, sarampión y varicela. La transmisión pasiva de anticuerpos a antígenos eritrocitos, por ej. A, B, D, pueden interferir con algunos exámenes serológicos para la determinación de anticuerpos de glóbulos rojos, como por ej. El test de antiglobulina (test de Coombs). Se pueden presentar hiperproteinemia e incremento en la viscosidad del suero en pacientes que estén recibiendo tratamiento con IGIV. Además, se puede presentar hiponatremia relacionada con productos de IGIV. Clínicamente es supremamente importante distinguir la hiponatremia verdadera de una pseudohiponatremia que este asociada con la disminución concomitante de osmolalidad sérica calculada o brecha osmolar elevada, debido a que el tratamiento enfocado en la reducción de suero sin agua en pacientes con pseudohiponatremia puede dar como resultado el agotamiento del volumen, un mayor aumento en la viscosidad sérica y una posible predisposición a eventos tromboembólicos.

#### Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción:

La presencia de anticuerpos es las preparaciones de inmunoglobulina puede interferir con las respuestas de los pacientes a vacunas vivas como las vacunas contra sarampión, paperas, rubeola y varicela.

#### Efectos en la capacidad de conducir un vehículo y manejar maquinas.

En la actualidad no se cuenta con información sobre los efectos de la administración de inmunoglobulina humana IV en la capacidad de conducir o manejar automóviles o maquinaria pesada.

Reacciones adversas: Reacciones adversas tales como escalofríos, dolor de cabeza, fiebre, vómitos, reacciones alérgicas, náusea, artralgia, presión sanguínea baja y dolor moderado en la lumbar pueden ocurrir ocasionalmente.

Raramente inmunoglobulinas humanas normales pueden causar una súbita disminución de la presión sanguínea y, en casos aislados, choque anafiláctico, en pacientes que hayan demostrado que no hipersensibilidad a administración previa.

Casos de meningitis aséptica reversible, casos aislados de anemia hemolítica /hemólisis reversible y casos raros de reacciones cutáneas transitorias han sido observadas con inmunoglobulina humana normal.

Interacciones: Aumento transitorio de diversos anticuerpos pasivamente transferidos en la sangre del paciente que puede resultar en resultados positivos falsos en pruebas serológicas.

Transmisión pasiva de anticuerpos a antígenos eritrocitos, por ejemplo, A, B y D pueden interferir con algunas de las pruebas serológicas de células rojas aloanticuerpos (por ejemplo la Vacunas con virus atenuado vivo La administración de inmunoglobulina puede disminuir por lo menos de 6 semanas a 3 meses la eficacia de vacunas de virus atenuado vivo como sarampión, rubeola, paperas y varicela. Después de la administración del producto, debe permitirse un tiempo de 3 meses antes de la vacunación con virus atenuado vivo. En casos de sarampión, esta disminución puede persistir por 1 año.

Vía de administración: Intravenosa

Dosificación y Grupo Etario:

En terapia de remplazo, se recomienda que la dosis necesaria sea individualizada para cada paciente, dependiendo de la farmacocinética y respuesta clínica. El siguiente régimen de dosis es dado como una orientación.

Terapia de Remplazo en síndromes de inmunodeficiencia primaria.

La dosis inicial recomendada es 0.4-0.8 g/kg seguida por al menos 0.2 g/kg a cada 3 semanas.

La dosis requerida para obtener un nivel de 6 g/l es del orden de 0.2-0.8 g/kg/mes. El intervalo de dosis cuando el estado de equilibrio es obtenido varía de 2 a 4 semanas.

Terapia de remplazo en mieloma o leucemia linfocítica crónica con hipogammaglobulinemia secundaria severa e infecciones recurrentes, terapia de remplazo en niños con SIDA e infecciones recurrentes

La dosis recomendada es 0.2-0.4 g/kg a cada 3 a 4 semanas.

Púrpura trombocitopénica idiopática

Para el tratamiento de un episodio agudo, 0.8-1g/kg en el primer día, que puede ser repetido una vez a cada 3 días, ó 0.4 g/kg diariamente por 2 a 5días. El tratamiento puede ser repetido si un relapso ocurre.

## Síndrome de Guillain Barré

0.4 g/kg/día por 3 a 7 días. La experiencia en niños es limitada.

## Enfermedad de Kawasaki

1.6-2.0 g/kg deben ser administrados en dosis divididas por 2 a 5 días ó 2.0 g/kg como dosis única. Pacientes deben obtener tratamiento concomitante con ácido acetilsalicílico. Trasplante alogénico de medula ósea

El tratamiento de inmunoglobulina humana normal puede ser utilizado como parte del régimen de condicionamiento y después del trasplante.

La dosis inicial es normalmente de 0.5 g/kg/semana, iniciando de 7 días antes del trasplante y hasta 3 meses después del trasplante. En caso de la persistencia de la falta de producción de anticuerpos, la dosis de 0.5 g/kg/mes es recomendada hasta la normalización de los niveles de anticuerpos.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

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

- Evaluación farmacológica
- Información para prescribir versión 02

**CONCEPTO: La Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora aplaza la evaluación de éste producto dado lo voluminoso del expediente, lo que dificulto el estudio para ésta sesión.**

### 3.1.3.11. SYNFLORIX VACUNA

Expediente : 20004822  
 Radicado : 2016159772  
 Fecha : 10/11/2016  
 Interesado : Glaxosmithkline Colombia S.A.

Composición: Una dosis (0.5 ml) contiene 1 microgramo de polisacárido de los serotipos 1<sup>1,2</sup>, 5<sup>1,2</sup>, 6B<sup>1,2</sup>, 7F<sup>1,2</sup>, 9V<sup>1,2</sup>, 14<sup>1,2</sup> y 23F<sup>1,2</sup>, y 3 microgramos de los serotipos 4<sup>1,2</sup>, 18C<sup>1,3</sup> y 19F<sup>1,4</sup>

Forma farmacéutica: Suspensión Inyectable

Indicaciones: Inmunización activa de lactantes y niños a partir de 6 semanas hasta 5 años de edad contra la enfermedad causada por los serotipos 1, 4, 5, 6b, 7f, 9v, 14, 18c, 19f, 23f y el serotipo con reacción cruzada 19a de la vacuna contra el streptococcus pneumoniae (incluyendo sepsis, meningitis, neumonía, bacteremia y otitis media aguda)

Contraindicaciones: Synflorix® no deberá administrarse a sujetos con hipersensibilidad conocida a cualquiera de los componentes de la vacuna.

Precauciones y advertencias: es una buena práctica clínica que la vacunación sea precedida por una revisión del historial médico (especialmente en lo que se refiere a vacunaciones previas y la posible ocurrencia de eventos indeseables) y un examen médico.

Al igual que con todas las vacunas inyectables, siempre se debe tener prontamente disponible tratamiento médico apropiado y supervisión para el caso poco común de presentarse un episodio anafiláctico después de la administración de la vacuna.

Al igual que con otras vacunas, la administración de synflorix® deberá posponerse en sujetos que padezcan de una enfermedad febril severa aguda. Sin embargo, la presencia de una infección menor, como un resfriado, no deberá ser causa del aplazamiento de la vacunación.

Synflorix® no deberá administrarse por vía intravascular o intradérmica bajo ninguna circunstancia. No se dispone de datos sobre la administración subcutánea de synflorix®.

Puede presentarse síncope (desmayos) después, o incluso antes, de cualquier vacunación como una respuesta psicogénica a la inyección con aguja. Es importante que se tengan implementados los debidos procedimientos para evitar las lesiones por desmayos.

Como para otras vacunas de administración intramuscular, deberá tenerse precaución al administrarse synflorix® a individuos con trombocitopenia o cualquier trastorno de la coagulación, ya que podría ocurrir sangrado tras una administración intramuscular a estos sujetos. Synflorix® no protege contra otros serogrupos neumocócicos que no sean los incluidos en la vacuna. Aunque se produce una respuesta inmune frente al toxoide diftérico, al toxoide tetánico y a la proteína d (la proteína d está altamente conservada en todas las cepas de haemophilus influenzae, incluido el nthi), la inmunización con synflorix® no sustituye a la inmunización de rutina con las vacunas antidiftérica, antitetánica o contra haemophilus influenzae tipo b. Asimismo, deberán seguirse las recomendaciones oficiales para las inmunizaciones contra la difteria, tétanos y haemophilus influenzae tipo b.



Al igual que con cualquier vacuna, es posible que no se obtenga una respuesta inmune protectora en todos los vacunados.

No se dispone de los datos de seguridad e inmunogenicidad en niños con un mayor riesgo de infecciones neumocócicas (anemia drepanocítica, disfunción esplénica congénita y adquirida, infectados por vih, malignidad, síndrome nefrótico).

Los niños con una respuesta inmune deficiente, ya sea debido al uso de terapia inmunosupresora, un defecto genético, infección por vih, u otras causas, podrían tener una respuesta reducida de anticuerpos frente a la inmunización activa.

Para niños en alto riesgo de enfermedad neumocócica (como niños con anemia drepanocítica, asplenia, infección por VIH, enfermedad crónica o que estén inmunocomprometidos):

Para menores de 2 años de edad, deberá administrarse la serie de vacunación de synflorix® apropiada para la edad.

Para  $\geq 2$  años de edad, deberá administrarse una vacuna de polisacárido neumocócico 23 valente.

La administración profiláctica de antipiréticos antes o inmediatamente después de la administración de la vacuna puede reducir la incidencia e intensidad de las reacciones febriles post-vacunación. Sin embargo, los datos sugieren que el uso de paracetamol profiláctico podría reducir la respuesta inmune a las vacunas antineumocócicas. La relevancia clínica de esta observación todavía se desconoce.

Deberá considerarse el riesgo potencial de apnea y la necesidad de que se efectúe una monitorización respiratoria durante 48-72 h cuando se administre la serie de inmunización primaria a lactantes muy prematuros (nacidos  $\leq 28$  semanas de gestación) y especialmente para los que tengan una historia previa de inmadurez respiratoria. Como el beneficio de la vacunación es alto en este grupo de lactantes, la vacunación no debe ser omitida o retrasada.

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

- Modificación de dosificación.
- Modificación de precauciones y advertencias.
- Inseto versión GDS 015/IPI 015 del 31 de mayo de 2016
- Información para prescribir versión GDS 015/IPI 015 del 31 de mayo de 2016

Nueva dosificación:

Posología y administración

Lactantes a partir de 6 semanas hasta 6 meses de edad:

Serie primaria de 3 dosis

Se recomienda una serie de inmunización de 4 dosis, cada una de 0,5 ml para garantizar una protección óptima: 3 dosis primarias con un intervalo de al menos 1 mes entre las dosis y una dosis de refuerzo al menos 6 meses después de la última dosis primaria. La primera dosis podrá administrarse desde las 6 semanas de edad y la dosis de refuerzo desde los 9 meses de edad en adelante

Serie primaria de 2 dosis

De manera alternativa, cuando Synflorix™ se administre como parte de un programa de inmunización infantil de rutina, podrá administrarse una serie de 3 dosis, cada una de 0,5 ml: 2 dosis primarias administradas con diferencia de 2 meses y una dosis de refuerzo al menos 6 meses después de la última dosis primaria. La primera dosis podrá administrarse desde las 6 semanas de edad y la dosis de refuerzo desde los 9 meses de edad en adelante

Lactantes prematuros nacidos después de al menos 27 semanas de gestación

Se recomienda una serie de inmunización de 4 dosis de 0,5 ml cada una: 3 dosis primarias; la primera de las dosis se administra generalmente a los 2 meses de edad, y las dosis sucesivas se administran a intervalos de al menos 1 mes con una dosis de refuerzo al menos 6 meses después de la última dosis primaria.

Lactantes y niños mayores no vacunados previamente:

- Edad entre 7 y 11 meses: 2 dosis de 0,5 ml con un intervalo de al menos 1 mes entre las dosis. Se recomienda una tercera dosis en el segundo año de vida con un intervalo de al menos 2 meses después de la última dosis del esquema primario.
- Edad entre 12 meses y 5 años: 2 dosis de 0,5 ml con un intervalo de al menos 2 meses entre las dosis.

Poblaciones especiales:

En individuos con condiciones subyacentes que los predisponen a padecer una enfermedad neumocócica invasiva (como anemia drepanocítica (sickle cell disease, SCD) o infección por VIH) se puede administrar Synflorix™:

- En lactantes como se describe anteriormente en “Serie primaria de 3 dosis”.
- En niños no vacunados entre los 7 meses y 2 años de edad como se describe anteriormente en “Lactantes y niños mayores no vacunados previamente”.

Deberán observarse las recomendaciones oficiales al inmunizar con Synflorix™.

Se recomienda que los sujetos que reciban una primera dosis de Synflorix™ terminen el esquema de vacunación completo con Synflorix™.

La vacuna deberá administrarse por inyección intramuscular. Los sitios de administración preferidos son la cara anterolateral del muslo en los lactantes o el músculo deltoides de la parte superior del brazo en los niños.

Nuevas precauciones y advertencias:

Es una buena práctica clínica que la vacunación sea precedida por una revisión del historial médico (especialmente en lo que se refiere a vacunaciones previas y la posible ocurrencia de eventos indeseables) y un examen médico.

Al igual que con todas las vacunas inyectables, siempre se debe tener prontamente disponible tratamiento médico apropiado y supervisión para el caso poco común de presentarse un episodio anafiláctico después de la administración de la vacuna.

Al igual que con otras vacunas, la administración de Synflorix™ deberá posponerse en sujetos que padezcan de una enfermedad febril severa aguda. Sin embargo, la presencia de una infección menor, como un resfriado, no deberá ser causa del aplazamiento de la vacunación.

Synflorix™ no deberá administrarse por vía intravascular o intradérmica bajo ninguna circunstancia. No se dispone de datos sobre la administración subcutánea de Synflorix™.

Puede presentarse síncope (desmayos) después, o incluso antes, de cualquier vacunación como una respuesta psicogénica a la inyección con aguja. Es importante que se tengan disponibles los debidos procedimientos para evitar las lesiones por desmayos.

Como para otras vacunas de administración intramuscular, deberá tenerse precaución al administrarse Synflorix™ a individuos con trombocitopenia o cualquier trastorno de la coagulación, ya que podría ocurrir sangrado tras una administración intramuscular a estos sujetos.

Synflorix™ no protege contra otros serogrupos neumocócicos que no sean los incluidos en la vacuna. Aunque se produce una respuesta inmune frente al toxoide diftérico, al toxoide tetánico y a la Proteína D (la proteína D está altamente conservada en todas las cepas de Haemophilus influenzae, incluido el NTHi), la inmunización con Synflorix™ no sustituye a la inmunización de rutina con las vacunas antidiftérica, antitetánica o contra Haemophilus influenzae tipo B (Hib). Asimismo, deberán seguirse las recomendaciones oficiales para las inmunizaciones contra la difteria, tétanos e Hib.

Al igual que con cualquier vacuna, es posible que no se obtenga una respuesta inmune protectora en todos los vacunados.

Se dispone de los datos de seguridad e inmunogenicidad para lactantes y niños infectados por VIH con SCD. No se dispone de datos de seguridad e inmunogenicidad de Synflorix™ para individuos con otros grupos inmunocomprometidos específicos y se debe considerar la vacunación caso por caso.

Los niños con una respuesta inmune deficiente, ya sea debido al uso de terapia inmunosupresora, un defecto genético, infección por VIH, u otras causas, podrían tener una respuesta reducida de anticuerpos frente a la inmunización activa.

Para niños en alto riesgo de enfermedad neumocócica (como niños con SCD, asplenia, infección por VIH, enfermedad crónica o aquellos que estén bajo otras condiciones de inmunocompromiso):

- Para menores de 2 años de edad, deberá administrarse la serie de vacunación de Synflorix™ apropiada para la edad.
- Para  $\geq 2$  años de edad, deberá administrarse una vacuna de polisacárido neumocócico 23-valente, según las recomendaciones locales.

La administración profiláctica de antipiréticos antes o inmediatamente después de la administración de la vacuna puede reducir la incidencia e intensidad de las reacciones febriles post-vacunación. Sin embargo, los datos sugieren que el uso de paracetamol profiláctico podría reducir la respuesta inmune a las vacunas antineumocócicas. La relevancia clínica de esta observación todavía se desconoce.

Deberá considerarse el riesgo potencial de apnea y la necesidad de que se efectúe una monitorización respiratoria durante 48-72 h cuando se administre la serie de inmunización primaria a lactantes muy prematuros (nacidos  $\leq 28$  semanas de gestación) y especialmente para los que tengan una historia previa de inmadurez respiratoria. Como el beneficio de la vacunación es alto en este grupo de lactantes, la vacunación no debe ser omitida o retrasada.

**CONCEPTO: La Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora aplaza la evaluación de éste producto dado lo voluminoso del expediente, lo que dificultó el estudio para ésta sesión.**

### 3.1.3.12. JINTROLONG

Expediente : 20111141  
 Radicado : 2016082956 / 2016177402  
 Fecha : 12/12/2016  
 Interesado : Laboratorios Delta S.A.  
 Fabricante : Genescience Pharmaceuticals CO. LTD

Composición: Cada vial contiene 54UI / 9.0mg / 1,0 mL somatropina pegilada (origen ADN<sub>r</sub>) inyección

Forma farmacéutica: Solución para inyección

Indicaciones: Retraso del crecimiento pediátrico, debido a la secreción inadecuada de GH endógena

Contraindicaciones:

- Jintrolong no debe ser utilizado para la retinopatía diabética proliferativa aguda o la no proliferativa severa.
- Jintrolong no debe ser utilizado para el propósito de crecimiento en niños con epífisis cerradas.
- Jintrolong no debe utilizarse en pacientes con infecciones graves generalizadas que presentan crisis agudas.
- Jintrolong no se debe utilizar para los pacientes que tienen tumores potenciales, los cuales presenten signos progresivos, o pacientes con diagnóstico de tumores.

Precauciones y advertencias:

- La dosis farmacológica de acción corta de rhGH puede aumentar la mortalidad en pacientes con enfermedades críticas agudas en las unidades de cuidados intensivos debido a complicaciones después de cirugía a corazón abierto o cirugía abdominal, traumatismo accidental múltiple o insuficiencia respiratoria aguda. La seguridad del tratamiento continuo con la hormona de crecimiento en pacientes que reciben dosis de reemplazo para indicaciones aprobadas que al mismo tiempo desarrollan estas enfermedades no se ha establecido. Por lo tanto, el beneficio potencial de la continuación del tratamiento con hormona de crecimiento en pacientes con enfermedades críticas agudas debe sopesarse frente al riesgo potencial.
- Se requiere la confirmación del diagnóstico antes de la iniciación del tratamiento. La terapia con Jintrolong debe ser prescrita directamente por médicos calificados. En pacientes con diabetes mellitus, la dosis de insulina puede requerir un ajuste por los médicos antes del tratamiento con Jintrolong.
- El uso simultáneo de la terapia con glucocorticoides inhibe el efecto promotor del crecimiento de la hormona del crecimiento. Los pacientes con deficiencia de ACTH deben tener su dosis de reemplazo de glucocorticoides cuidadosamente ajustada para evitar un efecto inhibitor sobre el Jintrolong.

- Puede ocurrir deslizamiento de la cabeza femoral en pacientes con trastornos endocrinos. La evaluación debe hacerse con cuidado si surge cojera durante el tratamiento con Jintrolong.
- A veces el Jintrolong puede reducir la sensibilidad a la insulina. Los pacientes deben ser cuidadosamente monitoreados para detectar la intolerancia a la glucosa.
- El tratamiento con insulina puede ser necesario si la glicemia basal supera 10 mmol / l durante el tratamiento. Si la glicemia basal no puede ser controlada con una dosis de insulina superior a 150UI / día, se debe detener el tratamiento con Jintrolong.
- El área de la inyección debe ser variada para evitar la lipodistrofia.
- Los atletas deben ser administrados con precaución.
- Si los pacientes tienen dolor de cabeza severo o recurrente, deficiencia visual, náuseas o vómitos durante el tratamiento, se sugiere hacer el examen de fondo, para comprobar si existe edema de papila. Si existe, se debe considerar el diagnóstico de la hipertensión intracraneal benigna, y detener el tratamiento de Jintrolong. No hay pruebas suficientes que se pueda utilizar para guiar el ensayo clínico para eliminar los pacientes con hipertensión intracraneal para su posterior procesamiento actualmente. Si el tratamiento con hormona de crecimiento se reinició, el síntoma hipertensión intracraneal se debe controlar cuidadosamente.

#### Reacciones adversas:

##### Reacciones adversas Muy frecuentes ( $\geq 10\%$ )

En el tratamiento temprano, se puede producir en algunos pacientes la retención transitoria de líquidos periféricos, tales como edema de párpados, las manos y los pies. Durante el tratamiento, algunos pacientes pueden sufrir de hipotiroidismo subclínico, y esto indica que la disminución total de, y algunas veces se acompaña con el aumento de la TSH.

Reacción adversa común (1% ~ 10%, incluyendo 1%): Dolor en las articulaciones.

Reacción adversa rara (0,1% ~ 1%, incluyendo 0.1%) Sólo unos pocos pacientes pueden tener reacciones en el punto de la inyección, dolor transitorio en las articulaciones y aumento transitorio de la insulina.

Todas las reacciones adversas mencionadas anteriormente en los ensayos clínicos en fase II y III son todos transitorios. Se sugiere que la función tiroidea se debe supervisar periódicamente durante la administración de Jintrolong, y, se debe iniciar el reemplazo de la hormona tiroidea en caso necesario, a fin de no tener un impacto negativo en la eficacia de la hormona del crecimiento.

#### Interacciones:

Al mismo tiempo el uso de la terapia con glucocorticoides puede inhibir el efecto promotor del crecimiento de Jintrolong. Generalmente, cuando Jintrolong se administra en combinación con glucocorticoides, la dosis de glucocorticoides no puede exceder de 10-15 mg CORT / m<sup>2</sup> de área de superficie. Al mismo tiempo el uso de esteroides andrógenos no puede aumentar aún más la tasa de crecimiento.

No hay incompatibilidad con otros fármacos.

#### Dosificación y Grupo Etario:

La dosis de administración debe estar sujeta a los médicos. La dosis recomendada es de 0,2 mg / kg / hora, una vez a la semana por inyección subcutánea (en el parte superior del brazo, el muslo o abdomen alrededor del ombligo).

Vía de administración: Subcutánea

Condición de venta: Venta con fórmula médica

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2016012862, emitido mediante Acta No. 22 de 2016, numeral 3.1.3.7., Con el fin de continuar con el porcesos de aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- Evaluación farmacológica
- Inserto versión 01 Junio 2016

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

### 3.1.3.13. MABALL 100

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA  
Carrera 10 N.º 64/28  
PBX: 2948700

Bogotá - Colombia  
[www.invima.gov.co](http://www.invima.gov.co)

Acta No. 17 de 2017 Primera Parte SEMPB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V0 01/04/2015



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1

### MABALL 500

Expediente : 20111833  
 Radicado : 2016091853 / 2016174669  
 Fecha : 06/12/2016  
 Interesado : Akar Colombia S.A.S  
 Fabricante : Hetero Drugs Limited, Unit-III

#### Composición:

Cada 10 mL contiene 100 mg de rituximab  
 Cada 50 mL contiene 500 mg de rituximab

Forma farmacéutica: Solución Inyectable concentrada

#### Indicaciones:

Rituximab está indicado para el tratamiento de:  
 Linfoma no Hodgkin (NHL):

- Pacientes adultos, hombres y mujeres de 18 años o mayores.
- Pacientes que necesitan una prescripción o requieren administración de Hetero-Rituximab con el fin de ser evaluables.
- Los pacientes diagnosticados con linfoma no Hodgkin incluyen los siguientes subtipos:
  - a) Células grandes B difusas previamente sin tratar, NHL CD20 positivo en combinación con el CHOP u otros regímenes quimioterapéuticos en base a antraciclina.
  - b) NHL de células grandes B, CD20 positivo, de bajo grado, sin procesar (incluye enfermedades estables) como agente único tras la quimioterapia CVP de primera línea.
  - c) NHL de células grandes B, retrasadas o refractarias, CD20 positivo o de bajo grado o folicular como un agente único.
  - d) NHL de células grandes B, CD20 positivo foliculares previamente sin tratar en combinación con la cromatografía de primera línea en pacientes que logran una respuesta parcial o completa para Rituximab en combinación con la quimioterapia como una terapia de mantenimiento de agente único.

Pacientes diagnosticados con leucemia linfocítica crónica

- Rituximab en combinación con fludarabina y ciclofosfamida (FC) indicado para el tratamiento de pacientes con CLL CD20 positivo tratado previamente y sin tratar.

Artritis reumatoide (RA):



- Rituximab en combinación con metotrexato se indica para el tratamiento de pacientes adultos con artritis reumatoide activa moderada a severa que tuvieron una respuesta inadecuada a una o más de las terapias antagonistas TNF.

#### Contraindicaciones:

Rituximab está contraindicado en pacientes con:

- Hipersensibilidad a la sustancia activa o a proteína murina o cualquiera de los excipientes.
- Activo, infecciones severas.
- Pacientes en un estado inmunocomprometido severo.
- Pacientes que tienen o han tenido leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP)

#### Precauciones y advertencias:

#### Reacciones relacionados de perfusión:

Rituximab está asociado con las reacciones relacionadas a la perfusión que se puede relacionar a la liberación de citoquinas y/u otros químicos mediadores. El síndrome de liberación de citoquina no se puede distinguir clínicamente de las reacciones de hipersensibilidad aguda asociada con las reacciones que incluye el síndrome de la liberación de citoquina, síndrome de lisis tumoral y reacciones anafilácticas e hipersensibles. Específicamente, no se relacionan con la vía de administración de Rituximab y se puede observar con ambas formulaciones.

Se han reportado reacciones severas relacionadas a la perfusión con desenlaces fatales durante el uso de Rituximab vía intravenosa luego de la comercialización con un inicio repentino dentro de los 30 minutos a 2 horas luego de iniciar la primera perfusión de Rituximab IV. Se caracterizaron por casos pulmonares y en algunos casos incluyeron lisis tumoral rápida y características del síndrome de lisis pulmonar además de fiebre, resfrío, aspereza, hipotensión, urticaria, angioedema y otros.

El síndrome de liberación de citoquina severa con frecuencia se manifiesta a sí mismo dentro de una o dos horas de iniciada la primera perfusión. Los pacientes con un historial de insuficiencia pulmonar o aquellos con infiltración del tumor pulmonar pueden tener un riesgo mayor en un desenlace deficiente y se debe tratar con mucho cuidado. Los pacientes que desarrollan síndrome de liberación de citoquina severa deben tener una perfusión ininterrumpida y deben recibir tratamiento sintomático. Como se puede seguir una mejora inicial en los síntomas clínicos por deterioro, estos pacientes se deben monitorear de cerca hasta que el síndrome de lisis tumoral e infiltración pulmonar se resolvió o descartó. Además, el tratamiento de pacientes luego de la resolución completa

de signos y síntomas rara vez ha resultado en un síndrome de liberación de citoquina severa repetida.

Las reacciones adversas relacionadas a la perfusión de todos los tipos se han observado en el 77% de pacientes tratados con Rituximab (incluye síndrome de liberación de citoquina acompañada por hipotensión y broncoespasmo en 10% de pacientes). Normalmente estos síntomas son reversibles con interrupción de perfusión de Rituximab y administración de antipiréticos, un antihistamínico y con frecuencia oxígeno, salina intravenosa o broncodilatadores y glucocorticoides, de ser requerido. Favor, ver el síndrome de liberación de citoquina anterior para reacciones severas.

Se han reportado reacciones anafilácticas y otras reacciones de hipersensibilidad tras administración de proteínas intravenosa a los pacientes. A diferencia del síndrome de liberación de citoquina, las verdaderas reacciones de hipersensibilidad normalmente ocurren dentro de unos minutos tras la perfusión de inicio. Los productos medicinales para el tratamiento de las reacciones de hipersensibilidad, ej. Epinefrina (adrenalina), antihistamínicos y glucocorticoides deben estar disponibles para uso inmediato en caso de una reacción alérgica durante la administración de Rituximab. Las manifestaciones clínicas de anafilaxis pueden aparecer de forma similar a las manifestaciones clínicas del síndrome de liberación de citoquina. Las reacciones atribuidas a la hipersensibilidad se han reportado con menos frecuencia a aquellos atribuidos a la liberación de citoquina.

Las reacciones adicionales reportadas en algunos casos fueron el infarto del miocardio, fibrilación auricular, edema pulmonar, trombocitopenia reversible aguda. Como la hipotensión puede ocurrir durante la administración de Rituximab, se debe retener las medicinas hipersensibles 12 horas antes de la perfusión de Rituximab.

La premedicación de artritis reumatoide con glucocorticoides también se debe administrar antes de cada perfusión de Rituximab con el fin de reducir la frecuencia y severidad de IRR.

Se ha reportado IRR severa con desenlaces mortales en pacientes con artritis reumatoide luego del ajuste de comercialización. En la artritis reumatoide la mayoría de casos relacionados a la perfusión reportados en pruebas clínicas fueron leves a moderados en severidad. Los síntomas más comunes fueron las reacciones alérgicas como dolor de cabeza, puritos, irritación en la garganta, enrojecimiento, sarpullido, urticaria, hipertensión y pirexia. En general, la proporción de pacientes que experimentan cualquier reacción de perfusión fue más alta tras la primera perfusión en vez de la segunda perfusión de cualquier pauta de tratamiento. La incidencia de IRR se redujo con pautas posteriores. Las reacciones reportadas fueron normalmente reversibles con una reducción en la velocidad o interrupción de perfusión de Rituximab y administración de un antipirético, un antihistamínico y con frecuencia oxígeno, salina intravenosa o broncodilatadores y glucocorticoides, de ser requerido. Monitorear cercanamente a los pacientes con condiciones cardíacas preexistentes y aquellos que experimentaron previas reacciones

adversas cardiopulmonares. Dependiendo de la severidad del IRR y las intervenciones requeridas, suspender temporalmente o permanentemente Rituximab. En la mayoría de los casos, la perfusión se puede resumir en una reducción del 50% en cuanto a velocidad (ej. de 100 mg/h a 50 mg/h) cuando los síntomas se han resuelto completamente. Los IRRS para pacientes con granulomatosis con poliangitis y poliangitis microscópicas fueron similares a aquellos pacientes vistos con artritis reumatoide en pruebas clínicas.

#### Trastornos cardiacos:

Se presentó angina de pecho, arritmias cardiacas como aleteo auricular y fibrilación, insuficiencia cardiaca y/o infarto del miocardio en pacientes tratados con Rituximab. Por lo tanto, los pacientes con un antecedente de trastornos cardiacos y/o quimioterapia cardiotoxicas se debe monitorear de cerca.

#### Toxicidades hematológicas:

Aunque Rituximab no es una mielosupresiva en monoterapia, se debe tener cuidado cuando se considere el tratamiento en pacientes con neutrófilos  $< 1.5 \times 10^9/l$  y/o recuento de plaquetas  $< 75 \times 10^9/l$  como experiencia clínica en esta población es limitada. Se ha usado Rituximab en 21 pacientes que han sido sometidos a un trasplante autólogo de médula y otros grupos de riesgo con una función presumible reducida en la médula sin inducir a mielotoxicidad. Los recuentos regulares de glóbulos rojos completos, que incluyen recuento de neutrófilos y plaquetas se deben realizar durante la terapia con Rituximab.

#### Infecciones:

Las infecciones serias, que incluyen muertes, pueden ocurrir durante la terapia con Rituximab, el cual no se debe administrar a pacientes con infección severa activa (ej. tuberculosis, sepsis e infecciones oportunistas).

Los médicos deben tener cuidado cuando consideran el uso de Rituximab en pacientes con antecedentes de recurrencia de infecciones crónicas o con condiciones subyacentes que además pueden predisponer al paciente a infecciones.

Los casos de reactivación de hepatitis B se ha reportado en individuos administrados con Rituximab que incluye hepatitis fulminante con desenlaces mortales. La mayoría de estos individuos también fueron expuestos a quimioterapia citotóxica. El escaneo del virus de la hepatitis B (HBV) siempre se debe realizar en pacientes con alto riesgo de infección con HBV antes de iniciar el tratamiento con Rituximab. Por lo menos, esto debe incluir el estado HBsAg y estado HBcAb. Esto se puede complementar con otros marcados adecuados según las directrices locales. Los pacientes con enfermedad de hepatitis B activa no deben ser tratados con Rituximab. Los pacientes con serología positiva de hepatitis B (ya sea estado HBsAg o estado HBcAb) deben consultar a los expertos en enfermedades hepáticas antes de comenzar el tratamiento y deben ser monitoreados y

organizados de acuerdo a las normas médicas locales para prevenir la reactivación de la hepatitis B.

Se han reportado casos muy raros de leucoencefalopatía multifocal (PML) durante el uso luego de la comercialización de Rituximab en NHL. La mayoría de pacientes recibió Rituximab en combinación con quimioterapia o como parte de un trasplante celular hematopoyético.

#### Inmunizaciones:

No se ha estudiado la seguridad de inmunización con vacunas virales hepáticas tras la terapia con Rituximab en pacientes con NHL y no se recomiendan vacunas con vacunas de virus hepáticos. Los pacientes tratados con Rituximab pueden recibir vacunas no vivas. Sin embargo, se puede reducir con velocidades de respuesta de vacunas no vivas. En un estudio no aleatorio, los pacientes con NHL de bajo grado retraído que recibieron monoterapia de Rituximab cuando se compararon a los controles saludables sin tratar tuvieron una baja velocidad de respuesta a la vacuna con antígeno del conocido tétano (16% vs 81%) y neoantígeno hemocianina de Limpet Keyhole (KLH) (4% vs 69% cuando se evaluó por > 2 incremento doble en titulación de anticuerpo).

Las titulaciones del anticuerpo promedio preterapéutico contra un panel de antígenos (Streptococcus pneumonia, influenza A, paperas, rubeola y varicela) se mantuvieron por lo menos 6 meses luego del tratamiento con Rituximab.

#### Reacciones en la piel:

Las reacciones severas en la piel como necrólisis epidérmica tóxica (síndrome de LyeII) y síndrome de Stevens-Johnson, se han reportado algunos casos con desenlaces mortales. En dichos casos, se debe suspender el tratamiento con Rituximab por ser sospechoso de la relación.

#### Uso de concomitantes/secuencia de otros DMARD en artritis reumatoide:

No se recomienda el uso concomitante de Rituximab y terapias antireumáticas, que no sean las especificadas según la indicación de artritis reumatoide y posología.

Existen datos limitados de pruebas clínicas para evaluar completamente la seguridad del uso secuencia de otros DMARD (incluye inhibidores TNF y otros elementos biológicos) tras Rituximab. Los datos disponibles indican que la velocidad de la infección relevante clínicamente no es cambiante cuando tales terapias se usan en pacientes previamente tratados con Rituximab. Sin embargo, los pacientes deben ser monitoreados cercanamente en caso de presentar signos de infección si los agentes biológicos y/o DMARD se usan luego de la terapia con Rituximab.

#### Neoplasias malignas:

Los medicamentos inmunomoduladores puede elevar el riesgo de neoplasias malignas. En base de la experiencia limitada con Rituximab en pacientes con artritis reumatoide, los datos presentes no parecen sugerir ninguna disminución en el riesgo de neoplasias

malignas. Sin embargo, el riesgo posible para el desarrollo de tumores sólidos no se puede excluir en este momento.

Reacciones adversas:

Experiencia del linfoma no Hodgkin y leucemia linfocítica crónica:

El siguiente perfil de seguridad en linfoma de no Hodgkin se basa en los datos de pruebas clínicas y vigilancia luego de la comercialización. Estos pacientes no fueron tratados con monoterapia de Rituximab (como tratamiento de inducción o tratamiento de mantenimiento luego del tratamiento de inducción) o en combinación con la quimioterapia.

Las reacciones adversas más comunes de Rituximab (incidencia  $\geq 25\%$ ) observadas en pruebas clínicas de pacientes con NHL fueron reacciones ante la perfusión como fiebre, linfopenia, resfríos, infección y astenia que se presentó en la mayoría de pacientes durante la primera perfusión. La incidencia de los síntomas relacionados a la perfusión se redujo substancialmente con perfusiones posteriores y es menos de 1% luego de las ocho dosis de Rituximab.

Los casos de infección (predominantemente bacteriana y viral) se presentó en aproximadamente 30-55% de pacientes durante las pruebas clínicas en pacientes con NHL.

Las reacciones más frecuentes reportadas u observadas frente al medicamento fueron:

- IRR (incluye síndrome de liberación citoquina, síndrome de lisis tumoral)
- Infecciones
- Eventos cardiovasculares
- Otras ADR graves reportadas que incluyen reactivación de hepatitis B y reacciones relacionadas de perfusión PML.

Reacciones frente a la perfusión:

Los signos y síntomas sugestivos de una reacción relacionada a la perfusión se reportaron en más del 50% de pacientes en pruebas clínicas y principalmente se observaron durante la primera perfusión, normalmente en la primera hora a dos horas. Principalmente, estos síntomas incluyeron fiebre, resfríos y asperezas. Otros síntomas incluyeron enrojecimiento, angioedema, broncoespasmo, vómito, náusea, urticaria/sarpullido, mialgia, mareos, fatiga, dolor de cabeza, irritación de la garganta, rinitis, prurito, dolor, taquicardia, hipertensión, hipotensión, disnea, dispepsia, astenia y características del síndrome de lisis pulmonar. Las reacciones graves relacionadas a la perfusión (como broncoespasmo, hipotensión) se presentaron hasta en 12% de los casos. Las reacciones adicionales reportadas en algunos casos, fueron infarto del miocardio, fibrilación auricular, edema pulmonar y trombocitopenia reversible aguda. Las exacerbaciones de las condiciones cardiacas preexistentes como angina en el pecho o insuficiencia cardiaca congestiva o casos cardiacos severos (insuficiencia cardiaca,

infarto del miocardio y fibrilación auricular), edema pulmonar, insuficiencia de órganos múltiples, síndrome de lisis tumoral, síndrome de liberación de citoquina, insuficiencia renal e insuficiencia respiratoria se reportaron en frecuencias bajas o desconocidas. La incidencia de síntomas relacionados a la perfusión se redujo substancialmente con perfusiones posteriores y es <1% de pacientes por el octavo ciclo de Rituximab (que contiene) tratamiento.

#### Infecciones:

Rituximab induce a la depleción de célula B en cerca del 70-80% de pacientes, pero se asoció con la reducción de inmunoglobulinas séricas solo en una minoría de pacientes. Las infecciones por Candida así como el zóster de Herpes se reportó en incidencias más altas del grupo que contiene Rituximab de los estudios aleatorizados. Se reportaron infecciones graves en cerca del 4% de pacientes tratados con monoterapia de Rituximab. Las frecuencias más altas de infecciones globales incluyeron las infecciones de grado 3 o 4 se observaron durante el tratamiento de mantenimiento con Rituximab hasta 2 años cuando se compararon. No hubo toxicidad acumulada en términos de infecciones reportadas durante un período de tratamiento de dos años. Además, se reportaron otras infecciones virales serias nuevas, reactivadas o exacerbadas, algunas de las cuales fueron mortales con el tratamiento de Rituximab. La mayoría de pacientes recibieron Rituximab en combinación con la quimioterapia o como parte de un trasplante de célula hematopoyética. Los ejemplos de estas infecciones virales serias son infecciones causadas por los virus de herpes (Cytomegalovirus, Virus Varicella Zoster y Virus Herpes Simplex), virus JC (leucoencefalopatía multifocal progresiva (PML)) y virus de la hepatitis C. Los casos de PML mortales que ocurrieron luego de una progresión de la enfermedad y retratamiento también se reportaron en pruebas clínicas. Se reportaron casos de reactivación de hepatitis B, la mayoría de los cuales fueron personas que recibían Rituximab en combinación con la quimioterapia citotóxica. Se observó progresión del sarcoma Kaposi en pacientes expuestos a Rituximab con sarcoma Kaposi preexistente. Estos casos se presentaron en indicaciones no aprobadas y la mayoría de pacientes fueron VIH positivo. Rara vez se reportó Pneumocystis jirovecii.

#### Reacciones hematológicas adversas:

En las pruebas clínicas con monoterapia de Rituximab administradas cada 4 semanas, las anomalías hematológicas ocurrieron en una minoría de pacientes y normalmente fueron leves y reversibles. Se reportó neutropenia severa (grado 3/4) en 4.2%, anemia en 1.1% y trombocitopenia en 1.7% de los pacientes. Durante el tratamiento de mantenimiento con Rituximab hasta por 2 años, se reportaron leucopenia (5% vs 2%, grado 3/4) y neutropenia (10% vs 4%, grado 3/4) en una incidencia más alta en comparación a la observación. La incidencia de trombocitopenia fue baja (<1, grado ¾%) y no hubo diferencia entre los grupos de tratamiento. Sin embargo, la incidencia más alta de neutropenia en pacientes tratados con Rituximab y quimioterapia no se asoció con

una incidencia más altas de infecciones e infestaciones comparadas con pacientes tratados solo con quimioterapia. No hubo diferencias reportadas para las incidencias de anemia. Se reportaron algunos casos de la neutropenia tardía que ocurre en más de 4 semanas tras la última perfusión de Rituximab.

Se observaron en el estudio de Rituximab en pacientes con incrementos transitorios de macroglobulinemia de Waldenstrom, elevaciones en los niveles séricos IgM tras el inicio del tratamiento que se puede asociar con la hipersensibilidad y síntomas relacionados. El incremento transitorio de IgM normalmente regresó por lo menos al nivel de la línea base dentro de 4 meses.

#### Reacciones cardiovascular:

Las reacciones cardiovasculares durante las pruebas clínicas con monoterapia de Rituximab se reportaron en 18.8% de pacientes con la mayoría de casos reportados que son de hipotensión e hipertensión. Se reportaron casos de arritmia de grado 3 o 4 (incluyendo la taquicardia ventricular y supra ventricular) así como angina de pecho durante la perfusión. Durante el tratamiento de mantenimiento, la incidencia de trastornos cardiacos de grado  $\frac{3}{4}$  fueron comparables entre los pacientes tratados con Rituximab y la observación. Se reportaron casos cardiacos como casos adversos graves (que incluye fibrilación auricular, infarto del miocardio, insuficiencia ventricular izquierda, isquemia del miocardio) en 3% de pacientes tratados con Rituximab comparados a <1% en observación. En estudios que evalúan Rituximab en combinación con la quimioterapia, la incidencia de arritmias cardiacas de grado 3 y 4, principalmente arritmias ventriculares tales como taquicardia y aleteo/fibrilación auricular fue más alto en el grupo R-CHOP (14 pacientes, 6.9%) como se comparó frente al grupo CHOP (3 pacientes 1.5%). Todas estas arritmias, ocurrieron en el contexto de una perfusión de Rituximab o estaban asociados con las condiciones de predisposición como fiebre, infección e infarto agudo de miocardio o enfermedades cardiovasculares y respiratorias preexistentes. No se observó diferencia entre el R-CHOP y grupo CHOP en la incidencia de otros casos cardiacos de grado 3 y 4 que incluyen insuficiencia cardiaca, enfermedad del miocardio y manifestaciones de la enfermedad de arteria coronaria.

#### Sistema respiratorio:

Se reportaron casos de enfermedades pulmonares intersticiales, algunos con desenlaces fatales.

#### Eventos neurológicos:

Durante el período de tratamiento, se trataron a 4 pacientes (2%) con R-CHOP, todos con factores de riesgo cardiovascular, quienes experimentaron accidentes cerebrovasculares tromboembólicos durante el primer ciclo del tratamiento. No hubo diferencia entre los grupos de tratamiento en el incidente de otros casos

tromboembólicos. A diferencia de tres pacientes (1.5%) tuvieron eventos cerebrovasculares en el grupo CHOP, todos los cuales ocurrieron durante el período de seguimiento.

Se reportaron casos del síndrome de encefalopatía posterior reversible (PRES)/síndrome de leucoencefalopatía posterior reversible (RPLS). Los signos y síntomas incluyeron perturbación visual, dolor de cabeza, convulsiones y estado mental alterado con o sin estar asociado a la hipertensión. Un diagnóstico de PRES/RPLS requiere una confirmación por imágenes del cerebro. Los casos reportados han reconocido factores de riesgo para PRES/RPLS que incluye la enfermedad subyacente del paciente, hipertensión, terapia inmunosupresora y/o quimioterapia.

#### Trastornos gastrointestinales:

Se observó que la perforación gastrointestinal en algunos casos conllevaron a la muerte en pacientes que recibían Rituximab para el tratamiento del linfoma no Hodgkin. En la mayoría de estos casos, se administró Rituximab con quimioterapia.

#### Niveles IgG:

En las pruebas clínicas que evalúa el tratamiento de mantenimiento de Rituximab en el linfoma folicular retraído/refractario, los niveles IgG medios estaban debajo del límite menos del normal (LLN) (<7 g/L) luego del tratamiento de inducción en la observación y el grupo de Rituximab. En el grupo de observación, el nivel posterior IgG medio se incrementó por encima del LLN, pero permaneció constante en el grupo de Rituximab. La proporción de pacientes con niveles IgG por debajo del LLN fue cerca de 60% en el grupo Rituximab a lo largo del período de tratamiento de 2 años, mientras reduce el grupo de observación (36% luego de 2 años).

Se observó un pequeño número de casos espontáneos y literatura de hipogamaglobulinaemia en pacientes pediátricos tratados con Rituximab, en algunos casos severos y que requieren terapia de sustitución de inmunoglobulina a largo plazo. Las consecuencias de depleción de célula B a largo plazo en pacientes pediátricos son desconocidas.

#### Trastornos del tejido cutáneo y subcutáneo:

Rara vez se han reportado necrolisis epidérmica tóxica (síndrome Lyell) y síndrome de Stevens-Johnson, algunos con desenlaces mortales.

Se han reportado otras reacciones adversas con Rituximab como infecciones febriles, depresión, nerviosismo, parestesia, hipostesia, agitación, insomnio, vasodilatación, ansiedad, disgeusia, neuropatía periférica, parálisis del nervio facial, neuropatía craneal, pérdida de otros sentidos, trastornos de lagrimeo, conjuntivitis, pérdida grave de la visión, tinnitus, dolor de oído, pérdida de la audición, neutropenia febril, edema periférico granulocitopenia, edema facial, LDH elevado, hipocalcemia, hipotensión ortostático,



vasculitis leucocito clástico, aumento de tos, dolor en el pecho, enfermedad respiratoria, asma, hipoxia, infiltración pulmonar, diarrea, dolor abdominal, disfagia, estomatitis, estreñimiento, anorexia, alargamiento abdominal, alopecia, sudoración, sudoraciones nocturnas, reacciones cutáneas graves vesiculares, hipertonia, artralgia, dolor de espalda, dolor de cuello, dolor tumoral, malestar general, síndrome de resfrío, escalofrío.

#### Experiencia luego de la comercialización:

Se reportan las siguientes reacciones voluntarias de una población de tamaño incierto, no siempre es posible estimar de forma fiable su frecuencia o establecer una relación causal a la exposición del medicamento. Las decisiones para incluir estas reacciones en la etiqueta por lo general se basan en uno o más de los siguientes factores: (1) seriedad de la reacción, (2) frecuencia de reporte o (3) potencia de la conexión causal de Rituximab.

Hematológico: Pancitopenia prolongada, hipoplasia de la médula en grado 3-4 prolongado o neutropenia de inicio tardío, síndrome de hiperviscosidad en la macroglobulinemia de Waldenstrom e hipogammaglobulinemia prolongada.

Cardíaco: Insuficiencia cardíaca mortal

Eventos inmunes/autoinmunes: Uveítis, neuritis óptica, vasculitis sistémica, pleuritis, síndrome tipo lupus, enfermedad sérica, artritis poliarticular, vasculitis con sarpullido.

Infección: Infecciones virales que incluye la leucoencefalopatía multifocal progresiva (PML), incremento en las infecciones mortales en linfoma asociado a VIH y una incidencia elevada reportada de infecciones grado 3 y 4.

Neoplasia: Progresión de la enfermedad del sarcoma Kaposi

Piel: Reacciones mucocutáneas grave

Gastrointestinal: Obstrucción de las deposiciones y perforaciones

Pulmonar: Enfermedad obliterante bronquiolitis mortal y enfermedad pulmonar intersticial mortal.

#### Experiencia de la artritis reumatoide:

El perfil de seguridad completo de Rituximab en artritis reumatoide se basa en datos de los pacientes de las pruebas clínicas y de la vigilancia luego de la comercialización. Las reacciones adversas más frecuentes se consideran debido a que la recepción de Rituximab fue IRR. La incidencia global de IRR en pruebas clínicas fue 23% con la primera perfusión y se redujo con las perfusiones posteriores. Las IRR graves fueron poco comunes (0.5% de pacientes) y se observaron principalmente durante la pauta inicial. Además, las reacciones adversas observadas en las pruebas clínicas RA para Rituximab, leucoencefalopatía multifocal progresiva (PML) y reacciones tipo enfermedades séricas se observaron durante la experiencia luego de la comercialización.

Tabla 1: Resumen de las reacciones adversas al medicamento reportado en pruebas clínicas o durante la vigilancia poscomercialización que ocurre en pacientes con artritis reumatoide que reciben Rituximab

Clases del sistema del organismo	Efectos adversos
Infecciones e infestaciones	Infección en el tracto respiratorio superior, infecciones en el tracto urinario, bronquitis, sinusitis, gastroenteritis, pie de atleta, PML y reactivación de la hepatitis B.
Trastornos del sistema linfático y sanguíneo	Neutropenia, neutropenia tardía y reacción tipo enfermedad sérica.
Trastornos cardiacos	Angina de pecho, fibrilación auricular, insuficiencia cardiaca, infarto del miocardio y aleta auricular.
Trastornos del sistema inmune	Reacciones relacionadas a la perfusión (hipertensión, náusea, sarpullido, pirexia, prurito, urticaria, irritación de la garganta, enrojecimiento caliente, hipotensión, rinitis, asperezas, taquicardia, fatiga, dolor orofaríngeo, edema periférico, eritema).
Trastornos generales y condiciones en el lugar de administración	Reacciones relacionadas a la perfusión (edema generalizado, broncoespasmo, respiración silbante, edema laríngeo, edema angioneurótico, prurito generalizado, anafilaxis, reacción anafilactoide).
Trastornos nutricionales y del metabolismo	Hipercolesterolemia
Trastornos del sistema nervioso	Dolor de cabeza, parestesia, migraña, mareos y ciática.
Trastornos del tejido cutáneo y subcutáneo	Alopecia, necrosis epidérmica tóxica (síndrome de Lyell) y síndrome de Stevens-Johnson.
Trastornos psiquiátricos	Depresión y ansiedad
Trastornos gastrointestinales	Dispepsia, diarrea, reflujo gastroesofágico, ulceración bucal y dolor abdominal superior.
Trastorno musculoesquelético	Artralgia, dolor musculoesquelético, osteoartritis y bursitis.
Investigaciones	Reducción de los niveles IgM e IgG

### Pautas múltiples:

Las pautas múltiples del tratamiento se asocian con un perfil similar ADR al observado en la primera exposición siguiente. La velocidad de todos los ADR expuestos primeros a Rituximab fue más alta durante los primeros 6 meses y se redujeron. Mayormente, esto se debe al IRR (más frecuente durante la primera pauta de tratamiento), exacerbación RA e infecciones, todas las cuales fueron más frecuentes en los primeros 6 meses de tratamiento.

### Reacciones relacionadas a la perfusión:

Los ADR más frecuentes tras la recepción de Rituximab en estudios clínicos fueron IRR. La incidencia de IRR se redujo con las perfusiones posteriores. La premedicación glucocorticoide intravenoso redujo significativamente la incidencia y severidad de IRR. La IRR grave con desenlaces fatales se reportó en el ajuste luego de la comercialización.

### Anormalidades de laboratorio:

Se observó hipogammaglobulinaemia (IgG o IgM por debajo del nivel más bajo del normal) en pacientes RA tratados con Rituximab. No hubo aumento de velocidad en las infecciones globales o infecciones serias tras el desarrollo de IgG o IgM bajo. Se observó un pequeño número de casos espontáneos y literatura de hipogammaglobulinemia en pacientes pediátricos tratados con Rituximab, en algunos casos severos que requieren una terapia de sustitución inmunoglobulina a largo plazo. Se desconocen las consecuencias de la depleción de la célula B a largo plazo en pacientes pediátricos.

### Interacciones:

En pacientes con CLL, Rituximab no alteró la exposición sistémica a fludarabina o ciclofosfamida. En ensayos clínicos de pacientes con RA, administración concomitante de metotrexato o ciclofosfamida alteró las farmacocinéticas de rituximab.

### Dosificación y Grupo Etario:

#### Dosis recomendada para el linfoma no Hodgkin (NHL):

La dosis recomendada es 375 mg/m<sup>2</sup> como una perfusión intravenosa según los siguientes programas:

- NHL de células B con CD20 positivo retrasado o refractario, de bajo grado o folicular Administrar una vez a la semana por 4 u 8 dosis.
- Retratamiento para NHL de células B con CD20 positivo retrasado o refractario, de bajo grado o folicular Administrar una vez a la semana por 4 dosis.
- NHL de células B con CD20 positivo folicular previamente sin tratar

Administrar el día 1 de cada ciclo de quimioterapia hasta por 8 dosis. En pacientes con respuesta completa o parcial, iniciar el mantenimiento con Rituximab ocho semanas tras el término de Rituximab en combinación con quimioterapia. Administrar Rituximab como un agente de dosis única cada 8 semanas por 12 dosis.

- NHL de células B con CD20 positivo de bajo grado no progresivo tras la quimioterapia CVP de primera línea

Tras el término de 6 a 8 ciclos de quimioterapia CVP, administrar una vez a la semana por 4 dosis a intervalos de 6 meses a un máximo de 16 dosis.

- NHL de células B grandes difusas

Administrar el día 1 de cada ciclo de quimioterapia hasta 8 perfusiones.

Dosis recomendada para leucemia linfocítica crónica (CLL):

La dosis recomendada es:

- 375 mg/m<sup>2</sup> el día anterior al inicio de la quimioterapia FC, luego 500 mg/m<sup>2</sup> el día 1 de los ciclos 2-6 (cada 28 días).

Dosis recomendada para artritis reumatoide (RA):

- Administrar Rituximab como dos perfusiones de 1000 mg separadas por 2 semanas.
- Glucocorticoides administradas como metilprednisolona 100 mg vía intravenosa o su equivalente 30 minutos, antes de cada perfusión se recomienda reducir las incidencias y severidad de las reacciones de perfusión.
- Las pautas posteriores se deben administrar cada 24 semanas o en base a evaluación clínica, pero no antes de cada 16 semanas.
- Rituximab se administra en combinación con metotrexato.

Administración:

Administrar solo como perfusión intravenosa

No administrar como empujes intravenosos o bolos.

Premedicar antes de cada perfusión con acetaminofeno y un antihistamínico. Para pacientes administrados con Rituximab según la velocidad de perfusión de 90 minutos, el componente glucocorticoide de su régimen quimioterapéutico se debe administrar antes de la perfusión. Para pacientes con RA, se recomienda metilprednisolona de 100 mg administrado vía intravenosa o su equivalente 30 minutos antes de cada perfusión. Rituximab solo se debe administrar por un profesional de la salud con respaldo médico apropiado para manejar reacciones de perfusión severas que pueden ser mortales, si ocurren.

Primera perfusión de cada pauta

La velocidad inicial recomendada para la perfusión es 50 mg/hr luego de los primeros 30 minutos, se puede aumentar en 50mg/hr cada 30 minutos a un máximo de 400 mg/hr.

Segunda perfusión de cada pauta

Las dosis posteriores de Rituximab se pueden administrar por perfusión a una velocidad inicial de 100 mg/hr y se incrementa por 100 mg/hr a intervalos de 30 minutos a un máximo de 400 mg/hr.

Para NHL folicular previamente sin tratar y pacientes DLBCL:

Si los pacientes no experimentaron un grado de perfusión 3 o 4 relacionado a casos adversos durante el ciclo 1, se puede administrar una perfusión de 90 minutos en un ciclo 2 con un régimen de quimioterapia que contiene glucocorticoides.

Iniciar a una velocidad de 20% de la dosis total proporcionada en los primeros 30 minutos y el 80% restante de la dosis total administrada durante los siguientes 60 minutos. Si se tolera la perfusión de 90 minutos en el ciclo 2, se puede usar la misma velocidad cuando se administra el sobrante del régimen de tratamiento (a lo largo del ciclo 6 al ciclo 8).

Los pacientes que tienen enfermedades cardiovasculares clínicamente significantes o que tienen un recuento de linfocitos circulantes  $\geq 5000/\text{mm}^3$  antes del ciclo 2 no se deben administrar en perfusión de 90 minutos.

Detener la perfusión o reducir la velocidad de infusión para las reacciones de perfusión. Continuar la infusión a la mitad de la velocidad previa si existe mejora de síntomas.

Ajustes de dosis:

Ajustes de dosis durante el tratamiento

No se recomiendan reducciones de la dosis de Rituximab. Cuando se administra Rituximab en combinación con la quimioterapia, se deben aplicar reducciones de dosis estándar para productos medicinales quimioterapéuticos.

Uso en personas de edad avanzada

No se requiere realizar ningún ajuste en pacientes de edad avanzada (edad > 65 años).

Vía de administración: Infusión Intravenosa

Condición de venta: Uso Institucional

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta la Auto No. 2016014147 emitido mediante Acta No. 22 de 2016, numeral 3.1.3.10, con el fin de continuar con el proceso de aprobación de los productos de la referencia:

- Evaluación farmacológica
- Inserto radicado bajo número 2016174669
- Información para prescribir radicado bajo número 2016174669

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

### 3.1.3.14. ADALIMUMAB SOLUCIÓN PARA INYECCIÓN

Expediente : 20123331  
 Radicado : 2017019841  
 Fecha : 16/02/2017  
 Interesado : Laboratorios La Santé S.A.  
 Fabricante : M/s Cadila Healthcare Ltd (Zydus-Cadila)

Composición: Cada jeringa prellenada de 0.8 mL contiene 40 mg de adalimumab para inyección subcutánea

Forma farmacéutica: Solución para inyección subcutánea

#### Indicaciones:

Adultos: Adalimumab está indicado para reducir los signos y síntomas e inhibir la progresión del daño estructural en pacientes adultos con artritis reumatoide moderada a severamente activa, que no han respondido satisfactoriamente a uno o más agentes antirreumáticos modificadores de enfermedad (ARME). Puede emplearse solo o en combinación con metotrexato y otros agentes ARME. Artritis psoriática y artritis temprana. Espondilitis anquilosante. Espondiloartritis axial no radiográfica (espondiloartritis axial sin evidencia radiográfica de EA). Adalimumab está indicado para reducir los signos y síntomas en pacientes con espondiloartritis axial activa, no radiográfica, quienes tienen respuesta inadecuada, son intolerantes o tienen contraindicación para recibir AINEs. Tratamiento de la psoriasis en placas crónica moderada a severa. Inhibición de la progresión del daño estructural y mejora en la función física en pacientes con artritis psoriática. En pacientes con enfermedad de Crohn que no han respondido a la terapia convencional o han perdido respuesta o son intolerantes al infliximab. Adalimumab ha demostrado curación de la mucosa y cierre de la fístula en forma completa en pacientes con enfermedad de Crohn moderada a severa ileocolónica. Adalimumab induce y mantiene la respuesta clínica a largo plazo y la remisión en pacientes con la enfermedad de Crohn moderada a severa, reduce el riesgo de re-hospitalización y cirugía relacionada con la enfermedad de Crohn. Adalimumab está indicado para el tratamiento de colitis ulcerativa activa, de moderada a severa, en pacientes adultos que han tenido una respuesta inadecuada a la terapia convencional, incluyendo corticosteroides y 6-

mercaptopurina (6-Mp) o azatioprina (AZA), o quienes son intolerantes a esas terapias o tienen contraindicaciones médicas para dichas terapias.

**Pediatría:** artritis idiopática juvenil, artritis idiopática juvenil poliarticular, Adalimumab está indicado para reducir los signos y síntomas de la artritis idiopática juvenil poliarticular (PJIA, por sus siglas en inglés) activa, de moderada a severa, en pacientes de 2 años de edad y mayores. Adalimumab puede usarse solo o en combinación con metotrexato. Adalimumab está indicado para reducir los signos y síntomas e inducir y mantener la remisión clínica en pacientes pediátricos, de 6 años de edad y mayores, con enfermedad de Crohn activa de moderada a severa que han tenido una respuesta inadecuada a la terapia convencional. Artritis relacionada con entesitis: Adalimumab está indicado para el tratamiento de artritis relacionada con entesitis, en pacientes de 6 años de edad y mayores, que han tenido una respuesta inadecuada, o que son intolerantes a la terapia convencional. Psoriasis en placa en pediatría Adalimumab está indicado para el tratamiento de pacientes con psoriasis en placa crónica y severa, en niños y adolescentes a partir de los 4 años de edad que han tenido una respuesta inadecuada o que son candidatos inapropiados para terapia tópica o fototerapia. En adultos: hidradenitis supurativa (HS): Adalimumab está indicado para el tratamiento de hidradenitis supurativa activa de moderada a severa (acné inverso) en pacientes adultos con respuesta inadecuada a la terapia sistémica convencional.

**Contraindicaciones:** Hipersensibilidad conocida al Adalimumab o a cualquiera de sus componentes. Tuberculosis activa u otras infecciones graves; Insuficiencia cardiaca moderada a grave (NYHA clases III/IV). No debe ser administrado a mujeres en embarazo o en lactancia.

**Advertencias y precauciones:**

**Precauciones:** Antes de iniciar la terapia con Adalimumab los pacientes deben ser evaluados para infección tuberculosa mediante radiografía de tórax y prueba cutánea de tuberculina. Si se diagnostica TBC no se debe iniciar el tratamiento con Adalimumab hasta tanto no se haya realizado el tratamiento antituberculoso adecuado. Episodios neurológicos: los antagonistas del TNF, incluyendo Adalimumab, se han asociado en casos raros con la nueva aparición o exacerbación de síntomas clínicos y/o evidencia radiográfica de enfermedad desmielinizante del sistema nervioso central, incluyendo esclerosis múltiple, neuritis óptica y enfermedad desmielinizante periférica, incluyendo Síndrome de Guillain Barré. Los médicos deben tener precaución en considerar el uso de Adalimumab en pacientes con trastornos desmielinizantes del sistema nervioso central, preexistentes o de reciente aparición; la discontinuación de Adalimumab debe ser considerada si alguno de estos trastornos se desarrolla. Adalimumab, así como otros bloqueadores del TNF-Alfa han sido asociados con posible reactivación del virus de la Hepatitis-B en portadores crónicos del virus, especialmente en pacientes que reciben concomitantemente medicamentos inmunosupresores. Adalimumab, así como otros

bloqueadores del TNF-Alfa han sido asociados con la aparición de neoplasias incluyendo linfomas, con una mayor frecuencia en pacientes que están recibiendo medicamentos inmunosupresores.

**Advertencias:** Se han reportado reacciones alérgicas incluso anafilaxia en pacientes tratados con antagonistas del TNF, incluyendo Adalimumab; de igual forma, existen reportes de reacciones hematológicas incluyendo anemia aplásica en pacientes tratados con este tipo de medicamentos. Infecciones bacterianas serias, así como infecciones virales y micóticas han sido reportadas con el uso de bloqueadores del TNF-Alfa; adalimumab no debe iniciarse en pacientes con alguna infección activa hasta tanto esta no haya sido adecuadamente controlada. Adalimumab debe suspenderse si se desarrolla una infección seria o sepsis durante el tratamiento e iniciar la terapia antimicrobiana o antimicótica adecuada hasta que la infección sea controlada. La frecuencia de infección grave entre los individuos mayores de 65 años de edad tratados con Adalimumab ha sido más alta que para los individuos menores de 65 años. Debido a que existe una incidencia más alta de infecciones en las personas de edad avanzada se debe tenerse precaución especial al tratar este grupo poblacional.

**Reacciones adversas:** Pirexia, cefalea y tos fueron los principales efectos adversos reportados comúnmente; la mayoría fueron de intensidad leve, no relacionados directamente con el medicamento.

**Efectos adversos adicionales reportados fueron:** disnea, infecciones micóticas, gastritis, cefalea, reacciones en el sitio de la inyección, edemas articulares, alteraciones del ciclo menstrual, polaquiuria, tuberculosis, fiebre, rash, infecciones del tracto urinario, vómito, malestar y dolor abdominal, hipertensión, dolores articulares, astenia, tos, dolor torácico, diarrea y dispepsia.

**Interacciones:** Con otros medicamentos: No se han detectado cambios estadísticamente significativos en los perfiles de concentración sérica del metotrexate cuando se administra concomitantemente con Adalimumab. En ensayos clínicos publicados no se han observado interacciones entre el Adalimumab y otros FARMES de uso frecuente como sulfasalazina, hidrocloroquina, leflunomida, así como con glucocorticoides, salicilatos, fármacos antiinflamatorios no esteroideos o analgésicos. Evítese el uso concomitante con abatacept, anakinra, BCG intravesical, belimumab, canakinumab, certolizumab, infliximab, natalizumab, pimecrolimus, tacrolimus, tocilizumab, rilonacept, tofacitinib, vedolizumab y vacunas.

**Vía de administración:** Subcutánea (S.C.)

**Dosificación y grupo etario:** Adultos y niños mayores de 4 años

**Condición de venta:** Venta Libre



El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora la aprobación de los siguientes puntos para el nuevo Registro Sanitario para el producto de la referencia:

- Evaluación farmacológica.
- Inserto allegado mediante radicado No. 2017019841

**CONCEPTO: La Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora aplaza la evaluación de éste producto dado lo voluminoso del expediente, lo que dificultó el estudio para ésta sesión.**

### 3.1.3.15. RESTICEL

Expediente : 20123680  
 Radicado : 2017024436  
 Fecha : 24/02/2017  
 Interesado : Laboratorio Franco Colombiano Lafrancol S.A.S.  
 Fabricante : Intas Pharmaceuticals Limited

Composición: Cada vial de solución concentrada para infusión de Resticell contiene 10 mg/mL de Rituximab

Forma farmacéutica: Solución concentrada para infusión

Indicaciones: Resticel está indicado para el tratamiento de las siguientes entidades:

Linfomas no Hodgkin: Tratamiento de pacientes con linfomas no Hodgkin de bajo grado, o folicular de células B CD20 (+) en recidiva o resistente a la quimioterapia.

- Tratamiento de pacientes con linfoma folicular: en estadios III-IV no tratados anteriormente, en asociación con la quimioterapia CVP.
- Tratamiento de mantenimiento de pacientes con linfoma folicular: que hayan respondido al tratamiento de inducción.
- Tratamiento de pacientes con linfoma no Hodgkin difuso de células B grandes CD20 (+) en asociación con la terapia CHOP
- Artritis Reumatoidea moderada o severamente activa (en combinación con metotrexate) y adultos con respuesta a uno o más antagonistas de FNT.
- Leucemia Linfocítica Crónica: Pacientes no tratados previamente, o que estén en recidiva, o hayan sido refractarios a quimioterapia (fludarabina y ciclofosfamida).
- Granulomatosis con poliangiitis (Granulomatosis de Wegener): en combinación con glucocorticoides.

**Contraindicaciones:** Resticell está contraindicado en pacientes con antecedente conocido o sospechado de alergia a Rituximab, o a cualquier otro componente del producto, o a las proteínas murinas

**Advertencias y precauciones:** Embarazo: La inmunoglobulina G, tiene la capacidad de atravesar la barrera placentaria. Se ha documentado la depleción transitoria de células B y linfocitopenia en hijos lactantes de madres expuestas a Rituximab durante el embarazo. Por esta razón no se recomienda el uso de Resticell durante la gestación, excepción hecha de un beneficio mayor al riesgo conocido. Las mujeres en edad fértil que se hallan en tratamiento con Resticell, deben utilizar métodos anticonceptivos a lo largo de todo el tratamiento, y durante los doce meses subsecuentes.

- **Lactancia:** No se sabe si Rituximab es secretado a través de la leche materna; sin embargo es bien conocido que la inmunoglobulina G pasa a la leche materna, por lo cual no se recomienda el uso de Resticell durante la lactancia.

- **Niños y adolescentes:** No se ha estudiado la seguridad y eficacia de Rituximab en niños o adolescentes. Se han reportado casos de hipergamaglobulinemia en pacientes pediátricos tratados con Rituximab, los cuales en algunos casos fueron severos y requirieron manejo con sustitutivo con inmunoglobulinas durante largo tiempo. No se conocen las consecuencias de la depleción prolongada de células B en pacientes pediátricos.

- **Reacciones relacionadas con la infusión:** La administración en infusión de Resticell comporta reacciones que pueden estar relacionadas con la liberación de citoquinas y otros mediadores químicos. Clínicamente una reacción grave relacionada con la infusión, puede ser indistinguible de una reacción alérgica o de un síndrome de liberación de citoquinas. Estas pueden ser fatales. Las reacciones graves se presentan con mayor frecuencia durante las primeras dos horas de la primera infusión, y caracterizándose por síntomas pulmonares, síndrome de lisis tumoral agudo, fiebre, escalofríos, hipotensión, urticaria, angioedema y otros síntomas. Los pacientes con una masa tumoral grande o un número alto ( $> 25 \times 10^9$  /L) de células malignas en circulación, pueden correr un riesgo mayor de sufrir una reacción grave relacionado con la infusión.

Los síntomas de una reacción suelen ser reversibles una vez interrumpida la infusión. Se recomienda tratar la aparición de los mismos con Difenhidramina y Acetaminofén. De acuerdo a la severidad de los mismos, se puede requerir el uso de broncodilatadores o solución salina intravenosa. En la mayoría de los casos, la infusión puede reinstaurarse a la mitad de la velocidad anterior, cuando los síntomas hayan desaparecido por completo. La mayoría de los pacientes pueden completar todo el tratamiento con Rituximab, ya que no se puso en riesgo su vida. La continuación del tratamiento con Rituximab, tras la resolución completa de los síntomas y signos, rara vez ha conducido a una recidiva de reacciones graves relacionadas con la infusión. Se han descrito reacciones alérgicas anafilácticas o de otro tipo de tras la administración intravenosa de proteínas. Ante la eventualidad de una reacción alérgica a Rituximab debe disponerse de Epinefrina, antihistamínicos y glucocorticoides para su uso inmediato.

En los pacientes con cifras altas ( $> 25 \times 10^9/L$ ) de células malignas circulantes o con una masa tumoral grande, pueden correr un riesgo mayor de sufrir reacciones asociadas con la infusión, especialmente graves. Se requiere precaución extrema y una vigilancia estrecha en este tipo de pacientes, durante la primera infusión; además se debe evaluar la conveniencia de una velocidad de infusión menor, durante la primera infusión, o el fraccionamiento de la dosis en dos días durante el primer ciclo y cualquier ciclo siguiente si el recuento leucocitario es aún  $> 25 \times 10^9/L$ .

- **Trastornos pulmonares:** Se han reportado casos de broncoespasmo y disnea graves que desembocan en hipoxia, infiltrados pulmonares e insuficiencia respiratoria aguda. El curso fue variable, e incluyó casos de deterioro progresivo desde el inicio o posterior a mejorías iniciales. Si el paciente presenta reacciones pulmonares graves relacionadas con la infusión, debe estar bajo una vigilancia estrecha, hasta la resolución de los síntomas. La mayor frecuencia de este tipo de problema está en las primeras dos horas de la primera infusión. Si el trastorno pulmonar es grave, la infusión se debe suspender inmediatamente e iniciar el manejo terapéutico procedente. Los pacientes con antecedentes de insuficiencia pulmonar o infiltración tumoral de los pulmones, tienen un riesgo mayor de presentar este tipo de síntomas, por lo cual debe recibir una vigilancia cuidadosa y su tratamiento una especial precaución. La continuación del tratamiento tras la plena resolución de los síntomas y signos, rara vez ha conducido a una recidiva plena de reacciones graves asociadas a la infusión.
- **Lisis tumoral aguda:** Rituximab induce lisis celular CD20+ tanto benigna como maligna. Se ha descrito lisis tumoral aguda (hiperuricemia, hipercalcemia, hipocalcemia, insuficiencia renal aguda o aumento de la LDH) en pacientes que reciben la primera infusión de Rituximab. Este riesgo es mayor en pacientes con masas tumorales grandes o con números altos de células malignas circulantes ( $> 25 \times 10^9/L$ ). Siempre se debe considerar el uso de medidas profilácticas. De la misma manera, el tratamiento con Resticell debe administrarse en un entorno hospitalario con equipamiento completo de reanimación inmediata y bajo la vigilancia médica.
- **Sistema cardiovascular:** La infusión de Rituximab, se puede asociar a hipotensión. Si el paciente es un hipertenso en tratamiento, se debe considerar la posibilidad de retirar el medicamento, antes de iniciar la infusión de Resticell. En pacientes con cardiopatías, se ha descrito la presencia de arritmias, angina de pecho y fibrilación auricular durante la infusión con Rituximab, por lo cual estos pacientes ameritan un proceso de vigilancia especial durante la infusión con Resticell.
- **Sistema Hematopoyético:** Las infusiones de Rituximab no se han asociado a efectos mielodepresores. Sin embargo, la infusión de Resticell requiere de una especial precaución en aquellos pacientes con recuentos de Neutrófilos  $< 1.5 \times 10^9/L$  o de plaquetas  $< 75 \times 10^9/L$ . Siempre que Resticell haga parte de una terapia CHOP o CVP, se recomienda el seguimiento periódico de hemograma.
- **Infecciones:** No se recomienda el inicio de tratamiento de Resticell en pacientes con infecciones activas.

- **Hepatitis:** Se han notificado casos de reactivaciones de hepatitis B, durante el tratamiento con Rituximab en asociación con quimioterapia citotóxica, los cuales incluso han sido fatales. Se debe considerar la pertinencia de determinar la presencia del virus de la hepatitis B, antes de iniciar el tratamiento con Resticell. A los pacientes portadores y a los que tienen el antecedente de hepatitis B, se les debe mantener en vigilancia estrecha durante y después del tratamiento con Resticell.
- **Leucoencefalopatía multifocal progresiva:** Se han notificado casos de leucoencefalopatía multifocal progresiva, durante el tratamiento con Rituximab en asociación con quimioterapia citotóxica de pacientes con Linfoma no Hodgkin. Siempre se debe considerar esta posibilidad, ante la aparición de síntomas neurológicos.
- **Reacciones cutáneas:** En muy raras ocasiones se ha reportado la aparición de síntomas cutáneos o síndrome de Steven-Johnson en pacientes que están recibiendo tratamiento con Rituximab. Ante este tipo de hallazgo, se debe suspender el tratamiento inmediatamente.
- **Vacunación e inmunizaciones:** No se recomienda la vacunación con virus o vectores vivos después del tratamiento con Resticell. Sin embargo, se ha observado que los pacientes tratados con Rituximab, si pueden ser inmunizados con vacunas con virus o vectores no vivos

**Reacciones adversas:** Asociadas a la monoterapia con Rituximab para Linfomas no Hodgkin de bajo grado, o foliculares, o a la terapia de mantenimiento.

- **Infecciones o infestaciones:** Infecciones bacterianas, fúngicas y/o víricas; neumonías, septicemia y/o síndrome febril.
- **Sistema hematopoyético:** Neutropenia, Leucopenia, Anemia y Trombocitopenia.
- **Sistema inmune:** Reacciones de hipersensibilidad y angioedema.
- **Metabolismo y nutrición:** Hiperglicemia, pérdida involuntaria de peso, aumento de la LDH y/o hipocalcemia.
- **Psiquiátrico:** Depresión y/o ansiedad.
- **Sistema Nervioso:** Parestesias, Hipoestesias, agitación psico-motora, insomnio, mareos y alteración del gusto.
- **Sistema ocular:** Alteración de la secreción de lágrimas y/o conjuntivitis.
- **Sistema auditivo:** Acúfenos y/o otalgias.
- **Sistema cardiovascular:** Hipertensión, hipotensión, arritmias y taquicardia, infarto agudo del miocardio y/o fibrilación auricular.
- **Sistema respiratorio:** Broncoespasmo, dolor torácico, disnea y/o tos.
- **Sistema gastrointestinal:** Náuseas, vómitos, diarrea, dolor abdominal, disfagias, estomatitis, estreñimiento, dispepsia e hiporexia.
- **Sistema cutáneo:** Prurito, exantema, urticaria, alopecia y/o sudoración.
- **Sistema músculo-esquelético:** Hipertonía, mialgia, artralgia, dolor cervical y/o dorsolumbar.

Asociadas a poliquimioterapia y Rituximab para Linfoma no Hodgkin (R-CHOP; R-CVP; R-FC)

- Infecciones o infestaciones: bronquitis, sinusitis y/o hepatitis B (incluyendo reactivaciones).
- Sistema hematopoyético: Neutrocitopenia febril, trombocitopenia, pancitopenia y/o granulocitopenia.
- Sistema cutáneo: Alopecia.
- Síntomas generales: Fiebre, fatiga y/o escalofríos

Interacciones: Existen datos limitados acerca de la interacción farmacológica de Rituximab con otros medicamentos. No se ha demostrado que Rituximab modifique o altere el comportamiento farmacocinético de Fludarabina o Ciclofosfamida, así como estas tampoco alteran la cinética de Rituximab. El comportamiento cinético de Rituximab, tampoco se ve alterado por el uso de Metotrexate

Vía de administración: Intravenosa

Dosificación y grupo etario: Resticell debe administrarse en infusión intravenosa (IV) por una vía específica, en un entorno hospitalario con un equipamiento completo de reanimación inmediatamente disponible y bajo la estrecha vigilancia de un médico experimentado.

- La solución para infusión preparada de Resticell no debe administrarse en infusión rápida o en bolo IV.
- Como premedicación deben administrarse siempre un analgésico / antipirético y un antihistamínico antes de la infusión de Resticell. También debe considerarse la premedicación con glucocorticoides, particularmente si Resticell no se administra con quimioterapia que contenga esteroides.

Dosis Habitual en linfomas no Hodgkin de bajo grado o foliculares

- Tratamiento inicial: La dosis recomendada de Resticell en monoterapia para pacientes adultos es de 350 mg/m<sup>2</sup> 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/m<sup>2</sup> 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/mm<sup>3</sup> antes del ciclo 2 no deben recibir infusión de 90 minutos.
- Retratamiento tras una recaída: Se ha vuelto a tratar con Rituximab (375 mg/m<sup>2</sup> 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/m<sup>2</sup> 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/m<sup>2</sup> de superficie corporal una vez cada tres meses, hasta la progresión de la enfermedad o durante un máximo de 2 años.

#### Linfomas no Hodgkin difusos de células B grandes

Resticell debe administrarse con la quimioterapia CHOP (ciclofosfamida, doxorubicina, prednisona y vincristina). La dosis recomendada de Rituximab es de 375 mg/m<sup>2</sup> 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 mm<sup>3</sup> antes del ciclo 2, no deben recibir la infusión de 90 minutos.
- Leucemia Linfocítica Crónica: 375 mg/m<sup>2</sup> IV una vez al día, antes de la fludarabina y ciclofosfamida en ciclo 1. Luego 500 mg/m<sup>2</sup> IV (cada 28 días) del ciclo 2 al 6, en combinación con fludarabina y cilofosfamida.
- 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<sup>2</sup> IV, una vez a la semana por 4 dosis, en combinación con metilprednisolona IV por 1 a 3 días, seguido de prednisona diariamente.

#### Pautas posológicas en condiciones clínicas especiales

- Niños y adolescentes: No se ha estudiado la eficacia clínica, la seguridad y la inocuidad de Resticell en niños y/ adolescentes.
- Ancianos: Resticell no requiere ajustes posológicos en las personas mayores de 65 años

Condición de venta: Venta con fórmula médica / Uso Institucional

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

**CONCEPTO: La Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora aplaza la evaluación de éste producto dado lo voluminoso del expediente, lo que dificultó el estudio para ésta sesión.**

### 3.1.3.16. TRASTUZUMAB 440 mg POLVO LIOFILIZADO PARA INFUSIÓN

Expediente : 20124715  
 Radicado : 2017036335  
 Fecha : 17/03/2017  
 Interesado : Laboratorios la Santé S.A.  
 Fabricante : Cadila Healthcare LTD

Composición: Cada vial contiene trastuzumab 440 mg de polvo liofilizado para infusión intravenosa.

Forma farmacéutica: Polvo liofilizado para reconstituir para infusión intravenosa.

Indicaciones: Cáncer de mama metastásico (CMM): Trastuzumab está indicado para el tratamiento de pacientes con CMM con sobre-expresión de HER2: \*En monoterapia en los que hayan recibido previamente uno o más regímenes de quimioterapia como tratamiento del cáncer metastásico. \*En combinación con paclitaxel o docetaxel en los que no hayan recibido previamente quimioterapia como tratamiento del cáncer metastásico. \*En combinación con un inhibidor de la aromatasa para el tratamiento de pacientes con CMM con receptores hormonales. Cáncer de mama precoz (CMP): Trastuzumab está indicado en el tratamiento de pacientes con cáncer de mama precoz (CMP) HER2-Positivo: \*Después de la cirugía, la quimioterapia (neoadyuvante o adyuvante) y la radioterapia (si procede). \*Después de la quimioterapia adyuvante con doxorubicina y ciclofosfamida, en combinación con paclitaxel o docetaxel. \*En combinación con quimioterapia adyuvante con docetaxel y carboplatino. \*En combinación con quimioterapia neoadyuvante seguida de tratamiento adyuvante con Trastuzumab, en el cáncer de mama localmente avanzado, incluido el cáncer de mama inflamatorio, o en caso de tumores >2 cm de diámetro. Cáncer gástrico avanzado: Trastuzumab en combinación con capecitabina o con 5-fluorouracilo y un compuesto de platino por vía intravenosa (I.V.) está indicado en pacientes con adenocarcinoma avanzado de estómago o de la unión gastroesofágica HER2-positivo que no han recibido previamente tratamiento antineoplásico de la enfermedad metastásica.

Contraindicaciones: Pacientes con hipersensibilidad conocida al trastuzumab o a cualquiera de los excipientes. Embarazo y Lactancia.

Precauciones y Advertencias: Precauciones: el tratamiento con Trastuzumab debe iniciarse únicamente bajo la supervisión de un médico especializado en el tratamiento de pacientes con cáncer. Reacciones relacionadas con la infusión o la administración (RRI y RRA) tras la administración de Trastuzumab: se han observado reacciones relacionadas con la infusión (RRI) y reacciones relacionadas con la administración (RRA). Es posible que, desde el punto de vista clínico, resulte difícil distinguir las RRI y las RRA de las reacciones de hipersensibilidad. La premedicación puede reducir el riesgo de las



RRI y de RRA. Entre las RRI y las RRA graves que se han notificado con la administración de Trastuzumab se encuentran: disnea, hipotensión, sibilancias, broncoespasmo, taquicardia, saturación de oxígeno reducida y dificultad respiratoria, taquiarritmia supraventricular y urticaria. Se debe vigilar a los pacientes para detectar posibles RRI y RRA. La interrupción de la infusión I.V. puede ayudar a controlar dichos síntomas; la infusión puede reanudarse cuando remitan los síntomas. Estos pueden tratarse con un analgésico y antipirético, como meperidina (petidina) o paracetamol, o con un antihistamínico, como difenhidramina. Las reacciones graves se han tratado satisfactoriamente con medidas de apoyo, como la administración de oxígeno, agonistas adrenérgicos  $\beta$  y corticosteroides. En raras ocasiones, estas reacciones han tenido un desenlace mortal. Los pacientes que padecen disnea en reposo debido al cáncer avanzado o a enfermedades concomitantes pueden tener mayor riesgo de sufrir una reacción mortal a la infusión. Por ello hay que tratar a estos pacientes con extrema precaución, sopesando en cada caso los riesgos y los posibles beneficios. Reacciones pulmonares: se han descrito eventos pulmonares graves con el uso de Trastuzumab por vía I.V.; estos eventos a veces tienen un desenlace mortal y pueden formar parte de una RRI o ser una reacción retardada. Asimismo se han referido casos de neumopatía intersticial, como infiltrados pulmonares, síndrome de dificultad respiratoria aguda, neumonía, neumonitis, derrame pleural, dificultad respiratoria, edema pulmonar agudo e insuficiencia respiratoria. Entre los factores de riesgo asociados a la neumopatía intersticial se encuentran la administración previa o concomitante de otras terapias antineoplásicas asociadas a neumopatía intersticial, como los taxanos, la gemcitabina, la vinorelbina y la radioterapia. Los pacientes con disnea en reposo debida a complicaciones del cáncer avanzado o a enfermedades concomitantes pueden tener mayor riesgo de eventos pulmonares. Por consiguiente, no se debe administrar Trastuzumab a estos pacientes. Disfunción cardíaca - Consideraciones generales: los pacientes tratados con Trastuzumab pueden tener mayor riesgo de sufrir una insuficiencia cardíaca congestiva (ICC) (clase II-IV de la clasificación de New York Heart Ssociety [NYHA]) o una disfunción cardíaca asintomática. Estos eventos se han observado en pacientes tratados con Trastuzumab en monoterapia o en combinación con taxanos después de una quimioterapia que contenía antraciclinas (doxorubicina o epirubicina). Su intensidad puede ser moderada o grave, y se ha asociado con fallecimientos. Además, se debe tener especial precaución al tratar a pacientes con riesgo cardíaco elevado (por ejemplo: pacientes con hipertensión arterial, arteriopatía coronaria documentada, insuficiencia cardíaca congestiva (ICC), disfunción diastólica, edad avanzada). Las simulaciones del modelo poblacional indican que el trastuzumab puede persistir en la circulación hasta 7 meses después de suspender el tratamiento con Trastuzumab bien sea por vía I.V. o S.C. Los pacientes que reciben antraciclinas tras interrumpir el tratamiento con Trastuzumab posiblemente tienen también un mayor riesgo de disfunción cardíaca. En la medida de lo posible, los médicos deberán evitar la terapia con antraciclinas hasta 7 meses después de concluida la administración del Trastuzumab. Si se utilizan antraciclinas, se controlará estrechamente la función cardíaca del paciente. Los pacientes aptos para el tratamiento con Trastuzumab, sobre todo los

que hayan recibido previamente alguna antraciclina, deben someterse a una evaluación cardíaca inicial que comprenda la anamnesis y la exploración física, electrocardiograma (ECG), ecocardiograma o ventriculografía isotópica (MUGA). El seguimiento clínico puede facilitar la identificación de los pacientes que desarrollen una disfunción cardíaca, incluidos los signos y síntomas de insuficiencia cardíaca. La evaluación del estado cardíaco, tal como se realiza antes de comenzar el tratamiento, se repetirá cada 3 meses durante el mismo y cada 6 meses tras su finalización, hasta que hayan transcurrido 24 meses desde la última administración de Trastuzumab. Si el porcentaje de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) cae 10 puntos respecto al valor inicial o hasta un valor <50%, se suspenderá la administración del Trastuzumab y se repetirá la evaluación de la FEVI en un plazo de 3 semanas aproximadamente. Si la FEVI no mejora o incluso empeora, o si el paciente ha presentado una insuficiencia cardíaca importante desde el punto de vista clínico, se planteará decididamente la suspensión del Trastuzumab, a no ser que se considere que los beneficios superan los riesgos en el paciente afectado. Se debe controlar con mayor frecuencia (por ejemplo, cada 6-8 semanas) a los pacientes que presenten una disfunción cardíaca asintomática. Si muestran una reducción mantenida de la función ventricular izquierda pero siguen estando asintomáticos, el médico debe plantearse la posibilidad de suspender el tratamiento si no se evidencia ningún beneficio clínico con Trastuzumab. No se ha estudiado prospectivamente la seguridad de la reanudación o la continuación del tratamiento con Trastuzumab en pacientes que hayan sufrido una disfunción cardíaca. Si durante el tratamiento con Trastuzumab desarrolla el paciente una insuficiencia cardíaca sintomática, se debe administrar el tratamiento habitual para esta afección. En los ensayos clínicos la mayoría de los pacientes con insuficiencia cardíaca o disfunción cardíaca asintomática mejoraron con el tratamiento habitual de la insuficiencia cardíaca, consistente en un inhibidor de la enzima de conversión de la angiotensina (IECA) o un bloqueador de los receptores de angiotensina y un bloqueador adrenérgico  $\beta$ . La mayoría de los pacientes con síntomas cardíacos que mostraban signos del beneficio clínico de Trastuzumab prosiguieron el tratamiento sin sufrir nuevos eventos cardíacos clínicos. Cáncer de mama metastásico (CMM): Trastuzumab y las antraciclinas no deben administrarse concomitantemente en el tratamiento del CMM. Cáncer de mama precoz (CMP): en las pacientes con CMP, la evaluación del estado cardíaco, tal como se realiza antes de comenzar el tratamiento, se repetirá cada 3 meses durante el mismo y cada 6 meses tras su conclusión, hasta que hayan transcurrido 24 meses desde la última administración de Trastuzumab. Se recomienda prolongar la vigilancia de las pacientes que reciban quimioterapia con antraciclinas, evaluando su estado una vez al año hasta que hayan transcurrido 5 años desde la última administración de Trastuzumab, o durante más tiempo si se observa un descenso continuo de la FEVI. Se excluyó de los estudios clínicos con Trastuzumab como tratamiento adyuvante del cáncer de mama a las pacientes con antecedentes de infarto de miocardio, angina de pecho que requiriese medicación, insuficiencia cardíaca congestiva (clase II-IV según la clasificación de la NYHA) o antecedentes de esta afección, otras miocardiopatías, arritmia cardíaca que precisara medicación, valvulopatía cardíaca clínicamente significativa, hipertensión arterial mal controlada (podían participar

pacientes con hipertensión arterial controlada con la medicación habitual) o derrame pericárdico con efectos hemodinámicos. Tratamiento adyuvante: Trastuzumab y las antraciclinas no deben administrarse concomitantemente en el tratamiento adyuvante. En pacientes con CMP se observó un aumento de la incidencia de episodios cardíacos sintomáticos y asintomáticos cuando Trastuzumab I.V. se administró después de la quimioterapia con antraciclinas, en comparación con la administración con un régimen sin antraciclinas, como el docetaxel y el carboplatino. La incidencia fue más pronunciada cuando Trastuzumab I.V. se administró concomitantemente con taxanos que cuando se administró de forma secuencial con taxanos. Independientemente del régimen utilizado, la mayoría de los eventos cardíacos sintomáticos tuvieron lugar en los 18 primeros meses. Los factores de riesgo de eventos cardíacos identificados en cuatro estudios a gran escala del uso en el tratamiento adyuvante fueron los siguientes: edad avanzada (>50 años), FEVI inicial bajo y en descenso (<55%), FEVI bajo antes o después de iniciar el tratamiento con paclitaxel, el tratamiento con Trastuzumab, y uso previo o concomitante de antihipertensores. En pacientes que recibieron Trastuzumab tras concluir la quimioterapia adyuvante, el riesgo de disfunción cardíaca se asoció a una elevada dosis acumulada de antraciclinas administrada antes de comenzar el tratamiento con Trastuzumab y a un índice de masa corporal (IMC) alto (>25 kg/m<sup>2</sup>). Tratamiento neoadyuvante-adyuvante: en pacientes con CMP aptas para recibir tratamiento neoadyuvante-adyuvante se usará Trastuzumab junto con antraciclinas con precaución, y siempre y cuando no hayan recibido quimioterapia previamente. La dosis acumulada máxima de los regímenes terapéuticos con antraciclinas en dosis bajas no debe sobrepasar los 180 mg/m<sup>2</sup> (doxorubicina) o 360 mg/m<sup>2</sup> (epirubicina). Si la paciente ha recibido concomitantemente antraciclinas en dosis bajas y Trastuzumab como tratamiento neoadyuvante, no se debe administrar ninguna quimioterapia antineoplásica adicional después de la cirugía. La experiencia clínica en el tratamiento neoadyuvante-adyuvante es limitada en pacientes mayores de 65 años. Alcohol bencílico: el alcohol bencílico, utilizado como conservante en el agua bacteriostática para inyectables de los viales multidosis de 440 mg, se ha asociado con toxicidad en recién nacidos y niños de hasta 3 años. Cuando se vaya a administrar Trastuzumab a un paciente con hipersensibilidad conocida al alcohol bencílico, se debe reconstituir con agua para inyectables y utilizar una sola dosis por vial de Trastuzumab. Se desechará el contenido que no se haya utilizado. Advertencias: Embarazo: Trastuzumab inhibe la proteína HER2 la cual tiene un papel importante en el desarrollo del embrión; por lo tanto, este medicamento no debe administrarse durante el embarazo a no ser que el posible beneficio para la madre justifique el riesgo para el feto. En algunas mujeres embarazadas tratadas con Trastuzumab se han descrito casos de alteración del crecimiento renal o de la función renal del feto en asociación con oligohidramnios, que en ocasiones se tradujo en una hipoplasia pulmonar del feto con desenlace mortal. Se advertirá a las mujeres en edad de procrear que han de utilizar métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento con Trastuzumab y al menos en los 7 meses siguientes a su conclusión. Se advertirá a las mujeres que se queden embarazadas de la posibilidad de daño fetal. Si se trata con Trastuzumab a una embarazada, o si una paciente queda embarazada mientras

recibe Trastuzumab o en los 7 meses posteriores a la administración de la última dosis, es conveniente que un equipo multidisciplinario realice una estrecha vigilancia. No se sabe si el Trastuzumab afecta a la capacidad reproductora. En estudios de reproducción en animales no se han evidenciado alteraciones de la fecundidad ni daños fetales. Lactancia: no se sabe si el trastuzumab pasa a la leche materna humana. Dado que la Inmunoglobulina G (IGg) pasa a la leche materna humana y se desconoce el posible daño para el lactante, debe evitarse la lactancia natural durante el tratamiento con Trastuzumab. Insuficiencia renal: la insuficiencia renal no afecta a la farmacocinética del trastuzumab. Efectos sobre el estado de alerta: no se han realizado estudios sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas; se advertirá a los pacientes que sufran síntomas relacionados con la infusión que no deben conducir ni utilizar máquinas hasta que desaparezcan completamente los síntomas.

Reacciones Adversas: Dado que el Trastuzumab se administra concomitantemente con otros agentes antineoplásicos y/o con radioterapia, es difícil determinar si existe relación causal entre un efecto adverso y un medicamento en especial.

Eventos adversos serios, incluidas reacciones de hipersensibilidad (anafilaxia), reacciones de infusión (incluyendo mortalidad) y eventos pulmonares (síndrome de distrés respiratorio “ARDS”) han sido asociados con el uso de Trastuzumab; muchos de estos eventos pueden suceder con la primera infusión o dentro de las siguientes 24 horas. Igualmente se han documentado reacciones retardadas. Si se presenta disnea o hipotensión durante la administración deberá suspenderse hasta la resolución de los síntomas.

En ensayos clínicos publicados en la literatura así como en la información de prescripción de diferentes agencias regulatorias, han sido reportados varios efectos adversos los cuales se han clasificado de acuerdo con la frecuencia de reportes de la siguiente manera: >10%, 1 a 10% y <1%.

Frecuencia >10%: disminución de la fracción de eyección ventricular izquierda, dolor, resfriado, cefalea, insomnio, mareo, rash cutáneo, náusea, vómito, diarrea, dolor y malestar abdominal, anorexia, infecciones, debilidad general, dolor lumbar, tos, disnea, rinitis y faringitis, fiebre.

Frecuencia del 1% a 10%: edema periférico, falla cardiaca, taquicardia, hipertensión arterial, arritmias, palpitaciones, parestesias, neuritis periférica, neuropatía, acné, prurito, constipación, dispepsia, infección urinaria, anemia y leucopenia; reacciones de hipersensibilidad, infecciones virales como influenza o herpes, artralgias, espasmos o dolores músculo-esqueléticos; rinofaringitis, sinusitis, rinitis, infección de las vías respiratorias superiores.

Frecuencia <1%: síndrome de distrés respiratorio agudo, ambliopía, apnea, asma, ataxia, trastornos de la coagulación, cardiomiopatía, celulitis, confusión, coma, úlceras dérmicas, úlceras esofágicas, glomerulopatía, falla hepática, hepatitis, herpes zoster, hipotensión, hipoxia, leucemia, linfangitis, neutropenia, osteonecrosis, pancreatitis, fracturas patológicas, neumonía, fibrosis pulmonar, falla renal, convulsiones, titoiditis.

Insuficiencia cardíaca: el tratamiento con Trastuzumab eleva el riesgo de desarrollar Insuficiencia cardíaca Congestiva (ICC - New York Heart Association [NYHA] Clase II-IV) o de disfunción cardíaca asintomática. Estos eventos se han observado principalmente en pacientes tratados con Trastuzumab en monoterapia o en combinación con paclitaxel o docetaxel, en especial después de quimioterapia con una antraciclina (doxorubicina o epirubicina). Estos pueden ser de moderados a graves y en algunas ocasiones han sido fatales. De igual forma se debe tener especial precaución cuando se administre Trastuzumab a pacientes con elevado riesgo cardíaco como hipertensión, enfermedad de las arterias coronarias, ICC, FEVI <55%, edad avanzada.

La función cardíaca debe ser monitorizada periódicamente en todos los pacientes durante el tratamiento. Todos los candidatos para el tratamiento con Trastuzumab, pero especialmente aquellos tratados previamente con antraciclina y ciclofosfamida deben ser sometidos a examen cardíaco basal que incluya electrocardiograma (ECG), ecocardiograma y/o angiografía radioisotópica (MUGA) o resonancia magnética. Estas pruebas cardíacas deben repetirse cada 3 meses durante el tratamiento y cada 6 meses tras la interrupción, hasta los 24 meses después de la última dosis de Trastuzumab. Trastuzumab puede persistir en el torrente circulatorio hasta 7 meses después de finalizado el tratamiento. Tras la supresión del tratamiento con Trastuzumab, los pacientes que reciban antraciclinas pueden tener un mayor riesgo de padecer disfunción cardíaca. De ser posible debe evitarse el tratamiento basado en antraciclinas hasta 7 meses después de haber finalizado el tratamiento con Trastuzumab; en caso de prescribir antraciclinas, se debe monitorizar cuidadosamente la función cardíaca del paciente.

Reacciones pulmonares: Se han descrito eventos pulmonares graves con el uso de Trastuzumab por vía I.V. Estos eventos pueden desencadenar un desenlace mortal y formar parte de una RRI o ser una reacción retardada. De igual forma se han documentado casos de neumopatía intersticial como infiltrados pulmonares, síndrome de dificultad respiratoria aguda, neumonía, neumonitis, derrame pleural, dificultad respiratoria, edema pulmonar agudo e insuficiencia respiratoria. Entre los factores de riesgo asociados a neumopatía intersticial se encuentran la administración previa o concomitante de otras terapias antineoplásicas asociadas a neumopatía intersticial, como taxanos, gemcitabina, vinorelbina y radioterapia. Los pacientes con disnea en reposo debida a complicaciones avanzadas del cáncer o a enfermedades concomitantes pueden tener mayor riesgo de eventos pulmonares, por lo que no se debe administrar Trastuzumab a estos pacientes

Interacciones: Trastuzumab no debe administrarse concomitantemente con antraciclinas, belimumab e inmunosupresores dado que el Trastuzumab puede elevar los niveles sanguíneos de estos medicamentos.

Dosificación y Grupo Etario: Grupo etario: Adultos mayores de 18 años.

Dosificación: Uso exclusivamente intravenoso. Pauta semanal: Dosis de carga: La dosis de carga inicial recomendada es de 4 mg/kg, administrados en infusión I.V. durante 90 minutos. Dosis posteriores: La dosis semanal recomendada es de 2 mg/kg. Si la dosis de carga inicial fue bien tolerada, las siguientes dosis pueden ser administradas en infusión de 30 minutos. Pauta alternativa cada 3 semanas: Dosis inicial de 8 mg/kg, seguida de 6 mg/kg al cabo de 3 semanas; a continuación, 6 mg/kg cada 3 semanas, en infusión de aproximadamente 90 minutos. Si la dosis de carga inicial fue bien tolerada, las siguientes pueden ser administradas en infusión de 30 minutos. Duración del tratamiento: Las pacientes con CMM deben ser tratadas con hasta la progresión de la enfermedad. Las pacientes con CMP deben recibir tratamiento durante 1 año o hasta la recidiva de la enfermedad, según lo que suceda primero. En el CMP no se recomienda prolongar el tratamiento más allá de 1 año. Los pacientes con cáncer gástrico avanzado deben recibir Trastuzumab I.V. hasta la progresión de la enfermedad. Dosis omitidas: Formulación I.V.: Si el paciente omite una dosis de Trastuzumab durante una semana o menos, entonces se administrará cuanto antes la dosis de mantenimiento habitual (pauta semanal: 2 mg/kg; pauta cada 3 semanas: 6 mg/kg). No se debe esperar hasta el siguiente ciclo programado. Las dosis de mantenimiento posteriores (pauta semanal: 2 mg/kg; pauta cada 3 semanas: 6 mg/kg) deben administrarse según la pauta original. Si el paciente omite una dosis de Trastuzumab durante más de una semana, debe recibir una nueva dosis de carga en infusión de aproximadamente 90 minutos (pauta semanal: 4 mg/kg; pauta cada 3 semanas: 8 mg/kg). Las dosis de mantenimiento posteriores (pauta semanal: 2 mg/kg; pauta cada 3 semanas: 6 mg/kg) se administrarán luego conforme a la pauta original. Los pacientes pueden continuar el tratamiento mientras presenten mielodepresión reversible inducida por la quimioterapia, pero es preciso vigilarlos estrechamente para detectar posibles complicaciones de neutropenia en este periodo. Deben observarse las instrucciones específicas para reducir o mantener la dosis de quimioterapia. No se requiere de ajustes en las dosis para pacientes con insuficiencia hepática o renal

Vía de Administración: intravenosa (I.V.)

Condición de Venta: Venta con fórmula médica

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

- Evaluación farmacológica.

- Inserto allegado mediante radicado No. 2017036335

**CONCEPTO: La Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora aplaza la evaluación de éste producto dado lo voluminoso del expediente, lo que dificultó el estudio para ésta sesión.**

### 3.1.3.17. REDDITUX® 500 mg/ 50 mL & 100mg/10mL SOLUCIÓN CONCENTRADA PARA INFUSIÓN

Expediente : 20113058  
 Radicado : 2016107179 / 2017011524  
 Fecha : 31/01/2017  
 Interesado : Dr. Reddy's Laboratories S.A.S  
 Fabricante : Dr. Reddy's Laboratories Limited

Composición:  
 Cada mL de solución contiene 10 mg de Rituximab

Forma farmacéutica: Solución Concentrada para Infusión

Indicaciones:

Las indicaciones de Redditux™ en Colombia están conforme a las indicaciones aprobadas por Invima para este producto:

\*Coadyuvante en el tratamiento de pacientes con LNH de células B indoloro, en recaída o resistencia a la quimioterapia. Redditux™ en combinación con CHOP para tratamiento de pacientes con linfomas con células B grandes.

\*Tratamiento de primera línea en pacientes con Linfoma No Hodgkin indolente de células B, en combinación con quimioterapia a base de CVP.

\*Terapia de mantenimiento con LNH folicular que hayan respondido al tratamiento de inducción.

\*Tratamiento en primera línea de la leucemia linfocítica crónica (LLC) en asociación con quimioterapia.

\*Redditux™ en asociación con quimioterapia™ para tratamiento de leucemia linfocítica crónica (LLC) recidivante o refractaria.

Contraindicaciones: Pacientes con antecedentes de alergia a cualquier componente del producto o a las proteínas murinas

Precauciones y Advertencias:

En la historia clínica del paciente, debe indicarse con claridad el nombre del medicamento que se está suministrando. Esto permite mejorar la trazabilidad de los medicamentos biológicos.

#### Leucoencefalopatía multifocal progresiva:

El uso de Rituximab puede estar asociado con un mayor riesgo de leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP). Sin embargo, muy raros casos de LMP fatales se han reportado después del uso de Rituximab. Los pacientes deben ser monitoreados a intervalos regulares para cualquier síntoma o signos neurológicos nuevos o peores que pueden ser indicativos de LMP. Si se sospecha de LMP, además deberá interrumpirse la administración hasta que se haya descartado una LMP. El médico debe evaluar al paciente para determinar si los síntomas son indicativos de disfunción neurológica, y si es así, si estos síntomas son indicativos de LMP. La consulta con un neurólogo debe ser considerada como clínicamente indicado.

Si existe alguna duda, la evaluación adicional, incluyendo resonancia magnética preferiblemente con contraste, un análisis del líquido cefalorraquídeo (LCR) para detectar ADN del virus JC y repetir las evaluaciones neurológicas, debe ser considerado.

El médico debe estar especialmente alerta a los síntomas indicativos de LMP que el paciente puede no darse cuenta (por ejemplo, cognitiva, neurológica o síntomas psiquiátricos). Los pacientes deben ser advertidos de informar a su pareja o cuidadores acerca de su tratamiento, ya que pueden notar los síntomas que el paciente no es consciente.

Si un paciente desarrolla LMP la dosis de Rituximab debe interrumpirse de forma permanente.

Después de la reconstitución del sistema inmune en pacientes inmunocomprometidos con LMP, se ha visto la estabilización o la mejora de los resultados clínicos. Aún se desconoce si la detección precoz de la LMP y la suspensión de la terapia con Rituximab pueden conducir a la estabilización similar o a un mejor resultado clínico.

#### Linfoma no Hodgkin y leucemia linfocítica crónica:

##### Reacciones a la infusión:

Los pacientes con una alta carga tumoral o con un número alto ( $\geq 25 \times 10^9 / l$ ) de células malignas circulantes, tales como pacientes con LLC, que pueden estar en mayor riesgo de síndrome de liberación de citoquinas especialmente grave, sólo deben ser tratados con extrema precaución. Estos pacientes deben ser monitoreados muy de cerca a lo largo de la primera infusión.

Se debe considerar el uso de una velocidad de infusión reducido para la primera infusión en estos pacientes o una fracción de la dosificación de más de dos días durante el primer



ciclo y cualquiera de los ciclos subsiguientes si el recuento de linfocitos es todavía  $> 25 \times 10^9 / L$ .

El síndrome de liberación de citoquinas grave se caracteriza por disnea grave, frecuentemente acompañada de broncoespasmo e hipoxia, además de fiebre, escalofríos, rigidez, urticaria y angioedema. Este síndrome puede estar asociado con algunas de las características del síndrome de lisis tumoral tales como hiperuricemia, hiperpotasemia, hipocalcemia, hiperfosfatemia, insuficiencia renal aguda, lactato deshidrogenasa elevada (LDH) y puede estar asociada con insuficiencia respiratoria aguda y la muerte. La insuficiencia respiratoria aguda puede ir acompañada de eventos tales como la infiltración intersticial pulmonar o edema, visible en una radiografía de tórax. El síndrome se manifiesta frecuentemente dentro de una o dos horas de iniciada la primera infusión. Los pacientes con antecedentes de insuficiencia pulmonar o con infiltración tumoral pulmonar, pueden estar en mayor riesgo y deben ser tratados con una mayor precaución. Los pacientes que desarrollan un síndrome de liberación de citoquinas grave deben interrumpir la perfusión inmediatamente y debe recibir el tratamiento sintomático de choque. Dado que la mejoría inicial de los síntomas clínicos puede ser seguido por deterioro, estos pacientes deben ser estrechamente monitoreados hasta que el síndrome de lisis tumoral y la infiltración pulmonar se hayan resuelto o descartado. Estos síntomas son generalmente reversibles con la interrupción de la infusión de Rituximab y administración de un antipirético, un antihistamínico, y, ocasionalmente, oxígeno, solución salina intravenosa o broncodilatadores, y glucocorticoides, si es necesario.

Las reacciones anafilácticas y de hipersensibilidad, se han reportado después de la administración intravenosa de proteínas a los pacientes. A diferencia del síndrome de liberación de citoquinas, las verdaderas reacciones de hipersensibilidad suelen producirse en cuestión de minutos después de iniciar la infusión. Medicamentos para el tratamiento de reacciones de hipersensibilidad, por ejemplo, la epinefrina (adrenalina), antihistamínicos y glucocorticoides, deben estar disponibles para su uso inmediato en caso de una reacción alérgica durante la administración de Rituximab.

Las manifestaciones clínicas de anafilaxia pueden parecerse a las manifestaciones clínicas del síndrome de liberación de citoquinas (descrito anteriormente). Las reacciones atribuibles a la hipersensibilidad se han notificado menos frecuentemente que las atribuidas a la liberación de citoquinas.

Las reacciones notificadas en algunos casos fueron infarto de miocardio, fibrilación auricular, edema pulmonar y trombocitopenia aguda reversible.

Dado que se puede producir hipotensión durante la infusión de rituximab, se debe considerar interrumpir los tratamientos antihipertensivos 12 horas antes de la infusión de Rituximab.

#### Trastornos cardíacos:

Angina de pecho o arritmias cardíacas tales como aleteo auricular y la insuficiencia cardíaca o infarto de miocardio han ocurrido en pacientes tratados con Rituximab. Por lo tanto, los pacientes con antecedentes de enfermedad cardíaca y / o quimioterapia 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 reducidos. 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 antirreumáticos distintos de los incluidos en la indicación artritis reumatoide y la posología.

Existen datos limitados de ensayos clínicos para evaluar plenamente la seguridad del uso secuencial de otros FAMEs (incluidos los inhibidores de TNF y otros productos biológicos) después de Rituximab.

Los datos disponibles indican que la tasa de infección clínicamente relevante es sin cambios cuando se utilizan este tipo de terapias en pacientes previamente tratados con Rituximab, sin embargo, los pacientes deben ser estrechamente monitorizados para detectar signos de infección si se utilizan agentes biológicos y / o un FAME después de la terapia con Rituximab.

#### Malignidad:

Los fármacos inmunomoduladores pueden aumentar el riesgo de malignidad. La experiencia limitada con Rituximab en pacientes con artritis reumatoide un posible riesgo para el desarrollo de los tumores sólidos no se puede excluir en este momento, aunque no parecen presentar datos que sugieren un aumento del riesgo.

#### Reacciones Adversas:

##### Análisis de Efectos Adversos:

Se presenta un análisis de comparabilidad del DRL-Rituximab (Rituximab) con el medicamento de referencia (RMP).

La mayoría de los TEAEs (Tratamiento de los eventos adversos emergentes) más comunes (incidencia  $\geq 10\%$  de los pacientes) pertenecía al SOC de trastornos de la sangre y del sistema linfático [global: 134 (88,7%); DRL-Rituximab: 67 (88,2%); RMP: 67 (89,3%)], seguido de trastornos gastrointestinales [generales: 84 (55,6%); Rituximab DRL-: 43 (56,6%); RMP: 41 (54,7%)]; y trastornos generales y condiciones del lugar de administración [en general: 64 (42,4%); DRL-Rituximab: 26 (34,2%); RMP: 38 (50,7%)]. Neutropenia (73,5%) fue el más frecuente EA, seguido de la anemia (27,8%), leucopenia (27,2%), vómitos (23,2%), pirexia (20,5%), trombocitopenia (19,2%), diarrea (18,5%) y neutropenia febril (17,9%).

La frecuencia de la mayoría de estos eventos adversos fueron comparables entre los dos grupos de tratamiento (DRL-Rituximab vs RMP), sin embargo, se informó de la neutropenia febril en 11 (14,5%) frente a 16 (21,3%), la diarrea en 10 (13,2%) frente a 18 (24,0%), y la pirexia en 10 (13,2%) frente a 21 (28,0%) pacientes en el brazo DRL-Rituximab y el brazo RMP respectivamente.

En general, la frecuencia de las reacciones relacionadas con la infusión reportada en el estudio fue bastante baja en comparación con lo que se ha reportado en la literatura; la mayoría de las reacciones fueron leves a moderados, y se incluyen eventos como hipotensión, erupción cutánea, prurito y sequedad de boca.

En general, el ciclo de tratamiento 1 se asoció con una mayor incidencia de TEAEs, que mostró una tendencia a la baja con ciclos posteriores. Según se observó con el perfil general de EA, la mayoría de los TEAEs reportados en todos los ciclos de tratamiento pertenecía a trastornos de la sangre y del sistema linfático seguidos de investigaciones,

trastornos gastrointestinales y trastornos generales y condiciones del lugar de administración (Tabla 1)

Un total de 88 (58,3%) pacientes - 50 (65,8%) en el brazo DRL-Rituximab y 38 (50,7%) en el brazo RMP - experimentaron al menos 1 tratamiento relacionado con TEAE. Los TEAEs más frecuentes relacionadas con DRL-Rituximab pertenecían a los trastornos de la sangre SOC y del sistema linfático [38 (50,0%)], las investigaciones [15 (19,7%)], trastornos gastrointestinales [10 (13,2%)], y trastornos generales y las condiciones del lugar de administración [9 (11,8%)]. Los acontecimientos adversos más frecuentes relacionados con el RMP pertenecían a trastornos de la sangre y del sistema linfático [27 (36,0%)], las investigaciones [15 (20,0%)], trastornos generales y condiciones del lugar de administración [12 (16,0%)], y las infecciones y infestaciones [8 (10,7%)]. Los más comúnmente reportados TEAE relacionados con el fármaco del estudio fueron neutropenia [global preferido: 48 (31,8%); Rituximab DRL-: 29 (38,2%); RMP: 19 (25,3%)] y leucopenia [global: 24 (15,9%); Rituximab DRL-: 16 (21,1%); RMP: 8 (10,7%)].

El mayor número de pacientes experimentaron EAE grado 3/4, con una incidencia comparables entre los grupos de tratamiento [en general: 121 (80,1%); DRL-Rituximab: 57 (75,0%); RMP: 64 (85,3%)]. La neutropenia de grado 3/4 fue el caso más frecuente, seguido de la neutropenia febril, leucopenia y anemia.

Efectos Adversos (EA) relacionados con la infusión:

EA relacionados con la infusión son los eventos más comunes conocidos por estar asociados con el uso de Rituximab. Los acontecimientos adversos relacionados con la infusión observada en el estudio CDP-02-05 se presentan en la Tabla 2. Un total de 32 reacciones relacionadas con la infusión se registraron en 17 pacientes en este estudio.

Como era de esperar, los EA relacionados con la perfusión fueron reportados predominantemente en el ciclo 1 (29 de estos 32 EA reportados). El más común EA relacionado con la infusión fueron rigores (n = 8, 25%) seguido de escalofríos (n = 7, 22%).

Cuatro casos de vómitos (12,5%), 3 casos de bradicardia (9,4%), 2 casos cada uno de fiebre (6,3%) e hipersensibilidad (6,3%) se informaron como otros eventos adversos relacionados con la infusión. La falta de aire, hipoglucemia, hipotensión, prurito, rash, y la taquicardia se produjeron como instancia única cada uno (3%). Como se señaló anteriormente, casi todos estos eventos ocurrieron durante la primera infusión en el ciclo 1. Las medidas correctoras, como fueron disminuir la velocidad de infusión y la interrupción temporal se llevaron a cabo para todos los pacientes que experimentaron síntomas y todas las reacciones se resolvieron. Ninguno de los acontecimientos adversos relacionados con la infusión condujo a la retirada del paciente del estudio. Sólo 2 eventos relacionados con la perfusión fueron reportados en el Ciclo 2, y 1 de cada ciclo 3, mientras

que no hubo otros casos de reacciones adversas relacionadas con la infusión en cualquiera de los ciclos posteriores.

#### Otros Efectos adversos (EA):

Los EA no relacionados con la infusión observada en el estudio CDP-02-05 se presentan en la Tabla 3. Un total de 493 eventos adversos se reportaron a través de un total de 406 ciclos de tratamiento y 75 pacientes. Alrededor de 57% de estos EA (279 de 493) fueron de grado 1 en la clasificación CTCAE y menos del 5% (13 de 493) fueron de grado 4. Los acontecimientos adversos más comunes fueron leucopenia (21%), neutropenia (5%), alopecia (5%), anemia (4%) y fiebre, estreñimiento, fatiga, vómito, tos eran alrededor de 3% cada uno. Estas seis categorías representaron casi el 50% de todos los acontecimientos adversos notificados. Los EA más comunes de grado 3/4 fueron leucopenia, neutropenia y anemia, sumando > 85% de todos los EA de grado 3/4.

Tabla 1: Resumen de los más comunes TEAEs (incidencia preferido en  $\geq 10\%$  de los pacientes) por MedDRA sistema de órganos con los detalles de causalidad - Población de Seguridad en el estudio RI-01-002

MedDRA SOC Término preferido	DRL_RI N = 76		RMP N = 75		Total (Relacionado)
pacientes con al menos 1 TEAE relacionada con el tratamiento	74 (97.4)		75 (100)		88 (58.3%)
	Relacionado	No relacionado	Relacionado	No relacionado	
Desórdenes en sangre y Sistema linfático					65 (43.0%)
Neutropenia	29 (38.2)	27 (35.5)	19 (25.3)	36 (48.0)	48 (31.8%)
Leucopenia	16 (21.1)	6 (7.9)	8 (10.7)	11 (14.7)	24 (15.9%)
trombocitopenia	10 (13.2)	5 (6.6)	11 (14.7)	3 (4.0)	21 (13.9%)
Anemia	14 (18.4)	9 (11.8)	5 (6.7)	14 (18.7)	19 (12.6%)
Neutropenia febril	4 (5.3)	7 (9.2)	10 (13.3)	6 (8.0)	14 (9.3%)
Investigaciones					30 (19.9%)
recuento de neutrófilos disminuido	9 (11.8)	1 (1.3)	9 (12.0)	0	18 (11.9%)
recuento de glóbulos blancos disminuido	4 (5.3)	5 (6.6)	14 (18.7)	0	18 (11.9%)
Pérdida de peso	2 (2.6)	4 (5.3)	1 (1.3)	8 (10.7)	3 (2.0%)
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración					21 (13.9%)
Pirexia	4 (5.3)	6 (7.9)	5 (6.7)	16 (21.3)	9 (6.0%)
Astenia	2 (2.6)	9 (11.8)	4 (5.3)	8 (10.7)	6 (4.0%)
Dolor	0	3 (3.9)	2 (2.7)	9 (12.0)	2 (1.3%)
Desórdenes gastrointestinales					17 (11.3%)

Vómitos	4 (5.3)	15 (19.7)	3 (4.0)	13 (17.3)	7 (4.6%)
Nauseas	3 (3.9)	10 (13.2)	1 (1.3)	7 (9.3)	4 (2.6%)
Dolor Abdominal	1 (1.3)	7 (9.2)	1 (1.3)	13 (17.3)	2 (1.3%)
Estreñimiento	1 (1.3)	12 (15.8)	1 (1.3)	8 (10.7)	2 (1.3%)
Diarrea	1 (1.3)	9 (11.8)	1 (1.3)	17 (22.7)	2 (1.3%)
Trastornos metabólicos y nutricionales					12 (7.9%)
Hiperglucemia	4 (5.3)	7 (9.2)	1 (1.3)	11 (14.7)	5 (3.3%)
Disminución del apetito	1 (1.3)	7 (9.2)	0	9 (12.0)	1 (0.7%)
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos					6 (4.0%)
Tos	1 (1.3)	6 (7.9)	2 (2.7)	12 (16.0)	3 (2.0%)
Trastornos en la piel y tejido subcutáneo					4 (2.6%)
Alopecia	2 (2.6)	6 (7.9)	0	11 (14.7)	2 (1.3%)
Trastornos musculo esqueléticos y del tejido conjuntivo					3 (2.0%)
Dolor en la mandíbula	2 (2.6)	0	0	3 (4.0)	2 (1.3%)
Dolor de espalda	0	1 (1.3)	0	9 (12.0)	0
Datos presentados como: número de pacientes (porcentaje)					
MedDRA SOC Término preferido (porcentaje)		dDRA SOC Término preferido	DRL_RI N = 76	RMP N = 75	Total N = 151
Cetoacidosis diabética			1 (1.3)	0	1 (0.7)
Hipocalcemia			1 (1.3)	0	1 (0.7)
Hiponatremia			0	1 (1.3)	1 (0.7)
Síndrome de lisis tumoral			1 (1.3)	0	1 (0.7)
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos			0	4 (5.3)	4 (2.6)
Derrame pleural			0	2 (2.7)	2 (1.3)
Neumotórax			0	1 (1.3)	1 (0.7)
Embolia pulmonar			0	1 (1.3)	1 (0.7)
Trastornos del sistema nervioso			2 (2.6)	1 (1.3)	3 (2.0)
Lesión del sistema nervioso central			1 (1.3)	0	1 (0.7)
Convulsión			0	1 (1.3)	1 (0.7)
Mareo			1 (1.3)	0	1 (0.7)
Trastornos cardíacos			2 (2.6)	0	2 (1.3)
Paro cardíaco			1 (1.3)	0	1 (0.7)
Infarto de miocardio			1 (1.3)	0	1 (0.7)
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos			2 (2.6)	0	2 (1.3)
Fractura de fémur			1 (1.3)	0	1 (0.7)

Luxación de la articulación	1 (1.3)	0	1 (0.7)
Dehiscencia de la herida	1 (1.3)	0	1 (0.7)
Trastornos vasculares	1 (1.3)	1 (1.3)	2 (1.3)
Trombosis venosa profunda	1 (1.3)	1 (1.3)	2 (1.3)
Investigaciones	0	1 (1.3)	1 (0.7)
Disminución recuento de leucocitos	0	1 (1.3)	1 (0.7)
Desordenes de la piel y tejido subcutáneo	0	1 (1.3)	1 (0.7)
Úlcera de la piel	0	1 (1.3)	1 (0.7)

Tabla 2: Frecuencia de los Eventos Adversos relacionados con la infusión por ciclo de tratamiento en el estudio CDP-02-05

Efectos adversos relacionados con la infusión	Frecuencia total	Frecuencia por ciclo de tratamiento (Rituximab de Dr. Reddy's +CHOP)					
	N(%)	Ciclo1	Ciclo2	Ciclo3	Ciclo4	Ciclo5	Ciclo6
Total Aes relacionados con la infusión	32(100%)	29 (90.63%)	2 (6.25%)	1 (3.13%)	0	0	0
Rigores	8(25.00%)	7 (21.88%)	1 (3.13%)	0	0	0	0
Resfriado	7(21.88%)	6 (18.75%)	1 (3.13%)	0	0	0	0
Vomito	4(12.50%)	4 (12.50%)	0	0	0	0	0
Bradycardia	3(9.38%)	2(6.25%)	0	1 (3.13%)	0	0	0
Fiebre	2(6.25%)	2 (6.25%)	0	0	0	0	0
Hipersensibilidad	2(6.25%)	2 (6.25%)	0	0	0	0	0
Falta de aire	1(3.13%)	1 (3.13%)	0	0	0	0	0
Hipoglicemia	1(3.13%)	1 (3.13%)	0	0	0	0	0
Hipotensión	1(3.13%)	1 (3.13%)	0	0	0	0	0
Prurito	1(3.13%)	1 (3.13%)	0	0	0	0	0



Erupción	1(3.13%)	1 (3.13%)	0	0	0	0	0
Taquicardia	1(3.13%)	1 (3.13%)	0	0	0	0	0
Datos presentados como: número de pacientes (porcentaje)							

Tabla 3: Eventos adversos no relacionadas con la infusión por CTCAE- Ciclo de 1 a 6 meses de seguimiento en el estudio CDP-02-05 Estudio: Frecuencia y Sistema de clasificación de órganos

Sistema corporal <sup>1</sup>	Término preferido <sup>1</sup>	Frecuencia total	Frecuencia por clasificación CTCAE <sup>3</sup>			
		N(%) <sup>2</sup>	Grado 1	Grado 2	Grado 3	Grado 4
	Total AEs no relacionadas con Infusión Related AEs	493 (100%)	279 (56.59%)	118 (23.94%)	81 (16.43%)	13 (2.64%)
Trastornos en la sangre y Sistema linfático	Leucocitopenia	102 (20.69%)	13	24	60	5
Trastornos en la sangre y Sistema linfático	Neutropenia	26 (5.27%)	9	2	8	7
Trastornos en piel y tejido subcutáneo	Alopecia	26 (5.27%)	17	9	0	0
Trastornos en la sangre y Sistema linfático	Anemia	21 (4.26%)	11	5	5	0
Trastornos generales y en el lugar de administración	Fatiga	17 (3.45%)	13	4	0	0
Trastornos generales y en el lugar de administración	Fiebre	17 (3.45%)	11	4	1	0
Trastornos gastrointestinales	Estreñimiento	15 (3.04%)	10	5	0	0
Trastornos gastrointestinales	Vomito	14 (2.84%)	12	2	0	0
Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino	Tos	14 (2.84%)	11	3	0	0

Trastornos en sistema nervioso	Neuropatía Periférica	12 (2.43%)	11	1	0	0
Trastornos gastrointestinales	Dolor abdominal	11 (2.23%)	11	0	0	0
Trastornos gastrointestinales	Diarrea	11 (2.23%)	6	5	0	0
Trastornos de nutrición y metabolismo	Anorexia	11 (2.23%)	11	0	0	0
Trastornos en sistema nervioso	Dolor de cabeza	11 (2.23%)	10	1	0	0
Trastornos gastrointestinales	Gastritis	9 (1.83%)	7	2	0	0
Trastornos generales y el lugar de administración	Astenia	9 (1.83%)	3	4	1	1
Trastornos gastrointestinales	Nausea	8 (1.62%)	5	3	0	0
Trastornos vasculares	Flebitis	7 (1.42%)	1	6	0	0
Trastornos generales y el lugar de administración	Inflamación de la mucosa	6 (1.22%)	5	1	0	0
Infecciones e infestaciones	Infección	5 (1.01%)	2	2	0	0
Trastornos musculo esqueléticos y del tejido	Dolor de espalda	5 (1.01%)	4	1	0	0
Trastornos en piel y tejido subcutáneo	alteraciones de las uñas	5 (1.01%)	5	0	0	0

En general, los efectos adversos observados con Reditux® no difieren a los reportados para el medicamento de referencia

#### Interacciones:

Actualmente, existen datos limitados sobre las posibles interacciones medicamentosas con Rituximab.

En pacientes con LLC, la administración conjunta con Rituximab no parece tener un efecto sobre la farmacocinética de fludarabina o ciclofosfamida. Además, no hubo ningún efecto aparente de fludarabina y ciclofosfamida sobre la farmacocinética de Rituximab.

La co-administración con metotrexato no tuvo ningún efecto sobre la farmacocinética de Rituximab en pacientes con artritis reumatoide.

Los pacientes con anticuerpos anti-ratón humano o anticuerpo anti-quimérico humano (HACA/HAMA) Los títulos pueden tener reacciones alérgicas o de hipersensibilidad cuando son tratados con otros anticuerpos monoclonales terapéuticos o de diagnóstico. En pacientes con artritis reumatoide, 283 pacientes recibieron tratamiento posterior con un DMARD biológica después de Rituximab. En estos pacientes, la tasa de infección clínicamente relevante, mientras que con en Rituximab fue 6,01 por 100 pacientes en comparación con el 4,97 por 100 pacientes después del tratamiento con el biológico FAME.

**Dosificación y Grupo Etario:**

Rituximab sólo debe administrarse bajo supervisión médica por una persona con experiencia, en una instalación donde se disponga de medidas de reanimación.

La premedicación con glucocorticoides se debe considerar si, Rituximab no se administra en combinación con quimioterapia que incluya glucocorticoides para el tratamiento del linfoma no Hodgkin y la leucemia linfocítica crónica.

Premedicación consistente en un antipirético y un medicamento antihistamínico, por ejemplo, paracetamol y difenhidramina, deben administrarse siempre antes de cada infusión de Rituximab

**Primera perfusión:**

La tasa de infusión inicial recomendada es de 50 mg/h; después de los primeros 30 minutos, se puede aumentar en incrementos de 50 mg/h cada 30 minutos, hasta un máximo de 400 mg/h.

**Infusiones posteriores:**

Las dosis posteriores de Rituximab se pueden infundir a una velocidad inicial de 100 mg/h, y aumentaron en incrementarse a 100 mg/h a intervalos de 30 minutos, hasta un máximo de 400 mg/h.

La solución Rituximab preparada debe ser administrada como una infusión intravenosa a través de una línea dedicada. No se debe administrar como una inyección intravenosa o bolo.

Los pacientes deben ser estrechamente monitoreados para detectar la aparición de un síndrome de liberación de citoquinas. Los pacientes con datos de reacciones graves, especialmente disnea grave, broncoespasmo o hipoxia deben interrumpir inmediatamente la perfusión. En los pacientes con linfoma no Hodgkin se deben evaluar la evidencia de síndrome de lisis tumoral incluyendo pruebas de laboratorio adecuados y, por infiltración pulmonar, con una radiografía de tórax.

En todos los pacientes, la infusión no debe reiniciarse hasta la resolución completa de todos los síntomas, y la normalización de los valores de laboratorio y resultados de los rayos X de tórax. En este momento, la infusión puede se reanuda a no más de la mitad de la tasa anterior. Si las mismas reacciones adversas graves se producen por segunda vez, la decisión de interrumpir el tratamiento debe considerarse seriamente sobre la base de un análisis de caso por caso.

Las reacciones leves o moderadas relacionadas con la perfusión responden generalmente a una reducción en la velocidad de infusión. La velocidad de perfusión puede incrementarse cuando mejoren los síntomas.

Linfoma no Hodgkin:

Ajustes de dosis durante el tratamiento

No se recomiendan reducciones de dosis de Rituximab. Cuando Rituximab se administra en combinación con quimioterapia, la reducción de la dosis estándar para los medicamentos quimioterapéuticos se debe aplicar.

Linfoma folicular no Hodgkin:

Terapia de combinación

La dosis recomendada de Rituximab en combinación con quimioterapia para el tratamiento de inducción de pacientes no tratados previamente o pacientes en recaída / refractaria con LNH folicular es de 375 mg/m<sup>2</sup> de superficie corporal por ciclo, para un máximo de 8 ciclos.

Rituximab debe ser administrado en el día 1 de cada ciclo de quimioterapia, después de la administración intravenosa del componente glucocorticoide de la quimioterapia, si procede.

La terapia de mantenimiento:

Linfoma folicular no tratados previamente

La dosis recomendada de Rituximab utiliza como tratamiento de mantenimiento en pacientes con linfoma folicular no tratados previamente que han respondido al tratamiento de inducción es de 375 mg / m<sup>2</sup> de superficie corporal una vez cada 2 meses (a partir de 2 meses después de la última dosis de la terapia de inducción) hasta la progresión de la enfermedad por un período máximo de dos años.

Linfoma folicular en recaída / refractaria:

La dosis recomendada de Rituximab como tratamiento de mantenimiento en pacientes con linfoma folicular/refractaria en recaída que han respondido al tratamiento de inducción es de 375 mg/m<sup>2</sup> de superficie corporal una vez cada 3 meses (a partir de 3 meses después de la última dosis de la terapia de inducción) hasta progresión de la enfermedad o por un período máximo de dos años.

Vía de Administración: Formulación intravenosa (IV): Concentrado para solución para infusión

Condición de Venta: Uso Institucional

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2017000686 emitido mediante concepto emitido en el Acta No. 27 de 2016, numeral 3.1.3.22, con el fin de continuar con el proceso de aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia:

-Evaluación Farmacológica para producto Biotecnológico

-Inclusión en la norma farmacológica para producto biosimilar bajo la norma 6.0.0.0.N10

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

**3.1.3.18. IXIMAB 100 mg / 10 mL SOLUCIÓN INYECTABLE  
IXIMAB 500 mg / 50 mL SOLUCIÓN INYECTABLE**

Expediente : 20110984  
Radicado : 2016080942 / 2017018839  
Fecha : 14/02/2017  
Interesado : Laboratorios Legrand S.A  
Fabricante : Reliance Life Sciences PVT. LTD

Composición:

Cada Vial por 10 mL de Solución Inyectable contiene Rituximab 100 mg.  
Cada Vial por 50 mL de Solución Inyectable contiene Rituximab 500 mg.

Forma farmacéutica: Solución Inyectable

Indicaciones:

Linfoma No Hodgkin (LNH):

- Coadyuvante en el tratamiento de pacientes con LNH de células B indoloro, en recaída o resistencia a la quimioterapia.
- En combinación con CHOP para tratamiento de pacientes con linfomas de células B grandes.
- Tratamiento de primera línea en pacientes con Linfoma No Hodgkin indolente de células B, en combinación con quimioterapia a base de CVP.
- Terapia de mantenimiento en LNH folicular que hayan respondido al tratamiento de inducción.

Leucemia Linfocítica Crónica (LLC):

- Tratamiento de primera línea de la leucemia linfocítica crónica (LLC) en asociación con quimioterapia.
- En asociación con quimioterapia para tratamiento de leucemia linfocítica crónica (LLC) recidivante o refractaria.

Artritis Reumatoidea:

-En asociación con metrotexate en el tratamiento de Artritis Reumatoidea activa.

Vasculitis Activa:

-Tratamiento de la vasculitis activa grave asociada a ANCA (Anticuerpos Anticitoplasma de los Neutrófilos) en combinación con glucocorticoides.

Contraindicaciones:

IXIMAB® (Rituximab) presenta las siguientes contraindicaciones:

Pacientes con antecedentes de alergia a cualquier componente del producto o a las proteínas murinas.

Pacientes con infecciones graves y activas.

Pacientes con un estado inmunocomprometido grave.

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

Precauciones y Advertencias:

Iximab® (Rituximab) tiene las siguientes precauciones:

Leucoencefalopatía Multifocal Progresiva (LMP): Se debe tener presente que el Rituximab presenta riesgo potencial de ocasionar infecciones, incluyendo Leucoencefalopatía Multifocal Progresiva (LMP). Se han reportado casos raros de muerte por LMP asociados al uso de Rituximab. Se recomienda que los pacientes sean monitorizados con el propósito de detectar signos o síntomas neurológicos sospechosos de LMP. En caso de tener sospecha al respecto, se recomienda suspender la administración de Rituximab, hasta tanto no se descarte esta posibilidad. Si se considera pertinente, se recomienda en estos casos consultar o apoyarse en la valoración por un especialista en Neurología y exámenes complementarios, incluyendo resonancia magnética preferiblemente con contraste. En caso de confirmarse el diagnóstico de LPM, se debe suspender el tratamiento con Rituximab en forma indefinida.

Reacción a la perfusión: Los pacientes con gran masa tumoral o con un elevado número de células tumorales circulantes ( $\geq 25 \times 10^9/L$ ) como en los casos de leucemia linfática crónica (LLC), que pueden tener un mayor riesgo de desarrollar un síndrome de liberación de citoquinas grave, el cual podría manifestarse con disnea grave, broncoespasmo, hipoxia, fiebre, escalofríos, rigidez, urticaria y angioedema. En estos pacientes, se recomienda realizar monitorización muy estrecha, especialmente, durante la primera perfusión y se recomienda reducir la velocidad de la primera perfusión o un fraccionamiento de la dosis durante más de dos días en el primer ciclo y/o en algún ciclo posterior (si el recuento de linfocitos es aún  $>25 \times 10^9/L$ ). Este síndrome puede estar asociado con algunas características del síndrome de lisis tumoral, tales como

hiperuricemia, hiperpotasemia, hipocalcemia, hiperfosfatemia, falla renal aguda, incremento de la Lactato dehidrogenasa (LDH), falla respiratoria aguda e incluso muerte. La falla respiratoria aguda puede estar acompañada de infiltración intersticial o edema pulmonar (visibles los Rx de Tórax). El síndrome se manifiesta frecuentemente dentro de la primera o segunda hora después de iniciar la primera perfusión. Los pacientes con antecedentes de insuficiencia pulmonar o con infiltración tumoral pulmonar, pueden tener un mayor riesgo. En aquellos pacientes. En caso de presentarse el síndrome, se debe interrumpir la perfusión inmediatamente e instaurar el tratamiento sintomático correspondiente. Se debe tener en cuenta que en ocasiones luego de la mejoría inicial, podría una recidiva, por lo cual se recomienda continuar con la monitorización. Una vez se resuelve, de forma infrecuente se repite en un tratamiento posterior.

Por otra parte, se han notificado otras reacciones adversas relacionadas con la perfusión (incluyendo hipotensión y broncoespasmo en el 10 % de los pacientes). Generalmente, estos síntomas son reversibles al suspender la administración de Rituximab y la administración de tratamientos de soporte con un fármaco antipirético, un antihistamínico, y otras medidas de soporte como oxígeno, solución salina intravenosa y/o broncodilatadores, y/o glucocorticoides.

Se debe tener presente que pueden producirse reacciones de hipersensibilidad, incluyendo anafilácticas, después de la administración intravenosa de proteínas, incluyendo Rituximab. Se recomienda un manejo similar a lo anteriormente mencionado, incluyendo la posibilidad de emplear adrenalina, antihistamínicos, glucocorticoides y otras medidas de soporte. Además de lo anotado, también se han reportado casos de infarto de miocardio, fibrilación auricular, edema pulmonar y trombocitopenia reversible aguda, cuyo enfoque y manejo deberá ser acorde a cada caso. Debido a que el Rituximab podría ocasionar hipotensión asociada a la infusión, se recomienda considerar suspender los tratamientos antihipertensivos 12 horas antes de dicha perfusión.

**Trastornos cardiacos:** Se han reportado casos de angina de pecho, arritmias cardiacas incluyendo aleteo auricular y fibrilación, insuficiencia cardiaca y/o infarto de miocardio. Por lo anterior, los pacientes con antecedentes o enfermedad actual cardiaca deben ser estrechamente vigilados.

**Infecciones:** Dado el mecanismo de acción de Rituximab y su efecto sobre las células B, los pacientes podrían tener un mayor riesgo de infección. Se han reportado casos de infecciones graves, incluyendo casos de muerte. Se contraindica la administración de Rituximab en pacientes con infección activa grave: algunos ejemplos son, tuberculosis, sepsis, infecciones oportunistas y en general, pacientes con inmunodeficiencia grave.

**Infecciones Hepatitis B:** Se han reportado casos de reactivación de hepatitis B, algunos con desenlace mortal. Se recomienda entonces realizar pruebas para detección de hepatitis B (VHB-Virus de Hepatitis B) y, en aquellos pacientes portadores de hepatitis B

o en aquellos con antecedentes de hepatitis B, se recomienda una vigilancia estrecha, incluyendo exámenes de laboratorio periódicos.

**Neutropenia tardía:** Dado el riesgo de neutropenia, se recomienda realizar medición periódica del nivel de neutrófilos, hasta al menos 6 meses luego de finalizado el tratamiento.

**Reacciones de la piel:** Se han reportado reacciones adversas en piel, incluyendo casos de reacciones cutáneas graves tales como Necrosis Epidérmica Tóxica (Síndrome de Lyell) y Síndrome de Stevens-Johnson, algunas de ellas con desenlace mortal.

**Vacunación:** Se recomienda verificar el estado de vacunación de los pacientes antes de iniciar el tratamiento con Rituximab y en caso de requerirse, el esquema de vacunación debe ser completado al menos 4 semanas antes de iniciar el tratamiento con Rituximab. No se recomienda la vacunación con vacunas de virus vivos durante el tratamiento con Rituximab o mientras haya depleción de células B periféricas.

**Uso concomitante y/o secuencial con otros fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad en Artritis Reumatoidea:** No está recomendado el uso concomitante de Rituximab y otros tratamientos antirreumáticos distintos a los incluidos en la indicación y la posología de Artritis Reumatoidea. Se recomienda una monitorización estrecha de los pacientes en relación a signos y síntomas de infección, en caso de utilizar terapias biológicas y/o fármacos modificadores de la enfermedad.

**Neoplasias malignas:** Se debe tener presente que los fármacos inmunomoduladores pueden aumentar el riesgo de neoplasias malignas.

**Advertencias:**

Iximab® (Rituximab) tiene las siguientes advertencias:

Los pacientes deben ser advertidos sobre el riesgo potencial de Rituximab de ocasionar infecciones, incluyendo Leucoencefalopatía Multifocal Progresiva (LMP). Se recomienda realizar una monitorización periódica de los pacientes y estar atento a signos o síntomas indicativos de LMP, especialmente en relación a aquellos que el paciente pudiera no advertir: por ejemplo, síntomas cognitivos, neurológicos o psiquiátricos. Se recomienda aconsejar al paciente que informe a su pareja o a la persona que le cuide, acerca de su tratamiento, y posibles signos o síntomas de alarma sobre los cuales pudiera no ser consciente.

**Reacción a la perfusión:** Debido a que los pacientes con gran masa tumoral o con un elevado número de células tumorales circulantes ( $\geq 25 \times 10^9/L$ , como en los casos de



leucemia linfática crónica), podrían tener un mayor riesgo de desarrollar síndrome de liberación de citoquinas grave e incluso asociarse con un síndrome de lisis tumoral (u otras reacciones adversas asociadas a la perfusión), se recomienda realizar monitorización muy estrecha, especialmente, durante la primera perfusión y reducir la velocidad de la primera perfusión o un fraccionamiento de la dosis durante más de dos días en el primer ciclo y/o en algún ciclo posterior (si el recuento de linfocitos es aún  $>25 \times 10^9/L$ ).

Reacciones adversas:

Iximab® (Rituximab) puede ocasionar los siguientes Eventos Adversos:

Los eventos adversos graves asociados con la administración del medicamento son:

- Reacciones relacionadas con la infusión (incluyendo Síndrome de liberación de citoquinas, Síndrome de lisis tumoral). Algunos signos y/o síntomas que pueden presentarse son: hipertensión o hipotensión, náuseas, erupción, fiebre, prurito, urticaria, irritación de garganta, con sensación de sofoco, rinitis, rigidez, taquicardia, fatiga, dolor orofaríngeo, edema periférico generalizado, eritema, broncoespasmo, sibilancias, edema laríngeo, edema angioneurótico, anafilaxis, reacción anafilactoide.
- Infecciones.
- Eventos cardiovasculares.
- Otros eventos adversos graves, incluyendo reactivación de la hepatitis B y leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP).

Otros eventos adversos que pueden presentarse son:

Las frecuencias se definen de la siguiente manera:

- Muy frecuentes:  $\geq 1/10$
- Frecuentes:  $\geq 1/100$  a  $< 1/10$
- Poco frecuentes:  $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$
- Raras:  $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1000$
- Muy raras:  $< 1/10.000$ .

Infecciones: Muy frecuentes: infecciones bacterianas y/o virales. Frecuentes: Sepsis, neumonía, infección febril, herpes zoster, infección del tracto respiratorio, infección por hongos, infecciones de etiología desconocida, bronquitis aguda, sinusitis, hepatitis B, gastroenteritis. Raras: Infecciones virales graves, pneumocystis jiroveci. Muy raras: leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP), reactivación de hepatitis B.

Trastornos de la sangre y del sistema inmunológico: Muy frecuentes: neutropenia, leucopenia, neutropenia febril, trombocitopenia, reacciones relacionadas con la perfusión, angioedema. Frecuentes: anemia, pancitopenia, granulocitopenia, hipersensibilidad. Poco frecuentes: Trastornos en la coagulación, anemia aplásica, anemia hemolítica, linfadenopatía. Raras: anafilaxis. Muy raras: aumento transitorio en los niveles séricos de IgM, Síndrome de lisis tumoral, síndrome de liberación de citoquinas, enfermedad del suero. Frecuencia no conocida: neutropenia tardía, trombocitopenia grave.

Trastornos del metabolismo y de la nutrición: Frecuentes: hiperglucemia, pérdida de peso, edema periférico, edema facial, aumento de LDH, hipocalcemia, hipercolesterolemia.

Trastornos psiquiátricos: Poco frecuentes: Depresión, nerviosismo, ansiedad. insomnio.

Trastornos del sistema nervioso: Frecuentes: Cefalea, parestesia, hipoestesia, agitación, insomnio, vasodilatación, vértigos, ansiedad. Frecuentes: migraña, parestesias, mareos. Poco frecuentes: Disgeusia. Muy raras: neuropatía periférica con parálisis del nervio facial. Frecuencia no conocida: neuropatía craneal, pérdida o alteración de otros sentidos no mencionados.

Trastornos oculares: Frecuentes: trastornos del lagrimeo, conjuntivitis. Muy raras: Pérdida grave de la visión.

Trastornos del oído y del laberinto: Frecuentes: tinnitus, dolor de oído. Frecuencia no conocida: Pérdida de audición.

Trastornos cardiovasculares: Frecuentes: hipertensión, hipotensión ortostática, hipotensión, infarto de miocardio, arritmia, fibrilación auricular, taquicardia, trastornos cardiacos. Poco frecuentes: fallo ventrículo izquierdo, taquicardia supraventricular, taquicardia ventricular, angina, isquemia miocárdica, bradicardia. Raras: Acontecimientos cardiacos graves. Muy raros: Insuficiencia cardiaca, vasculitis, incluyendo vasculitis leucocitoclástica.

Trastornos respiratorios y mediastínicos: Frecuentes: broncoespasmo, enfermedad respiratoria, dolor torácico, disnea, aumento de tos, rinitis. Poco frecuentes: asma, bronquiolitis obliterante, alteración pulmonar, hipoxia. Raras: afección pulmonar intersticial. Muy raras: Insuficiencia respiratoria. Frecuencia no conocida: Infiltración pulmonar.

Trastornos gastrointestinales: Muy frecuentes: náuseas. Frecuentes: vómitos, diarrea, dolor abdominal, disfagia, estomatitis, estreñimiento, dispepsia, anorexia, irritación de

garganta, diarrea, reflujo, úlceras en la boca. Poco frecuentes: aumento abdominal. Muy raras: perforación gastrointestinal.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: Muy frecuentes: prurito, erupción, alopecia. Frecuentes: urticaria, sudación, sudores nocturnos, trastornos de la piel. Muy raros: reacciones graves de la piel, Síndrome de Stevens-Johnson, necrosis epidérmica tóxica (Síndrome de Lyell).

Trastornos musculoesqueléticos: Frecuentes: hipertonía, mialgia, artralgia, dolor de espalda, dolor de cuello, dolor.

Trastornos renales y urinarios: Muy raros: Insuficiencia renal.

Otros eventos adversos: Muy frecuentes: fiebre, escalofrío, astenia, cefalea. Frecuentes: dolor del tumor, rubefacción, malestar general, síndrome catarral, fatiga, temblores, insuficiencia multiorgánica. Poco frecuentes: Dolor en el lugar de la aplicación.

Dosificación y grupo etario:

Iximab® (Rituximab) debe ser administrado por un médico con experiencia y bajo supervisión estrecha, en un sitio que disponga de los elementos y el equipo completo para una reanimación

Iximab®(Rituximab) puede administrarse por vía subcutánea (SC), durante aproximadamente 5 minutos, o por vía intravenosa (IV) en infusión lenta.

Para infusión intravenosa, se recomienda la siguiente pauta de administración: En la primera perfusión, se recomienda una velocidad de infusión de 50 mg/h, y después de los primeros 30 minutos se puede aumentar, en incrementos de 50 mg/h cada 30 minutos, hasta un máximo de 400 mg/h; para la segunda infusión, la velocidad inicial es de 100 mg/h, y aumentar, en incrementos de 100 mg/h cada 30 minutos, hasta un máximo de 400 mg/h.

Para la vía subcutánea, se recomienda la pared abdominal y cada aplicación debe ser en un sitio diferente, en áreas en donde la piel no esté enrojecida, con equimosis, sensible, dura, ni en áreas donde haya lunares o cicatrices. Se recomienda administrar premedicación con un analgésico/antipirético (por ejemplo: paracetamol) y un antihistamínico (por ejemplo: difenhidramina) antes de cada infusión/administración, IV/SC.

También se recomienda la premedicación con glucocorticoides cuando se administre con un esquema de quimioterapia que incluya corticoides.

### Linfoma no-Hodgkin (Linfoma folicular):

Como terapia de inducción y en forma combinada con quimioterapia, se recomienda una dosis de 375mg/m<sup>2</sup> de superficie corporal por ciclo, hasta por 8 ciclos. Se recomienda administrar el día 1 de cada ciclo de quimioterapia, luego de la administración del corticoide, si procede.

Como terapia de mantenimiento y en Linfoma Folicular previamente no tratado y que haya respondido a la terapia de inducción, se recomienda una dosis de 375mg/m<sup>2</sup> de superficie corporal una vez cada 2 meses, iniciando dos meses después de la última dosis de la terapia de inducción. En Linfoma Folicular en recaída o refractario y que haya respondido a la terapia de inducción, se recomienda una dosis de 375mg/m<sup>2</sup> de superficie corporal una vez cada 3 meses, iniciando tres meses después de la última dosis de la terapia de inducción. La terapia de mantenimiento se recomienda administrar hasta la progresión de la enfermedad o hasta máximo 2 años.

Como Monoterapia y en pacientes con Linfoma Folicular estadio III-IV que sean quimiorresistentes o estén en su segunda o subsiguientes recidivas tras quimioterapia, la dosis recomendada es de 375mg/m<sup>2</sup> de superficie corporal una vez por semana, por cuatro semanas.

Linfoma no-Hodgkin (Linfoma no-Hodgkin difuso de células B grandes:) Se recomienda en combinación con quimioterapia CHOP. La dosis recomendada es de 375mg/m<sup>2</sup> de superficie corporal por ciclo, hasta por 8 ciclos. Se recomienda administrar el día 1 de cada ciclo de quimioterapia, luego de la administración del corticoide.

Leucemia Linfocítica Crónica: La dosis recomendada es de 375 mg/m<sup>2</sup> de superficie corporal administrada el día 0 del primer ciclo de tratamiento seguido de 500 mg/m<sup>2</sup> de superficie corporal administrada el día 1 de los siguientes ciclos hasta llegar a 6 ciclos en total. Se recomiendan algunas medidas de profilaxis tales como una adecuada hidratación, uricostáticos 48 horas antes y en aquellos pacientes con recuentos de linfocitos > 25 x 10<sup>9</sup>/L se recomienda administrar 100 mg de prednisona/prednisolona intravenosa antes de la infusión.

Artritis Reumatoidea: Se recomienda administrar 1000 mg en perfusión intravenosa, seguida posteriormente de una segunda perfusión intravenosa de 1000 mg. La respuesta clínica usualmente se alcanza entre las semanas 16 y 24, por lo cual la necesidad de ciclos de tratamiento adicional debe evaluarse en ese momento.

Vasculitis Activa - Granulomatosis con poliangeítis y poliangeítis microscópica: La dosis recomendada es de 375mg/m<sup>2</sup> de superficie corporal una vez por semana, por cuatro semanas. Además de la profilaxis recomendada con un analgésico/antipirético (por ejemplo: paracetamol) y un antihistamínico (por ejemplo: difenhidramina), antes de cada infusión/administración, IV/SC, también se recomienda la premedicación con metilprednisolona 1.000 mg/día vía intravenosa entre 1 y 3 días antes, siendo la última dosis el mismo día previo a la infusión de Rituximab.

Vía de Administración: Intravenosa; Subcutánea

Condición de Venta: Venta con fórmula médica

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2016014649, emitido mediante Acta No. 25 de 2016, numeral 3.1.3.6, en el sentido de allegar el plan de gestión del riesgo que permitirá hacer un seguimiento poscomercialización del producto incluyendo lo relacionado con inmunogenicidad con el fin de continuar con el proceso de aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- Evaluación farmacológica
- Inserto versión 01-2016
- Información para prescribir versión 01-2016

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

### 3.1.3.19. FIASP®

Expediente : 20125058  
 Radicado : 2017040496  
 Fecha : 24/03/2017  
 Interesado : Novo Nordisk Colombia S.A.S  
 Fabricante : Novo Nordisk A/S

Composición: Cada mL contiene 100U de Insulina asparta

Forma farmacéutica: Solución para inyección

Indicaciones: Tratamiento de diabetes mellitus en adultos

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

Precauciones y Advertencias: Hipoglucemia

La omisión de una comida o el ejercicio físico intenso no previsto pueden provocar hipoglucemia. Se puede producir hipoglucemia si la dosis de insulina es demasiado elevada con respecto al requerimiento de insulina.

Los pacientes, cuyo control de glucémico mejoro considerablemente, p. ej. mediante un tratamiento intensificado de insulina, pueden experimentar un cambio en sus síntomas habituales de advertencia de hipoglucemia, y se les debe informar al respecto. Los síntomas habituales de advertencia pueden desaparecer en pacientes con diabetes de larga duración.

El momento de hipoglucemia usualmente refleja el perfil de acción en el tiempo de la formulación de insulina administrada. Fiasp® tiene un perfil de acción claro, que ejerce un impacto en la regularidad de la hipoglucemia. Una consecuencia de la farmacodinamia de Fiasp® es que si la hipoglucemia ocurre, se puede producir poco después de la inyección o la infusión, en comparación con otras insulinas prandiales.

Debido a que Fiasp® debe administrarse al inicio o después de una comida (dentro de los 20 minutos después de haber iniciado la comida), es relevante tener en cuenta el inicio rápido de acción para los pacientes con retraso en el vaciamiento gástrico.

Las enfermedades renales y hepáticas, o aquellas que afectan las glándulas suprarrenales, pituitaria o tiroidea pueden requerir cambios en la dosis de insulina.

Hiperglucemia

Una dosis inadecuada o la suspensión del tratamiento, especialmente en los pacientes que requieren insulina, puede provocar hiperglucemia y cetoacidosis diabética, trastornos que son potencialmente mortales.

Infusión Subcutánea Continua de Insulina (ISCI)

El mal funcionamiento de la bomba o del equipo de infusión puede provocar un inicio rápido de hiperglucemia y cetosis. Es preciso identificar y corregir inmediatamente la causa de la hiperglucemia o la cetosis. Es posible que se requiera un tratamiento provisional con inyecciones subcutáneas.

Combinación de tiazolidinedionas e insulina

Se han notificado casos de insuficiencia cardiaca congestiva cuando se han administrado tiazolidinedionas en combinación con insulina, especialmente en pacientes con factores

de riesgo de desarrollar insuficiencia cardíaca congestiva. Esto se debe tomar en cuenta cuando se considere la combinación de tiazolidinedionas con insulina. Si se usa esta combinación, los pacientes deben ser evaluados en busca de signos y síntomas de insuficiencia cardíaca congestiva, aumento de peso y edema. Las tiazolidinedionas se deben suspender en caso de que se produzca cualquier deterioro de los síntomas cardíacos.

#### Inicio con insulina e intensificación del control glucémico

La intensificación o la mejoría rápida del control glucémico se ha asociado con un trastorno de la refracción ocular transitoria y reversible, el empeoramiento de la retinopatía diabética, la neuropatía periférica dolorosa aguda y el edema periférico. Sin embargo, el control glucémico a largo plazo reduce el riesgo de retinopatía y neuropatía diabética.

#### Anticuerpos contra la insulina

La administración de insulina puede causar la formación de anticuerpos de insulina. En raras ocasiones, la presencia de anticuerpos contra la insulina puede requerir el ajuste de la dosis de insulina para corregir una tendencia a hiper- o hipoglucemia.

Clasificación por sistemas y órganos de MedDRA	Muy frecuente	Frecuente	Poco frecuente
Trastornos del sistema inmunológico			Hipersensibilidad
Trastornos del metabolismo y la nutrición	Hipoglucemia		
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		Manifestaciones alérgicas cutáneas	Lipodistrofia
Trastornos generales y afecciones en el sitio de administración		Reacciones en el sitio de inyección o por la infusión	

#### Descripción de reacciones adversas seleccionadas

#### Reacciones alérgicas

Las manifestaciones alérgicas cutáneas reportadas con Fiasp® (1.5 % frente a 1.4 % para el comparador) incluyen eccema, erupción, erupción con prurito, urticaria y dermatitis.

Las reacciones de hipersensibilidad generalizada con Fiasp® (que se manifestaron con erupciones cutáneas generalizadas y edema facial) fueron poco frecuentes (0.2% frente a 0.1% para el comparador). No se han reportado reacciones anafilácticas con Fiasp®. En general, las preparaciones de insulina pueden producir reacciones anafilácticas. Las reacciones alérgicas inmediatas a la insulina misma o a sus excipientes pueden poner en peligro la vida del paciente.

#### Hipoglucemia

La hipoglucemia se puede producir si la dosis de insulina es demasiado alta con respecto al requerimiento de insulina. La hipoglucemia severa puede provocar pérdida del conocimiento o convulsiones que pueden resultar en deterioro temporal o permanente de la función cerebral o incluso en la muerte. Los síntomas de hipoglucemia a menudo aparecen de manera repentina. Entre estos figuran: sudor frío, piel fría y pálida, fatiga, nerviosismo o temblores, ansiedad, fatiga inusual o debilidad, confusión, dificultad de concentración, somnolencia, hambre excesiva, cambios en la visión, cefalea, náuseas y palpitaciones.

#### Lipodistrofia

Se informó lipodistrofia (incluida la lipohipertrofia y la lipoatrofia) en el sitio de inyección o de infusión en los pacientes tratados con Fiasp® (0.2 % frente a 0 % en el comparador). La rotación continua del sitio de inyección en un área específica puede reducir el riesgo de presentar estas reacciones.

#### Reacciones en el sitio de inyección o de infusión

Las reacciones en el sitio de inyección o de infusión (incluidas las erupciones, el enrojecimiento, la inflamación, los hematomas, y el prurito) se presentaron en los pacientes tratados con Fiasp® (1.0 % frente a 0.7 % en el comparador). Tales reacciones son habitualmente leves y transitorias, y desaparecen normalmente a lo largo de un tratamiento continuo

#### Reacciones adversas:

#### Reacciones adversas

Las reacciones adversas (RAM) presentadas en esta sección se consideran esperadas con este medicamento.

#### Resumen del perfil de seguridad



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

Reacciones adversas al medicamento en estudios clínicos

Interacciones: Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción  
Se conocen algunos medicamentos que interactúan con el metabolismo de la glucosa.

Las siguientes sustancias pueden reducir los requerimientos de insulina del paciente: Antidiabéticos orales, inhibidores de la monoamina oxidasa (IMAO),  $\beta$ -bloqueadores, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA), salicilatos, esteroides anabólicos, sulfonamidas y agonistas del receptor de GLP-1.

Las siguientes sustancias pueden aumentar los requerimientos de insulina del paciente: Anticonceptivos orales, tiazidas, glucocorticoides, hormonas tiroideas, simpaticomiméticos, hormona de crecimiento y danazol.

Los  $\beta$ -bloqueadores pueden ocultar los síntomas de hipoglucemia.  
La octreotida/lanreotida puede aumentar o disminuir el requerimiento de insulina.  
El alcohol puede intensificar o reducir el efecto hipoglucémico de la insulina

Vía de administración: SC-Subcutánea, IV- Intravenoso

Dosificación y Grupo etario: Dosificación

Fiasp® es una insulina prandial, para administración por vía subcutánea al inicio de una comida o después de la misma (dentro de los 20 minutos después haber empezado la comida).

Además, Fiasp® puede ser usada en Infusión Subcutánea Continua de Insulina (ISCI) en bombas o administrada por vía intravenosa por profesionales de la salud.

La potencia de los análogos de insulina, incluido Fiasp®, se expresa en unidades. Una (1) unidad de Fiasp® corresponde a 1 unidad internacional de insulina humana o a 1 unidad de otros análogos de insulina de acción rápida.

La dosis de Fiasp® es individual y se determina según las necesidades del paciente.

Terapia inyectable: Fiasp® debe administrarse al menos una vez al día en combinación con insulina de acción intermedia o prolongada. En el esquema de tratamiento basal-bolo, aproximadamente el 50 % de este requerimiento puede ser cubierto con Fiasp® y el restante con la insulina de acción intermedia o prolongada.

ISCI: Fiasp® se puede utilizar en bombas como infusión subcutánea continua de insulina (ISCI). En tal caso, Fiasp® cubrirá la necesidad de insulina en bolo (aproximadamente el 50 %) y la de insulina basal. Se recomienda el monitoreo de la glucosa en sangre y el ajuste de la dosis de insulina para alcanzar un control glucémico óptimo.

El requerimiento diario total individual de insulina en adultos puede variar; y es usualmente entre las 0.5 y 1.0 unidades/kg/día.

El ajuste de las dosis puede ser necesario cuando los pacientes realizan mayor actividad física, cambian su dieta habitual o padecen de enfermedades concomitantes. En estas condiciones, los niveles de glucosa en sangre se deben monitorizar adecuadamente.

### Iniciación

#### Pacientes con diabetes mellitus tipo 1

La dosis inicial recomendada de Fiasp® para los pacientes con diabetes mellitus tipo 1, sin tratamiento previo con insulina, es aproximadamente del 50 % de la dosis total diaria de insulina y debe dividirse entre cada comida diaria. El resto de la dosis total diaria de insulina debe administrarse con una insulina de acción intermedia o de acción prolongada. Por regla general, se utilizan de 0.2 a 0.4 unidades de insulina por kilogramo de peso corporal para calcular la dosis inicial total diaria de insulina en los pacientes con diabetes mellitus tipo 1 sin tratamiento previo con insulina.

#### Pacientes con diabetes mellitus tipo 2

La dosis inicial recomendada es de 4 unidades con una o con más comidas. El número de inyecciones y los ajustes posteriores dependerán de objetivo individual de glucemia.

#### Cambio desde otras insulinas

Se recomienda un estricto control de la glucosa durante el cambio desde otra insulina prandial y en las primeras semanas después del cambio.

La conversión desde otra insulina prandial se puede realizar unidad a unidad. Debido a que el inicio de acción es más rápido, Fiasp® debe administrarse al inicio de una comida o después de la misma (dentro de los 20 minutos después de haber empezado la comida). El cambio de un paciente a un nuevo tipo, marca o fabricante de insulina se debe llevar a cabo bajo supervisión médica y puede requerir un cambio de la dosis.

Es posible que sea necesario ajustar las dosis y el horario de administración de insulinas de acción intermedia o de acción prolongada, administradas de forma simultánea, o de cualquier otro tratamiento antidiabético concomitante.

#### Pacientes con diabetes mellitus tipo 2

Podría ser necesario considerar el ajuste diario con Fiasp® conforme al auto-monitoreo de la glucosa plasmática medida por el paciente (AMGP), el día anterior, durante las comidas y a la hora de dormir, de acuerdo con la tabla 1.

- La dosis de Fiasp® antes del desayuno se debe ajustar conforme a la AMGP antes del almuerzo del día anterior
- La dosis de Fiasp® antes del almuerzo se debe ajustar conforme a la AMGP antes de la cena del día anterior
- La dosis de Fiasp® antes de la cena se debe ajustar conforme a la AMGP antes de la hora de dormir del día anterior

Glucosa plasmática a la hora de comer o a la hora de dormir.		Ajuste de la dosis
mmol/l	mg/dl	Unidad
<4.0	<71	-1
4.0-6.0	71-108	Sin ajuste
>6.0	>108	+1

#### Pacientes de edad avanzada (>65 años)

La seguridad y la eficacia de Fiasp® se han establecido en los pacientes de edad avanzada. Se recomienda el control estricto de glucosa, y la dosis de insulina se debe ajustar de manera individual (Ver Datos Farmacodinámicos, Datos Farmacocinéticos y Datos clínicos de eficacia y de seguridad).

#### Insuficiencia renal y hepática

La insuficiencia renal o hepática pueden reducir los requerimientos de insulina de los pacientes. En pacientes con insuficiencia renal o hepática, es necesario intensificar el monitoreo de la glucosa, y la dosis se debe ajustar de manera individual.

#### Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad ni la eficacia de Fiasp® en niños y en adolescentes menores de 18 años de edad. Los datos disponibles actualmente se describen en las secciones Datos Farmacodinámicos y Datos Farmacocinéticos, pero no es posible realizar ninguna recomendación posológica

Condición de venta: Venta con fórmula médica, Uso Institucional.

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

- Evaluación farmacológica.

- Inserto profesional basado en CCDS versión 3.0 del 01-Feb de 2017.

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

### 3.1.3.20. ANTIVIPMYN TRI SOLUCIÓN

Expediente : 20114361  
 Radicado : 2016122742 / 2017042126  
 Fecha : 28/03/2017  
 Interesado : Medical Kit Ltda.  
 Fabricante : Laboratorios Silanes S.A De C.V.

Composición: Cada frasco ampula con liofilizado contiene Fragmentos F (ab')<sub>2</sub> de inmunoglobulina hiperinmunizada equino que neutraliza al menos Bothrops sp. 30 mg / Crotalus sp. 15 mg / Lachesis sp. 15 mg

Forma Farmacéutica: Solución Inyectable

Indicaciones: Faboterápico polivalente antiofídico, indicado para el tratamiento de la intoxicación por mordedura de víboras (Bothrops sp., Crotalus sp y Lachesis sp

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a los componentes de la fórmula.  
 Hipersensibilidad conocida a proteínas de origen heterólogo

Precauciones y Advertencias: De acuerdo a la información para prescribir en Precauciones Generales

Reacciones adversas: Hipersensibilidad tipo I, II. Sin embargo son extremadamente raras, no obstante en personas hiperreactoras, es posible que se lleguen a presentar. Asimismo. También es muy raro de que se presente una reacción por complejos inmunes, caracterizada por urticaria y artralgias después de 5 a 10 días posteriores a la administración del producto.

En pacientes asmáticos, por ser hiperreactores, se debe vigilar para evitar que al cuadro de intoxicación ya de por si grave, se complique con un ataque de asma.

Interacciones: Los analgésicos antiinflamatorios no esteroides (AINMES), no deben ser empleados, ya que potencializan la acción hemorrágica del veneno

Vía de administración: De acuerdo a la información para prescribir en Dosis y vía de administración.

Dosificación y Grupo etario: De acuerdo a la información para prescribir en Dosis y vía de administración

Condición de venta: Venta con fórmula médica

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2017000724 emitido mediante Acta No. 27 numeral 3.1.3.7., con el fin de continuar con el proceso de aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- Evaluación farmacológica
- Instructivo de uso versión 01 septiembre de 2016
- Información para prescribir versión 01 septiembre de 2016

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

### 3.1.4. NUEVAS ASOCIACIONES

#### 3.1.4.1. LIPOMEGA 40

Expediente : 20109856  
 Radicado : 2016068419  
 Fecha : 22/12/2016  
 Interesado : Procaps S.A.

Composición:

Cada Cápsula Blanda de Gelatina contiene ácidos omega 3 etil ester al 84% (equivalente a 840 mg de EPA + DHA) 1 g, atorvastatina cálcica equivalente a atorvastatina base 40 mg

Forma farmacéutica: Cápsula blanda de gelatina con forma de dosificación Unigel™

Indicaciones: Hipolipemiante para pacientes con hipercolesterolemia e hipertrigliceridemia que están siendo controlados con ambos principios activos e igual concentración de manera separada.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a atorvastatina, aceites de pescado o a cualquiera de los componentes del producto. Embarazo.

Precauciones y advertencias:

No se ha establecido la seguridad de atorvastatina en niños menores de 10 años. Por ésta misma razón se desaconseja amamantar bebés mientras se recibe este medicamento.

Reacciones adversas:

Se han reportado raros casos de rabdomiólisis con el uso de estatinas, especialmente si se administran en forma concomitante con ciclosporina, fibratos, eritromicina, niacina o antimicóticos azólicos. Cantidades elevadas (> 10 g/día) de aceite de pescado se asocian con molestias digestivas en algunos individuos.

Interacciones:

Las concentraciones de atorvastatina pueden elevarse considerablemente en presencia de inhibidores potentes del citocromo P450 3A4, como eritromicina, ciclosporina u otros, generando el riesgo potencial de efectos adversos sobre el músculo estriado (rabdomiólisis). No se han demostrado interacciones con los etil ester de Omega 3

Dosificación y Grupo Etario:

Se sugiere en general una cápsula diaria con la cena. La dosis máxima recomendada de atorvastatina es de 80 mg/día.

Vía de administración: Oral

Condición de venta: Venta con fórmula médica

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la comisión revisora recurso de reposición contra la resolución No. 2016049821 del 25 de noviembre de 2016 teniendo en cuenta los siguientes hechos:

- Las estatinas son el fármaco de elección y la piedra angular en el tratamiento de la dislipidemia aterogénica, considerándose que los efectos pleiotrópicos de las mismas se consiguen solo con tratamiento intensivo (Dosis Altas), y que la atorvastatina en dosis de 40 a 80mg es una de las dos estatinas recomendadas para terapia intensiva
- La dosificación de atorvastatina 40mg + EPA y DHA 1g en una sola cápsula permite administrar una dosis de estatina adecuada para la terapia intensiva en pacientes con RCV alto que requieran reducción >50% de LDLc con la dosis recomendada de omega-3 para el manejo en prevención secundaria de la ECV y permitirá alcanzar el máximo beneficio de cada uno de sus componentes.

Adicionalmente el interesado solicita se revoque la Resolución No. 2016049281 del 25 de noviembre de 2016 y en su defecto aprobar la solicitud de Evaluación farmacológica solicitada.

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora ratifica el concepto emitido mediante Acta No. 25 de 2016, numeral 3.1.4.1., dado que el interesado no presentó respuesta satisfactoria, por cuanto no hay información científica y bibliográfica suficiente que muestre la utilidad de las concentraciones propuestas frente a las ya aprobadas, ya que en la información presentada se mencionan diferentes artículos aislados que no permiten concluir su verdadera eficacia.

### 3.1.5. NUEVA FORMA FARMACEUTICA

#### A) PRODUCTOS DE SÍNTESIS QUÍMICA

#### 3.1.5.1 RELIVIAN XR® 25 mg CÁPSULAS DE LIBERACIÓN PROLONGADA RELIVIAN XR® 50 mg CÁPSULAS DE LIBERACIÓN PROLONGADA RELIVIAN XR® 100 mg CÁPSULAS DE LIBERACIÓN PROLONGADA RELIVIAN XR® 200 mg CÁPSULAS DE LIBERACIÓN PROLONGADA

Expediente : 20111854  
Radicado : 2016092079/2017022135

Fecha : 20/02/2017  
 Interesado : Stendhal Colombia S.A.S.  
 Fabricante : Catalent Pharma Solutions, LLC

#### Composición:

- Relivian XR® 25 mg: Cada cápsula de liberación prolongada contienen Topiramato 25 mg
- Relivian XR® 50 mg: Cada cápsula de liberación prolongada contienen Topiramato 50 mg
- Relivian XR® 100 mg: Cada cápsula de liberación prolongada contienen Topiramato 100 mg
- Relivian XR® 200 mg: Cada cápsula de liberación prolongada contienen Topiramato 200 mg

Forma farmacéutica: Cápsulas de liberación prolongada

#### Indicaciones:

- Crisis epilépticas de inicio parcial y tónico-clónicas generalizadas:  
 Las cápsulas de Relivian XR® (topiramato) de liberación prolongada están indicadas como monoterapia inicial en pacientes de 10 años de edad y mayores con crisis epilépticas de inicio parcial o tónico- clónicas generalizadas y como terapia adyuvante en pacientes de 6 años de edad y mayores con crisis epilépticas de inicio parcial o tónico-clónicas generalizadas. No se ha establecido la seguridad ni la efectividad en pacientes en quienes se haya cambiado a la monoterapia desde un esquema anterior con otros fármacos anticonvulsivos.
- Síndrome de Lennox-Gastaut:  
 Las cápsulas Relivian XR® (topiramato) de liberación prolongada están indicadas como tratamiento adyuvante en pacientes de 6 años de edad y mayores con crisis epilépticas asociadas con el síndrome de Lennox- Gastaut
- Migraña:  
 Relivian XR® (25 mg, 50 mg y 100 mg) está indicado en el tratamiento profiláctico de la migraña en adultos y adolescentes de 12 años de edad y mayores

#### Contraindicaciones:

Relivian XR® está contraindicado en pacientes:

- Con consumo reciente de alcohol (es decir, 6 horas antes o 6 horas después de la administración de Relivian XR®).
- Con acidosis metabólica que tomen metformina concomitante.

#### Precauciones y Advertencias:

- Miopía aguda y glaucoma secundario de ángulo cerrado



- Oligohidrosis e hipertermia
- Acidosis metabólica
- Interacción con alcohol
- Conductas e ideas suicidas
- Reacciones adversas cognitivas/neuropsiquiátricas
- Toxicidad fetal
- Retiro de medicamentos antiepilépticos
- Hiperamonemia y encefalopatía
- Cálculos renales
- Hipotermia con uso concomitante de ácido valproico
- Parestesia
- Interacción con otros depresores del SNC
- Defectos del campo visual

#### Reacciones Adversas:

Las siguientes reacciones adversas se tratan con más detalle en otras secciones de la información para prescribir:

- Miopía aguda y cierre secundario del ángulo
- Oligohidrosis e hipertermia
- Acidosis metabólica
- Comportamiento y pensamientos suicidas
- Reacciones adversas cognitivas/neuropsiquiátricas
- Toxicidad fetal
- Retiro de fármacos antiepilépticos
- Hiperamonemia y encefalopatía (con y sin uso concomitante de ácido valproico)
- Cálculos renales
- Hipotermia con uso concomitante de ácido valproico
- Parestesia
- Defectos del campo visual

Los datos descritos en las siguientes secciones se obtuvieron mediante el uso de tabletas de topiramato de liberación inmediata en estudios de pacientes con epilepsia. Relivian XR® no se ha probado en ningún estudio clínico de fase III, aleatorizado, controlado por placebo en la población de pacientes con epilepsia. Sin embargo, se espera que Relivian XR® produzca un perfil de reacción adversa similar a topiramato de liberación inmediata.

#### Experiencia en estudios clínicos

Debido a que los estudios clínicos se llevan a cabo en condiciones muy variables, las tasas de reacciones adversas observadas en los estudios clínicos de un fármaco no pueden compararse directamente con las tasas en los estudios clínicos de otro fármaco y es posible que no reflejen las tasas observadas en la práctica clínica.

## Reacciones adversas observadas en estudios de monoterapia

### Adultos de 17 años de edad en adelante

Las reacciones adversas en el estudio controlado (estudio 1), que ocurrieron con mayor frecuencia en adultos del grupo de 400 mg al día (con incidencia mayor que o igual al 5%) y con una tasa más alta que la del grupo de 50 mg al día fueron: parestesias, disminución de peso, somnolencia, anorexia, mareos y problemas con la memoria (véase tabla 2)

Aproximadamente, el 21% de 159 pacientes adultos en el grupo de 400 mg al día que recibieron topiramato como monoterapia en el estudio 1, suspendieron la terapia debido a reacciones adversas. Las reacciones adversas más comunes (mayores o iguales al 2% más frecuentes que una dosis baja de 50 mg al día de topiramato) que provocaron la interrupción de este estudio fueron: la dificultad con la memoria, la fatiga, astenia, insomnio, somnolencia y parestesia.

### Pacientes pediátricos de 10 a 16 años de edad

Las reacciones adversas en el estudio controlado (estudio 1), que se presentaron con mayor frecuencia en los niños (de 10 años a 16 años de edad) en el grupo de 400 mg de topiramato al día (incidencia mayor o igual al 5%) y con una tasa mayor que el grupo de 50 mg al día fueron: disminución de peso, infección de vías respiratorias superiores, parestesias, anorexia, diarrea y problemas del estado de ánimo (véase tabla 3).

Aproximadamente, el 12% de 57 pacientes pediátricos en el grupo de 400 mg al día que recibieron topiramato como monoterapia en la terapia descontinuada del estudio controlado debido a reacciones adversas. Las más comunes (mayor 5%), que dieron como resultado la suspensión en este estudio fueron: problemas de concentración/atención.

Tabla 2. Incidencia de las reacciones adversas que aparecieron durante el tratamiento en el estudio de epilepsia con monoterapia en adultos<sup>a</sup> cuya incidencia fue de al menos 2% en el grupo de 400 mg/día de topiramato de liberación inmediata y mayor a la tasa en el grupo de 50 mg/día de topiramato de liberación inmediata.

Sistema corporal/ Reacción adversa	Dosificación de topiramato de liberación inmediata (mg / día)	
	50 (n =160)	400 (n=159)
Trastornos generales del cuerpo completo		
Astenia	4	6
Dolor de pierna	2	3
Dolor precordial	1	2
Trastornos del sistema nervioso central y		

Sistema corporal/ Reacción adversa	Dosificación de topiramato de liberación inmediata (mg / día)	
	50 (n =160)	400 (n=159)
periférico		
Parestesia	21	40
Mareos	13	14
Hipoestesia	4	5
Ataxia	3	4
Hipertonía	0	3
Trastornos del sistema gastrointestinal		
Diarrea	5	6
Estreñimiento	1	4
Gastritis	0	3
Boca seca	1	3
Reflujo gastroesofágico	1	2
Trastorno del sistema hepático y biliar		
Incremento de gamma-GT	1	3
Trastornos metabólicos y nutricionales		
Disminución de peso	6	16
Trastornos psiquiátricos		
Somnolencia	9	15
Anorexia	4	14
Dificultad con la memoriaNOS	5	10
Insomnio	8	9
Depresión	7	9
Problemas de atención/concentración	7	8
Ansiedad	4	6
Aletargamiento psicomotor	3	5
Problemas de estado de ánimo	2	5
Confusión	3	4
Problemas cognitivosNOS	1	4
Disminución de la libido	0	3
Trastornos reproductivos, pacientes del sexo femenino		
Hemorragia vaginal	0	3
Trastornos de los eritrocitos		
Anemia	1	2
Trastornos de los mecanismos de resistencia		

Sistema corporal/ Reacción adversa	Dosificación de topiramato de liberación inmediata (mg / día)	
	50 (n =160)	400 (n=159)
Infección viral	6	8
Infección	2	3
Trastornos del sistema respiratorio		
Bronquitis	3	4
Rinitis	2	4
Disnea	1	2
Trastornos cutáneos y de los apéndices		
Erupción cutánea	1	4
Prurito	1	4
Acné	2	3
Trastornos de los sentidos, otros		
Alteración del gusto	3	5
Trastornos del sistema urinario		
Cistitis	1	3
Cálculos renales	0	3
Infección de vías urinarias	1	2
Disuria	0	2
Frecuencia de la micción	0	2

<sup>a</sup> Los valores representan el porcentaje de pacientes que reportaron una reacción adversa determinada. Los pacientes pudieron haber reportado más de una reacción adversa durante el estudio y pueden incluirse en más de una categoría de reacción adversa.

Tabla 3. Incidencia de reacciones adversas de aparición durante el tratamiento en el estudio de monoterapia de epilepsia en pacientes pediátricos (edad de 10 a 16 años)<sup>a</sup> cuando la incidencia fue de la menos del 5% en el grupo de 400 mg/día de topiramato de liberación inmediata y mayor a la tasa en el grupo de 50 mg/día de topiramato de liberación inmediata.

Sistema corporal/ Reacción adversa	Dosis de topiramato de liberación inmediata (mg/día)	
	50 (n =57)	400 (n=57)
Trastornos generales sistémicos		
Fiebre	0	9
Trastornos del sistema nervioso central y periférico		
Parestesia	2	16

Sistema corporal/ Reacción adversa	Dosis de topiramato de liberación inmediata (mg/día)	
	50 (n =57)	400 (n=57)
Trastornos del sistema gastrointestinal		
Diarrea	5	11
Trastornos metabólicos y nutricionales		
Disminución de peso	7	21
Trastornos psiquiátricos		
Anorexia	11	14
Problemas de estado de ánimo	2	11
Problemas de concentración/atención	4	9
Problemas cognitivosNOS	0	7
Nerviosismo	4	5
Trastornos de mecanismos de defensa		
Infecciónviral	4	9
Infección	2	7
Trastornos del sistema respiratorio		
Infección de vías respiratorias superiores	16	18
Rinitis	2	7
Bronquitis	2	7
Sinusitis	2	5
Trastornos cutáneos y de los apéndices		
Alopecia	2	5

<sup>a</sup> Los valores representan el porcentaje de pacientes que reportaron una reacción adversa determinada. Los pacientes pudieron haber reportado más de una reacción adversa durante el estudio y pueden incluirse en más de una categoría de reacción adversa.

Las reacciones adversas observadas en los estudios de epilepsia para terapia adyuvante Las reacciones adversas más comúnmente observadas asociadas con el uso de topiramato a dosis de 200 a 400 mg al día en estudios controlados en adultos con crisis epilépticas de inicio parcial, crisis epilépticas tónico-clónicas generalizadas primarias o síndrome de Lennox-Gastaut que se observaron con mayor frecuencia en pacientes tratados con topiramato y que no parecieron estar relacionadas con la dosis fueron: somnolencia, ataxia, trastornos del habla y problemas relacionados con el habla, aletargamiento psicomotor, visión anormal, dificultad con la memoria, parestesia y diplopía (ver tabla 4). Las reacciones adversas más comunes relacionadas con las dosis de 200 mg a 1000 mg al día fueron: fatiga, nerviosismo, dificultad con la concentración o

atención, confusión, depresión, anorexia, problemas de lenguaje, ansiedad, problemas de estado de ánimo y disminución de peso (ver tabla 6).

Las reacciones adversas asociadas con el uso de topiramato a dosis de 5 mg/kg/día a 9 mg/kg/día en estudios controlados en pacientes pediátricos con crisis epilépticas de inicio parcial, crisis epilépticas tónico-clónicas generalizadas primarias, o síndrome de Lennox-Gastaut que se observaron en mayor frecuencia en los pacientes tratados con topiramato fueron: fatiga, somnolencia, anorexia, nerviosismo, dificultad de concentración/atención, dificultad con la memoria, reacción agresiva y pérdida de peso (ver tabla 7).

En estudios clínicos controlados en adultos, el 11% de los pacientes tratados con topiramato de 200 a 400 mg al día como terapia adyuvante suspendió el tratamiento debido a reacciones adversas. Esta tasa parece incrementar con dosificaciones superiores a 400 mg al día. Los eventos adversos asociados con la interrupción de la terapia incluyen: somnolencia, mareos, ansiedad, dificultad con la concentración o la atención, fatiga, y parestesia, así como el incremento de dosificaciones superiores a 400 mg al día. Ninguno de los pacientes pediátricos que recibieron terapia adyuvante con topiramato de 5 mg/kg/día a 9 mg/kg/día en estudios clínicos controlados interrumpieron el tratamiento debido a reacciones adversas.

Aproximadamente, el 28% de 1757 adultos con epilepsia que recibieron topiramato a dosis de 200 mg a 1600 mg al día en los estudios clínicos, interrumpieron el tratamiento debido a las reacciones adversas; un paciente pudo haber reportado más de una reacción adversa. Estas reacciones adversas fueron: aletargamiento psicomotor (4.0%), dificultad con la memoria (3,2%), fatiga (3,2%), confusión (3,1%), somnolencia (3,2%), dificultad de concentración/atención (2,9%), anorexia (2,7%), depresión (2,6%), vértigo (2,5%), disminución de peso (2,5%), nerviosismo (2,3%), ataxia (2,1%) y parestesia (2,0%). Aproximadamente, el 11% de 310 pacientes pediátricos que recibieron topiramato en dosis de hasta 30 mg/kg/día interrumpieron el tratamiento debido a reacciones adversas. Las reacciones adversas asociadas con la suspensión del tratamiento incluyen: crisis epilépticas agravadas (2.3%), dificultad de concentración/atención (1,6%), problemas de lenguaje (1,3%), trastorno de la personalidad (1,3%) y somnolencia (1,3%).

Incidencia en estudios clínicos controlados de epilepsia- terapia adyuvante--crisis epilépticas de inicio parcial, crisis epilépticas tónico-clónicas generalizadas primarias y síndrome de Lennox-Gastaut

La tabla 4 enumera reacciones adversas que se produjeron en al menos el 1% de los adultos tratados con 200 a 400 mg al día de topiramato en estudios controlados y que fueron numéricamente más frecuentes a estas dosis que en los pacientes tratados con placebo. En general, la mayoría de los pacientes que experimentaron reacciones adversas durante las primeras ocho semanas de estos estudios ya no las experimentaron para su última visita. En la tabla 7 se enumeran las reacciones adversas que se produjeron en al menos el 1% de los pacientes pediátricos tratados con 5 mg/kg a 9 mg/kg

de topiramato en estudios controlados que fueron numéricamente más frecuentes que en los pacientes tratados con placebo.

Otras reacciones adversas observadas durante los estudios doble ciego de tratamiento adyuvante para epilepsia

Otras reacciones adversas que se produjeron en más de 1% de los adultos tratados con 200 mg a 400 mg de topiramato en estudios de epilepsia controlados con placebo, pero con frecuencia igual o mayor en el grupo de placebo fueron: cefalea, lesión, ansiedad, erupción cutánea, dolor, crisis epilépticas agravadas, tos, fiebre, diarrea, vómitos, debilidad muscular, insomnio, trastorno de la personalidad, dismenorrea, infección de vías respiratorias superiores y dolor ocular.

Tabla 4. Incidencia de las reacciones adversas en estudios de epilepsia con terapia adyuvante controlados con placebo en adultos <sup>a, b, c</sup>

Sistema corporal/ reacción adversa <sup>c</sup>	Dosis de topiramato		
	Placebo (n=291)	200-400 mg (n=183)	600-1000 mg (n=414)
<b>Trastornos generales</b>			
Fatiga	13	15	30
Astenia	1	6	3
Dolor de espalda	4	5	3
Dolor precordial	3	4	2
Síntomas similares a influenza	2	3	4
Dolor de pierna	2	2	4
Bochornos	1	2	1
Alergia	1	2	3
Edema	1	2	1
Ozocrocía	0	1	0
Escalofríos	0	1	<1
<b>Trastornos del sistema nervioso central y periférico</b>			
Mareos	15	25	32
Ataxia	7	16	14
Trastornos del habla o problemas relacionados con el habla	2	13	11
Parestesia	4	11	19
Nistagmo	7	10	11
Temblores	6	9	9
Problemas de lenguaje	1	6	10
Coordinación anormal	2	4	4
Hipoestesia	1	2	1

Sistema corporal/ reacción adversa <sup>c</sup>	Dosis de topiramato		
	Placebo (n=291)	200-400 mg (n=183)	600-1000 mg (n=414)
Marcha anormal	1	3	2
Contracciones musculares involuntarias	1	2	2
Estupor	0	2	1
Vértigo	1	1	2
Trastornos del sistema gastrointestinal			
Náusea	8	10	12
Dispepsia	6	7	6
Dolor abdominal	4	6	7
Estreñimiento	2	4	3
Gastroenteritis	1	2	1
Boca seca	1	2	4
Gingivitis	<1	1	1
Trastornos GI	<1	1	0
Trastornos auditivos y vestibulares			
Disminución de la audición	1	2	1
Trastornos metabólicos y nutricionales			
Disminución de peso	3	9	13
Trastornos del sistema musculoesquelético			
Mialgia	1	2	2
Dolor esquelético	0	1	0
Trastornos hemorrágicos, plaquetarios y de la coagulación			
Epistaxis	1	2	1
Trastornos psiquiátricos			
Somnolencia	12	29	28
Nerviosismo	6	16	19
Aletargamiento psicomotor	2	13	21
Dificultad con la memoria	3	12	14
Anorexia	4	10	12
Confusión	5	11	14
Depresión	5	5	13
Dificultad con la concentración/aten ción	2	6	14
Problemas de estado de ánimo	2	4	9
Agitación	2	3	3
Reacciones agresivas	1	3	3
Carga emocional	1	3	3



Sistema corporal/ reacción adversa <sup>c</sup>	Dosis de topiramato		
	Placebo (n=291)	200-400 mg (n=183)	600-1000 mg (n=414)
Problemas cognitivos	1	3	3
Disminución de la libido	1	2	<1
Apatía	1	1	3
Despersonalización	1	1	2
Trastornos reproductivos femeninos			
Dolor de mama	2	4	0
Amenorrea	1	2	2
Menorragia	0	2	1
Trastornos de la menstruación	1	2	1
Trastornos reproductivos masculinos			
Trastornos prostáticos	<1	2	0
Trastornos de mecanismos de defensa			
Infección	1	2	1
Infección viral	1	2	<1
Candidiasis	<1	1	0
Trastornos del sistema respiratorio			
Faringitis	2	6	3
Rinitis	6	7	6
Sinusitis	4	5	6
Disnea	1	1	2
Trastornos cutáneos y de los apéndices			
Trastornos de la piel	<1	2	1
Incremento en el sudor	<1	1	<1
Erupción cutánea, eritematosa	<1	1	<1
Otros trastornos de sentidos especiales y otros			
Alteración del gusto	0	2	4
Trastornos del sistema urinario			
Hematuria	1	2	<1
Infección de vías urinarias	1	2	3
Frecuencia de la micción	1	1	2
Incontinencia urinaria	<1	2	1
Orina anormal	0	1	<1
Trastornos de la visión			
Visión anormal	2	13	10

Sistema corporal/ reacción adversa <sup>c</sup>	Dosis de topiramato		
	Placebo (n=291)	200-400 mg (n=183)	600-1000 mg (n=414)
Diplopía	5	10	10
Trastornos de leucocitos y del sistema reticuloendotelial			
Leucopenia	1	2	1

<sup>a</sup> Los pacientes en estos estudios de tratamiento adyuvante recibieron de 1 a 2 medicamentos antiepilépticos concomitantes además de topiramato o placebo.

<sup>b</sup> Los valores representan el porcentaje de pacientes que reportaron una reacción adversa determinada. Es posible que los pacientes hayan reportado más de una reacción adversa durante el estudio y pueden incluirse en más de una categoría de reacción adversa.

<sup>c</sup> Las reacciones adversas reportadas por al menos 1% de los pacientes en el grupo de topiramato de 200 mg a 400 mg al día y fueron más comunes que en el grupo de placebo.

Reacciones adversas observadas en los estudios de tratamiento adyuvante en adultos con crisis epilépticas de inicio parcial (estudio 7)

El estudio 7 fue un estudio doble ciego, aleatorizado, de terapia adyuvante, controlado con placebo, de grupos paralelos, con 3 brazos de tratamiento: 1) placebo; 2) topiramato de 200 mg al día, con una dosis inicial de 25 mg al día, con incrementos de 25 mg al día cada semana durante 8 semanas hasta alcanzar la dosis de mantenimiento de 200 mg; y 3) de topiramato de 200 mg al día, con una dosis inicial de 50 mg al día, que se incrementó a 50 mg al día cada semana durante 4 semanas hasta que se alcanzara la dosis de mantenimiento de 200 mg al día. Todos los pacientes se mantuvieron con carbamazepina concomitante con o sin otro medicamento antiepiléptico.

La incidencia de reacciones adversas (tabla 5) no difirió significativamente entre los 2 esquemas de topiramato. Debido a que las frecuencias de las reacciones adversas reportadas en este estudio fueron notablemente menores a las reportadas en los estudios previos para epilepsia, no se pueden comparar directamente con los datos obtenidos en otros estudios.

Tabla 5. Incidencia de las reacciones adversas en el estudio 7<sup>a, b, c</sup>

Sistema corporal/ reacción adversa	Dosis de topiramato (mg / día)	
	50 (n =92)	400 (n=171)
Trastornos generales sistémicos		
Fatiga	4	9
Dolor precordial	1	2
Trastornos cardiovasculares, generales		
Hipertensión	0	2
Trastornos del sistema nervioso central		

Sistema corporal/ reacción adversa	Dosis de topiramato (mg / día)	
	50 (n =92)	400 (n=171)
y periférico		
Parestesia	2	9
Mareos	4	7
Temblores	2	3
Hipoestesia	0	2
Calambres en las piernas	0	2
Problemas de lenguaje	0	2
Trastornos del sistema gastrointestinal		
Dolor abdominal	3	5
Estreñimiento	0	4
Diarrea	1	2
Dispepsia	0	2
Sequedad de boca	0	2
Trastornos auditivos y vestibulares		
Acúfenos	0	2
Trastornos metabólicos y nutricionales		
Disminución de peso	4	8
Trastornos psiquiátricos		
Somnolencia	9	15
Anorexia	7	9
Nerviosismo	2	9
Dificultad con la concentración/atención	0	5
Insomnio	3	4
Dificultad con la memoria	1	2
Reacción agresiva	0	2
Trastornos del sistema respiratorio		
Rinitis	0	4
Trastornos del sistema urinario		
Cistitis	0	2
Trastornos de la visión		
Diplopía	0	2
Visión anormal	0	2

<sup>a</sup> Los pacientes en estos estudios de tratamiento adyuvante recibieron de 1 a 2 medicamentos antiepilépticos concomitantes además de topiramato o placebo.

<sup>b</sup> Los valores representan el porcentaje de pacientes que reportaron una reacción adversa determinada. Es posible que los pacientes hayan reportado más de una reacción adversa durante el estudio y pueden incluirse en más de una categoría de reacción adversa.

<sup>c</sup> Las reacciones adversas reportadas por al menos 2% de los pacientes en el grupo de topiramato de 200 mg al día y fueron más comunes que en el grupo de placebo.

Tabla 6. Incidencia (%) de las reacciones adversas relacionadas con la dosis de estudios de tratamiento adyuvante controlados con placebo en adultos con crisis epilépticas de inicio parcial (estudios 2 -7)<sup>a</sup>

Reacción adversa	Placebo (n=216)	Dosis de topiramato (mg/día)		
		200 mg (n=45)	400 (n=68)	600 mg (n=414)
Fatiga	13	11	12	30
Nerviosismo	7	13	18	19
Dificultad para concentrarse/atenció n	1	7	9	14
Confusión	4	9	10	14
Depresión	6	9	7	13
Anorexia	4	4	6	12
Problemas de lenguaje	<1	2	9	10
Ansiedad	6	2	3	10
Problemas del estado de ánimo	2	0	6	9
Disminución de peso	3	4	9	13

<sup>a</sup> No se realizaron estudios de respuesta a la dosis para otras indicaciones en adultos o pediátricas.

Tabla 7. Incidencia (%) de las reacción adversa en estudios de epilepsia de tratamiento adyuvante controlados con placebo en pacientes pediátricos (de 2 a 16 años) <sup>a, b, c</sup> (estudio 8)

Sistema corporal/ reacción adversa	Placebo (n=101)	Topiramato (n=98)
Trastornos generales		
Fatiga	5	1
Lesión	13	1
Reacción alérgica	1	2
Dolor de espalda	0	1
Palidez	0	1
Trastornos cardiovasculares, generales		
Hipertensión	0	1
Trastornos del sistema nervioso central y periférico		
Marcha anormal	5	8
Ataxia	2	6
Hipercinesia	4	5
Mareo	2	4

Sistema corporal/ reacción adversa	Placebo (n=101)	Topiramato (n=98)
Trastornos del habla/problemas relacionados con el habla	2	4
Hiporreflexia	0	2
Crisis epilépticas tónico-clónicas	0	1
Incontinencia fecal	0	1
Parestesias	0	1
Trastornos del sistema gastrointestinal		
Náusea	5	6
Incremento de saliva	4	6
Estreñimiento	4	5
Gastroenteritis	2	3
Disfagia	0	1
Flatulencia	0	1
Reflujo gastroesofágico	0	1
Glositis	0	1
Hiperplasia en encías	0	1
Trastornos del ritmo y frecuencia cardiaca		
Bradicardia	0	1
Trastornos metabólicos y nutricionales		
Disminución de peso	1	9
Sed	1	2
Hipoglucemia	0	1
Aumento de peso	0	1
Trastornos sanguíneos, de plaquetas y coagulación		
Púrpura	4	8
Epistaxis	1	4
Hematoma	0	1
Incremento de protrombina	0	1
Trombocitopenia	0	1
Trastornos psiquiátricos		
Somnolencia	16	26
Anorexia	15	24
Nerviosismo	7	14
Trastorno de personalidad (problemas de conducta)	9	11
Problemas de concentración / atención	2	10
Reacción agresiva	4	9
Insomnio	7	8
Dificultad con la memoria	0	5
Confusión	3	4
Aletargamiento psicomotor	2	3
Incremento del apetito	0	1
Neurosis	0	1
Trastornos reproductivos femeninos		
Leucorrea	0	2

Sistema corporal/ reacción adversa	Placebo (n=101)	Topiramato (n=98)
Trastornos de los mecanismos de resistencia		
Infección viral	3	7
Trastornos del sistema respiratorio		
Neumonía	1	5
Trastorno respiratorio	0	1
Trastornos cutáneos y de apéndices		
Trastorno cutáneo	2	3
Alopecia	1	2
Dermatitis	0	2
Hipertrichosis	1	2
Erupción cutánea eritematosa	0	2
Eczema	0	1
Seborrea	0	1
Decoloración de la piel	0	1
Trastornos del sistema urinario		
Incontinencia urinaria	2	4
Nicturia	0	1
Trastornos de la visión		
Anomalía ocular	1	2
Visión anormal	1	2
Diplopía	0	1
Lagrimo anormal	0	1
Miopía	0	1
Trastornos de leucocitos y del sistema reticuloendotelial		
Leucopenia	0	2

<sup>a</sup> Los pacientes en estos estudios de terapia adyuvante recibieron de 1 a 2 medicamentos antiepilépticos concomitantes además de topiramato o placebo.

<sup>b</sup> Los valores que representan el porcentaje de pacientes que reportaron una reacción adversa determinada. Es posible que los pacientes hayan reportado más de una reacción adversa durante el estudio y pueden incluirse en más de una categoría de reacción adversa.

<sup>c</sup> Las reacciones adversas reportadas por al menos 1% de los pacientes de los pacientes tratados con topiramato y ocurrió más frecuentemente en pacientes tratados con topiramato que en pacientes tratados con placebo.

#### Anomalías de laboratorio

El topiramato disminuye el bicarbonato sérico

El tratamiento con topiramato de liberación inmediata se asocia con cambios en varios analitos de laboratorio clínicos en estudios aleatorizados, doble ciego, controlados con placebo. Se deben anticipar efectos similares con el uso de Relivian XR®.

Los estudios controlados de tratamiento con topiramato adyuvante de adultos de las crisis epilépticas de inicio parcial mostraron una mayor incidencia de una franca disminución

de fósforo sérico (6% con topiramato, 2% con placebo), un incremento notable de la fosfatasa alcalina sérica (3% con topiramato, 1% con placebo) y la disminución de potasio sérico (0.4% con topiramato, 0.1% con placebo). La significancia clínica de estas alteraciones no se ha establecido claramente.

Los cambios en los resultados clínicos de laboratorio (incremento de creatinina, BUN, fosfatasa alcalina, proteínas totales, recuento total de eosinófilos y disminución de potasio) se han observado en un programa investigacional clínico en pacientes pediátricos muy jóvenes (2 años y menores) que se han tratado con topiramato adyuvante para crisis epilépticas de inicio parcial (*véase Uso en poblaciones específicas*).

El tratamiento con topiramato produjo un cambio incrementado relacionado con la dosis de creatinina sérica de concentraciones normales en las determinaciones iniciales a concentraciones mayores al final de los 4 meses de tratamiento en pacientes adolescentes (de 12 años a 16 años) en un estudio doble ciego, controlado con placebo. La incidencia de estos cambios anormales fue del 4% para placebo, el 4% para 50 mg, y 18% para 100 mg.

El tratamiento con topiramato con o sin ácido valproico concomitante (VPA) puede causar hiperamonemia con o sin encefalopatía (*ver Advertencias y precauciones*).

## Migraña

### Adultos

En cuatro estudios clínicos aleatorizados, doble ciego, controlados con placebo, de grupos paralelos de profilaxis de la migraña, las reacciones adversas con topiramato de liberación inmediata fueron de intensidad leve o moderada. La mayoría de las reacciones adversas ocurrieron más frecuentemente durante el periodo de titulación que durante el periodo de mantenimiento.

Las reacciones adversas más comúnmente observadas con el uso de 100 mg de topiramato en los estudios controlados de profilaxis de migraña predominantemente en adultos que se observaron con una incidencia mayor ( $\geq 5\%$ ) que en el grupo placebo fueron: parestesia, anorexia, disminución de peso, alteración del gusto, diarrea, dificultad con la memoria, hipoestesia y náusea (*ver tabla 8*). La tabla 8 incluye las reacciones adversas reportadas en los pacientes en estudios clínicos controlados con placebo en los que la incidencia en cualquier grupo de tratamiento con topiramato fue al menos del 2% y mayor que en los pacientes con placebo.

Tabla 8 Incidencia de las reacciones adversas que surgieron con el tratamiento en los estudios clínicos de migraña controlados con placebo en los que la incidencia fue  $\geq 2\%$

en cualquier grupo de topiramato y mayor que la frecuencia en los pacientes tratados con placebo\*<sup>§</sup>

Sistema corporal/ Reacción adversa	Placebo (n=445)	Dosis de topiramato (mg/día)		
		50 (n=235)	100 (n=386)	200 (n=514)
Trastornos generales sistémicos				
Fatiga	11	14	15	19
Lesión	7	9	6	6
Astenia	1	<1	2	2
Fiebre	1	1	1	2
Síntomas semejantes a la influenza	<1	<1	<1	2
Alergia	<1	2	<1	<1
Trastornos del sistema nervioso central y periférico				
Parestesias				
Mareo				
Hipoestesia	6	35	51	49
Problemas del lenguaje	10	8	9	12
Contracciones musculares involuntarias	2	6	7	8
Ataxia	2	7	6	7
Trastornos del habla/problemas relacionados al habla	1	2	2	4
Ataxia	<1	1	2	1
Trastornos del habla/problemas relacionados al habla	<1	1	<1	2
Trastornos del aparato digestivo				
Náusea	8	9	13	14
Diarrea	4	9	11	11
Dolor abdominal	5	6	6	7
Dispepsia	3	4	5	3
Boca seca	2	2	3	5
Vómito	2	1	2	3
Gastroenteritis	1	3	3	2
Trastornos de la audición y vestibulares				
Tinnitus	1	<1	1	2



Sistema corporal/ Reacción adversa	Placebo (n=445)	Dosis de topiramato (mg/día)		
		50 (n=235)	100 (n=386)	200 (n=514)
Trastornos metabólicos y de la nutrición				
Disminución de peso	1	6	9	11
Sed	<1	2	2	1
Trastornos del sistema músculo esquelético				
Artralgia	2	7	3	1
Neoplasias				
Neoplasias	<1	2	<1	<1
Trastornos psiquiátricos				
Anorexia				
Somnolencia				
Dificultad con la memoria	6	9	15	14
Dificultad para concentrarse/poner atención	5	8	7	10
Insomnio	2	7	7	11
Ansiedad	2	3	6	10
Problemas del ánimo	5	6	7	6
Depresión	3	4	5	6
Nerviosismo	2	3	6	5
Confusión	4	3	4	6
Lentitud	2	4	4	4
psicomotora	2	2	3	4
Libido disminuido	1	3	2	4
Depresión agravada	1	1	1	2
Agitación	1	1	2	2
Problemas cognitivos	1	2	2	1
Trastornos reproductivos (femeninos)				
Trastornos menstruales	2	3	2	2
Trastornos reproductivos (masculinos)				
Eyacuación precoz	0	3	0	0

Sistema corporal/ Reacción adversa	Placebo (n=445)	Dosis de topiramato (mg/día)		
		50 (n=235)	100 (n=386)	200 (n=514)
Trastornos de los mecanismos de resistencia				
Infección viral	3	4	4	3
Otitis media	<1	2	1	1
Trastornos del aparato respiratorio				
Infección de vías respiratorias superiores	12	13	14	12
Sinusitis	6	10	6	8
Faringitis	4	5	6	2
Tos	2	2	4	3
Tos	2	3	3	3
Bronquitis	2	1	3	2
Disnea	2	1	2	2
Rinitis	1	1	2	2
Trastornos de la piel y anexos				
Prurito	2	4	2	2
Trastornos de los sentidos especiales (otros)				
Alteración del gusto	1	15	8	12
Pérdida del gusto	<1	1	1	2
Trastornos del sistema urinario				
Infección de vías urinarias	2	4	2	4
Cálculo renal	0	0	1	2
Trastornos de la visión				
Visión anormal	<1	1	2	3
Visión borrosa†	2	4	2	4
Conjuntivitis	1	1	2	1

\* Los valores representan el porcentaje de pacientes que reportaron alguna reacción adversa dada. Los pacientes pudieron haber reportado más de una reacción adversa durante el estudio y pudieron haberse incluido en más de una categoría de reacción adversa.

§ Incluye 35 adolescentes de 12 a menos de 16 años de edad.

† La visión borrosa fue el término más común considerado como visión anormal. Se incluyó visión borrosa que fue responsable de >50% de las reacciones codificadas como visión anormal, un término preferido.

De los 1135 pacientes expuestos al topiramato en los estudios controlados con placebo, el 25% descontinuaron debido a reacciones adversas en comparación con el 10% de los

445 pacientes con placebo. Las reacciones adversas asociadas a la discontinuación del tratamiento en los pacientes tratados con topiramato incluyeron parestesias (7%), fatiga (4%), náusea (4%), dificultad para concentrarse/poner atención (3%), insomnio (3%), anorexia (2%) y mareo (2%).

Los pacientes tratados con topiramato presentaron reducciones medias porcentuales del peso corporal dependientes de la dosis. Este cambio no se observó en el grupo con placebo. Los cambios medios de 0%, -2%, -3% y -4% se observaron en el grupo placebo y en los grupos de 50, 100 y 200 mg de topiramato, respectivamente.

La tabla 9 muestra las reacciones adversas dependientes de la dosis. Varias reacciones adversas del sistema nervioso central, incluyendo algunas que representaron disfunción cognitiva, estuvieron relacionadas a la dosis. Las reacciones adversas relacionadas a las dosis más comunes fueron parestesias, fatiga, náusea, anorexia, mareo, dificultad con la memoria, diarrea, disminución de peso e hipoestesia.

Tabla 9. Incidencia (%) de las reacciones adversas relacionadas a la dosis de los estudios de migraña controlados con placebo\*<sup>§</sup>

Reacción adversa	Placebo (n=445)	Dosis de topiramato (mg/día)		
		50 (n=235)	100 (n=386)	200 (n=514)
Parestesias	6	35	51	49
Fatiga	11	14	15	19
Náusea	8	9	13	14
Anorexia	6	9	15	14
Mareo	10	8	9	12
Disminución de peso	1	6	9	11
Problemas con la memoria	2	7	7	11
Diarrea	4	9	11	11
Dificultad para concentrarse/poner atención	2	3	6	10
Somnolencia	5	8	7	10
Hipoestesia	2	6	7	8
Ansiedad	3	4	5	6
Depresión	4	3	4	6
Problemas del ánimo	2	3	6	5
Boca seca	2	2	3	5
Confusión	2	2	3	4
Contracciones musculares involuntarias	1	2	2	4

Reacción adversa	Placebo (n=445)	Dosis de topiramato (mg/día)		
		50 (n=235)	100 (n=386)	200 (n=514)
Visión anormal	<1	1	2	3
Cálculo renal	0	0	1	2

\* La incidencia de reacciones adversas en el grupo de 200 mg/día fue  $\geq 2\%$  que la incidencia en el grupo de placebo y de 50 mg/día.

§ Incluye 35 adolescentes de 12 a menos de 16 años de edad.

#### Adolescentes de 12 a 17 años de edad

En 5 estudios aleatorizados, doble ciego, controlado con placebo de grupo paralelos, de profilaxis de migraña, la mayoría de las reacciones adversas con topiramato fueron leves o moderadas. La mayoría de las reacciones adversas ocurrieron con más frecuencia durante el periodo de titulación que durante el periodo de mantenimiento. Entre las reacciones adversas de inicio durante la titulación, aproximadamente la mitad persistieron en el periodo de mantenimiento.

En 4 estudios de dosis fija, doble ciego de profilaxis de migraña en adolescentes tratados con topiramato, las reacciones adversas más comúnmente asociadas con el uso de 100 mg de topiramato que se observaron con una incidencia mayor ( $\geq 5\%$ ) que en el grupo placebo fueron: parestesias, infección de vías respiratorias superiores, anorexia y dolor abdominal (ver la tabla 10). La tabla 10 muestra las reacciones adversas de los estudios fundamentales en adolescentes (estudio 3 que demuestra la eficacia de topiramato, ver Estudios clínicos en la sección de Farmacocinética y farmacodinamia) en los que 103 pacientes adolescentes tratados con placebo, 50 mg ó 100 mg de topiramato y tres estudios realizados predominantemente en adultos en los que había 49 pacientes adolescentes (12 a 17 años) tratados con placebo, 50 mg, 100 mg ó 200 mg de topiramato. La tabla 9 también muestra las reacciones adversas en adolescentes en los estudios controlados de migraña cuando la incidencia en un grupo de dosis de topiramato fue de al menos 5% o más que la incidencia con el placebo. Muchas de las reacciones adversas mostradas en la tabla 10 tienen una relación dependiente de la dosis.

Tabla 10. Incidencia (%) de las reacciones adversas de aparición durante el tratamiento en al menos el 5% o más que la incidencia de los adolescentes (12-17 años) con placebo en cualquiera de los grupos de topiramato de liberación inmediata en los estudios acumulados y doble ciegos de migraña\*§†

Reacción adversa	Placebo (n=45)	Dosis de topiramato (mg/día)		
		50 (n=46)	100 (n=48)	200 (n=13)
Trastornos generales				

Reacción adversa	Placebo (n=45)	Dosis de topiramato (mg/día)		
		50 (n=46)	100 (n=48)	200 (n=13)
Alergia	0	0	4	8
Fatiga	7	7	8	15
Fiebre	2	4	6	0
Dolor de pierna	0	2	2	8
Trastornos del sistema nervioso central y periférico				
Mareo	4	4	6	0
Dolor de cabeza	2	2	4	8
Problema de lenguaje	2	0	0	15
Contracciones musculares involuntarias	0	0	0	8
Parestesia	7	20	19	38
Trastornos endocrinos				
Hipertiroidismo	0	0	0	8
Trastornos del sistema gastrointestinal				
Dolor abdominal	9	7	15	15
Diarrea	0	2	2	8
Náusea	4	4	8	0
Trastornos metabólicos y nutricionales				
Edema de faringe	0	0	0	8
Disminución de peso	2	7	4	31
Trastornos de las plaquetas, sangrado y de la coagulación				
Epistaxis	0	2	2	8
Trastornos psiquiátricos				
Anorexia	4	9	10	15
Ansiedad	0	0	0	8
Dificultad para la concentración/ atención	0	0	2	15
Dificultad con la memoria	2	0	0	8
Insomnio	2	9	2	0
Problemas del ánimo	4	2	2	8
	0	2	0	8
	2	2	6	15

Reacción adversa	Placebo (n=45)	Dosis de topiramato (mg/día)		
		50 (n=46)	100 (n=48)	200 (n=13)
Enlentecimiento psicomotor				
Somnolencia				
Trastornos del mecanismo de resistencia	4	4	8	15
Infección viral	0	0	0	8
Otitis media				
Trastornos del sistema respiratorio				
Tos	0	7	2	0
Laringitis	0	0	0	8
Rinitis	2	7	6	8
Sinusitis	2	9	4	15
Infección de vías respiratorias superiores	11	26	23	23
Trastornos de la piel y anexos				
Erupción cutánea eritematosa	0	0	0	8
Trastornos de los sentidos y otros				
Alteración del gusto	2	2	6	8
Trastornos de la visión				
Conjuntivitis	4	7	4	0

\* Se incluyeron también 35 pacientes adolescentes de 12 a menos de 16 años de edad en la evaluación de las reacciones adversas con los adultos (tablas 11 y 12).

§ La incidencia se basa en el número de sujetos que presentaron al menos 1 evento adverso, no en el número de eventos.

† Se incluyeron 3 estudios clínicos.

En los estudios clínicos doble ciego y controlados con placebo, las reacciones adversas causaron la discontinuación del tratamiento en 8% de los pacientes tratados con placebo en comparación con 6% de los pacientes tratados con topiramato de liberación inmediata. Las reacciones adversas asociadas con la discontinuación del tratamiento y que ocurrieron en más de uno de los pacientes tratados con topiramato fueron fatiga (1%), dolor de cabeza (1%) y somnolencia (1%).

Otras reacciones adversas observadas durante los estudios clínicos de migraña con topiramato de liberación inmediata

## Adultos

El topiramato se ha administrado a 1367 pacientes para la profilaxis de la migraña en todos los estudios clínicos (incluidos 33 pacientes adolescentes de 12 a <16 años de edad) en todos los estudios clínicos (incluyendo los doble ciego y de extensión abierta). Durante estos estudios, los investigadores clínicos registraron todas las reacciones adversas utilizando la terminología de su propia elección. Para proporcionar una estimación significativa de la proporción de individuos que tuvieron reacciones adversas, los tipos similares de reacciones se agruparon en números pequeños de categorías estandarizadas utilizando el diccionario WHO-ART modificado.

Las siguientes reacciones adversas que no se describieron anteriormente se reportaron en más del 1% de los 1367 pacientes tratados con topiramato en los estudios clínicos controlados:

- Sistémicas: dolor, dolor torácico, reacción alérgica.
- Trastornos del sistema nervioso central y periférico: dolor de cabeza, vértigo, temblor, alteración sensorial, migraña agravada.
- Trastornos del aparato digestivo: estreñimiento, reflujo gastroesofágico.
- Trastornos del sistema músculo esquelético: mialgia.
- Trastornos de las plaquetas, sangrado y coagulación: epistaxis.
- Trastornos de la reproducción (femeninos): sangrado intermenstrual.
- Trastornos de los mecanismos de resistencia: infección, moniliasis genital.
- Trastornos del aparato respiratorio: neumonía, asma.
- Trastornos de la piel y anexos: erupción cutánea, alopecia.
- Trastornos de la visión: acomodación anormal, dolor de ojo.

## Adolescentes de 12 a 17 años de edad

En dos estudios clínicos para la profilaxis de la migraña en pacientes pediátricos solamente, el topiramato se administró a 134 pacientes adolescentes (incluyendo estudios doble ciego y de extensión abierta). Durante estos estudios, los investigadores clínicos registraron todas las reacciones adversas utilizando la terminología de su propia

elección. Para proporcionar una estimación significativa de la proporción de individuos que tuvieron reacciones adversas, los tipos similares de reacciones se agruparon en números pequeños de categorías estandarizadas utilizando el diccionario WHO-ART modificado.

Las siguientes reacciones adversas adicionales que no se describieron en la tabla 14 se reportaron en al menos el 2% de los 134 pacientes tratados con topiramato en los estudios clínicos controlados.

- Sistémicos: lesión, síntomas semejantes a la influenza, dolor de espalda, dolor.
- Trastornos del sistema gastrointestinal: gastroenteritis, vómito.
- Trastornos del sistema musculoesquelético: mialgia.
- Trastornos psiquiátricos: nerviosismo.
- Trastornos del mecanismo de resistencia: infección.
- Trastornos del aparato respiratorio: faringitis, asma, bronquitis.
- Trastornos de la piel y anexos: prurito, erupción cutánea.
- Trastornos del aparato urinario: incontinencia urinaria, infección de vías urinarias.
- Trastornos de la visión: dolor de ojo, visión anormal.

Anomalías de laboratorio:

### Migraña

En los estudios doble ciego en los pacientes pediátricos (6 a 17 años de edad), se observó un riesgo elevado de ciertas anomalías (valores fuera del intervalo normal de referencia) de ciertos análisis de laboratorio clínico medidos en sangre durante el tratamiento de pacientes pediátricos con topiramato de liberación inmediata en comparación con los pacientes tratados con placebo. En algunos casos, las anomalías también se observaron al final del estudio en la última visita y los cambios fueron considerablemente anormales.

En los pacientes de 12 a 17 años de edad, se observaron que los siguientes análisis estuvieron anormalmente elevados con mayor frecuencia con el topiramato de liberación inmediata que con el placebo: BUN, creatinina, ácido úrico, cloro, amonio, proteínas totales y plaquetas. Las siguientes anomalías estuvieron anormalmente disminuidas en algunos sujetos: fósforo, bicarbonato.



En los pacientes de 6 a 11 años de edad, las siguientes anomalías estuvieron anormalmente elevadas con mayor frecuencia con el topiramato de liberación inmediata que con el placebo: fosfatasa alcalina, creatinina y eosinófilos. Los análisis anormalmente disminuidos fueron leucocitos totales y neutrófilos. No se hicieron pruebas para la medición de bicarbonato, cloro, amonio y fósforo sérico en estos pacientes jóvenes.

Experiencia posterior a la comercialización:

Crisis epilépticas de inicio parcial y tónico-clónicas generalizadas y síndrome de Lennox-Gastaut

Las siguientes reacciones adversas se han identificado durante el uso posterior a la aprobación de topiramato. Debido a que estas reacciones se reportaron voluntariamente por una población de tamaño incierto, no siempre es posible estimar de manera fiable su frecuencia o establecer una relación causal con la exposición al fármaco. La lista está ordenada así: reacciones cutáneas ampollas (incluyendo eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica), falla hepática (incluyendo fallecimientos), hepatitis, maculopatía, pancreatitis y pénfigo.

Profilaxis de migraña en adultos

Además de las experiencias adversas reportadas durante los estudios clínicos de topiramato, se han reportado las siguientes experiencias adversas en todo el mundo en pacientes que han recibido topiramato después de la aprobación.

Estas experiencias adversas no se enlistaron anteriormente y la información es insuficiente para realizar un cálculo de la incidencia o para establecer la causalidad. La lista está en orden alfabético: hepatitis, insuficiencia hepática (incluyendo muertes), maculopatía, pancreatitis, pénfigo y reacciones cutáneas bulosas (incluyendo eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica).

Interacciones:

Alcohol

El uso del alcohol está contraindicado 6 horas antes y 6 horas después de la administración de Relivian XR®

Anticonceptivos orales

La exposición a etinilestradiol disminuyó significativamente cuando el topiramato (en dosis superiores a 200 mg) se administró como tratamiento adyuvante en pacientes que toman ácido valproico. Sin embargo, la exposición de noretindrona no se vio afectada significativamente.

En otro estudio de interacción farmacocinética en voluntarios sanos en el que se administró topiramato de forma concomitante con un anticonceptivo oral que contenía 1 mg de noretindrona (NET) más 35 mcg de etinilestradiol (EE), topiramato, administrado en ausencia de otros medicamentos en dosis de 50 a 200 mg al día, el topiramato no se asoció con cambios estadísticamente significativos en la exposición media a cualquiera de los componentes del anticonceptivo oral.

La posibilidad de disminución de la eficacia anticonceptiva y el incremento de metrorragia intraterapéutica se debe considerar en las pacientes que tomen la combinación de productos anticonceptivos orales con Relivian XR®. Las pacientes que toman anticonceptivos que contienen estrógeno se les debe pedir que reporten cualquier cambio en sus patrones de sangrado. La eficacia anticonceptiva puede disminuir incluso en ausencia de metrorragia intraterapéutica (ver Farmacología clínica).

#### Fármacos antiepilépticos

La administración concomitante de fenitoína o carbamazepina con topiramato disminuyó las concentraciones plasmáticas de topiramato (ver Farmacología clínica).

La administración concomitante de ácido valproico y topiramato se ha asociado con hiperamonemia con y sin encefalopatía. La administración concomitante de topiramato con ácido valproico también se ha asociado con la hipotermia, con y sin hiperamonemia) en pacientes que han tolerado cualquiera de los fármacos solos. Puede ser prudente examinar las concentraciones de amoníaco en la sangre en pacientes en los que se ha informado de la aparición de hipotermia

Numerosos fármacos antiepilépticos (FAE) son sustratos del sistema de la enzima CYP. Los estudios in vitro indican que topiramato no inhibe la actividad enzimática de las isoenzimas CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C9, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A4/5. Los estudios in vitro indican que topiramato de liberación inmediata es un inhibidor leve de CYP2C19 e inductor leve de CYP3A4. Las mismas interacciones farmacológicas se pueden esperar con el uso de Relivian XR®.

#### Depresores del SNC

El topiramato es un depresor del SNC. La administración concomitante de topiramato con otros fármacos depresores del SNC o alcohol puede resultar en una depresión significativa del SNC (ver Advertencias y precauciones).

#### Otros inhibidores de anhidrasa carbónica

El uso concomitante de topiramato, un inhibidor de anhidrasa carbónica, con cualquier otro inhibidor de anhidrasa carbónica (por ejemplo, zonisamida, acetazolamida o diclorfenamida), puede aumentar la gravedad de la acidosis metabólica y también puede aumentar el riesgo de formación de cálculos renales. El paciente debe vigilarse para

detectar la aparición o empeoramiento de la acidosis metabólica cuando Relivian XR® se administra de forma concomitante con otro inhibidor de anhidrasa carbónica.

### Metformina

El tratamiento con topiramato con frecuencia puede causar acidosis metabólica, una enfermedad para la que está contraindicado el uso de metformina. El uso concomitante de Relivian XR® y metformina está contraindicado en pacientes con acidosis metabólica.

### Litio

En los pacientes, hubo un incremento observado en la exposición sistémica de litio después de dosis de topiramato de hasta 600 mg al día. Las concentraciones de litio deben monitorearse cuando se administra conjuntamente con una dosis alta Relivian XR®.

Vía de administración: Oral

### Dosificación y Grupo etario:

Uso como monoterapia

Pacientes adultos y pediátricos de 10 años de edad y mayores con crisis epilépticas de inicio parcial o tónico-clónicas generalizadas

La dosis recomendada para la monoterapia con topiramato en pacientes adultos y pediátricos de 10 años de edad y mayores es de 400 mg por vía oral una vez al día. Titular Relivian XR® según el siguiente programa:

Semana 1	50 mg una vez al día.
Semana 2	100 mg una vez al día.
Semana 3	150 mg una vez al día.
Semana 4	200 mg una vez al día.
Semana 5	300 mg una vez al día.
Semana 6	400 mg una vez al día.

### Uso como tratamiento adyuvante

Adultos (de 17 años de edad y mayores) - Crisis epilépticas de inicio parcial, tónico-clónicas generalizadas o síndrome de Lennox-Gastaut

La dosis total diaria recomendada de Relivian XR® como terapia adyuvante en adultos con crisis epilépticas de inicio parcial o síndrome de Lennox-Gastaut es de 200 a 400 mg por vía oral una vez al día; con crisis epilépticas tónico-clónicas generalizadas es 400 mg por vía oral una vez al día.

Iniciar terapia con 25 mg a 50 mg una vez al día y ajustar hasta llegar a la dosis efectiva en incrementos de 25 mg a 50 mg cada semana. No se han estudiado las dosis diarias de topiramato mayores de 1600 mg.

En el estudio de crisis epilépticas tónico-clónicas generalizadas primarias con el uso de topiramato, la dosis asignada se alcanzó al finalizar 8 semanas (ver Estudios clínicos).

Pacientes pediátricos de 6 a 16 años de edad- crisis epilépticas de inicio parcial, tónico-clónicas generalizadas o síndrome de Lennox- Gastaut

La dosis total diaria recomendada de Relivian XR® como tratamiento adyuvante para pacientes pediátricos con crisis epilépticas de inicio parcial, tónico-clónicas generalizadas primarias y con crisis epilépticas asociadas con el síndrome de Lennox-Gastaut es de aproximadamente 5 mg/kg a 9 mg/kg por vía oral una vez al día. Comenzar la titulación con 25 mg una vez al día (sobre la base del intervalo de 1 mg/kg/día a 3 mg/kg/día) administrado por la noche durante la primera semana. Posteriormente, aumentar la dosis con intervalos de 1 ó 2 semanas con incrementos de 1 mg/kg a 3 mg/kg para lograr una respuesta clínica óptima. La titulación de la dosis debe guiarse por el resultado clínico. En caso de ser necesario, se pueden utilizar intervalos más largos entre ajustes de dosis.

En el estudio de crisis epilépticas tónico-clónicas generalizadas primarias, la dosis asignada de 6 mg/kg una vez al día se alcanzó al finalizar 8 semanas (ver Estudios clínicos).

### Migraña

La dosis recomendada de Relivian XR® como tratamiento profiláctico de la migraña en adultos y adolescentes de 12 años de edad y mayores es de 100 mg/día, administrada una vez al día.

La dosis debe incrementarse a intervalos semanales de 25 mg al día hasta alcanzar la dosis máxima recomendada. Si la respuesta clínica lo amerita, los intervalos entre aumento de dosis pueden ser mayores.

### Titulación recomendada de dosis de topiramato

Semana	Dosis
1	25 mg
2	50 mg
3	75 mg
4	100 mg

La dosis y la velocidad de titulación deben guiarse por la respuesta clínica. Si se requiere, los intervalos entre los aumentos de dosis pueden ser mayores.

## Administración con alcohol

Se debe evitar completamente el consumo de alcohol 6 horas antes y 6 horas después de la administración de Relivian XR® (ver Advertencias y precauciones).

## Modificaciones a la dosis en pacientes con insuficiencia renal

En pacientes con insuficiencia renal (depuración de creatinina menor de 70 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>), se recomienda la mitad de la dosis usual para adultos. Estos pacientes requerirán mayor tiempo para alcanzar el estado de equilibrio en cada dosis.

Antes de la administración, se debe obtener un cálculo de la medida de la velocidad de filtración glomerular (VFG) en pacientes con riesgo alto de insuficiencia renal (por ejemplo, pacientes mayores o con diabetes mellitus, hipertensión o enfermedades autoinmunes).

## Modificaciones a la dosificación en pacientes sometidos a hemodiálisis

El topiramato se elimina mediante hemodiálisis a una velocidad 4 ó 6 veces más rápida que en pacientes con función renal normal. En consecuencia, un período prolongado de diálisis puede causar que la concentración de topiramato caiga por debajo de lo requerido para mantener un efecto anticonvulsivo. Para evitar caídas rápidas en la concentración plasmática de topiramato durante la hemodiálisis, es posible que se requiera una dosis suplementaria de topiramato. El ajuste real debe tomar en cuenta lo siguiente:

La duración del período de diálisis.

La velocidad de depuración del sistema de diálisis que se está utilizando.

Depuración renal efectiva de topiramato en el paciente dializado.

## Estudios de laboratorio previos al inicio del tratamiento

Se recomienda medir bicarbonato sérico basal y periódico durante el tratamiento con Relivian XR® (ver Advertencias y precauciones).

**Modificación a la administración en pacientes que toman fenitoína y/o carbamazepina**  
Es posible que la coadministración de Relivian XR® con fenitoína requiera un ajuste de la dosis de fenitoína para alcanzar un resultado clínico óptimo. Probablemente la adición o suspensión de fenitoína y/o carbamazepina durante una terapia adyuvante con Relivian XR® requiera un ajuste en la dosis.

## Monitoreo de concentraciones terapéuticas en sangre

No es necesario monitorear las concentraciones plasmáticas de topiramato para optimizar la terapia con Relivian XR®.

### Uso pediátrico

Crisis epilépticas en pacientes pediátricos de 6 años de edad y mayores

Debido a que la cápsula debe tragarse entera y no puede esparcirse sobre los alimentos, aplastarse o masticarse, Relivian XR® sólo se recomienda para niños de 6 años de edad y mayores.

La seguridad y efectividad de Relivian XR® en pacientes pediátricos se basa en estudios controlados con topiramato de liberación inmediata

Condición de venta: Venta con fórmula médica

El interesado presenta ante la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2016015274 emitido mediante Acta No. 22 de 2016 numeral 3.1.5.1., con el fin de continuar con la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- Evaluación farmacológica de la nueva forma farmacéutica
- Estudios Farmacocinéticos
- Inserto versión: 1, Fecha de la versión: 11 Nov 2014, Revisión: 4, Fecha de la revisión: 29 Jun 2016.
- Información para prescribir versión: 2, Fecha de la versión: 26 Abr-2016, Núm. de revisión: 4, Fecha de la revisión: 29 Jun 2016

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora aplaza la emisión de éste concepto por cuanto requiere de mayor estudio.

**3.1.5.2. LEVETIRACETAM JUSTE 250 mg GRANULADO RECUBIERTO EN SOBRE**  
**LEVETIRACETAM JUSTE 500 mg GRANULADO RECUBIERTO EN SOBRE**  
**LEVETIRACETAM JUSTE 750 mg GRANULADO RECUBIERTO EN SOBRE**  
**LEVETIRACETAM JUSTE 1000 mg GRANULADO RECUBIERTO EN SOBRE**

Expediente : 20108651  
 Radicado : 2016055355 / 2016163512 / 2017085734  
 Fecha : 17/05/2017  
 Interesado : Juste S.A.Q.F  
 Fabricante : Desitin arzneimittel GMBH

Composición: Cada sobre contiene 250 mg, 500 mg, 750 mg, 1000 mg de levetiracetam

Forma farmacéutica: Granulado recubierto en sobre

Indicaciones: Levetiracetam Juste está indicado como monoterapia en el tratamiento de las crisis de inicio parcial con o sin generalización secundaria en adultos y adolescentes mayores de 16 años con un nuevo diagnóstico de epilepsia.

Levetiracetam Juste está indicado como terapia concomitante:

- En el tratamiento de las crisis de inicio parcial con o sin generalización secundaria en adultos, adolescentes, niños y lactantes desde 1 mes de edad con epilepsia.
- En el tratamiento de las crisis mioclónicas en adultos y adolescentes mayores de 12 años con Epilepsia Mioclónica Juvenil.
- En el tratamiento de las crisis tónico-clónicas generalizadas primarias en adultos y adolescentes mayores de 12 años con Epilepsia Generalizada Idiopática.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al principio activo, a otros derivados de la pirrolidona o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6 de la ficha técnica.

Precauciones y Advertencias:

Insuficiencia renal:

La administración de levetiracetam a pacientes con insuficiencia renal puede requerir el ajuste de la dosis. En pacientes con insuficiencia hepática grave se recomienda valorar la función renal antes de la selección de la dosis.

Suicidio:

Se han notificado casos de suicidio, intento de suicidio y pensamientos y comportamientos suicidas en pacientes tratados con fármacos antiepilépticos (incluyendo levetiracetam). Un metanálisis de ensayos controlados con placebo, aleatorizados, con medicamentos antiepilépticos ha mostrado un pequeño aumento del riesgo de pensamientos y comportamientos suicidas. Se desconoce el mecanismo de este riesgo.

Por tanto, los pacientes deben ser monitorizados para detectar signos de depresión y/o pensamientos y comportamientos suicidas y debe considerarse el tratamiento adecuado. Se debe aconsejar a los pacientes (y a sus cuidadores) que consulten con su médico si aparecen signos de depresión y/o pensamientos suicidas.

Población pediátrica:

La formulación en granulado recubierto no está adaptada para su administración en lactantes y en niños menores de 6 años.

Los datos disponibles en niños no sugieren ningún efecto en el crecimiento ni en la pubertad. No obstante, siguen sin conocerse los efectos a largo plazo sobre el aprendizaje, inteligencia, crecimiento, función endocrina, pubertad y fertilidad en niños.

Reacciones adversas:

#### Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas más frecuentes fueron nasofaringitis, somnolencia, cefalea, fatiga y mareo. El perfil de reacciones adversas que se muestra más abajo se basa en el análisis del conjunto de los ensayos clínicos controlados con placebo en todas las indicaciones estudiadas, con un total de 3.416 pacientes tratados con levetiracetam. Estos datos se complementan con el uso de levetiracetam en los correspondientes ensayos de extensión abierta, así como con la experiencia post-comercialización. El perfil de seguridad de levetiracetam es, en general, similar en todos los grupos de edad (adultos y pacientes pediátricos) y en todas las indicaciones aprobadas en epilepsia.

#### Lista tabulada de reacciones adversas

A continuación se incluye una tabla de las reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos (en adultos, adolescentes, niños y lactantes > 1 mes) y en la experiencia post-comercialización de acuerdo al sistema de clasificación de órganos y por frecuencia. Las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad y su frecuencia se define de la siguiente manera: muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ); frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ); poco frecuentes ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ); raras ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ ) y muy raras ( $< 1/10.000$ ).

Clasificación de órganos del sistema MedDRA	Frecuencia			
	Muy frecuente	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras
Infecciones e infestaciones	Nasofaringitis	---	---	Infección
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	---	---	Trombocitopenia, leucopenia	Pancitopenia, neutropenia, agranulocitosis
Trastornos del sistema inmunológico	---	---	---	Reacción de hipersensibilidad al medicamento con eosinofilia y síntomas sistémicos



				(DRESS), hipersensibilidad (incluyendo angioedema y anafilaxis)
<u>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</u>	---	Anorexia	Pérdida de peso, aumento de peso	Hiponatremia
<u>Trastornos psiquiátricos</u>	---	Depresión, hostilidad/agresividad, ansiedad, insomnio, nerviosismo/irritabilidad	Intento de suicidio, ideación suicida, alteraciones psicóticas, comportamiento anormal, alucinaciones, cólera, estado confusional, ataque de pánico, inestabilidad emocional/cambios de humor, agitación.	Suicidio completado, trastornos de la personalidad, pensamiento anormal.
<u>Trastornos del sistema nervioso</u>	Somnolencia, cefalea	Convulsión, trastorno del equilibrio, mareo, letargo, temblor	Amnesia, deterioro de la memoria, coordinación anormal/ataxia, parestesia, alteración de la atención	Coreoatetosis, discinesia, hipercinesia
<u>Trastornos oculares</u>	---	---	Diplopía, visión borrosa	---
<u>Trastornos del oído y del laberinto</u>	---	Vértigo	---	---
<u>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</u>	---	Tos	---	---
<u>Trastornos gastrointestinales</u>	---	Dolor abdominal, diarrea, dispepsia, vómitos, náuseas	---	Pancreatitis
<u>Trastornos hepatobiliares</u>	---	---	Pruebas anormales de la función hepática	Fallo hepático, hepatitis
<u>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</u>	---	Rash	Alopecia, prurito, eczema	Necrosis epidérmica tóxica, síndrome de Stevens-Johnson, eritema multiforme
<u>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</u>	---	---	Debilidad muscular, mialgia	---
<u>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</u>	---	Astenia/fatiga	---	---

Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos	---	---	Lesión	---
--------------------------------------------------------------------------------------	-----	-----	--------	-----

#### Descripción de algunas reacciones adversas seleccionadas:

El riesgo de anorexia es mayor cuando levetiracetam se administra junto con topiramato. En varios casos de alopecia, se observó una recuperación al suspender el tratamiento con levetiracetam.

En algunos de los casos de pancitopenia se identificó supresión de la médula ósea.

#### Población pediátrica:

En pacientes de 1 mes a menos de 4 años de edad, un total de 190 pacientes han sido tratados con levetiracetam en los ensayos de extensión abierta y controlados con placebo. Sesenta de estos pacientes fueron tratados con levetiracetam en los ensayos controlados con placebo. En pacientes de 4-16 años de edad, un total de 645 pacientes han sido tratados con levetiracetam en los ensayos controlados con placebo y de extensión abierta. 233 de estos pacientes fueron tratados con levetiracetam en los ensayos controlados con placebo. En ambos rangos de edad pediátricos, estos datos se complementan con la experiencia post-comercialización del uso de levetiracetam.

Además, 101 lactantes menores de 12 años han sido expuestos en un estudio de seguridad post-autorización. No se identificó ningún problema de seguridad nuevo con levetiracetam para lactantes menores de 12 meses de edad con epilepsia.

El perfil de reacciones adversas de levetiracetam es, en general, similar en todos los grupos de edad y en todas las indicaciones aprobadas en epilepsia. Los resultados de seguridad en los ensayos clínicos controlados con placebo en pacientes pediátricos coincidieron con el perfil de seguridad de levetiracetam en adultos excepto por las reacciones adversas psiquiátricas y de comportamiento, las cuales fueron más frecuentes en niños que en adultos. En niños y adolescentes de 4 a 16 años de edad, vómitos (muy frecuente, 11,2%), agitación (frecuente, 3,4 %), cambios de humor (frecuente, 2,1%), inestabilidad emocional (frecuente, 1,7%), agresividad (frecuente, 8,2%), comportamiento anormal (frecuente, 5,6%) y letargo (frecuente, 3,9%) fueron notificados más frecuentemente que en otros rangos de edad o que en el perfil de seguridad global. En lactantes y niños de 1 mes a menos de 4 años de edad, irritabilidad (muy frecuente, 11,7%) y coordinación anormal (frecuente, 3,3%) fueron notificados más frecuentemente que en otros grupos de edad o que en el perfil de seguridad global.

Un estudio de seguridad pediátrica doble ciego controlado con placebo con diseño de no inferioridad ha evaluado los efectos cognitivos y europsicológicos de levetiracetam en niños de 4 a 16 años de edad con crisis de inicio parcial. Se concluyó que levetiracetam no era diferente (no era inferior) a placebo con respecto al cambio en la puntuación de base en la escala “Leiter-R Attention and Memory, Memory Screen Composite” en la población por protocolo. Los resultados relacionados con la función emocional y el comportamiento, medidos de forma estandarizada y sistemática usando un instrumento validado (cuestionario CBCL de Achenbach), indicaron un empeoramiento del comportamiento agresivo en los pacientes tratados con levetiracetam.

Sin embargo los sujetos que tomaron levetiracetam en el ensayo de seguimiento a largo plazo abierto no experimentaron un empeoramiento, en promedio, en su comportamiento y función emocional; en concreto, las medidas del comportamiento agresivo no empeoraron con respecto al inicio.

Interacciones:

Medicamentos antiepilépticos:

Los datos de los estudios clínicos, realizados en adultos antes de la comercialización, indican que levetiracetam no influye en las concentraciones séricas de los medicamentos antiepilépticos conocidos (fenitoína, carbamazepina, ácido valproico, fenobarbital, lamotrigina, gabapentina y primidona) y que estos medicamentos antiepilépticos no influyen en la farmacocinética de levetiracetam.

Como en adultos, no hay una evidencia clara de interacciones farmacológicas clínicamente significativas en pacientes pediátricos que hayan tomado hasta 60 mg/kg/día de levetiracetam. Una evaluación retrospectiva de las interacciones farmacocinéticas en niños y adolescentes con epilepsia (de 4 a 17 años) confirmó que la terapia coadyuvante con levetiracetam administrado por vía oral, no tuvo influencia en las concentraciones séricas en estado de equilibrio de carbamazepina y valproato administrados concomitantemente. Sin embargo los datos sugieren un 20% de incremento del aclaramiento de levetiracetam en niños que toman medicamentos antiepilépticos que sean inductores enzimáticos. No es necesario ajuste de dosis.

Probenecid:

Se ha comprobado que probenecid (500 mg cuatro veces al día), un agente bloqueante de la secreción tubular renal, inhibe el aclaramiento renal del metabolito primario pero no el de levetiracetam. De cualquier modo, los niveles de este metabolito se mantienen bajos.

Metotrexato:

Se ha notificado que la administración concomitante de levetiracetam y metotrexato disminuye el aclaramiento de metotrexato, lo que conduce a un aumento/prolongación de la concentración plasmática de metotrexato a niveles potencialmente tóxicos. Se deben vigilar cuidadosamente los niveles plasmáticos de metotrexato y levetiracetam en pacientes tratados de forma concomitante con estos dos medicamentos.

Anticonceptivos orales y otras interacciones farmacocinéticas:

Dosis diarias de 1.000 mg de levetiracetam no influenciaron la farmacocinética de los anticonceptivos orales (etinilestradiol y levonorgestrel); no se modificaron los parámetros endocrinos (hormona luteinizante y progesterona). Dosis diarias de 2.000 mg de levetiracetam no influenciaron la farmacocinética de digoxina y de warfarina; no se modificó el tiempo de protrombina. La coadministración con digoxina, anticonceptivos orales y warfarina no tuvo influencia sobre la farmacocinética del levetiracetam.

Laxantes:

Al administrar de forma concomitante el laxante osmótico macrogol con levetiracetam por vía oral, se han notificado casos aislados de disminución de la eficacia de levetiracetam. Por ello, no se debe tomar macrogol por vía oral al menos durante una hora antes o una hora después de tomar levetiracetam.

Alimentos y alcohol:

El grado de absorción del levetiracetam no se alteró por los alimentos, aunque la velocidad de absorción se redujo ligeramente.

No se dispone de datos sobre la interacción del levetiracetam con alcohol.

Dosificación y Grupo Etario:

Posología:

Monoterapia en adultos y adolescentes mayores de 16 años

La dosis inicial recomendada es de 250 mg dos veces al día, la cual debe aumentarse hasta la dosis terapéutica inicial de 500 mg dos veces al día tras dos semanas de tratamiento. La dosis puede aumentarse en función de la respuesta clínica con 250 mg dos veces al día cada 2 semanas. La dosis máxima es de 1.500 mg dos veces al día.

Terapia concomitante en adultos ( $\geq 18$  años) y adolescentes (de 12 a 17 años) con un peso de 50 kg o superior

La dosis terapéutica inicial es de 500 mg dos veces al día. Esta dosis se puede instaurar desde el primer día de tratamiento. Dependiendo de la respuesta clínica y de la tolerabilidad, la dosis diaria se puede incrementar hasta 1.500 mg dos veces al día. La modificación de la dosis se puede realizar con aumentos o reducciones de 500 mg dos veces al día cada dos a cuatro semanas.

Poblaciones especiales:

Pacientes de edad avanzada (65 años y mayores)

Se recomienda ajustar la dosis en los pacientes de edad avanzada con función renal comprometida.

Supresión del tratamiento:

Si se ha de suspender la medicación con levetiracetam se recomienda retirarlo de forma gradual (p. ej., en adultos y adolescentes que pesen más de 50 kg: reducciones de 500 mg dos veces al día cada dos a cuatro semanas; en lactantes mayores de 6 meses, niños y adolescentes que pesen menos de 50 kg: las reducciones de dosis no deben exceder de los 10 mg/kg dos veces al día, cada dos semanas; en lactantes menores de 6 meses: las reducciones de dosis no deben exceder de los 7 mg/kg dos veces al día cada dos semanas).

Insuficiencia renal:

La dosis diaria se debe individualizar de acuerdo con la función renal.

Para pacientes adultos, referirse a la siguiente tabla y ajustar la dosis según se indica. Para utilizar esta tabla de dosificación se necesita una estimación del aclaramiento de creatinina (CLcr), en ml/min, del paciente. El CLcr, en ml/min, se puede estimar a partir de la determinación de la creatinina sérica (mg/dl) para adultos y adolescentes que pesen 50 kg o más utilizando la fórmula siguiente:

$$\text{CLcr (ml/min)} = \frac{[140 - \text{edad(años)}] \times \text{peso (kg)}}{72 \times \text{creatinina sérica (mg/dl)}} \quad (\times 0,85 \text{ para mujeres})$$

Entonces se ajusta el CLcr para el área de la superficie corporal (ASC) como sigue:

$$\text{CLcr (ml/min/1,73 m}^2\text{)} = \frac{\text{CLcr (ml/min)}}{\text{ASC del sujeto (m}^2\text{)}} \times 1,73$$

Tabla 1: Ajuste de la dosificación en pacientes adultos y adolescentes con un peso superior a 50kg con insuficiencia renal

Grupo	Aclaramiento de creatinina (ml/min/1,73 m <sup>2</sup> )	Dosis y frecuencia
Normal	> 80	500 a 1.500 mg dos veces al día
Leve	50-79	500 a 1.000 mg dos veces al día
Moderada	30-49	250 a 750 mg dos veces al día
Grave	< 30	250 a 500 mg dos veces al día
Pacientes con enfermedad renal terminal bajo diálisis <sup>(1)</sup>	---	500 a 1.000 mg una vez al día <sup>(2)</sup>

(1) Se recomienda una dosis de carga de 750 mg en el primer día de tratamiento con levetiracetam.

(2) Después de la diálisis se recomienda una dosis suplementaria de 250 a 500 mg.

En niños con insuficiencia renal, la dosis de levetiracetam debe ser ajustada en base a la función renal, puesto que el aclaramiento de levetiracetam está relacionado con la función renal. Esta recomendación se basa en un estudio en pacientes adultos con insuficiencia renal.

El CLcr en ml/min/1,73 m<sup>2</sup> se puede estimar a partir de la determinación de la creatinina sérica (mg/dl) para adolescentes jóvenes, niños y lactantes utilizando la siguiente fórmula (fórmula Schwartz):

$$\text{CLcr (ml/min/1,73 m}^2\text{)} = \frac{\text{Altura (cm)} \times \text{ks}}{\text{Creatinina sérica (mg/dl)}}$$

ks= 0,45 en recién nacidos a término hasta 1 año de edad; ks= 0,55 en niños menores de 13 años y en adolescentes femeninas; ks= 0,7 en adolescentes varones

Tabla 2: Ajuste de la dosificación en lactantes, niños y adolescentes con un peso inferior a 50 kg con insuficiencia renal

Grupo	Aclaramiento de creatinina (ml/min/1,73 m <sup>2</sup> )	Dosis y frecuencia <sup>(1)</sup>	
		Lactantes de 1 a menos de 6 meses de edad	Lactantes de 6 a 23 meses de edad, niños y adolescentes que pesen menos de 50 kg
Normal	> 80	7 a 21 mg/Kg (0,07 a 0,21 ml/kg) dos veces al día	10 a 30 mg/kg (0,10 a 0,30 ml/kg) dos veces al día
Leve	50-79	7 a 14 mg/kg (0,07 a 0,14 ml/kg) dos veces al día	10 a 20 mg/kg (0,10 a 0,20 ml/kg) dos veces al día
Moderada	30-49	3,5 a 10,5 mg/kg ( 0,035 a 0,105 ml/kg) dos veces al día	5 a 15 mg/kg (0,05 a 0,15 ml/kg) dos veces al día
Grave	< 30	3,5 a 7 mg/kg (0,035 a 0,07 ml/kg) dos veces al día	5 a 10 mg/kg (0,05 a 0,10 ml/kg) dos veces al día
Pacientes con enfermedad renal terminal bajo diálisis	---	7 a 14 mg/kg (0,07 a 0,14 ml/kg) una vez al día <sup>(2) (4)</sup>	10 a 20 mg/kg (0,10 a 0,20 ml/kg) una vez al día <sup>(3) (5)</sup>

(1) Levetiracetam solución oral se debe utilizar para administrar dosis por debajo de 250mg, para administrar dosis que no sean múltiplo de 250mg cuando la recomendación de la dosis no se alcanza tomando varios sobres

(2) Se recomienda una dosis de carga de 10,5 mg/kg (0,105 ml/kg) en el primer día de tratamiento con levetiracetam.

(3) Se recomienda una dosis de carga de 15 mg/kg (0,15 ml/kg) en el primer día de tratamiento con levetiracetam

(4) Después de la diálisis se recomienda una dosis suplementaria de 3,5 a 7 mg/kg (0,035 a 0,07 ml/kg).

(5) Después de la diálisis se recomienda una dosis suplementaria de 5 a 10mg/kg (0,05 a 0,10 ml/kg).

#### Insuficiencia hepática:

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve a moderada. En pacientes con insuficiencia hepática grave, el aclaramiento de creatinina puede subestimar el grado de insuficiencia renal. Por lo tanto, se recomienda una reducción del 50 % de la dosis de mantenimiento diario cuando el aclaramiento de creatinina es < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>.

### Población pediátrica:

El médico debe prescribir la forma farmacéutica, presentación y concentración más apropiada de acuerdo con el peso y la dosis.

La formulación en granulado recubierto no está adaptada para su administración en lactantes y niños menores de 6 años. Levetiracetam solución oral es la formulación más adecuada para su administración en esta población. Además, las concentraciones de granulados recubiertos en sobres no son apropiadas para el tratamiento inicial en niños que pesen menos de 25 kg o para la administración de dosis por debajo de 250 mg. En estos casos se debe utilizar Levetiracetam solución oral.

### Monoterapia:

No se ha establecido la seguridad y eficacia de levetiracetam como monoterapia en niños y adolescentes menores de 16 años.

No hay datos disponibles.

Terapia concomitante en lactantes de 6 a 23 meses, niños (de 2 a 11 años) y adolescentes (de 12 a 17 años) con un peso inferior a 50 kg

Levetiracetam solución oral es la formulación más adecuada para su administración en lactantes y niños menores de 6 años.

En niños a partir de 6 años de edad se debe utilizar levetiracetam en solución oral para administrar dosis por debajo de 250mg, para administrar dosis que no sean múltiplo de 250mg cuando la recomendación de la dosis no se alcanza tomando varios sobres.

Se debe utilizar la dosis menor eficaz.

La dosis en niños con un peso de 50 kg o superior es la misma que en adultos.

Terapia concomitante en lactantes desde 1 mes a menos de 6 meses de edad:

La solución oral es la formulación que debe usarse en lactantes.

### Forma de administración:

Los gránulos recubiertos se administran por vía oral, tragados con una cantidad suficiente de líquido y pueden administrarse con o sin alimentos. La dosis diaria se divide en dosis iguales repartidas en dos tomas al día.



Los gránulos recubiertos pueden también suspenderse en al menos 10 ml de agua, agitando un mínimo de 2 minutos y ser administrados por alimentación a través de sonda, que debe aclararse dos veces con 10 ml de agua inmediatamente después de la administración. Si se utiliza este método de administración, la suspensión debe prepararse justo antes de su administración.

Cada sobre es para una sola dosis.

Vía de Administración: Oral

Condición de Venta: Venta con fórmula médica

El interesado presenta ante la Sala Especializada de Medicamentos y productos biológicos respuesta al Auto No. 2017004864 emitido de acuerdo al concepto del Acta No. 03 de 2017 numeral 3.1.5.1., con el fin de continuar con la aprobación de la evaluación farmacológica de la nueva forma farmacéutica para el producto de la referencia.

Adicionalmente el interesado presenta alcance mediante radicado No. 2016163512 y 2017085734

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora aplaza la emisión de éste concepto por cuanto requiere de mayor estudio.

### 3.1.5.3. VAGI-HEX®

Expediente : 20127092  
 Radicado : 2017063375  
 Fecha : 08/05/2017  
 Interesado : Ongresso Colombia S.A.S.  
 Fabricante : Artesan Pharma GmbH & Co

Composición: Cada tableta vaginal contiene 10 mg de Hexetidina

Forma Farmacéutica: Tableta Vaginal

Indicaciones:

Las tabletas vaginales marca Vagi-Hex® están indicadas para el tratamiento tópico de las infecciones vaginales bacterianas y micóticas superficiales como Colonización patológica de la vagina por bacterias gram-positivas y gram-negativas, tales como

*Gardnerella vaginalis*, hongos y trichomonas semejantes a las levaduras, además de vaginitis después de la terapia con antibióticos o esteroides.

Además está indicado para la desinfección vaginal durante tratamiento ginecológico o cirugía obstétrica (histerectomías, conización, curetaje, cerclaje), como tratamiento profiláctico antes de la cirugía vaginal y como terapia para la prevención de infecciones ascendentes en obstetricia en los casos de ruptura prematura del amnios, inicio prematuro, parto prolongado, insuficiencia cervical o cirugía de cerclaje.

#### Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al principio activo o a cualquiera de sus excipientes

#### Precauciones y Advertencias:

Si se realiza el tratamiento por un largo plazo, se puede conducir a un crecimiento excesivo de organismos no susceptibles. El tratamiento no debe ser terminado durante el período menstrual. Cada aplicación de estas tabletas vaginales de Hexetidina debe ir precedida de cuidado y aseo íntimo.

#### Embarazo y lactancia:

Clasificado en la categoría: B

No hay estudios bien controlados realizados en mujeres embarazadas y lactantes. Excepto el primer trimestre, la administración sólo es posible después de la decisión del médico sobre la evaluación riesgo / beneficio.

Este medicamento no debe utilizarse durante los tres primeros meses de embarazo. No se recomienda el uso del producto durante la lactancia.

#### Uso en niños:

El uso y la seguridad de este producto en niños y adolescentes no han sido probados.

#### Reacciones Adversas:

Los efectos secundarios más comunes, que ocurren en menos del 2% de los pacientes tratados incluyen ardor, picazón y la alergia de contacto, así como náuseas, mareos y malestar estomacal.

#### Interacciones:

No se han descrito interacciones con otros medicamentos. Todos los supositorios vaginales y comprimidos tienen riesgo de incompatibilidad cuando se utiliza de forma concomitante con productos de látex (ej. diafragma vaginal o condones). La tableta vaginal de Hexetidina puede reducir la protección y el efecto de estos dispositivos.

#### Vía de Administración:

Vaginal.

La tableta se inserta en la vagina donde se funde. El Ingrediente Activo Hexetidina se distribuye en la mucosa ejerciendo su acción.

#### Dosificación y Grupo Etario:

La dosis estándar recomendada para una terapia de vaginosis bacteriana es de 2 comprimidos vaginales de 10 mg de Hexetidina por día (1 por la mañana y 1 por la tarde). En los ensayos clínicos, la duración del tratamiento fue de entre 5 y 16 días. En obstetricia, la Hexetidina puede aplicarse durante varias semanas. Sin embargo esta no debe utilizarse durante los tres primeros meses de embarazo. La terapia preoperatoria profiláctica dura 5 días y consiste en la administración dos veces al día de los comprimidos vaginales de 10 mg. La terapia con Hexetidina también se debe continuar durante la menstruación, e incluso si los síntomas subjetivos (prurito, secreción) ya no están presentes.

Condición de Venta: Venta con fórmula médica

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

- Evaluación farmacológica de la nueva forma farmacéutica
- Aprobación del Inserto allegado bajo radicado de la referencia (Folio 279 - 283)
- Aprobación de Prospecto Información para el paciente allegado bajo radicado de la referencia (Folio 284 - 289)

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora no encuentra justificación para el producto de la referencia en las indicaciones propuestas por cuanto la acción de la hexetidina es microbicida afectando la flora normal, lo que hace inapropiado su uso en las indicaciones solicitadas para las que el interesado no presentó soporte de evaluación clínica. Por lo tanto se considera necesario que alleguen ampliación de la información que sustente el uso del producto para la indicación propuesta.

#### 3.1.5.4. TOLNAFTO 1%

Expediente : 20127256  
 Radicado : 2017064665  
 Fecha : 10/05/2017  
 Interesado : Laboratorios Rety De Colombia S.A.S, Retycol S.A.S  
 Fabricante : Laboratorios Rety De Colombia S.A.S, Retycol S.A.S

**Composición:**

Cada talco seco en aerosol contiene 1% Tolnaftato

Forma Farmacéutica: Talco seco en aerosol

**Indicaciones:**

Antimicótico de uso tópico

**Contraindicaciones:**

Hipersensibilidad al Tolnaftato o a cualquier de los excipientes

**Precauciones y Advertencias:****Precauciones:**

No utilice otros productos para la piel sobre a la zona afectada sin consultar a su médico. Se recomienda usar zapatos ventilados y cambiar medias y zapatos, al menos una vez al día. Evitar vendajes oclusivos no transpirables, ya que favorecen la absorción sistémica.

**Advertencias:**

Solo para uso externo. Evitar el contacto con los ojos y membranas mucosas.

**Reacciones Adversas:**

Las reacciones adversas en la piel ocurren raramente, estas incluyen irritación y dermatitis de contacto.

**Interacciones:**

No hay estudios de interacciones con otros medicamentos hasta la fecha

Vía de Administración: Tópica

**Dosificación y grupo etario:**

Dosis usual para niños mayores de 2 años, adolescentes y adultos: aplicar el producto hasta cubrir la zona afectada, dos veces al día, durante tres o cuatro semanas. Si olvida una dosis de este medicamento, aplíquelo lo más pronto posible. Sin embargo, si es casi la hora de su próxima dosis, omita la dosis olvidada y vuelva a su horario regular.

Condición de venta: Venta libre

El interesado solicita ante la Sala Especializada de medicamentos y productos biológicos de la comisión revisora la aprobación de la evaluación farmacológica de la nueva forma farmacéutica

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar el producto de la referencia, con la siguiente información:

**Composición:** Contiene 1% de tolnaftato

**Forma Farmacéutica:** Talco seco en aerosol

**Indicaciones:**  
Antimicótico de uso tópico

**Contraindicaciones:**  
Hipersensibilidad al Tolnaftato o a cualquier de los excipientes

**Precauciones y Advertencias:**

**Precauciones:**

No utilice otros productos para la piel sobre a la zona afectada sin consultar a su médico. Se recomienda usar zapatos ventilados y cambiar medias y zapatos, al menos una vez al día. Evitar vendajes oclusivos no transpirables, ya que favorecen la absorción sistémica.

**Advertencias:**

Solo para uso externo. Evitar el contacto con los ojos y membranas mucosas.

**Reacciones Adversas:**

Las reacciones adversas en la piel ocurren raramente, estas incluyen irritación y dermatitis de contacto.

**Interacciones:**

No hay estudios de interacciones con otros medicamentos hasta la fecha

**Vía de Administración:** Tópica

**Dosificación y grupo etario:**

Dosis usual para niños mayores de 2 años, adolescentes y adultos: aplicar el producto hasta cubrir la zona afectada, dos veces al día, durante tres o cuatro semanas. Si olvida una dosis de este medicamento, aplíquelo lo más pronto posible. Sin embargo, si es casi la hora de su próxima dosis, omita la dosis olvidada y vuelva a su horario regular.

**Condición de venta:** Venta libre

**Norma farmacológica:** 13.1.3.0.N10

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

### 3.1.5.5. ZORVOLEX®

Expediente : 20124047  
 Radicado : 2017028776  
 Fecha : 03/03/2017  
 Interesado : Calox Andina S.A.S

Composición: Cada capsula contiene 18 mg de diclofenaco ácido

Forma farmacéutica: Cápsulas

Indicaciones: Tratamiento de dolor agudo de intensidad leve a moderada.

Tratamiento del dolor de la osteoartritis

Contraindicaciones: Zorvolex® está contraindicado en pacientes con: Hipersensibilidad conocida (por ejemplo, reacciones anafilactoides y reacciones cutáneas severas) a diclofenaco o cualquiera de los componentes del medicamento.

Historial de asma, urticaria, u otras reacciones de tipo alérgico después de tomar aspirina u otros AINEs. Se han reportado reacciones severas, raramente mortales, de tipo anafilactoide a los AINEs, en dichos pacientes.

Dolor perioperatorio en caso de cirugía de injerto de bypass en la arteria coronaria (CABG, por sus siglas en inglés)

Advertencias y precauciones: Eventos Trombóticos Cardiovasculares

Estudios clínicos de varios AINEs COX-2 selectivos y no selectivos de una duración de hasta tres años, han mostrado un aumento en el riesgo de eventos cardiovasculares (CV) trombóticos graves, infarto al miocardio y accidentes cerebrovasculares, que pueden ser fatales. Todos los AINEs, tanto COX-2 selectivos como no selectivos, pueden presentar un riesgo similar. Puede existir un mayor riesgo en pacientes con enfermedades cardiovasculares conocidas o con factores de riesgo de presentar enfermedades cardiovasculares. Para minimizar el riesgo potencial de un evento cardiovascular adverso en pacientes tratados con un AINE, se recomienda la utilización de la dosis efectiva más baja durante el menor período de tiempo posible. Los médicos y pacientes deben permanecer en alerta para detectar el desarrollo de este tipo de eventos, incluso en ausencia de síntomas cardiovasculares previos. Se debe informar a los pacientes

acerca de los signos y/o síntomas de eventos cardiovasculares graves y los pasos a seguir en caso de que ocurran.

Dos estudios clínicos largos y controlados sobre el uso de AINEs COX-2 selectivos para el tratamiento del dolor en las primeros 10-14 días siguientes a una cirugía CABG mostraron un aumento en la incidencia de infarto al miocardio y accidentes cerebrovasculares

No existe evidencia consistente que indique que el uso concomitante con aspirina reduzca el riesgo incrementado de eventos tromboticos cardiovasculares graves asociados al uso de AINEs. El uso concomitante de aspirina y un AINE, como diclofenaco, incrementa el riesgo de presentar eventos gastrointestinales serios

Efectos Gastrointestinales (GI) – Riesgos de Ulceraciones Gastrointestinales, Sangrado y Perforación

Los AINEs, incluyendo a Zorvolex™, pueden causar eventos adversos gastrointestinales (GI) serios incluyendo inflamación, sangrado, ulceración, y perforación del estómago, intestino delgado o intestino grueso, que pueden resultar fatales. Estos eventos adversos serios pueden ocurrir en cualquier momento, presentando o no síntomas de advertencia, en pacientes tratados con AINEs. Sólo uno de cada cinco pacientes que desarrollan un evento adverso grave en el tracto gastrointestinal superior, cuando se encuentran en tratamiento con AINE, son sintomáticos. Las úlceras en tracto gastrointestinal superior, sangrados o perforaciones causadas por el uso de algún AINE ocurren en aproximadamente 1% de los pacientes tratados durante 3-6 meses, y cerca de un 2%-4% de pacientes tratados durante un año. Estas tendencias aumentan conforme aumenta la duración del uso, incrementándose la posibilidad de desarrollar un evento serio gastrointestinal en algún momento durante el curso de la terapia. Incluso la terapia con AINE a corto plazo puede presentar riesgos.

La prescripción de AINEs, incluyendo Zorvolex™, se debe realizar con extrema precaución en pacientes con historial de úlceras o hemorragia gastrointestinal. Pacientes con antecedentes de úlcera péptica y/o hemorragia gastrointestinal que utilizan algún AINE, presentan un riesgo 10 veces mayor de desarrollar una hemorragia GI en comparación con los pacientes que no presentan ninguno de estos factores de riesgo. Otros factores que aumentan el riesgo de sangrado GI en pacientes tratados con algún AINE incluyen el uso concomitante de corticoesteroides orales o anticoagulantes, terapia prolongada con AINE, tabaquismo, uso de alcohol, edad avanzada, y salud deteriorada en general. La mayoría de los informes espontáneos de eventos gastrointestinales fatales se realizan en pacientes de edad avanzada o debilitados y, por tanto, se debe prestar especial cuidado cuando se trate a esta población.

Para minimizar un riesgo potencial de un evento adverso GI en pacientes tratados con un AINE, se debe utilizar la dosis efectiva más baja durante el menor tiempo posible. Los pacientes y el profesional en salud responsable deberán estar alerta para detectar signos

y síntomas de ulceración gastrointestinal y sangrado durante la terapia con AINE e iniciar rápidamente la evaluación y tratamiento adicional que corresponda si se sospecha de una reacción adversa GI grave. Esto debe incluir la discontinuación del AINE hasta que se descarte la presencia de un evento adverso serio. Para pacientes de alto riesgo, se deben considerar terapias alternativas que no incluyan el uso de AINEs.

### Efectos Hepáticos

Las elevaciones de una o más pruebas de función hepática pueden ocurrir durante la terapia con Zorvolex™. Estas anomalías en exámenes de laboratorio pueden progresar, permanecer sin cambios, o pueden ser transitorias con la continuación del tratamiento. Las elevaciones límite en las transaminasas hepáticas (mayor al límite superior considerado normal [ULN] hasta incluso 3 veces del rango ULN) se han observado en aproximadamente 15% de pacientes tratados con diclofenaco. De los marcadores de función hepática, se recomienda la ALT (SGPT) para monitorear el daño hepático.

En los ensayos clínicos de productos que contienen diclofenaco, se observaron elevaciones significativas (por ejemplo, de más de 3 veces ULN) de AST (SGOT) (la ALT no se midió en todos los estudios) cercanas al 2% en aproximadamente 5700 pacientes en algún momento durante el tratamiento diclofenaco.

En un estudio grande, abierto y controlado con diclofenaco sódico con 3700 pacientes tratados durante 2-6 meses, los pacientes fueron monitoreados primero a las 8 semanas y 1200 pacientes fueron monitoreados nuevamente a las 24 semanas. Se observaron elevaciones significativas de ALT y/o AST en aproximadamente 4% de los pacientes, incluyendo elevaciones marcadas (mayores a 8 veces mayor la ULN) en aproximadamente 1% de los 3700 pacientes. En ese estudio abierto, se observó una mayor incidencia de elevaciones límite de ALT o AST (menor a 3 veces la ULN), moderadas (3-8 veces la ULN), y marcadas (mayor a 8 veces la ULN) en los pacientes que recibieron diclofenaco con respecto a aquellos con otros AINEs. Las elevaciones de las transaminasas se observaron con mayor frecuencia en pacientes con osteoartritis que en aquellos con artritis reumatoide.

Casi todas las elevaciones significativas de transaminasas fueron detectadas antes de que los pacientes presentaran síntomas. Las pruebas anormales ocurrieron durante los primeros 2 meses de terapia con diclofenaco en 42 de los 51 pacientes en todos los estudios en los que se presentaron elevaciones de transaminasas marcadas.

En reportes posteriores a la comercialización, casos de hepatotoxicidad inducida por fármacos se reportaron durante el primer mes, y en algunos casos, los primeros 2 meses de terapia, pero estos pueden ocurrir en cualquier momento durante el tratamiento con diclofenaco. La vigilancia posterior a la comercialización ha reportado casos de reacciones hepáticas graves, incluyendo necrosis hepática, ictericia, hepatitis fulminante



con y sin ictericia e insuficiencia hepática. Algunos de estos casos reportados resultaron en muerte o trasplantes de hígado.

Los médicos deben medir periódicamente las transaminasas en pacientes que reciben terapia a largo plazo con Zorvolex<sup>TM</sup>, pues la hepatotoxicidad grave puede desarrollarse sin un pródromo de síntomas que se distingan. Los tiempos óptimos para la realización de la primera medición de transaminasas, y las subsiguientes, no se conocen. Con base en los datos de ensayos clínicos y la experiencia posterior a la comercialización, las transaminasas deben ser monitoreadas después de 4 a 8 semanas de iniciar el tratamiento con diclofenaco. Sin embargo, pueden ocurrir reacciones hepáticas graves en cualquier momento durante el tratamiento con diclofenaco. Si las pruebas hepáticas anormales persisten o se agravan, si aparecen o se desarrollan signos y/o síntomas clínicos compatibles con enfermedad hepática, o si se producen manifestaciones sistémicas (por ejemplo, eosinofilia, erupción cutánea, dolor abdominal, diarrea, orina oscura, etc.), se debe descontinuar inmediatamente Zorvolex<sup>®</sup>.

Para reducir la posibilidad de que la lesión hepática se convierta en severa entre las mediciones de transaminasas, se debe informar a los pacientes de las señales de advertencia y síntomas de hepatotoxicidad (por ejemplo, náusea, fatiga, letargo, diarrea, prurito, ictericia, dolor en hipocondrio derecho, y síntomas similares a la gripe), y los pacientes deben tomar acciones adecuadas si aparecen estos signos y síntomas.

Para minimizar el riesgo potencial de un evento adverso relacionado con el hígado en pacientes tratados con Zorvolex<sup>®</sup>, se debe utilizar la dosis efectiva más baja durante el menor tiempo posible. Se debe tener precaución cuando se prescriba Zorvolex<sup>®</sup> junto con otros fármacos que se conocen por ser potencialmente hepatotóxicos (por ejemplo, acetaminofén, ciertos antibióticos y medicamentos antiepilépticos).

#### Hipertensión

Los AINEs, incluyendo Zorvolex<sup>®</sup>, pueden conducir a la reaparición o deterioro de hipertensión preexistente, y cualquiera de estos puede contribuir a una mayor incidencia de eventos CV. Utilice los AINEs, incluyendo a Zorvolex<sup>®</sup>, con precaución en pacientes con hipertensión. Se debe vigilar la presión arterial (PA) de cerca al inicio del tratamiento con un AINE y a lo largo del curso de la terapia.

Los pacientes en tratamiento con inhibidores de la ACE (enzima convertidora de angiotensina, por sus siglas en inglés), tiazidas o diuréticos de asa, pueden tener problemas de respuesta a estas terapias al estar en tratamiento con algún AINE.

#### Insuficiencia cardíaca congestiva y edema

La retención de líquidos y edema se han observado en algunos pacientes que toman AINEs. El uso de Zorvolex<sup>®</sup> se debe realizar con precaución en pacientes con retención de líquidos o falla cardíaca.

### Efectos renales

Se debe prestar atención al iniciar el tratamiento con Zorvolex® en pacientes con deshidratación considerable.

La administración a largo plazo de los AINEs ha dado lugar a la necrosis papilar renal y otras lesiones renales. La toxicidad renal también se ha visto con pacientes en los que las prostaglandinas renales tienen una función compensatoria en el mantenimiento de la perfusión renal. En estos pacientes, la administración de un AINE puede causar una reducción dosis dependiente en la formación de prostaglandinas y, secundariamente, en el flujo sanguíneo renal, lo que puede precipitar una descompensación renal. Los pacientes con mayor riesgo de esta reacción son aquellos con insuficiencia renal, insuficiencia cardíaca, disfunción hepática, aquellos que toman diuréticos e inhibidores de la ACE, y pacientes con edad avanzada. La interrupción del tratamiento con el AINE por lo general es seguida de la recuperación al estado previo al inicio del tratamiento.

No existe información disponible originada en estudios clínicos controlados sobre el uso de Zorvolex® en pacientes con enfermedad renal avanzada. Por tanto, el tratamiento con Zorvolex® no se recomienda en pacientes con enfermedad renal avanzada. Si la terapia con Zorvolex® debe iniciarse, se debe vigilar de cerca la función renal del paciente.

### Reacciones Anafilactoides

Como con otros AINEs, reacciones anafilactoides en pacientes sin exposición previa conocida a Zorvolex® pueden aparecer. Zorvolex® está contraindicado en pacientes con la tríada de aspirina. Este complejo de síntomas son típicos de pacientes asmáticos que sufren rinitis con o sin pólipos nasales, o que presentan broncoespasmo grave, potencialmente fatal, después de tomar aspirina u otro AINE.

Se debe buscar ayuda de emergencia en los casos en que se produzca una reacción anafiláctica.

### Reacciones adversas de la piel

Los AINEs, incluyendo Zorvolex®, pueden causar reacciones adversas cutáneas graves como dermatitis exfoliativa, Síndrome de Stevens-Johnson (SJS), y necrólisis tóxica epidérmica (TEN, por sus siglas en inglés), que pueden resultar fatales. Estos eventos graves pueden ocurrir sin previo aviso. Los pacientes deben ser informados acerca de los signos y síntomas de las manifestaciones graves de la piel, y discontinuar Zorvolex® a la primera aparición de erupción cutánea o cualquier otro signo de hipersensibilidad.

### Toxicidad Fetal

Comenzando las 30 semanas de gestación, Zorvolex® y otros AINEs, deben ser evitados en mujeres embarazadas por cuanto puede ocurrir un cierre prematuro del ductus

arterioso en el feto. Si se utiliza este medicamento durante el embarazo, el paciente debe ser informado acerca del riesgo potencial que puede presentar para el feto.

#### Enfermedad que responde a los corticosteroides

No se debe utilizar Zorvolex® como sustituto de corticosteroides o para tratar la insuficiencia de corticosteroides. La interrupción brusca de los corticosteroides puede dar lugar a una exacerbación de enfermedades que responden a los mismos. Pacientes en tratamiento prolongado con corticosteroides deben someterse a una disminución gradual de la dosis si se pretende discontinuar su tratamiento.

#### El enmascaramiento de la inflamación y la fiebre

La actividad farmacológica de Zorvolex® en la reducción de la inflamación y posiblemente fiebre, puede disminuir la utilidad de los signos diagnósticos para detectar complicaciones infecciosas de condiciones dolorosas presuntamente no infecciosas.

#### Efectos hematológicos

La anemia puede ocurrir en pacientes que reciben cualquier AINE, incluyendo Zorvolex®. Esto debido posiblemente a la retención de líquidos, pérdida de sangre GI oculta o evidente, o un efecto descrito de forma incompleta en la eritropoyesis. En pacientes en tratamiento a largo plazo con AINEs, incluyendo Zorvolex®, se debe monitorear la hemoglobina o hematocrito si se presentan signos o síntomas de anemia o pérdida de sangre.

Los AINEs inhiben la agregación plaquetaria y se ha comprobado que prolongan el tiempo de coagulación en algunos pacientes. A diferencia de la aspirina, su efecto sobre la función plaquetaria es cuantitativamente menor, de duración más corta, y reversible. Se debe controlar cuidadosamente a los pacientes tratados con Zorvolex® que pueden ser afectados negativamente por las alteraciones en la función plaquetaria, como en el caso de quienes presentan trastornos en la coagulación o pacientes que reciben anticoagulantes.

#### Uso en pacientes con asma preexistente

Los pacientes con asma pueden padecer de asma sensible a la aspirina. El uso de la aspirina en pacientes con asma sensible a la aspirina se ha asociado con broncoespasmos severos que pueden ser fatales. Dado que se han reportado reacciones cruzadas de sensibilidad, incluyendo broncoespasmos, en pacientes sensibles a aspirina en tratamiento con AINEs, Zorvolex® está contraindicado en pacientes con esta forma de sensibilidad a la aspirina y se debe utilizar con precaución en todos los pacientes con asma preexistente

#### Monitoreo

Debido a que pueden ocurrir graves ulceraciones del tracto GI y hemorragia sin síntomas de advertencia, los médicos deben vigilar los signos o síntomas de hemorragia digestiva.

Para los pacientes en tratamiento a largo plazo con AINEs, se debe realizar periódicamente un CBC (recuento sanguíneo completo, por sus siglas en inglés) y un perfil que incluya pruebas de función hepática. Se debe suspender Zorvolex® si las pruebas hepáticas resultan anormales o las pruebas renales persisten o empeoran.

#### Reacciones adversas:

- Eventos Trombóticos Cardiovasculares
- Efectos Gastrointestinales
- Efectos Hepáticos
- Hipertensión
- Insuficiencia cardíaca congestiva y edema
- Efectos Renales
- Reacciones anafilactoides
- Reacciones cutáneas graves

#### Experiencia de Ensayos Clínicos

Dado que los ensayos clínicos son conducidos en condiciones muy variables, las tasas de reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos de un fármaco en particular no pueden compararse directamente con las tasas de los ensayos clínicos de otros fármacos y pueden no reflejar las tasas observadas en la práctica clínica.

#### Reacciones Adversas en Pacientes con Dolor Agudo

Doscientos dieciséis (216) pacientes en un ensayo clínico finalizado de 48h a doble ciego, controlado con placebo, recibieron Zorvolex® para tratar el dolor agudo seguido de la bunionectomía. Las reacciones adversas más frecuentes en este estudio se resumen en la Tabla 1

Tabla 1 Resumen de Reacciones Adversas ( $\geq 2\%$  en el grupo Zorvolex® (18 mg ó 35 mg) – Fase 3 Estudio en Pacientes con Dolor Postquirúrgico

Reacciones Adversas Zorvolex® 18 mg ó 35 mg tres veces al día\*

N = 216

Placebo\*

N = 106

Edema	33%	32%
Náusea	27%	37%
Dolor de cabeza	13%	15%
Mareo	10%	16%
Vómito	9%	12%
Constipación	8%	4%
Prurito	7%	6%
Flatulencia	3%	2%
Dolor en las extremidades	3%	1%
Dispepsia	2%	1%

\*Una tableta de hidrocodona/acetaminofén de 10 mg/325 mg fue permitida cada 4 a 6 horas como medicación de rescate para el manejo del dolor. Hubo un mayor uso concomitante de medicación de rescate con opiáceos en los pacientes tratados con placebo que en los pacientes tratados con Zorvolex®. Alrededor del 82% de pacientes en el grupo de Zorvolex® 35 mg, 85% de los pacientes en el grupo Zorvolex® 18 mg, y 97% de pacientes en el grupo placebo tomó la medicación de rescate para el manejo del dolor durante el estudio.

#### Reacciones Adversas en Pacientes con Dolor por Osteoartritis

Doscientos dos (202) pacientes recibieron Zorvolex® en un estudio finalizado de 12 semanas, doble ciego, controlado con placebo sobre el dolor de osteoartritis en rodilla o cadera. Las reacciones adversas más frecuentes en este estudio se resumen en la Tabla 2.

Tabla 2 Resumen de Reacciones Adversas ( $\geq 2\%$ ) – 12 semanas Fase 3 Estudio en Pacientes con Dolor por Osteoartritis\*

Reacciones Adversas	Zorvolex® 35 mg	Placebo
N=202		
N=103		
Náusea	7%	2%
Diarrea	6%	3%
Dolor de cabeza	4%	3%
Dolor abdominal superior	3%	1%
Sinusitis	3%	1%
Vómito	3%	1%
Incremento de la Alanina Aminotransferasa	2%	0
Aumento de Creatinina en sangre	2%	0
Dispepsia	2%	1%
Flatulencia	2%	0
Hipertensión	2%	1%

\* Reacciones adversas que se produjeron en  $>2\%$  de los pacientes tratados con Zorvolex® y se produjeron con más frecuencia que en los pacientes tratados con placebo

Seiscientos un (601) pacientes recibieron Zorvolex® 35 mg ya fuera dos veces o tres veces en un ensayo clínico abierto de 52 semanas, sobre el dolor de la osteoartritis en rodilla o cadera. De ellos, 360 (60%) pacientes completaron el ensayo. Las reacciones adversas más frecuentes en este estudio se resumen en la Tabla 3.

Tabla 3 Resumen de Reacciones Adversas ( $\geq 2\%$ ) – Estudio abierto de 52 semanas en Pacientes con Dolor por Osteoartritis

Reacciones Adversas	Zorvolex® 35 mg
N=601	
Infección del tracto respiratorio superior	8%
Dolor de cabeza	8%
Infección del tracto urinario	7%

Diarrea	6%
Nasofaringitis	6%
Náusea	6%
Constipación	5%
Sinusitis	5%
Osteoartritis	5%
Tos	4%
Incremento de la Alanina Aminotransferasa	4%
Dolor de espalda	3%
Dispepsia	3%
Procedimientos dolorosos	3%
Bronquitis	3%
Hipertensión	3%
Dolor abdominal superior	3%
Influenza	3%
Artralgia	3%
Contusión	3%
Vómito	3%
Malestar abdominal	2%
Incremento de la Aspartato Aminotransferasa	2%
Mareo	2%
Caída	2%
Dolor Abdominal	2%

Reacciones adversas reportadas para diclofenaco y otros AINEs:

En pacientes en tratamiento con algún AINE, las reacciones adversas más frecuentes que ocurren en aproximadamente 1%-10% de los pacientes son:

Experiencias Gastrointestinales que incluyen: dolor abdominal, constipación, diarrea, dispepsia, flatulencia, hemorragia/perforación, acidez estomacal, náusea, úlceras GI (gástrica/duodenal) y vómitos.

Función renal anormal, anemia, mareos, edema, enzimas hepáticas elevadas, dolores de cabeza, aumento en el tiempo de coagulación, prurito, erupciones cutáneas y tinitus.

Las reacciones adversas adicionales reportadas ocasionalmente incluyen:

Cuerpo en general: fiebre, infección, sepsis

Sistema Cardiovascular: falla cardíaca congestiva, hipertensión, taquicardia, síncope

Sistema Digestivo: sequedad de boca, esofagitis, úlceras gástricas/pépticas, gastritis, hemorragia gastrointestinal, glositis, hematemesis, hepatitis, ictericia

Sistema Hemático y Linfático: equimosis, eosinofilia, leucopenia, melena, púrpura, sangrado rectal, estomatitis, trombocitopenia

Metabólico y Nutricional: cambios de peso

Sistema Nervioso: ansiedad, astenia, confusión, depresión, alteración del sueño, adormecimiento, insomnio, malestar, nerviosismo, parestesia, somnolencia, temblores, vértigo

Sistema respiratorio: asma, disnea

Piel y apéndices: alopecia, fotosensibilidad, aumento de la sudoración

Órganos de los sentidos: visión borrosa

Sistema urogenital: cistitis, disuria, hematuria, nefritis intersticial, oliguria/poliuria, proteinuria, fallo renal

Otras reacciones adversas, que ocurren rara vez son:

Cuerpo en general: reacciones anafilácticas, cambios en el apetito, muerte

Sistema Cardiovascular: arritmia, hipotensión, infarto al miocardio, palpitaciones, vasculitis

Sistema Digestivo: colitis, eructos, hepatitis fulminante con y sin ictericia, insuficiencia hepática, necrosis hepática, pancreatitis

Sistema Hemático y Linfático: agranulocitosis, anemia hemolítica, anemia aplásica, linfadenopatía, pancitopenia

Metabólico y Nutricional: hiperglucemia

Sistema Nervioso: convulsiones, coma, alucinaciones, meningitis

Sistema respiratorio: depresión respiratoria, neumonía

Piel y apéndices: angioedema, necrólisis epidérmica tóxica, eritema multiforme, dermatitis exfoliativa, síndrome de Stevens-Johnson, urticaria

Sentidos: conjuntivitis, discapacidad auditiva

Interacciones:

Interacciones con medicamentos

Aspirina

Cuando se administra con aspirina, la unión a proteínas de Zorvolex® se ve reducida. La importancia clínica de esta interacción es desconocida; sin embargo, como con otros AINEs, la administración concomitante de Zorvolex® y aspirina generalmente no se recomienda debido a la posibilidad de un aumento en las reacciones adversas de tipo GI.

Anticoagulantes

Los efectos de los anticoagulantes, como la warfarina y AINEs en la hemorragia GI, son sinérgicos, de tal manera que los usuarios de ambos fármacos juntos tienen un riesgo de sangrado GI grave superior al que se presenta con el uso de cualquiera de los fármacos solos.

Inhibidores de ACE

Los AINEs pueden disminuir el efecto antihipertensivo de los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (ACE).

Esta interacción debe ser considerada en pacientes que toman AINEs de forma concomitante con inhibidores de ACE.

Diuréticos

Estudios clínicos, así como las observaciones posteriores a la comercialización, han demostrado que los AINEs pueden reducir el efecto natriurético de la furosemida y tiazidas en algunos pacientes. Esta respuesta se ha atribuido a la inhibición de la síntesis de prostaglandinas renales. Durante el tratamiento concomitante con Zorvolex® y estos diuréticos, se debe observar de cerca a los pacientes para detectar signos de insuficiencia renal, así como para asegurar la eficacia diurética.

#### Litio

Los AINEs han demostrado producir una elevación de los niveles de litio en plasma y una reducción en el aclaramiento de litio renal. La concentración mínima promedio de litio aumentó 15% y el aclaramiento renal se redujo en aproximadamente un 20%. Estos efectos se han atribuido a la inhibición de prostaglandinas renales por el AINE. Por lo tanto, cuando se administre concomitantemente AINEs y litio, se debe observar a los pacientes cuidadosamente para detectar signos de toxicidad por litio.

#### Metotrexato

Se ha reportado que los AINEs inhiben competitivamente la acumulación de metotrexato en cortes de riñones de conejo. Esto indica que los AINEs pueden aumentar la toxicidad del metotrexato. Se debe tener precaución cuando se administren AINEs de forma concomitante con metotrexato.

#### Ciclosporina

Los AINEs pueden afectar a las prostaglandinas renales y aumentar la toxicidad de la ciclosporina. Por tanto, la terapia concomitante con AINEs puede aumentar la nefrotoxicidad de la ciclosporina. Se debe prestar atención cuando se administren AINEs de forma concomitante con ciclosporina.

#### Los Inhibidores o Substratos de Citocromo P450 2C9 Otras Consideraciones

El diclofenaco se metaboliza predominantemente mediante el citocromo P450 2C9. La co-administración de diclofenaco con otro fármaco que se conozca se metaboliza por esta enzima, o que la inhibe, puede afectar de forma impredecible la farmacocinética del diclofenaco o la del fármaco coadministrado. Se debe tener precaución al evaluar la historia clínica de cada paciente al prescribir diclofenaco

Vía de administración: Oral

#### Dosificación y grupo etario: Dosificación inicial

No se ha estudiado en ensayos clínicos la efectividad de Zorvolex® cuando se administra con alimentos. Ingerir Zorvolex® con alimentos puede causar una reducción en la efectividad del medicamento en comparación con la ingesta del mismo con el estómago vacío. Utilice la mínima dosis efectiva durante el menor tiempo posible, de acuerdo con los objetivos individuales del tratamiento del paciente.

Dolor agudo



Para el tratamiento del dolor agudo de intensidad leve a moderada, la dosis es de 18 mg ó 35 mg por vía oral tres veces al día.

Dolor en osteoartritis

Para el tratamiento del dolor en osteoartritis, la dosis es de 35 mg por vía oral tres veces al día.

Ajustes de Dosis en Pacientes con Insuficiencia Hepática

Los pacientes con enfermedad hepática pueden requerir dosis reducidas de Zorvolex® en comparación con los pacientes con función hepática normal. Al igual que con otros productos que contienen diclofenaco, inicie el tratamiento con la dosis más baja. Si el tratamiento no es eficaz a la dosis más baja, suspenda su uso.

No Intercambiabilidad con Otras Formas Farmacéuticas de Diclofenaco

Las cápsulas de Zorvolex® no son intercambiables con otras formulaciones orales de diclofenaco, incluso si la potencia en miligramos es la misma. Las cápsulas de Zorvolex® contienen diclofenaco ácido libre, mientras que otros productos contienen una sal de diclofenaco, por ejemplo, diclofenaco sódico o potásico. Una dosis de 35 mg de Zorvolex® es aproximadamente equivalente a 37.6 mg de diclofenaco sódico ó 39.5 mg de diclofenaco potásico. Por lo tanto, no se deben sustituir dosis con potencias similares de otros productos de diclofenaco sin tomar lo anterior en consideración.

Condición de venta: Venta con fórmula médica.

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

- Evaluación farmacológica para la nueva forma farmacéutica y la nueva concentración
- Inseeto allegado mediante Radicado No. 2017028776
- Información para prescribir allegada mediante Radicado No. 2017028776

**CONCEPTO: La Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora aplaza la evaluación de éste producto dado lo voluminoso del expediente, lo que dificulto el estudio para ésta sesión.**

**3.1.5.7. VASTAREL® LP 40 mg CÁPSULA DURA DE LIBERACIÓN PROLONGADA**  
**VASTAREL® LP 80 mg CÁPSULA DURA DE LIBERACIÓN PROLONGADA**

Expediente : 20124610

Radicado : 2017035264

Fecha : 15/03/2017  
Interesado : Laboratorios servier de Colombia S.A.S.

**Composición:**

Cada cápsula dura de liberación prolongada contiene 40 mg de trimetazidina diclorhidrato.

Cada cápsula dura de liberación prolongada contiene 80 mg de trimetazidina diclorhidrato.

Forma farmacéutica: Cápsula dura de liberación prolongada

Indicaciones: Antianginoso

Contraindicaciones: -Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.  
-Enfermedad de Parkinson, síntomas parkinsonianos, temblores, síndrome de piernas inquietas, y otros trastornos del movimiento relacionados,  
Insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina < 30 ml/min)

Advertencias y precauciones: Este medicamento no es un tratamiento curativo para las crisis de angina de pecho, tampoco está indicado como tratamiento inicial de la angina inestable o del infarto de miocardio. No debe ser utilizado en la fase prehospitalaria ni durante los primeros días de hospitalización.

En caso de una crisis de angina de pecho, debe reevaluarse la coronariopatía y considerarse la adaptación del tratamiento (tratamiento farmacológico y posible revascularización).

Trimetazidina puede causar o empeorar los síntomas parkinsonianos (temblor, acinesia, hipertonía), que se deben investigar regularmente, especialmente en pacientes de edad avanzada. En casos dudosos, los pacientes deben ser remitidos a un neurólogo para que realice las investigaciones pertinentes.

La aparición de alteraciones del movimiento tales como síntomas parkinsonianos, síndrome de piernas inquietas, temblores, inestabilidad de la marcha, debe llevar a la retirada definitiva de trimetazidina.

Estos casos tienen una baja incidencia y son normalmente reversibles tras la interrupción del tratamiento. La mayoría de los pacientes se recuperaron en un plazo de 4 meses tras la retirada de la trimetazidina. Si los síntomas parkinsonianos persisten durante más de 4 meses tras la interrupción del tratamiento, se debe solicitar la opinión de un neurólogo.

Pueden producirse caídas, relacionadas con la inestabilidad de la marcha o la hipotensión, en particular en pacientes que estén tomando antihipertensivos.

Se debe tener precaución al prescribir trimetazidina a pacientes en los que se espera una mayor exposición:

- Insuficiencia renal moderada
- Pacientes de edad avanzada mayores de 75 años

Este medicamento contiene sacarosa. Los pacientes con problemas hereditarios raros de intolerancia a la fructosa, hipoabsorción de glucosa o galactosa o déficit de sacarasa-isomaltasa no deben tomar este medicamento.

Reacciones adversas: Las reacciones adversas, definidas como acontecimientos adversos considerados al menos como posiblemente relacionados con el tratamiento de trimetazidina se enumeran a continuación utilizando la siguiente convención de frecuencia: muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ); frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ); poco frecuentes ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ); raras ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ ); muy raras ( $< 1/10.000$ ); frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Grupo Sistémico	Frecuencia	Reacciones adversas
Trastornos del sistema nervioso	Frecuentes	Mareos, cefaleas
	Frecuencia no conocida	Síntomas parkinsonianos (temblor, acinesia, hipertonía), inestabilidad de la marcha, síndrome de piernas inquietas, otros trastornos del movimiento relacionados, normalmente reversibles tras la interrupción del tratamiento
	Frecuencia no conocida	Trastornos del sueño (insomnio, somnolencia)
Trastornos cardiacos	Raras	Palpitaciones, extrasístoles, taquicardia
Trastornos vasculares	Raras	Hipotensión arterial, hipotensión ortostática que puede estar asociada con malestar, mareos o caídas, en particular en pacientes que toman antihipertensivos, rubefacción
Trastornos gastrointestinales	Frecuentes	Dolor abdominal, diarrea, dispepsia, náuseas y vómitos
	Frecuencia no conocida	Estreñimiento
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Frecuentes	Erupción, prurito, urticaria
	Frecuencia no conocida	Pustulosis exantemática generalizada aguda (PEGA), angioedema
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Frecuentes	Astenia
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Frecuencia no conocida	Agranulocitosis Trombocitopenia Púrpura trombocitopénica
Trastornos hepatobiliares	Frecuencia no conocida	Hepatitis

Interacciones: No se ha identificado ninguna interacción medicamentosa

Vía de administración: Oral

Dosificación y grupo etario: La dosis es una cápsula de 80 mg de trimetazidina una vez al día con el desayuno.

Poblaciones especiales

Pacientes con insuficiencia renal

En pacientes con insuficiencia renal moderada (aclaramiento de creatinina [30-60] ml/min), la dosis recomendada se reduce a la mitad, es decir, 1 cápsula de 40 mg con el desayuno.

Pacientes de edad avanzada

Los pacientes de edad avanzada pueden tener mayor exposición a trimetazidina debido a una disminución de la función renal relacionada con la edad (ver sección 5.2). En pacientes con insuficiencia renal moderada (aclaramiento de creatinina [30-60] ml/min), la dosis recomendada se reduce a la mitad, es decir, 1 cápsula de 40 mg con el desayuno. El ajuste de dosis en los pacientes de edad avanzada se debe realizar con precaución

Población pediátrica:

No se ha establecido la seguridad y eficacia de trimetazidina en niños menores de 18 años. No se dispone de datos.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

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

- Evaluación farmacológica para la nueva forma farmacéutica y la nueva concentración
- Inseeto allegado mediante Radicado No. 2017035264
- Información para prescribir allegada mediante Radicado No. 2017035264

**CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora aplaza la emisión de éste concepto por cuanto requiere de mayor estudio.**

### 3.1.6. NUEVA CONCENTRACIÓN

#### A) PRODUCTOS DE SÍNTESIS QUÍMICA

##### 3.1.6.1 PAPAVERINA CLORHIDRATO 30,0 mg/mL AMPOLLA POR 2 mL

Expediente : 20118955  
 Radicado : 2016164143/2017057583  
 Fecha : 26/04/2017  
 Interesado : Altech Pharmaceuticals S. A. S.  
 Fabricante : Vidrio Tecnico De Colombia S.A. (Viteco S.A.)

Composición: Cada ampolla por 2mL contiene 30 mg de papaverina clorhidrato

Forma Farmacéutica: Solución Inyectable

#### Indicaciones:

La papaverina es recomendado en diversas condiciones acompañadas por espasmo del músculo liso, como el espasmo vascular asociado con infarto agudo de miocardio (oclusión coronaria), angina de pecho, periférica y embolia pulmonar, enfermedad vascular periférica en la que hay un elemento vasoespástico, o ciertos estados angiospásticos cerebrales; y espasmo visceral como en ureteral, biliar o cólico gastrointestinal.

#### Contraindicaciones:

La inyección intravenosa de papaverina está contraindicada en presencia de bloqueo auriculoventricular completo. Cuando la conducción está deprimida, el fármaco puede producir ritmos ectópicos transitorias de origen ventricular, ya sea latidos prematuros o taquicardia paroxística.

La papaverina no está indicada para el tratamiento de la impotencia por inyección intracorpórea. La inyección intracorpórea de clorhidrato de papaverina se ha informado que han dado lugar a priapismo persistente que requiere intervención médica y quirúrgica

Precauciones y advertencias: General: La inyección de papaverina clorhidrato USP, no debe ser añadida con lactato de Ringer, porque resultaría en precipitación.

Se debe utilizar con precaución en pacientes con glaucoma. El medicamento debe suspenderse si la hipersensibilidad hepática con síntomas gastrointestinales, ictericia, o eosinofilia se hace evidente o si los valores de la función hepática se encuentran alterados.

#### Uso En Embarazo

- Embarazo Categoría C: No se observaron efectos teratogénicos en ratas cuando la papaverina clorhidrato se administra por vía subcutánea como agente único. No se sabe si la papaverina puede causar daño fetal cuando se administra a una mujer embarazada o si puede afectar la capacidad reproductiva. La papaverina clorhidrato debe ser dado a mujeres embarazadas sólo si es claramente necesario.
- Madres lactantes: No se sabe si este medicamento se excreta en la leche humana. Dado que muchos fármacos se excretan por esta vía, se debe tener precaución cuando se administra papaverina clorhidrato a una mujer lactante.
- Uso en niños: La seguridad y eficacia en niños no han sido establecidas.

Reacciones adversas: Se han notificado los siguientes efectos secundarios: malestar general, náuseas, malestar abdominal, anorexia, estreñimiento o diarrea, erupciones en la piel, malestar, vértigo, dolor de cabeza, enrojecimiento intensivo de la cara, sudoración, aumento en la profundidad de la respiración, aumento de la frecuencia cardíaca, un ligero aumento de la presión arterial y sedación excesiva.

La hepatitis, probablemente relacionado con un mecanismo inmunológico, se ha reportado con poca frecuencia.

En raras ocasiones, esto ha progresado hasta cirrosis.

Interacciones: Se desconoce si la papaverina interacciona con otros fármacos.

Vía de administración: Intravenosa/Intramuscular

Dosificación y Grupo Etario: La papaverina clorhidrato puede ser administrado por vía intravenosa o intramuscular. Se recomienda la vía intravenosa cuando se desea un efecto inmediato, pero la droga debe ser inyectada lentamente en el transcurso de 1 o 2 minutos para evitar efectos secundarios incómodos o alarmantes.

La administración parenteral de papaverina clorhidrato en dosis de 1-4 mL se repite cada 3 horas.

En el tratamiento de extrasístoles cardíacos, 2 dosis se pueden administrar con 10 minutos de diferencia.

Grupo etario: adultos

Condición de venta: Venta con fórmula médica

El interesado presenta ante la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2017003707 emitido de acuerdo al Acta No. 03 de 2017 numeral 3.1.6.4., para continuar con la aprobación de la evaluación farmacológica de la nueva concentración para el producto de la referencia.

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada y dado que el interesado no presenta respuesta satisfactoria al requerimiento emitido en el Acta No. 03 de 2017, numeral 3.1.6.4., por cuanto no soporta las indicaciones solicitadas, ya que de los diez artículos anexados solo uno es un ensayo clínico que no es concluyente, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda negar el producto de la referencia.

### 3.1.6.2. MOBILE CÁPSULAS

Expediente : 20113474  
 Radicado : 2016112478/2017027445  
 Fecha : 01/03/2017  
 Interesado : Healthy América Colombia S.A.S  
 Fabricante : Robinson Pharma Inc.

Composición: Cada cápsula contiene: glucosamina sulfato (2KCl) 500 mg, condroitina sulfato sódica USP 400 mg y metilsulfonilmetano 200 mg.

Forma Farmacéutica: Cápsulas

Indicaciones: Tratamiento alternativo en el manejo sintomático de osteoartritis (osteoartritis o enfermedad articular degenerativa) de rodilla en los pacientes en quienes no ha habido respuesta o ésta ha sido insuficiente con otros medicamentos y medidas no farmacológicas o las mismas no han podido implementarse en ellas.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad individual a la Glucosamina, embarazo, lactancia, fenilcetonuria, insuficiencia renal severa.

Precauciones y Advertencias: En pacientes tratados con anticoagulantes orales se recomienda mantener vigilancia estrecha de los indicadores apropiados (TP, TTP, sangría, Etc.) Para hacer ajustes necesarios. Puede presentarse intolerancia gástrica transitoria y reversible. Se recomienda tomarse con las comidas principales.

Reacciones Adversas: No se conocen

Interacciones: La administración oral de Glucosamina puede favorecer la absorción gastrointestinal de la tetraciclina y reducir la de la penicilina y el cloranfenicol cuando

esadministrado concomitantemente por vía oral. No existe interacción con analgésicos antiinflamatorios.

Dosificación y Grupo Etario: Adultos: Tomar una cápsula al día.

Vía de Administración: Oral

Condición de Venta: Venta Libre

El Interesado presenta ante la Sala Especializada de Medicamentos y productos biológicos de la comisión revisora respuesta al Auto No. 2017000717 generado a partir del concepto emitido en el Acta No. 27 de 2016 numeral 3.1.6.2., con el fin de continuar con la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- Evaluación Farmacológica de la Nueva Concentración
- Inclusión en Normas Farmacológicas

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada y dado que el interesado no presenta respuesta satisfactoria al requerimiento emitido en el Acta No. 27 de 2016, numeral 3.1.6.2., ya que no aporta elementos clínicos que justifiquen la preparación a las concentraciones propuestas, por tanto la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda negar el producto de la referencia.

### 3.1.6.3. ESBRIET®

Expediente : 20124794  
 Radicado : 2017037118  
 Fecha : 17/03/2017  
 Interesado : Productos Roche S.A.

Composición:  
 Cada capsula dura contiene 534 mg de pirfenidona  
 Cada capsula dura contiene 801 mg de pirfenidona

Forma farmacéutica: Cápsula dura

Indicaciones: Esbriet (pirfenidona) está indicado para tratamiento de la fibrosis pulmonar idiopática (FPI) leve a moderada en adultos.

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



Uso concomitante de fluvoxamina.

Insuficiencia hepática grave o enfermedad hepática terminal.

Insuficiencia renal grave (CrCl < 30 ml/min) o enfermedad renal terminal que precise diálisis

Advertencias y precauciones: Función hepática

Se han referido casos de elevación de la concentración de ALT y de AST más de 3 veces por encima del LSN en pacientes que recibían tratamiento con Esbriet. En raras ocasiones esto se asoció a elevaciones concomitantes de la bilirrubina. Se deben realizar pruebas de la función hepática (ALT, AST y bilirrubina) antes de comenzar el tratamiento con Esbriet, a intervalos mensuales durante los 6 primeros meses y posteriormente cada 3 meses. Si produce una elevación importante de las aminotransferasas hepáticas, se debe ajustar la dosis de Esbriet o suspender el tratamiento siguiendo las pautas del apartado 2.2 Posología y forma de administración. En pacientes con elevaciones confirmadas de la concentración de ALT, AST o bilirrubina durante el tratamiento, quizá sea preciso ajustar la dosis.

Reacción y exantema por fotosensibilidad

Durante el tratamiento con Esbriet se debe evitar o reducir al mínimo la exposición a la luz solar directa (incluidas las lámparas de luz ultravioleta). Se debe indicar a los pacientes que utilicen a diario un protector solar eficaz, que vistan ropa que los proteja de la exposición solar y que eviten usar medicamentos conocidos por causar fotosensibilidad. Se les debe indicar también que informen al médico si presentan síntomas de reacción o exantema por fotosensibilidad. Puede ser preciso ajustar la dosis o suspender temporalmente el tratamiento en caso de reacción o exantema por fotosensibilidad

Reacciones adversas: La seguridad de Esbriet se ha evaluado en 623 pacientes de tres estudios clínicos de fase III [8]. La tabla 1 resume las reacciones adversas que se han notificado en asociación con el uso de Esbriet en ensayos clínicos.

En este apartado se han utilizado las siguientes categorías de frecuencia: muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ), frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ).

Tabla 1: Reacciones adversas en pacientes tratados con Esbriet en ensayos clínicos [8]

Reacción adversa (MedDRA)	Esbriet ( $n = 623$ )	
Clase de órganos y sistemas	Todos los grados (%)	Categoría de frecuencia
<b>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</b>		
Anorexia	13,0%	Muy frecuente

Disminución del peso	10,1%	Muy frecuente
Disminución del apetito	8,0%	Frecuente
<b>Trastornos psiquiátricos</b>		
Insomnio	10,4%	Muy frecuente
<b>Trastornos del sistema nervioso</b>		
Cefalea	22,0%	Muy frecuente
Mareos	18,0%	Muy frecuente
Disgeusia	5,8%	Frecuente
<b>Trastornos gastrointestinales</b>		
Dispepsia	18,5%	Muy frecuente
Náuseas	36,1%	Muy frecuente
Diarrea	25,8%	Muy frecuente
Dolor abdominal	6,3%	Frecuente
Vómitos	13,3%	Muy frecuente
Enfermedad por reflujo gastroesofágico	11,1%	Muy frecuente
<b>Trastornos hepatobiliares</b>		
ALT elevada	3,2%	Frecuente
AST elevada	2,7%	Frecuente
<b>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</b>		
Reacción de fotosensibilidad	9,3%	Frecuente
Exantema	30,3%	Muy frecuente
Prurito	7,9%	Frecuente
<b>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</b>		
Artralgias	10,0%	Muy frecuente
<b>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</b>		
Fatiga	26,0%	Muy frecuente
Astenia	6,4%	Frecuente

Interacciones: La pirfenidona es metabolizada principalmente por el CYP1A2, y en menor grado por otras formas del citocromo P450, como CYP2C9, 2C19, 2D6 y 2E1.

#### Fluvoxamina e inhibidores del CYP1A2

En un estudio de fase I, la administración conjunta de Esbriet y fluvoxamina (un inhibidor potente del CYP1A2 que también tiene efectos inhibidores de otras isoformas del citocromo P450 [CYP2C9, 2C19 y 2D6]) hizo que la exposición a la pirfenidona aumentara 4 veces en sujetos no fumadores

Esbriet está contraindicado en pacientes bajo tratamiento concomitante con fluvoxamina. Se suspenderá la administración de fluvoxamina antes de iniciar el tratamiento con Esbriet y durante el mismo, debido al aclaramiento reducido de la pirfenidona.

Extrapolaciones in vitro e in vivo indican que los inhibidores potentes y selectivos del CYP1A2 pueden aumentar la exposición a la pirfenidona aproximadamente de 2 a 4 veces. Si no se puede evitar el uso concomitante de Esbriet y de un inhibidor potente y selectivo del CYP1A2, la dosis de Esbriet debe reducirse a 801 mg al día (267 mg tres

veces al día). Se vigilará estrechamente a los pacientes para detectar la aparición de reacciones adversas asociadas al tratamiento con Esbriet. Se suspenderá el tratamiento con Esbriet si fuera preciso.

La coadministración de Esbriet y 750 mg de ciprofloxacino (un inhibidor moderado y selectivo del CYP1A2) aumentó la exposición a la pirfenidona en un 81% [6]. Si no se puede evitar la administración de ciprofloxacino en dosis de 750 mg 2 veces al día, se reducirá la dosis de Esbriet a 1602 mg al día (534 mg, 3 veces al día). Esbriet debe usarse con precaución cuando se administre ciprofloxacino en una dosis de 250 mg o 500 mg 1 o 2 veces al día.

Se usará Esbriet con cautela en pacientes que reciban otros inhibidores moderados del CYP1A2.

Durante el tratamiento con Esbriet, se evitará administrar fármacos o combinaciones de fármacos que sean inhibidores moderados o potentes del CYP1A2 y además de una o más de las isoformas del citocromo P450 que intervienen en el metabolismo de la pirfenidona (es decir, CYP2C9, 2C19, 2D6 y 2E1).

#### Tabaco e inductores del CYP1A2

Un estudio de interacciones de fase I evaluó el efecto del tabaco (inductor del CYP1A2) en la farmacocinética de Esbriet. La exposición a la pirfenidona fue un 50% menor en los fumadores que en los no fumadores. El consumo de tabaco puede inducir la producción de enzimas hepáticas y, en consecuencia, aumentar el aclaramiento de Esbriet y reducir la exposición al mismo. Durante el tratamiento con Esbriet se evitará usar concomitantemente inductores potentes del CYP1A2, como el tabaco, puesto que se ha observado una relación entre el consumo de tabaco y la posible inducción del CYP1A2. Se debe recomendar a los pacientes que dejen de tomar inhibidores potentes del CYP1A2, que dejen de fumar antes de comenzar el tratamiento con pirfenidona y no fumen durante el mismo.

En el caso de los inductores moderados del CYP1A2 (por ejemplo: omeprazol), el uso concomitante puede dar lugar, en teoría, a una disminución de las concentraciones plasmáticas de pirfenidona.

La coadministración de medicamentos que sean inductores potentes tanto del CYP1A2 como de las otras isoformas del citocromo P450 que intervienen en el metabolismo de la pirfenidona (por ejemplo: rifampicina) puede dar lugar a una reducción significativa de las concentraciones plasmáticas de la pirfenidona. Siempre que sea posible se evitará administrar estos medicamentos.

Vía de administración: Oral

Dosificación y grupo etario: Método de administración

Esbriet debe ingerirse entero con agua y tomarse con alimentos para reducir la posibilidad de náuseas y mareos (v. 2.6 Reacciones adversas y 3.2 Propiedades farmacocinéticas).

Posología

Adultos

La dosis diaria recomendada de Esbriet en pacientes con fibrosis pulmonar idiopática es de 801 mg 3 veces al día con alimentos (dosis total de 2403 mg/día).

Una vez iniciado el tratamiento, la dosis debe aumentarse gradualmente, durante un periodo de 14 días, hasta alcanzar la dosis diaria recomendada de 2403 mg/d, de la siguiente forma:

- Días 1-7: una dosis de 267 mg administrada 3 veces al día (801 mg/d)
- Días 8-14: una dosis de 534 mg administrada 3 veces al día (1602 mg/d)
- Del día 15 en adelante: una dosis de 801 mg administrada 3 veces al día (2403 mg/d)

En ningún caso se recomiendan dosis superiores a 2403 mg/día (v. 2.7 Sobredosis).

Los pacientes que dejen de tomar el tratamiento con Esbriet durante 14 días consecutivos o más tiempo deben reiniciar el tratamiento con una pauta de aumento gradual de la dosis durante las 2 primeras semanas hasta alcanzar la dosis diaria recomendada.

Si el tratamiento se interrumpe durante menos de 14 días consecutivos, podrá reanudarse con la dosis diaria recomendada previa sin necesidad de un aumento gradual.

Ajustes de la dosis y otras consideraciones

Eventos gastrointestinales: Si el paciente presenta intolerancia al tratamiento debido a efectos secundarios gastrointestinales, se le debe recordar que tome el medicamento con alimentos. Si los síntomas persisten, se puede reducir la dosis de Esbriet a 267-534 mg 2-3 veces al día con alimentos y aumentarla gradualmente hasta alcanzar la dosis diaria recomendada según la vaya tolerando el paciente. Si los síntomas persisten, se puede indicar al paciente que interrumpa el tratamiento durante 1 a 2 semanas para dejar que remitan los síntomas.

Reacción o exantema por fotosensibilidad: Si el paciente presenta una reacción o un exantema por fotosensibilidad de leve a moderado, se le debe recordar que utilice diariamente un protector solar y evite la exposición al sol (v. 2.4 Advertencias y precauciones) [2]. Se puede reducir la dosis de Esbriet a 801 mg al día (267 mg 3 veces al día). Si el exantema persiste al cabo de 7 días, se debe suspender el tratamiento con Esbriet durante 15 días y volver a aumentar gradualmente la dosis hasta alcanzar la dosis diaria recomendada, tal como se hizo en el periodo inicial de incremento de la dosis

Si el paciente presenta una reacción o un exantema por fotosensibilidad de carácter grave, se le debe indicar que suspenda la medicación y consulte al médico (v. 2.4 Advertencias y precauciones). Cuando haya remitido el exantema, se puede reanudar el tratamiento con Esbriet y aumentar gradualmente la dosis hasta alcanzar la dosis diaria recomendada, conforme al criterio del médico

**Función hepática:** En el caso de que se produzca una elevación importante de la alanina-aminotransferasa (ALT) o la aspartato-aminotransferasa (AST), con o sin elevación de la bilirrubina, se debe ajustar la dosis de Esbriet o suspender el tratamiento.

**Recomendaciones en caso de elevación de la ALT, la AST y la bilirrubina sérica:** Si el paciente presenta elevaciones de las aminotransferasas entre  $>3$  y  $\leq 5$  veces el límite superior de la normalidad (LSN) después de iniciar el tratamiento con Esbriet, se debe suspender cualquier medicamento que pueda dar lugar a dicha elevación, descartar otras causas y vigilar de cerca al paciente. Si está indicado desde el punto de vista clínico, se reducirá la dosis de Esbriet o se interrumpirá el tratamiento. Cuando los resultados de las pruebas de la función hepática vuelvan a estar dentro de los límites normales, se podrá aumentar de nuevo la dosis de Esbriet, de manera gradual, hasta alcanzar la dosis diaria recomendada, si es que el paciente la tolera.

Si el paciente presenta una elevación de las aminotransferasas  $\leq 5$  veces por encima del LSN acompañada de síntomas o hiperbilirrubinemia, se suspenderá definitivamente el tratamiento con Esbriet.

Si el paciente presenta una elevación de las aminotransferasas  $>5$  veces por encima del LSN, se suspenderá definitivamente el tratamiento con Esbriet

**Condición de venta:** No indica en el formato

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora la aprobación de la Evaluación Farmacológica de la nueva concentración para el producto de la referencia.

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora aplaza la emisión de éste concepto por cuanto requiere de mayor estudio.

#### 3.1.6.4. VITAROS 3 mg/g CREMA

Expediente : 20113619  
 Radicado : 2016113896/ 2017070047  
 Fecha : 19/05/2017  
 Interesado : Laboratorios Biopas S.A  
 Fabricante : Groupe Parima INC

Composición:

Cada dispensador de dosis única contiene: 300 microgramos de alprostadil en 100 mg de crema (3 mg/g)

Forma farmacéutica: Crema

Indicaciones: Tratamiento de hombres de 18 o más años de edad con disfunción eréctil, que es la incapacidad de alcanzar o mantener una erección penénea suficiente para un desempeño sexual satisfactorio.

Contraindicaciones:

Vitaros no debe usarse en pacientes con algunas de las siguientes condiciones:

- Desórdenes subyacentes como hipotensión ortostática, infarto de miocardio y síncope.
- Hipersensibilidad conocida al Alprostadil o alguno de los excipientes de Vitaros.
- Condiciones que pueden predisponer a priapismo, como ser anemia de células falciformes (o drepanocítica) o heterocigosis para ésta, trombocitopenia, policitemia o mieloma múltiple o leucemia.
- Anatomía anormal del pene como hipospadias severas, en pacientes con deformación anatómica del pene, como curvatura y en pacientes con uretritis y balanitis (inflamación / infección del glande del pene).
- Predisposición a trombosis venosa o quienes presenten síndrome de hiperviscosidad y que, por lo tanto, tengan un riesgo aumentado de priapismo (erección rígida de 4 o más horas de duración).
- Vitaros no debe usarse en pacientes a quienes se les recomiende no realizar actividad sexual, como ser en hombres con condiciones cardiovasculares o cerebrovasculares inestables.
- Vitaros no se debe utilizar para mantener relaciones sexuales con una mujer con capacidad de embarazarse a menos que la pareja utilice un método de barrera o condón

Precauciones y Advertencias:

Efectos Locales

Priapismo:

Se han observado, aunque raramente, erecciones prolongadas de más de 4 horas de duración (priapismo) con el uso de Vitaros. El priapismo fue observado en dos estudios de 3 meses, en 1 paciente (0.06 %) y en el estudio de más de 6 meses, en 5 pacientes (0.4 %). Si presentara priapismo, el paciente debe buscar asistencia médica inmediata. Si el priapismo no se trata inmediatamente, se puede dañar el tejido del pene y puede resultar en la pérdida permanente de la potencia.

Hipotensión/Síncope:

La hipotensión sintomática (mareos) y el síncope se presentaron en un pequeño porcentaje de pacientes 6/1280 (0.5%), durante la dosis en los estudios clínicos de fase 3.

Los pacientes deben estar prevenidos de evitar actividades, como conducir o tareas riesgosas, que pudieran llevar a una lesión si se presentara una hipotensión o síncope después de la administración de Vitaros.

#### Insuficiencia Hepática:

La farmacocinética de Vitaros no ha sido estudiada formalmente en pacientes con insuficiencia hepática. En estas poblaciones, debido al deficiente metabolismo, puede que la dosis que requiera sea menor.

#### Insuficiencia Renal:

La farmacocinética de Vitaros no ha sido estudiada formalmente en pacientes con insuficiencia renal. En estas poblaciones, debido al deficiente metabolismo, puede que la dosis que requiera sea menor.

#### Pacientes con Enfermedad Neurológica:

No se han realizados estudios clínicos en pacientes con un antecedentes de enfermedad neurológica o lesión espinal.

#### Precauciones Generales:

##### Precauciones sobre la Administración:

Vitaros debe ser aplicado de acuerdo con las instrucciones antes mencionadas. La exposición intrauretral inadvertida puede resultar en ardor del pene o sensación de hormigueo y dolor.

Se carece de información sobre la exposición intrauretral repetida a largo plazo de Vitaros.

#### Enfermedad de Transmisión Sexual:

Debe informarse a los pacientes que Vitaros no otorga protección contra el contagio de enfermedades de transmisión sexual. Debe aconsejarse a los pacientes y parejas que usen Vitaros que usen medidas de protección necesarias para prevenir el contagio de enfermedades de transmisión sexual, incluyendo al virus de inmunodeficiencia humana (VIH).

#### Efectos Adversos de la Pareja Sexual:

Los profesionales de la salud deben aconsejar a sus pacientes que informen a sus parejas sexuales que están usando Vitaros. Las parejas de los usuarios de Vitaros pueden experimentar eventos adversos, más comúnmente irritación vaginal. Por ello es preferible el uso de método de barrera (condón, profiláctico).

No han sido estudiados los efectos de Vitaros sobre la mucosa oral ni anal. Se debe usar método de barrera (condón, profiláctico) para practicar sexo oral (felación) o sexo anal.

Uso con Parejas: Mujeres en Edad Reproductiva, Mujeres Embarazadas y en Periodo de Lactancia:

Vitaros no tiene propiedades anticonceptivas. Se recomienda que las parejas que usan Vitaros utilicen un método de anticoncepción adecuado si la pareja femenina tiene el potencial de quedar embarazada.

No existe información sobre los efectos del alprostadil sobre el embarazo temprano, en los niveles que llegan a la pareja mujeres. Se debe usar condón para el coito con mujeres en edad reproductiva, embarazo o lactancia.

Uso con Condones (profilácticos) de Látex:

Para el uso solo se investigaron condones de materiales a base de látex; en caso de empleo de otros materiales no se puede excluir el riesgo de daño del condón.

Reacciones Adversas:

Datos de los Estudios Clínicos:

Los eventos adversos relacionados con el fármaco más comúnmente reportados por los pacientes durante los estudios clínicos fueron reacciones locales urogenitales, transitorias, en el sitio de la aplicación o alrededor del mismo, incluyendo ardor, dolor, comezón (prurito, picazón), hormigueo y eritema del pene después de la aplicación, las cuales fueron de intensidad leves a moderadas y transitorias, con una duración de 1 a 2 horas.

Estos eventos adversos locales fueron bien tolerados por la mayoría de los pacientes y fueron comparables entre las dosis de alprostadil.

Lista Tabulada de Reacciones Adversas:

Los eventos adversos más comúnmente reportados en el tratamiento con Vitaros se presentan en la siguiente tabla. (Muy común  $\geq 1/10$ ; Común  $\geq 1/100$ ,  $<1/10$ ; No común  $\geq 1/1000$ ,  $<1/100$ ; Raros  $\geq 1/10000$ ,  $<1/1000$ ; Muy raros  $<1/10000$ ).

Tabla 1 Reacciones Adversas

Clasificación de Sistema de Órgano (MedDRA)	Frecuencia	Reacción Adversa
Desórdenes del sistema nervioso	No común	Hiperestesia
Desórdenes del sistema vascular*	No común	Mareos Síncope Hipotensión
Desórdenes de la piel y el tejido subcutáneo	Frecuente	Rash (erupción)
Desórdenes del tejido musculoesquelético y conectivo	Poco frecuente	Dolor en las extremidades
Desórdenes renales y urinarios	Frecuente	Dolor uretral



	Poco frecuente	Estenosis uretral Inflamación del tracto urinario
Desórdenes del sistema reproductivo y de las mamas	Frecuente	Ardor peneano Dolor peneano Eritema peneano Dolor genital Malestar genital Eritema genital Aumento en la erección Prurito genital Edema peneano Balanitis Hormigueo peneano Pulsaciones en el pene Entumecimiento del pene  En las parejas femeninas: Sensación de ardor vulvovaginal Vaginitis
	Poco frecuente	Prurito peneano Erupciones (rash) genital Dolor escrotal Plenitud genital Rigidez excesiva Falta de sensación peneana Erección prolongada / priapismo†  En las parejas femeninas: Prurito vulvovaginal
Desórdenes generales y condiciones en el sitio de administración	Poco frecuente	Dolor en el sitio de aplicación

† El priapismo (Erección de más de 4 horas de duración) es una condición seria que requiere de un rápido tratamiento de un médico.

#### Poblaciones Especiales:

No existe una clara indicación de que alprostadil aumente el riesgo de eventos cardiovasculares, más allá de su efecto vasodilatador; no obstante, no puede excluirse que pacientes con enfermedades / factores de riesgo subyacentes presenten un riesgo mayor frente a la combinación de un aumento de la actividad sexual / física que está asociada con el uso de alprostadil

#### Interacciones:

No se realizaron estudios de interacción farmacocinética y farmacodinámica con Vitaros. Basándose en la naturaleza de su metabolismo se considera que las interacciones medicamentosas son improbables.

#### Inhibidores de la 5-Fosfodiesterasa (PDE-5):

No se ha estudiado la seguridad y eficacia de Vitaros en combinación con otros tratamientos para la disfunción eréctil, especialmente el tratamiento combinado con inhibidores de la 5-Fosfodiesterasa (PDE-5) o sildenafil, tadalafil y vardenafil. Por lo tanto, Vitaros no debe ser usada en combinación con inhibidores de la PDE-5. Puesto que tanto Vitaros como los inhibidores de PDE-5 tienen efectos cardiovasculares, no se puede excluir un riesgo cardiovascular incrementado y aditivo.

#### Implantes de Pene, Fármacos Alfa Bloqueantes, Relajantes del Músculo Liso:

No se han llevado a cabo estudios de interacción de Vitaros en combinación con implantes de pene o relajantes del músculo liso como la papaverina ni fármacos usados para inducir erecciones como los alfa bloqueantes (p. ej. fentolamina intracavernosa, timoxamina). Cuando se utilizan en combinación existe riesgo de priapismo (erección anormalmente prolongada y dolorosa).

#### Simpaticomiméticos, Descongestivos, Supresores del Apetito:

No se han llevado a cabo estudios de Vitaros en combinación con simpaticomiméticos, descongestivos y supresores del apetito (agentes anorexígenos). Cuando se usan en combinación puede existir una reducción en el efecto de alprostadil (inhibición por interacción farmacológica).

#### Anticoagulantes, Inhibidores de la Agregación Plaquetaria:

No se han llevado a cabo estudios de interacción de Vitaros en combinación con anticoagulantes ni inhibidores de la agregación plaquetaria.

Cuando se usan en combinación puede existir un riesgo aumentado de sangrado uretral, hematuria.

#### Fármacos antihipertensivos y medicamentos vasoactivos:

Los pacientes tratados concomitantemente con fármacos antihipertensivos y medicamentos vasoactivos pueden mostrar un riesgo aumentado de hipotensión, especialmente en pacientes ancianos.

#### Dosificación y Grupo Etario:

##### Dosis recomendadas:

Vitaros se aplica de manera tópica en la punta del pene (meato u orificio por donde sale la orina). Vitaros está disponible en la concentración de dosificación de 300 mcg de alprostadil, cada 100 mg de crema.

Vitaros debe ser usado a demanda para lograr una erección. Antes de la auto-administración cada paciente debe ser instruido por un profesional médico sobre la técnica correcta para la administración de Vitaros.

La frecuencia máxima de uso será de no más de 2 a 3 veces por semana y de sólo una vez en un periodo de 24 horas. Cada dispensador de dosis única de Vitaros es para un único uso y debe desecharse apropiadamente después de emplearlo.

El inicio del efecto es de 5 a 30 minutos después de la administración. La duración del efecto es aproximadamente 1 a 2 horas. Sin embargo, la duración real variará de paciente a paciente.

La dosis inicial debe ser recomendada por un médico. Puede considerarse una dosis inicial de 300 mcg, especialmente en pacientes con DE (disfunción eréctil) severa, que presenten comorbilidades o no hayan respondido a los inhibidores de la PDE-5.

Los pacientes deben ser instruidos sobre la técnica apropiada de administración, se les debe proporcionar información sobre posibles efectos colaterales (como mareos, desmayos) y la necesidad de evitar operar maquinaria / conducir vehículos hasta que esté consciente de su tolerancia al fármaco.

Dosis Recomendadas – Poblaciones especiales:

\* Insuficiencia Hepática:

La farmacocinética de Vitaros no ha sido estudiada formalmente en pacientes con insuficiencia hepática. En estas poblaciones, debido al deficiente metabolismo, puede que la dosis que requiera sea menor.

\* Insuficiencia Renal:

La farmacocinética de Vitaros no ha sido estudiada formalmente en pacientes con insuficiencia renal. En estas poblaciones, debido al deficiente metabolismo, puede que la dosis que requiera sea menor.

\* Pediátricos:

No han sido estudiados los efectos de la edad en la farmacocinética del Alprostadil tópico. Vitaros no está indicado para uso en niños ni en individuos menores de 18 años.

Método de Administración:

Aplicar Vitaros en la punta del pene (meato u orificio por donde sale la orina) dentro de los 5 a 30 minutos antes del momento esperado del coito, siguiendo las instrucciones que a continuación se mencionan:

1. Lavar sus manos antes de aplicar Vitaros. Retirar el dispensador del sobre protector rasgando completamente a lo largo del borde punteado. Retirar el dispensador del sobre. Guardar el sobre para después desechar el dispensador usado. Retirar la tapa de la punta del dispensador

2. Sujetar la punta del pene con una mano y manipular cuidadosamente para ampliar la apertura del orificio de la punta del pene (meato u orificio por donde sale la orina). Ver la Fig. 2 (Nota, si usted no está circuncidado, primero retraer y sujetar la piel del prepucio antes de ampliar la apertura del pene).

3. Sujetar el barril del dispensador entre sus dedos y colocar la punta del mismo sobre el orificio de la punta del pene (meato u orificio por donde sale la orina) y, cuidadosamente, presionar el émbolo con su pulgar hasta que toda la crema haya salido del barril del dispensador. Nota: No inserte la punta del dispensador en el orificio de la punta del pene (meato u orificio por donde sale la orina).

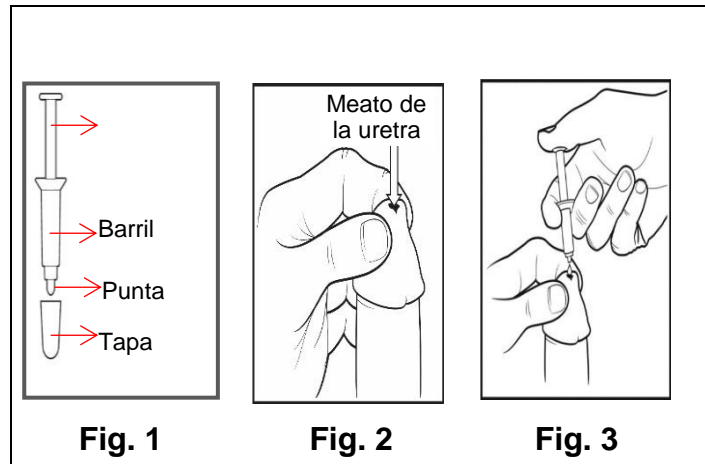
4. Sujetar el pene en posición vertical durante aproximadamente 30 segundos para permitir que la crema penetre. Probablemente exista cierta cantidad de crema que no entre en el orificio de la punta del pene (meato u orificio por donde sale la orina). El exceso de crema variará de acuerdo con el paciente y no es inusual que hasta la mitad de la dosis permanezca en el borde de la apertura. No use una segunda dosis para compensar la crema que no ingresó en el orificio de la punta del pene (meato u orificio por donde sale la orina). Cualquier exceso de crema en el orificio de la punta del pene (meato u orificio por donde sale la orina) puede ser frotada suavemente con la punta del dedo en el orificio y la piel circundante al sitio de aplicación.

5. Recuerde, cada dispensador de Vitaros está diseñado para una sola administración.

Volver a poner la tapa en el dispensador colocarlo en el sobre abierto, doblarlo y desecharlo de acuerdo a los requisitos locales.

6. Vitaros puede irritar los ojos. Lave sus manos después de aplicar Vitaros.

Las ilustraciones proporcionadas pueden ser sustituidas por ilustraciones regionales apropiadas para la técnica de administración:



Vía de Administración: Tópica en la punta del pene

Condición de Venta: Venta con fórmula médica

El interesado presenta ante la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora alcance al expediente bajo No. 2017070047 para continuar con la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- Evaluación Farmacológica de la Nueva Concentración
- Inclusión en las Normas Farmacológicas
- Inserto Versión Julio 2016
- Resumen de las Características del Producto Versión Julio 2016

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe allegar estudios clínicos con comparador activo dado que los estudios allegados se realizaron con placebo y los resultados no mostraron un beneficio clínico relevante.

### 3.1.9 MODIFICACION DE DOSIFICACIÓN Y POSOLOGIA

#### A. PRODUCTOS DE SINTESIS QUÍMICA

##### 3.1.9.1. ALCON CILODEX®

Expediente : 19921002

Radicado : 2016075812/ 2017029256

Fecha : 03/03/2017  
Interesado : Laboratorios Alcon de Colombia S.A.

**Composición:**

Cada 1mL contiene 3mg de ciprofloxacino clorhidrato equivalente a ciprofloxacino base y 1mg de Dexametasona micronizada

Forma Farmacéutica: Suspensión oftálmica

**Indicaciones:**

Infecciones bacterianas del segmento anterior del ojo, causado por gérmenes sensibles a la ciprofloxacina, con componente inflamatorio.

**Contraindicaciones:**

Hipersensibilidad al medicamento, lesiones tuberculosas y virales de la córnea y la conjuntiva y las ocasionadas por hongos, glaucoma y cataratas.

El interesado presenta ante la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2016014350 emitido a partir del Acta No. 21 de 2016 numeral 3.1.9.1., con el fin de continuar con la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- Modificación de posología.
- Modificación de indicaciones.
- Modificación de contraindicaciones, precauciones y advertencias.
- Modificación de reacciones adversas.
- Modificación de sobredosis
- Inserto e Información para Prescribir TDOC-0051659 version 1.0 Effective Date 08 Feb 2016

**Nueva Posología y Método de Administración:**

**Posología**

La administración oftálmica recomendada para el tratamiento de blefaritis bacteriana es 3 a 4 gotas sobre los párpados cerrados en ambos ojos dos veces al día. Se debe mantener el(los) ojo(s) cerrados por 30 segundos. Después instilar 1 gota del producto en el saco conjuntival de ambos ojos. El periodo recomendado es de 10 días.

Para otras condiciones infecciosas con componente inflamatorio la posología debe ser definida de acuerdo al criterio médico.

Si más de un medicamento tópico oftálmico está siendo usado, los medicamentos deben ser administrados con al menos 5 minutos de diferencia. Los ungüentos oftálmicos deben ser administrados el último lugar. Los pacientes deben remover los lentes de contacto previo a la aplicación y esperar al menos 15 minutos antes de la reinsertación.

Se recomienda oclusión nasolagrimal o cerrar suavemente el párpado después de la administración. Esto puede reducir la absorción sistémica de medicamentos administrados por vía ocular y resultar en la disminución de reacciones adversas sistémicas.

### Uso pediátrico

La seguridad y eficacia en la población pediátrica ha sido establecida para los siguientes:

- Suspensión oftálmica para niños mayores de 1 año.
- Uso geriátrico
- No se han observado diferencias significativas en la seguridad o eficacia entre adultos mayores y adultos jóvenes.
- Disfunción hepática o renal
- No es necesario el ajuste de dosis en pacientes con disfunción renal o hepática.
- Heridas oculares después de que el collar broche está cerrado
- Si, después de remover la tapa, la rosca de seguridad queda suelta, quítela antes de usar el producto

### Nuevas Indicaciones:

Alcon Cilodex\* Suspensión Oftálmica está indicada en infecciones oculares causadas por microorganismos susceptibles, cuando es necesaria la acción antiinflamatoria de la dexametasona en enfermedades oculares tales como Blefaritis, Blefaroconjuntivitis y conjuntivitis causadas por gérmenes sensibles, incluyendo Staphylococcus Aureus, Staphylococcus epidermis y Streptococcus Pneumoniae.

### Nuevas Contraindicaciones, Precauciones y Advertencias:

#### Contraindicaciones

- Hipersensibilidad a cualquiera de los componentes de la fórmula o a otros derivados quinolónicos.
- Infecciones por herpes simples (queratitis déntica), vaccina, varicela y otras enfermedades virales de la córnea o de la conjuntiva.
- Afecciones micóticas o infecciones parasitarias no tratadas de las estructuras oculares
- Infecciones oculares por micobacterias.
- Glaucoma.
- Enfermedades con adelgazamiento de la córnea y de la esclerótica.
- Pacientes con miastenia grave por riesgo de exacerbación por fluoroquinolonas.

### Advertencias y Precauciones especiales de uso

Las Fluoroquinolonas tienen actividad bloqueante neuromuscular y pueden exacerbar la debilidad muscular en las personas con Miastenia Grave. Se han asociado efectos adversos graves post-comercialización, incluyendo muerte y necesidad de soporte ventilatorio, con el uso de Fluoroquinolonas en personas con Miastenia Grave. Evite las fluoroquinolonas en pacientes con historia conocida de Miastenia grave.

En pacientes que reciben quinolonas sistémicas, se ha reportado hipersensibilidad (anafilaxis) seria y ocasionalmente fatal, algunas tras la primera dosis. Algunas reacciones fueron acompañadas con colapso cardiovascular, pérdida de la conciencia, angioedema (incluyendo edema de laringe, faringe o facial), obstrucción de vías respiratorias, disnea, urticaria y picazón. Si una reacción alérgica a ciprofloxacina ocurre, discontinuar el uso del producto. Reacciones serias agudas de hipersensibilidad requieren tratamiento inmediato de emergencia. Oxígeno y terapia respiratoria debe ser administrado como indicación clínica.

El uso prolongado de antibióticos puede resultar en sobre-crecimiento de organismos no susceptibles incluyendo hongos. Si se presenta una superinfección, discontinuar el uso e instituir terapia alternativa.

Inflamación y ruptura de tendones puede ocurrir con la terapia sistémica con fluoroquinolonas incluyendo ciprofloxacina, particularmente en pacientes mayores y en aquellos tratados concomitantemente con corticoesteroides. Por lo tanto el tratamiento con Alcon Cilodex\* Suspensión Oftálmica debe ser discontinuado con el primer signo de inflamación de tendones.

Los corticoides pueden reducir la resistencia y ayudar en el establecimiento de infecciones por bacterias no susceptibles, hongos, parásitos o virus y enmascarar los signos clínicos de infección.

Solo para uso ocular.

El uso prolongado de corticosteroides oftálmicos pueden resultar en hipertensión ocular y/o glaucoma, con daño al nervio óptico, reducción en la agudeza visual y defectos en el campo visual, y formación de catarata posterior subcapsular. En pacientes que reciben terapia oftálmica con corticoesteroides prolongada, la presión intraocular debe ser monitoreada rutinaria y frecuentemente. Esto es especialmente importante en pacientes pediátricos, ya que el riesgo de inducción de hipertensión ocular por corticoesteroides puede ser mayor en niños y puede presentarse antes que en adultos. El riesgo del aumento de la presión intraocular inducida por corticoesteroides y/o la formación de cataratas es mayor en pacientes con predisposiciones (e.g diabetes)



Síndrome de Cushing y/o supresión adrenal asociados con la absorción sistémica de dexametasona oftálmica se pueden presentar tras terapia aguda o crónica en pacientes con predisposición, incluyendo niños y pacientes tratados con ritonavir. En estos casos, el tratamiento no debe ser discontinuado abruptamente, sino retirándolo progresivamente.

En pacientes con ulceraciones corneales persistentes se debe sospechar de infecciones fúngicas. La terapia con corticoesteroides debe ser discontinuada si se presenta una infección fúngica.

Los corticoesteroides oftálmicos tópicos pueden disminuir la cicatrización de heridas corneales. Los AINES también son conocidos por disminuir o retrasar la cicatrización. El uso concomitante de AINES y esteroides tópicos puede incrementar el riesgo potencial de que se presenten problemas en la cicatrización.

En aquellas enfermedades que causan adelgazamiento de la córnea o de la esclerótica, se tiene conocimiento de que con el uso de corticoesteroides tópicos se han presentado perforaciones.

En pacientes con úlcera blanca de córnea se pueden presentar precipitados (residuos de medicamentos) oculares tópicos tras la administración frecuente de Alcon Cilodex\* Suspensión Oftálmica. Estos precipitados generalmente desaparecen tras la aplicación continua del producto. El precipitado no excluye la continuación de la aplicación del Alcon Cilodex\* Suspensión Oftálmica, ni interfiere con la respuesta terapéutica antibacterial. Sin embargo, el precipitado puede disminuir la cicatrización epitelial.

El uso de lentes de contactos no está recomendado durante el tratamiento de una infección ocular. Alcon Cilodex\* Suspensión Oftálmica contiene Cloruro de Benzalconio el cual puede causar irritación ocular y es sabido que decolora los lentes de contacto. Evitar el contacto con lentes de contacto suaves. Sin embargo, si el profesional a cargo de la salud visual lo considera apropiado, los pacientes deben ser instruidos en remover los lentes de contacto previo a la aplicación de Alcon Cilodex\* Suspensión Oftálmica y esperar al menos 15 minutos antes de la reinserción.

Embarazo y Lactancia:

Fertilidad

No se han desarrollado estudios para evaluar el efecto de la administración tópica de la combinación de Ciprofloxacina y Dexametasona sobre la fertilidad. Se tiene datos clínicos limitados para evaluar el efecto de Ciprofloxacina y Dexametasona en la fertilidad masculina o femenina. Dexametasona y Ciprofloxacina no ponen en peligro la fertilidad en ratas.

Embarazo

No hay o se tiene una cantidad limitada de datos del uso de Ciprofloxacina y Dexametasona en mujeres embarazadas. No se han realizado estudios animales ni estudios adecuados o bien controlados en mujeres embarazadas con la combinación de Ciprofloxacina y Dexametasona. El uso prolongado o repetido de corticoides sistémicos durante el embarazo ha sido asociado con el aumento en el riesgo de retardo de crecimiento intrauterino. Los niños nacidos de madres que recibieron dosis substanciales de corticoesteroides durante el embarazo deben ser observados cuidadosamente para evidenciar signos de hipoadrenalismo.

La Ciprofloxacina no fue teratogénica en ratones, ratas o conejos. Estudios en animales han mostrado toxicidad reproductiva tras la administración sistémica de dexametasona. La administración ocular de dexametasona al 0.1% también resultó en anomalías fetales en conejos

Alcon Cilodex\* Suspensión Oftálmica no está recomendado durante el embarazo.

#### Lactancia

Es desconocido si Ciprofloxacina o Dexametasona son excretadas por la leche humana tras la administración ocular tópica. Ciprofloxacina administrada sistémicamente ha sido encontrada en leche humana. Sin embargo, no es probable que la cantidad de ciprofloxacina y dexametasona sean detectables en la leche humana o sean capaces de producir efectos clínicos en el niño tras el uso de la madre del producto.

Sin embargo, el riesgo sobre el niño lactante no puede ser excluido. La decisión de suspender el amamantamiento o descontinuar/abstenerse de la terapia debe realizarse teniendo en cuenta el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio de la terapia para la mujer.

#### Efectos en la habilidad de conducir y usar máquinas

Visión borrosa temporal u otras perturbaciones visuales pueden afectar la habilidad de conducir o usar máquinas. Si presenta visión borrosa en la aplicación, el paciente debe esperar hasta que la visión se aclare antes de conducir o usar máquinas.

#### Nuevos Efectos indeseados:

Las siguientes reacciones adversas han sido reportadas durante estudios clínicos con Alcon Cilodex\* Suspensión Oftálmica están clasificadas de acuerdo a la siguiente convención. Muy común ( $\geq 1/10$ ), común ( $\geq 1/100$  to  $< 1/10$ ), poco común ( $\geq 1/1,000$  to  $< 1/100$ ), raras ( $\geq 1/10,000$  to  $< 1/1,000$ ) y muy raras ( $< 1/10,000$ ). Dentro de cada agrupación de frecuencia, las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de seriedad.

No se han reacciones adicionales en post-

Clasificación por Órganos y Sistemas	Reacciones Adversas [Términos MedDRA(version 18.0)]
Desordenes del Sistema nervioso	Comunes: dolor de Cabeza
Desordenes oculares	Muy común: irritación ocular Comunes: Presión intraocular aumentada, dolor ocular, prurito ocular, sensación de cuerpo extraño en los ojos Poco comunes: conjuntivitis alérgica, visión borrosa, fotofobia, ojo seco, astenopia, hiperemia ocular
Desordenes respiratorios, torácicos y mediastinales	Poco comunes: tos, dolor orofaríngeo, irritación, irritación en la garganta
Desordenes gastrointestinales	Común: disgeusia Poco común: nauseas
Desordenes en la piel y tejido subcutáneo	Poco común: irritación en la piel

la identificado adversas vigilancia

comercialización.

Nuevas Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción:

- El uso concomitante de esteroides tópicos y AINES puede aumentar el potencial de problemas relacionados con cicatrización de la córnea.
- En pacientes tratados con ritonavir se pueden aumentar las concentraciones plasmáticas de dexametasona

Nueva Sobredosis

Debido a las características de esta formulación, no se esperan efectos adicionales tóxicos con una sobredosis ocular aguda de este producto, ni en el evento de una ingestión accidental del contenido de 1 frasco.

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada y dado que el interesado presenta respuesta satisfactoria al requerimiento emitido en el Acta No. 21 de 2016, numeral 3.1.9.1., la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de

la Comisión Revisora recomienda aprobar el producto de la referencia, con la siguiente información:

- **Modificación de posología.**
- **Modificación de indicaciones.**
- **Modificación de contraindicaciones, precauciones y advertencias.**
- **Modificación de reacciones adversas.**
- **Modificación de sobredosis**
- **Inserto e Información para Prescribir TDOC-0051659 version 1.0 Effective Date 08 Feb 2016**

**Nueva Posología y Método de Administración:**

#### **Posología**

La administración oftálmica recomendada para el tratamiento de blefaritis bacteriana es 3 a 4 gotas sobre los párpados cerrados en ambos ojos dos veces al día. Se debe mantener el(los) ojo(s) cerrados por 30 segundos. Después instilar 1 gota del producto en el saco conjuntival de ambos ojos. El periodo recomendado es de 10 días.

Para otras condiciones infecciosas con componente inflamatorio la posología debe ser definida de acuerdo al criterio médico.

Si más de un medicamento tópico oftálmico está siendo usado, los medicamentos deben ser administrados con al menos 5 minutos de diferencia. Los ungüentos oftálmicos deben ser administrados el último lugar. Los pacientes deben remover los lentes de contacto previo a la aplicación y esperar al menos 15 minutos antes de la reinsertión.

Se recomienda oclusión nasolagrimal o cerrar suavemente el párpado después de la administración. Esto puede reducir la absorción sistémica de medicamentos administrados por vía ocular y resultar en la disminución de reacciones adversas sistémicas.

#### **Uso pediátrico**

La seguridad y eficacia en la población pediátrica ha sido establecida para los siguientes:

- **Suspensión oftálmica para niños mayores de 1 año.**
- **Uso geriátrico**



alérgica a ciprofloxacina ocurre, discontinuar el uso del producto. Reacciones serias agudas de hipersensibilidad requieren tratamiento inmediato de emergencia. Oxígeno y terapia respiratoria debe ser administrado como indicación clínica.

El uso prolongado de antibióticos puede resultar en sobre-crecimiento de organismos no susceptibles incluyendo hongos. Si se presenta una superinfección, discontinuar el uso e instituir terapia alternativa.

Inflamación y ruptura de tendones puede ocurrir con la terapia sistémica con fluoroquinolonas incluyendo ciprofloxacina, particularmente en pacientes mayores y en aquellos tratados concomitantemente con corticoesteroides. Por lo tanto el tratamiento con Alcon Cilodex\* Suspensión Oftálmica debe ser discontinuado con el primer signo de inflamación de tendones.

Los corticoides pueden reducir la resistencia y ayudar en el establecimiento de infecciones por bacterias no susceptibles, hongos, parásitos o virus y enmascarar los signos clínicos de infección.

Solo para uso ocular.

El uso prolongado de corticosteroides oftálmicos pueden resultar en hipertensión ocular y/o glaucoma, con daño al nervio óptico, reducción en la agudeza visual y defectos en el campo visual, y formación de catarata posterior subcapsular. En pacientes que reciben terapia oftálmica con corticoesteroides prolongada, la presión intraocular debe ser monitoreada rutinaria y frecuentemente. Esto es especialmente importante en pacientes pediátricos, ya que el riesgo de inducción de hipertensión ocular por corticoesteroides puede ser mayor en niños y puede presentarse antes que en adultos. El riesgo del aumento de la presión intraocular inducida por corticoesteroides y/o la formación de cataratas es mayor en pacientes con predisposiciones (e.g diabetes)

Síndrome de Cushing y/o supresión adrenal asociados con la absorción sistémica de dexametasona oftálmica se pueden presentar tras terapia aguda o crónica en pacientes con predisposición, incluyendo niños y pacientes tratados con ritonavir. En estos casos, el tratamiento no debe ser discontinuado abruptamente, sino retirándolo progresivamente.

En pacientes con ulceraciones corneales persistentes se debe sospechar de infecciones fúngicas. La terapia con corticoesteroides debe ser discontinuada si se presenta una infección fúngica.

Los corticoesteroides oftálmicos tópicos pueden disminuir la cicatrización de heridas corneales. Los AINES también son conocidos por disminuir o retrasar la cicatrización. El uso concomitante de AINES y esteroides tópicos puede incrementar el riesgo potencial de que se presenten problemas en la cicatrización. En aquellas enfermedades que causan adelgazamiento de la córnea o de la esclerótica, se tiene conocimiento de que con el uso de corticoesteroides tópicos se han presentado perforaciones.

En pacientes con úlcera blanca de córnea se pueden presentar precipitados (residuos de medicamentos) oculares tópicos tras la administración frecuente de Alcon Cilodex\* Suspensión Oftálmica. Estos precipitados generalmente desaparecen tras la aplicación continua del producto. El precipitado no excluye la continuación de la aplicación del Alcon Cilodex\* Suspensión Oftálmica, ni interfiere con la respuesta terapéutica antibacteriana. Sin embargo, el precipitado puede disminuir la cicatrización epitelial.

El uso de lentes de contactos no está recomendado durante el tratamiento de una infección ocular. Alcon Cilodex\* Suspensión Oftálmica contiene Cloruro de Benzalconio el cual puede causar irritación ocular y es sabido que decolora los lentes de contacto. Evitar el contacto con lentes de contacto suaves. Sin embargo, si el profesional a cargo de la salud visual lo considera apropiado, los pacientes deben ser instruidos en remover los lentes de contacto previo a la aplicación de Alcon Cilodex\* Suspensión Oftálmica y esperar al menos 15 minutos antes de la reinserción.

#### Embarazo y Lactancia:

##### Fertilidad

No se han desarrollado estudios para evaluar el efecto de la administración tópica de la combinación de Ciprofloxacina y Dexametasona sobre la fertilidad. Se tiene datos clínicos limitados para evaluar el efecto de Ciprofloxacina y Dexametasona en la fertilidad masculina o femenina. Dexametasona y Ciprofloxacina no ponen en peligro la fertilidad en ratas.

##### Embarazo

No hay o se tiene una cantidad limitada de datos del uso de Ciprofloxacina y Dexametasona en mujeres embarazadas. No se han realizado estudios animales ni estudios adecuados o bien controlados en mujeres embarazadas con la combinación de Ciprofloxacina y Dexametasona. El uso prolongado o repetido de corticoides sistémicos durante el embarazo ha sido asociado con el aumento en el riesgo de retardo de crecimiento intrauterino. Los niños nacidos de madres que recibieron dosis substanciales de corticoesteroides durante el embarazo deben ser observados cuidadosamente para evidenciar signos de hipoadrenalismo.

La Ciprofloxacina no fue teratogénica en ratones, ratas o conejos. Estudios en animales han mostrado toxicidad reproductiva tras la administración sistémica de dexametasona. La administración ocular de dexametasona al 0.1% también resultó en anomalías fetales en conejos

Alcon Cilodex\* Suspensión Oftálmica no está recomendado durante el embarazo.

### Lactancia

Es desconocido si Ciprofloxacina o Dexametasona son excretadas por la leche humana tras la administración ocular tópica. Ciprofloxacina administrada sistémicamente ha sido encontrada en leche humana. Sin embargo, no es probable que la cantidad de ciprofloxacina y dexametasona sean detectables en la leche humana o sean capaces de producir efectos clínicos en el niño tras el uso de la madre del producto.

Sin embargo, el riesgo sobre el niño lactante no puede ser excluido. La decisión de suspender el amamantamiento o discontinuar/abstenerse de la terapia debe realizarse teniendo en cuenta el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio de la terapia para la mujer.

### Efectos en la habilidad de conducir y usar máquinas

Visión borrosa temporal u otras perturbaciones visuales pueden afectar la habilidad de conducir o usar máquinas. Si presenta visión borrosa en la aplicación, el paciente debe esperar hasta que la visión se aclare antes de conducir o usar máquinas.

### Nuevos Efectos indeseados:

Las siguientes reacciones adversas han sido reportadas durante estudios clínicos con Alcon Cilodex\* Suspensión Oftálmica están clasificadas de acuerdo a la siguiente convención. Muy común ( $\geq 1/10$ ), común ( $\geq 1/100$  to  $< 1/10$ ), poco común ( $\geq 1/1,000$  to  $< 1/100$ ), raras ( $\geq 1/10,000$  to  $< 1/1,000$ ) y muy raras ( $< 1/10,000$ ). Dentro de cada agrupación de frecuencia, las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de seriedad.

Clasificación por Órganos y Sistemas	Reacciones Adversas [Términos MedDRA(version 18.0)]
Desordenes del Sistema nervioso	Comunes: dolor de Cabeza



No se han reacciones adicionales vigilancia

Desordenes oculares	<p><b>Muy común:</b> irritación ocular</p> <p><b>Comunes:</b> Presión intraocular aumentada, dolor ocular, prurito ocular, sensación de cuerpo extraño en los ojos</p> <p><b>Poco comunes:</b> conjuntivitis alérgica, visión borrosa, fotofobia, ojo</p>
Desordenes respiratorios, torácicos y mediastinales	<p><b>Poco comunes:</b> tos, dolor orofaríngeo, irritación, irritación en la garganta</p>
Desordenes gastrointestinales	<p><b>Común:</b> disgeusia</p> <p><b>Poco común:</b> náuseas</p>
Desordenes en la piel y tejido subcutáneo	<p><b>Poco común:</b> irritación en la piel</p>

identificado  
adversas  
en la  
post-

comercialización.

#### Nuevas Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción:

- El uso concomitante de esteroides tópicos y AINES puede aumentar el potencial de problemas relacionados con cicatrización de la córnea.
- En pacientes tratados con ritonavir se pueden aumentar las concentraciones plasmáticas de dexametasona

#### Nueva Sobredosis

Debido a las características de esta formulación, no se esperan efectos adicionales tóxicos con una sobredosis ocular aguda de este producto, ni en el evento de una ingestión accidental del contenido de 1 frasco.

#### 3.1.9.2. TRAVATAN 0.004%

Expediente : 19919131  
 Radicado : 2016076163/2017004061  
 Fecha : 16/01/2017  
 Interesado : Laboratorios Alcon de Colombia S.A.

Composición: Cada mL contiene 0.04mg de Travoprost

Forma Farmacéutica: Solución Oftálmica

## Indicaciones:

Glaucoma de Angulo Abierto

## Contraindicaciones:

- Hipersensibilidad a los componentes
- Embarazo

El interesado presenta ante la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2016014913 generado a partir del Acta No. 21 de 2016 numeral 3.1.9.2., con el fin de continuar con la aprobación de los siguientes puntos para los productos de la referencia:

- Modificación de dosificación.
- Modificación de grupo etario.
- Modificación de indicaciones.
- Modificación de contraindicaciones, precauciones y advertencias.
- Modificación de reacciones adversas.
- Modificación de sobredosis
- Inserto TDOC-0051871 versión 2.0, Effective Date: 21 Abril 2016.
- Información para prescribir TDOC-0051871 versión 2.0, Effective Date: 21 Abril 2016.

## Nueva Dosificación y método de administración:

- Adultos y niños (2 meses a <18 años)
- 1 gota de Travatan\* 0.004% Solución Oftálmica en el saco conjuntival del (de los) ojo(s) afectado(s).
- Se obtiene un efecto óptimo si la dosis se administra por la noche.
- Travatan\* 0.004% Solución Oftálmica no debe ser administrada más de una vez al día ya que se ha demostrado que una administración más frecuente de análogos de prostaglandinas puede disminuir el efecto en la disminución de la PIO.
- Travatan\* 0.004% Solución Oftálmica puede ser usada concomitantemente con otros medicamentos tópicos oftálmicos para disminuir la PIO.

## Población geriátrica

No se han observado diferencias entre pacientes adultos mayores y adultos jóvenes con Travatan\* 0.004% Solución Oftálmica.

## Población Pediátrica

La seguridad y eficacia de Travatan\* 0.004% Solución Oftálmica no ha sido establecida en niños menores de 2 meses de edad. Los datos no están disponibles.

### Disfunción hepática y renal

Travatan\* 0.004% Solución Oftálmica se ha estudiado en pacientes con insuficiencia hepática de leve a grave y en pacientes con insuficiencia renal de leve a grave (aclaramiento de creatinina de tan solo 14 ml/min). No es necesario un ajuste de la dosis en estos pacientes.

### Método de administración

- Travatan\* 0.004% Solución Oftálmica es solo para uso ocular.
- Después de la administración es recomendable ocluir el conducto nasolagrimal o cerrar suavemente los ojos. De este modo puede reducirse la absorción sistémica de los medicamentos administrados por vía oftálmica y obtenerse una disminución de las reacciones adversas sistémicas.
- Si se olvida una dosis, debe continuarse el tratamiento con la siguiente dosis, tal como estaba planificado. La dosis no debe sobrepasar una gota diaria en el (los) ojo(s) afectado(s).
- Cuando Travatan\* 0.004% Solución Oftálmica vaya a sustituir a otro fármaco antiglaucomatoso oftálmico, se deberá interrumpir la administración de ese otro fármaco e iniciarse la administración de Travatan\* 0.004% Solución Oftálmica al día siguiente
- Si se emplea más de un fármaco oftálmico tópico, las aplicaciones de los distintos productos deben espaciarse al menos 5 minutos.
- Los pacientes deben remover el envoltorio protector inmediatamente previo al uso inicial.
- Después de remover la tapa, si la alteración muestra que la cinta de cierre está suelta, remover antes de usar el producto.
- Para prevenir la contaminación de la punta del gotero y de la solución, se debe tomar precaución en no tocar los párpados, áreas circundantes u otras superficies con la punta del gotero del frasco

### Nuevo Grupo Etario:

#### Población Pediátrica:

Travatan\* 0.004% Solución Oftálmica está también indicada para la disminución de la presión intraocular incrementada en pacientes pediátricos de edades entre 2 meses a < 18 años con hipertensión ocular o glaucoma pediátrico.

### Nuevas Indicaciones:

#### Adultos:

- Travatan\* 0.004% Solución Oftálmica está indicado para la disminución de la PIO incrementada en pacientes con hipertensión ocular o glaucoma de ángulo abierto.

#### Población Pediátrica:

- Travatan\* 0.004% Solución Oftálmica está también indicada para la disminución de la presión intraocular incrementada en pacientes pediátricos de edades entre 2 meses a < 18 años con hipertensión ocular o glaucoma pediátrico.

#### Nuevas contraindicaciones, precauciones y advertencias:

Contraindicaciones y advertencias: Hipersensibilidad a los componentes, embarazo

#### Advertencias y Precauciones especiales de uso:

Cambios en el color de ojo

- Travoprost puede modificar gradualmente el color del ojo, al aumentar el número de melanosomas (gránulos de pigmento) de los melanocitos. Antes de instaurar el tratamiento, debe informarse a los pacientes de la posibilidad de un cambio permanente en el color de los ojos. El cambio del color del iris se produce lentamente y puede no ser apreciable durante meses o años.

#### Cambios en el periorbital y en los párpados

- Se ha reportado oscurecimiento periorbital y/o de la piel del párpado en asociación con el uso de travoprost.
- Se han observado cambios periorbitales y del párpado incluyendo la profundización del surco parpebral con los análogos de prostaglandinas.
- Travoprost puede cambiar gradualmente las pestañas del ojo(s) tratado(s); estos cambios incluyen el aumento de tamaño, adelgazamiento, pigmentación, y/o el número de pestañas.

#### Pacientes afáquicos

- Se ha reportado edema macular durante el tratamiento con prostaglandinas F2 $\alpha$  análogas. Se debe usar travoprost con precaución en pacientes afáquicos, pacientes pseudofáquicos con cápsula posterior del cristalino desgarrada o lentes de cámara anterior, o en pacientes con factores de riesgo conocidos de edema macular.

#### Iritis/Uveítis

- Travatan\* 0.004% Solución Oftálmica debe ser usado con precaución en pacientes con inflamación intraocular activa, así como pacientes con factores de riesgo con predisposición a la uveítis

### Embarazo y Lactancia:

#### Fertilidad

No existen datos de los efectos de Travatan\* 0.004% Solución Oftálmica en la fertilidad humana. Los estudios en animales no mostraron efecto de travoprost sobre la fertilidad a dosis de más de 250 veces la dosis ocular máxima recomendada en humanos.

#### Embarazo

No existe o hay cantidad limitada de datos del uso Travatan\* 0.004% Solución Oftálmica en mujeres embarazadas. Estudios con travoprost en animales, han mostrado toxicidad reproductiva.

Travatan\* 0.004% Solución Oftálmica no está recomendada durante el embarazo.

#### Lactancia

Se desconoce si el travoprost de aplicación tópica o sus metabolitos son excretados en la leche humana. Estudios en animales han mostrado excreción de travoprost y sus metabolitos en la leche. El uso de TRAVATAN\* 0.004% Solución Oftálmica en madres en periodo de lactancia no está recomendado.

#### Efectos en la habilidad de conducir y usar máquinas:

Visión borrosa temporal u otras perturbaciones visuales pueden afectar la habilidad de conducir o usar máquinas. Si presenta visión borrosa en la aplicación, el paciente debe esperar hasta que la visión se aclare antes de conducir o usar máquinas

#### Nuevas reacciones adversas:

Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción: No se han descrito interacciones clínicamente relevantes.

#### Efectos indeseados:

Las siguientes reacciones adversas han sido reportadas durante estudios clínicos con TRAVATAN\* 0.004% Solución Oftálmica y están clasificados de acuerdo a la siguiente convención: Muy común ( $\geq 1/10$ ), común ( $\geq 1/100$  to  $< 1/10$ ), poco común ( $\geq 1/1,000$  to  $< 1/100$ ), raras ( $\geq 1/10,000$  to  $< 1/1,000$ ) y muy raras ( $< 1/10,000$ ). Dentro de cada agrupación de frecuencia, las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de seriedad.

Clasificación por Órganos y Sistemas	Términos MedDRA(version 18.0)
Desordenes del Sistema Inmune	Poco comunes: Hipersensibilidad

Desordenes del Sistema Nervioso	Poco comunes: Dolor de Cabeza Raros: Mareo, disgeusia
Desordenes oculares	Muy comunes: Hiperemia ocular Comunes: Dolor ocular, prurito ocular, ojo seco, irritación ocular, hiperpigmentación, malestar ocular. Poco comunes: Erosión corneal, queratitis punctata, queratitis, iritis, cataratas, agudeza visual reducida, conjuntivitis, inflamación de la cámara anterior, blefaritis, visión borrosa, fotofobia, edema periorbital, prurito en los párpados, secreción ocular, costras en el borde de los párpados, lagrimeo aumentado, eritema de los párpados, crecimiento de las pestañas. Raros: Uveitis, iridociclitis, herpes simples oftálmico, folículos conjuntivales, edema conjuntival, hipoestesia ocular, inflamación ocular, triquiasis, pigmentación de la cámara anterior, astenopia, alergia ocular, eczema de los párpados, hiperpigmentación de las pestañas, adelgazamiento de las pestañas
Desordenes cardiacos	Raros: Ritmo cardiaco disminuido, palpitaciones
Desordenes vasculares	Raros: Hipertensión, hipotensión
Desordenes respiratorios, torácicos y mediastinales	Raros: Asma, disnea, disfonía, tos, rinitis alérgica, dolor oro faríngeo, malestar nasal, sequedad nasal.
Desordenes gastrointestinales	Raros: Boca seca, constipación
Desordenes de piel y tejido subcutáneo	Poco comunes: Hiperpigmentación cutánea, hipertrichosis Raros: Descoloración cutánea, madarosis, eritema, cambio del color del cabello, rash
Desordenes musculoesqueléticos y de tejido conectivo	Raros: Artralgia, dolor musculoesquelético
Desordenes generales y condiciones del sitio de administración	Raros: Astenia

Se han identificado reacciones adversas adicionales a partir de la vigilancia post-comercialización con Travatan\* 0.004% Solución Oftálmica incluyendo las presentadas a continuación. Las frecuencias no pueden ser estimas a partir de los datos disponibles. Dentro de cada agrupación de frecuencia, las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de seriedad.

Clasificación por Órganos y Sistemas	Términos MedDRA(version 18.0)
Desordenes psiquiátricos	Depresion, ansiedad, insomnio
Desordenes Oculares	Edema macular, profundización del surco parpebral
Desordenes del oído y del laberinto	Tinnitus
Desordenes cardíacos	Arritmia, taquicardia, dolor del pecho
Desordenes respiratorios, torácicos y mediastinales	Epistaxis
Desordenes gastrointestinales	Diarrea, vómito, náuseas, dolor abdominal
Desordenes de piel y tejido subcutáneo	Prurito
Desordenes renales y urinarios	Disuria, incontinencia urinaria
Investigaciones	Antígeno prostático específico aumentado

#### Nueva Sobredosis

- Toxicidad asociada con una sobredosis tópica es poco probable.
- El tratamiento de una ingesta accidental es sintomático y de soporte.

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada y dado que el interesado presenta respuesta satisfactoria al requerimiento emitido en el Acta No. 21 de 2016, numeral 3.1.9.2., la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar el producto de la referencia, con la siguiente información:

- **Modificación de dosificación.**
- **Modificación de grupo etario.**
- **Modificación de indicaciones.**
- **Modificación de contraindicaciones, precauciones y advertencias.**
- **Modificación de reacciones adversas.**
- **Modificación de sobredosis**
- **Inserto TDOC-0051871 versión 2.0, Effective Date: 21 Abril 2016.**
- **Información para prescribir TDOC-0051871 versión 2.0, Effective Date: 21 Abril 2016.**

#### Nueva Dosificación y método de administración:

- **Adultos y niños (2 meses a <18 años)**
- **1 gota de Travatan\* 0.004% Solución Oftálmica en el saco conjuntival del (de los) ojo(s) afectado(s).**
- **Se obtiene un efecto óptimo si la dosis se administra por la noche.**
- **Travatan\* 0.004% Solución Oftálmica no debe ser administrada más de una vez al día ya que se ha demostrado que una administración más frecuente de análogos de prostaglandinas puede disminuir el efecto en la disminución de la PIO.**

- Travatan\* 0.004% Solución Oftálmica puede ser usada concomitantemente con otros medicamentos tópicos oftálmicos para disminuir la PIO.

#### Población geriátrica

No se han observado diferencias entre pacientes adultos mayores y adultos jóvenes con Travatan\* 0.004% Solución Oftálmica.

#### Población Pediátrica

La seguridad y eficacia de Travatan\* 0.004% Solución Oftálmica no ha sido establecida en niños menores de 2 meses de edad. Los datos no están disponibles.

#### Disfunción hepática y renal

Travatan\* 0.004% Solución Oftálmica se ha estudiado en pacientes con insuficiencia hepática de leve a grave y en pacientes con insuficiencia renal de leve a grave (aclaramiento de creatinina de tan solo 14 ml/min). No es necesario un ajuste de la dosis en estos pacientes.

#### Método de administración

- Travatan\* 0.004% Solución Oftálmica es solo para uso ocular.
- Después de la administración es recomendable ocluir el conducto nasolagrimal o cerrar suavemente los ojos. De este modo puede reducirse la absorción sistémica de los medicamentos administrados por vía oftálmica y obtenerse una disminución de las reacciones adversas sistémicas.
- Si se olvida una dosis, debe continuarse el tratamiento con la siguiente dosis, tal como estaba planificado. La dosis no debe sobrepasar una gota diaria en el (los) ojo(s) afectado(s).
- Cuando Travatan\* 0.004% Solución Oftálmica vaya a sustituir a otro fármaco antiglaucomatoso oftálmico, se deberá interrumpir la administración de ese otro fármaco e iniciarse la administración de Travatan\* 0.004% Solución Oftálmica al día siguiente
- Si se emplea más de un fármaco oftálmico tópico, las aplicaciones de los distintos productos deben espaciarse al menos 5 minutos.
- Los pacientes deben remover el envoltorio protector inmediatamente previo al uso inicial.
- Después de remover la tapa, si la alteración muestra que la cinta de cierre está suelta, remover antes de usar el producto.



- Para prevenir la contaminación de la punta del gotero y de la solución, se debe tomar precaución en no tocar los párpados, áreas circundantes u otras superficies con la punta del gotero del frasco

#### Nuevo Grupo Etario:

#### Población Pediátrica:

Travatan\* 0.004% Solución Oftálmica está también indicada para la disminución de la presión intraocular incrementada en pacientes pediátricos de edades entre 2 meses a < 18 años con hipertensión ocular o glaucoma pediátrico.

#### Nuevas Indicaciones:

##### Adultos:

- Travatan\* 0.004% Solución Oftálmica está indicado para la disminución de la PIO incrementada en pacientes con hipertensión ocular o glaucoma de ángulo abierto.

#### Población Pediátrica:

- Travatan\* 0.004% Solución Oftálmica está también indicada para la disminución de la presión intraocular incrementada en pacientes pediátricos de edades entre 2 meses a < 18 años con hipertensión ocular o glaucoma pediátrico.

#### Nuevas contraindicaciones, precauciones y advertencias:

**Contraindicaciones y advertencias:** Hipersensibilidad a los componentes, embarazo

#### Advertencias y Precauciones especiales de uso:

##### Cambios en el color de ojo

- Travoprost puede modificar gradualmente el color del ojo, al aumentar el número de melanosomas (gránulos de pigmento) de los melanocitos. Antes de instaurar el tratamiento, debe informarse a los pacientes de la posibilidad de un cambio permanente en el color de los ojos. El cambio del color del iris se produce lentamente y puede no ser apreciable durante meses o años.

##### Cambios en el periorbital y en los párpados

- Se ha reportado oscurecimiento periorbital y/o de la piel del párpado en asociación con el uso de travoprost.
- Se han observado cambios periorbitales y del párpado incluyendo la profundización del surco parpebral con los análogos de prostaglandinas.

- Travoprost puede cambiar gradualmente las pestañas del ojo(s) tratado(s); estos cambios incluyen el aumento de tamaño, adelgazamiento, pigmentación, y/o el número de pestañas.

#### Pacientes afáquicos

- Se ha reportado edema macular durante el tratamiento con prostaglandinas F2 $\alpha$  análogas. Se debe usar travoprost con precaución en pacientes afáquicos, pacientes pseudofáquicos con cápsula posterior del cristalino desgarrada o lentes de cámara anterior, o en pacientes con factores de riesgo conocidos de edema macular.

#### Iritis/Uveítis

- Travatan\* 0.004% Solución Oftálmica debe ser usado con precaución en pacientes con inflamación intraocular activa, así como pacientes con factores de riesgo con predisposición a la uveítis

#### Embarazo y Lactancia:

##### Fertilidad

No existen datos de los efectos de Travatan\* 0.004% Solución Oftálmica en la fertilidad humana. Los estudios en animales no mostraron efecto de travoprost sobre la fertilidad a dosis de más de 250 veces la dosis ocular máxima recomendada en humanos.

##### Embarazo

No existe o hay cantidad limitada de datos del uso Travatan\* 0.004% Solución Oftálmica en mujeres embarazadas. Estudios con travoprost en animales, han mostrado toxicidad reproductiva.

Travatan\* 0.004% Solución Oftálmica no está recomendada durante el embarazo.

##### Lactancia

Se desconoce si el travoprost de aplicación tópica o sus metabolitos son excretados en la leche humana. Estudios en animales han mostrado excreción de travoprost y sus metabolitos en la leche. El uso de TRAVATAN\* 0.004% Solución Oftálmica en madres en periodo de lactancia no está recomendado.

#### Efectos en la habilidad de conducir y usar máquinas:

Visión borrosa temporal u otras perturbaciones visuales pueden afectar la habilidad de conducir o usar máquinas. Si presenta visión borrosa en la aplicación, el paciente debe esperar hasta que la visión se aclare antes de conducir o usar máquinas

#### Nuevas reacciones adversas:

**Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción: No se han descrito interacciones clínicamente relevantes.**

**Efectos indeseados:**

**Las siguientes reacciones adversas han sido reportadas durante estudios clínicos con TRAVATAN\* 0.004% Solución Oftálmica y están clasificados de acuerdo a la siguiente convención: Muy común ( $\geq 1/10$ ), común ( $\geq 1/100$  to  $< 1/10$ ), poco común ( $\geq 1/1,000$  to  $< 1/100$ ), raras ( $\geq 1/10,000$  to  $< 1/1,000$ ) y muy raras ( $< 1/10,000$ ). Dentro de cada agrupación de frecuencia, las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de seriedad.**

Clasificación por Órganos y Sistemas	Términos MedDRA(version 18.0)
Desordenes del Sistema Inmune	Poco comunes: Hipersensibilidad
Desordenes del Sistema Nervioso	Poco comunes: Dolor de Cabeza Raros: Mareo, disgeusia
Desordenes oculares	Muy comunes: Hiperemia ocular Comunes: Dolor ocular, prurito ocular, ojo seco, irritación ocular, hiperpigmentación, malestar ocular. Poco comunes: Erosión corneal, queratitis punctata, queratitis, iritis, cataratas, agudeza visual reducida, conjuntivitis, inflamación de la cámara anterior, blefaritis, visión borrosa, fotofobia, edema periorbital, prurito en los párpados, secreción ocular, costras en el borde de los párpados, lagrimeo aumentado, eritema de los párpados, crecimiento de las pestañas. Raros: Uveitis, iridociclitis, herpes simples oftálmico, folículos conjuntivales, edema conjuntival, hipoestesia ocular, inflamación ocular, triquiasis, pigmentación de la cámara anterior, astenopia, alergia ocular, eczema de los párpados, hiperpigmentación de las pestañas, adelgazamiento de las pestañas
Desordenes cardiacos	Raros: Ritmo cardiaco disminuido, palpitaciones
Desordenes vasculares	Raros: Hipertensión, hipotensión
Desordenes respiratorios, torácicos y mediastinales	Raros: Asma, disnea, disfonía, tos, rinitis alérgica, dolor oro faríngeo, malestar nasal, sequedad nasal.

Desordenes gastrointestinales	Raros: Boca seca, constipación
Desordenes de piel y tejido subcutáneo	Poco comunes: Hiperpigmentación cutánea, hipertrichosis Raros: Descoloración cutánea, madarosis, eritema, cambio del color del cabello, rash
Desordenes musculoesqueléticos y de tejido conectivo	Raros: Artralgia, dolor musculoesquelético
Desordenes generales y condiciones del sitio de administración	Raros: Astenia

Se han identificado reacciones adversas adicionales a partir de la vigilancia post-comercialización con Travatan\* 0.004% Solución Oftálmica incluyendo las presentadas a continuación. Las frecuencias no pueden ser estimas a partir de los datos disponibles. Dentro de cada agrupación de frecuencia, las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de seriedad.

Clasificación por Órganos y Sistemas	Términos MedDRA(version 18.0)
Desordenes psiquiátricos	Depresión, ansiedad, insomnio
Desordenes Oculares	Edema macular, profundización del surco parpebral
Desordenes del oído y del laberinto	Tinnitus
Desordenes cardiacos	Arritmia, taquicardia, dolor del pecho
Desordenes respiratorios, torácicos y mediastinales	Epistaxis
Desordenes gastrointestinales	Diarrea, vómito, náuseas, dolor abdominal
Desordenes de piel y tejido subcutáneo	Prurito
Desordenes renales y urinarios	Disuria, incontinencia urinaria
Investigaciones	Antígeno prostático específico aumentado

### Nueva Sobredosis

- Toxicidad asociada con una sobredosis tópica es poco probable.
- El tratamiento de una ingesta accidental es sintomático y de soporte.

### 3.1.9.3. KLEAN PREP

Expediente : 229534  
 Radicado : 2016117869  
 Fecha : 05/05/2017  
 Fecha CRC : 08/05/2017  
 Interesado : Biotoscana Farma S.A.

Composición: Glicol Polietilénico 3350 0,74250 g sobre de 68,96 g.  
Sulfato de Sodio Anhidro 0,74250 g sobre de 68,96 g.  
Bicarbonato de Sodio 0,74250 g sobre de 68,96 g.  
Cloruro de sodio 0,74250 g sobre de 68,96 g.  
Cloruro de Potasio 0,74250 g sobre de 68,96 g.

Forma Farmacéutica: Polvo para reconstituir a solución oral.

Indicaciones: Constipación con dosis de 250ml dos veces al día, para lavados gastrointestinales o para aquellas preparaciones previas al examen diagnosticado no invasivo (colon por enema, tránsito intestinal, urografía excretora), en operaciones quirúrgicas en los que sea necesario un colon limpio por ejemplo: colonoscopia.

Contraindicaciones y advertencias: Pacientes con hipersensibilidad al poli etilenglicol, obstrucción gastrointestinal retención gástrica, perforación intestinal, colitis toxica o megacolon toxico. Contiene aspartame, no administrar en pacientes con fenilketonuria, porque este producto se metaboliza a fenilalanina que puede causar toxicidad.

El grupo de Registros Sanitarios de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora conceptuar sobre el cambio en el regimen de dosificación que se describe a continuación:

"Para vaciar sus intestinos antes de un exámen médico o de una cirugía de intestino: Se requerirá hasta 4 litros de solución (4 sobres)

La cantidad total de la solución puede ser tomada la noche antes del procedimiento, o 2 litros (2 sobres) pueden ser tomados la noche anterior, seguidos de hasta dos litros (2 sobres) en la mañana del procedimiento."

Dicho cambio se incluirá dentro del inserto del producto de la referencia. El interesado, mediante respuesta de auto de radicado No. 2017051306 (Primera radicación: 2016117869) de 12/04/2017 allegó documentación adicional como soporte a la solicitud del cambio en la dosificación. Se envía esta información para estudio.

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

**Regimen de dosificación:**

**Para vaciar sus intestinos antes de un exámen médico o de una cirugía de intestino: Se requerirá hasta 4 litros de solución (4 sobres)**

**La cantidad total de la solución puede ser tomada la noche antes del procedimiento, o 2 litros (2 sobres) pueden ser tomados la noche anterior, seguidos de hasta dos litros (2 sobres) en la mañana del procedimiento.**

#### **3.1.9.4. NIMENRIX®**

Expediente : 20051113  
 Radicado : 2017030929  
 Fecha : 07/03/2017  
 Interesado : Pfizer S.A.S.

##### Composición:

Cada dosis de 0.5mL contiene 5mcg de Polisacárido de Neisseria Meningitidis Grupo A\*, 5mcg de Polisacárido de Neisseria Meningitidis Grupo C\*, 5mcg de Polisacárido de Neisseria Meningitidis Grupo W-135\* y 5mcg de Polisacárido de Neisseria Meningitidis Grupo Y\* (\* Conjugados Con Proteína Transportadora de Toxoide Tetánico 44 mcg)

Forma Farmacéutica: Polvo liofilizado para reconstituir a solución inyectable

##### Indicaciones:

Inmunización activa de personas a partir de los 12 meses de edad contra enfermedades meningocócica invasivas causadas por los Serogrupos a\*, c\*, y\* y w-135\* de Neisseria meningitidis.

##### Contraindicaciones:

Nimenrix® no debe administrarse a sujetos con hipersensibilidad a los principios activos o a cualquiera de los excipientes incluidos en la vacuna.

##### Nuevas advertencias y precauciones:

nimenrix® no debe administrarse por vía intravascular, intradérmica ni subcutánea bajo ninguna circunstancia.

Conforme a las buenas prácticas clínicas, la vacunación debe ser precedida por una revisión de la historia clínica (especialmente en relación con vacunaciones previas y la posible aparición de efectos no deseados) y un examen clínico.

Como sucede con todas las vacunas inyectables, siempre debe haber disponibilidad inmediata de atención médica y supervisión adecuada en caso de que surja una reacción anafiláctica infrecuente después de administrar la vacuna.

Al igual que con otras vacunas, la administración de nimenrix® debe posponerse en los sujetos que padecen de una enfermedad febril severa aguda. La presencia de una infección menor, por ejemplo un resfriado, no debe ser motivo para aplazar la vacunación.

Puede producirse un síncope (desmayo) después, o incluso antes, de cualquier vacunación como respuesta psicogénica a la inyección con aguja. Es importante que se implementen los debidos procedimientos para evitar las lesiones por desmayos.

Al igual que con otras vacunas administradas por vía intramuscular, se debe tener precaución al administrar nimenrix® a personas con trombocitopenia o cualquier trastorno de la coagulación, puesto que en estos sujetos puede producirse una hemorragia después de la administración intramuscular.

Nimenrix® generará protección únicamente contra los Serogrupos A, C, y Y W-135 de Neisseria meningitidis. La vacuna no protegerá contra otros Serogrupos de esta bacteria.

Como sucede con cualquier vacuna, es posible que no se obtenga una respuesta inmunitaria protectora en todas las personas vacunadas.

En los pacientes que están recibiendo tratamiento inmunosupresor o los pacientes con inmunodeficiencia, es posible que no se obtenga una respuesta inmunitaria adecuada.

No se han evaluado la seguridad ni la inmunogenicidad en pacientes con sensibilidad aumentada a infecciones meningocócicas a causa de afecciones como las deficiencias terminales del complemento y la asplenia anatómica o funcional. Es posible que en estas personas no se obtenga una respuesta inmunitaria adecuada.

Si bien nimenrix® contiene el toxoide tetánico, esta vacuna no sustituye a la inmunización contra el tétanos.

En niños de 12-23 meses, se ha evaluado la persistencia de anticuerpos durante un período de hasta 5 años después de la vacunación. De forma similar que el comparador monovalente men c, se ha observado una disminución de los títulos de anticuerpos con el transcurso del tiempo. Si bien se desconoce la relevancia clínica del descenso de los títulos de anticuerpos, en individuos vacunados como es el caso de niños de 12-23 meses y el resto con alto riesgo de exposición a enfermedad meningocócica causada por los serogrupos A, C, W-135 e Y, se podría considerar una dosis de refuerzo.

Se ha observado un descenso más rápido de los títulos de anticuerpos bactericidas en suero contra mena que contra otros Serogrupos (C, W-135, Y) cuando se utiliza el complemento humano en el análisis.

Se debe considerar la posibilidad de administrar una dosis de refuerzo de nimenrix® a aquellos individuos con especial riesgo de exposición a mena y que hayan recibido una primera dosis de nimenrix® hace más de un año.

Los datos disponibles indican que una dosis de refuerzo induciría una respuesta inmunitaria anamnésica a los cuatro serogrupos meningocócicos presentes en la vacuna.

En la actualidad, existe muy poca información disponible sobre la seguridad de una dosis de refuerzo de nimenrix®.

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

- Modificación de Posología
- Modificación de Indicaciones
- Modificación de Interacciones
- Modificación de Persistencia de la respuesta inmune
- Aprobación de la Información Para Prescribir e Inserto basados en CDS versión 9.0 de 18 de Julio de 2016 v.1.0

Nueva Posología:

- Lactantes desde 6 a 12 Semanas de Edad:

Serie Primaria de Dos Dosis

La serie de inmunización recomendada consta de 2 dosis (0,5 mL cada una) administradas con 2 meses de separación. Se deben administrar las dosis a los 2 y 4 meses de edad, seguidas por una dosis de refuerzo a los 12 meses de edad. La primera dosis se puede administrar a partir de las 6 semanas de edad

- Individuos desde los 12 Meses de Edad:

Se debe administrar una dosis única de 0,5 mL.

Nimenrix se puede administrar como una dosis de refuerzo a individuos que hayan recibido anteriormente una vacuna primaria con Nimenrix u otra vacuna antimeningocócica de polisacáridos conjugada o simple.

En algunos individuos se puede considerar apropiada una segunda dosis de Nimenrix

Nuevas Indicaciones:

Inmunización activa para individuos desde las 6 semanas de edad contra las enfermedades meningocócicas invasivas causadas por los Serogrupos A, C, W-135 e Y de Neisseria meningitidis.

Nuevas Interacciones:



En lactantes, Nimenrix se puede administrar de forma concomitante con vacunas combinadas contra la difteria, el tétanos, la tos ferina acelular, la hepatitis B, antipoliomielíticas inactivadas y Haemophilus influenzae de tipo b, así como la vacuna antineumocócica conjugada 10-valente.

Desde 1 año de edad en adelante, Nimenrix se puede administrar de forma concomitante con cualquiera de las siguientes vacunas: vacunas contra la hepatitis A (HAV) y hepatitis B (HBV); vacuna contra sarampión, paperas y rubéola (MMR); vacuna contra sarampión, paperas, rubéola y varicela (MMRV); vacuna antineumocócica conjugada 10-valente o vacuna antigripal estacional no adyuvada.

Además, Nimenrix se puede administrar de forma concomitante con vacunas combinadas contra la difteria, el tétanos y la tos ferina acelular, incluida la combinación de vacunas DTaP con hepatitis B, antipoliomielíticas inactivadas o Haemophilus influenzae de tipo b, tales como la vacuna DTaP-HBV-IPV/Hib y la vacuna antineumocócica conjugada 13-valente en el segundo año de vida.

Se evaluó la seguridad y la inmunogenicidad de Nimenrix cuando se administró de forma secuencial o se administró de forma simultánea con una vacuna DTaP-HBV-IPV/Hib en el segundo año de vida. La administración de Nimenrix un mes después de la vacuna DTaP-HBV-IPV/Hib tuvo como resultado Valores de la Media Geométrica (GMT) de MenA, MenC y MenW-135 más bajos, según se midió con el ensayo bactericida en suero con complemento de conejo (rSBA). Se desconoce la relevancia clínica de esta observación, ya que al menos un 99,4% de los sujetos (N=178) presentó valores de rSBA  $\geq 8$  por cada grupo (A, C, W-135 e Y). Cuando sea posible, se debe administrar de forma simultánea Nimenrix y una vacuna que contenga toxoide tetánico (TT), tal como la vacuna DTaP-HBV-IPV/Hib, o se debe administrar Nimenrix al menos un mes antes de la vacuna que contenga TT.

Un mes después de la administración de forma simultánea con una vacuna antineumocócica conjugada 10-valente en niños pequeños de 12 a 23 meses, se observaron Concentraciones de la Media Geométrica (GMC) de anticuerpos y GMT de anticuerpos del ensayo opsonofagocítico (OPA) en un serotipo neumocócico (18C conjugado con toxoide tetánico como proteína portadora). Se desconoce la relevancia clínica de esta observación. La administración de forma simultánea no tuvo efecto sobre los otros nueve serotipos neumocócicos.

Si Nimenrix se va a administrar al mismo tiempo que otra vacuna inyectable, las vacunas siempre se deben administrar en diferentes lugares de inyección.

Al igual que con otras vacunas, es posible que no se produzca una respuesta adecuada en pacientes que reciben tratamiento inmunosupresor.

#### Nueva Persistencia de la Respuesta Inmune:

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA  
Carrera 10 N.º 64/28  
PBX: 2948700

Bogotá - Colombia  
[www.invima.gov.co](http://www.invima.gov.co)

Acta No. 17 de 2017 Primera Parte SEMPB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V0 01/04/2015



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1

Se evaluó la persistencia de la respuesta inmune producida por Nimenrix hasta por 5 años después de la vacunación en sujetos de 12 meses hasta 55 años de edad.

**CONCEPTO: La Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora aplaza la evaluación de éste producto dado lo voluminoso del expediente, lo que dificultó el estudio para ésta sesión.**

### 3.1.9.5. MENOPUR® 600 UI

Expediente : 20030087  
 Radicado : 2017045075  
 Fecha : 03/04/2017  
 Interesado : Laboratorios Biopas S.A.

Composición:

Cada vial contiene 600UI de Menotropina Hp equivalente a LH actividad 600 UI y FSH actividad 600 UI

Forma Farmacéutica: Polvo Estéril para reconstituir a Solución Inyectable

Indicaciones: Para el tratamiento de la infertilidad femenina en las siguientes situaciones clínicas: o anovulación, incluyendo la enfermedad de ovario poliquístico (SOP), en las mujeres que han respondido al tratamiento con citrato de clomifeno. O hiperestimulación ovárica controlada para inducir el desarrollo de folículos múltiples para técnicas de reproducción asistida (TRA) (por ejemplo, la fertilización in vitro / transferencia embrionaria (FIV / TE), transferencia intratubárica de gametos (GIFT) e inyección intracitoplasmática de espermatozoides (ICSI)).

Contraindicaciones:

- Hombres y mujeres. Menopur está contraindicado en hombres y mujeres con: Tumores de la glándula pituitaria o hipotalámica.
- Hipersensibilidad a la sustancia activa o a cualquiera de los excipientes utilizados en la fórmula.
- En hombres con Tumores en los testículos.
- En mujeres con Carcinoma ovárico, uterino o mamario. Embarazo y lactancia.
- Hemorragia ginecológica de etiología desconocida.
- Quistes ováricos u ovarios agrandados no producto de enfermedad poliquística ovárica. en las siguientes situaciones es imposible que el resultado del tratamiento sea favorable, y por lo tanto no se deberá administrar menopur.
- Falla ovárica primaria. Malformación de los órganos sexuales incompatible con embarazo.

- Tumores fibroides del útero incompatibles con embarazo. o anomalías estructurales en las cuales no se puede esperar un resultado satisfactorio, por ejemplo, oclusión de las trompas (a menos que se vaya inducir superovulación para IVF), disgenesia ovárica, ausencia de útero o menopausia prematura.

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

- Modificación de Posología
- Modificación de Indicaciones
- Modificación de Contraindicaciones
- Aprobación de Inserto versión: 2009054254 y Resumen de las características del producto Versión Julio 2012

#### Nueva Posología:

El tratamiento con Menopur debe ser iniciado bajo supervisión de un médico con experiencia en el tratamiento de problemas de fertilidad.

#### Posología

Los regímenes de dosificación que se describen más adelante son idénticos para la administración S.C. e I.M.

Existen grandes variaciones inter-individuales en cuanto a la respuesta ovárica frente a las gonadotropinas exógenas. Esto hace imposible establecer un esquema de dosificación uniforme. Por lo tanto, la dosis debe ajustarse de manera individual, dependiendo de la respuesta ovárica. Menopur puede administrarse solo o en combinación con un agonista o un antagonista de la hormona liberadora de gonadotropina (GnRH).

Las recomendaciones sobre la dosificación y la duración del tratamiento pueden variar dependiendo del protocolo de tratamiento aplicable.

Mujeres con anovulación (incluyendo la enfermedad del ovario poliquístico, (PCOD):

El objetivo del tratamiento con Menopur consiste en lograr el desarrollo de un solo folículo de Graaf, a partir del cual se liberará el oocito después de la administración de la gonadotropina coriónica humana (hCG).

El tratamiento con Menopur debe iniciarse dentro de los primeros 7 días del ciclo menstrual. La dosis inicial recomendada de Menopur es de 75 a 150 UI al día, la cual debe mantenerse durante al menos 7 días. Tomando como base el monitoreo clínico (el cual debe incluir ecografía de ovarios únicamente o en combinación con una medición de los niveles de estradiol) se realizarán ajustes de la dosis según la respuesta individual de

la paciente. Los ajustes de la dosis no deben realizarse a intervalos inferiores a los 7 días. El incremento de dosis que se recomienda para cada ajuste es de 37.5 UI y no debería exceder las 75 UI. La dosis diaria máxima no debe ser de más de 225 UI. Si la paciente no ha respondido de manera adecuada luego de 4 semanas de tratamiento, debe abandonarse el ciclo y la paciente deberá volver a comenzar el tratamiento a partir de una dosis inicial más alta que la utilizada en el ciclo abandonado.

Al momento de obtenerse una respuesta óptima, se administrará una inyección individual de 5 000 a 10 000 UI de hCG (gonadotropina coriónica humana) 1 día después de la última inyección de Menopur. Se le recomienda a la paciente que tenga relaciones sexuales el día de la administración de la hCG y el día siguiente. De manera alternativa, puede realizarse la inseminación intrauterina (IUI). Si se obtuviera una respuesta excesiva a Menopur, el tratamiento debe ser discontinuado y no debe administrarse la hCG; asimismo, la paciente deberá utilizar un método contraceptivo de barrera o deberá abstenerse de tener relaciones sexuales hasta que se haya iniciado el siguiente sangrado menstrual.

Mujeres bajo hiperestimulación ovárica controlada para el desarrollo de múltiples folículos paratécnicos de reproducción asistida (ART):

En un protocolo donde se utiliza la regulación descendente con agonistas de la GnRH, el tratamiento con Menopur debe iniciarse aproximadamente 2 semanas después del inicio del tratamiento con el agonista. En un protocolo utilizando regulación descendente con un antagonista de la GnRH, el tratamiento con Menopur debe iniciarse en el día 2 o 3 del ciclo menstrual. La dosis inicial recomendada para Menopur es de 150 - 225 UI al día, durante al menos los primeros 5 días de tratamiento. Basándose en el monitoreo clínico (incluyendo ecografía ovárica sola o combinada con la medición de los niveles de estradiol) deben ajustarse las dosis según la respuesta individual de cada paciente y cada ajuste no debe exceder las 150 UI. La dosis diaria máxima no debe ser mayor a las 450 UI y, en la mayoría de los casos, no se recomienda la administración durante más de 20 días.

Cuando se ha logrado obtener un buen número de folículos de tamaño apropiado, se debe administrar una inyección de 10 000 UI de hCG para inducir la maduración folicular final como preparación para la recuperación de oocitos. Después de la administración de hCG la paciente debe ser estrechamente monitoreada durante al menos 2 semanas. Si se obtuviera una respuesta excesiva a Menopur, el tratamiento debe ser discontinuado y no debe administrarse la hCG; asimismo, la paciente deberá utilizar un método contraceptivo de barrera o deberá abstenerse de tener relaciones sexuales hasta que se haya iniciado el siguiente sangrado menstrual.

Población pediátrica

En la población pediátrica no existe un uso relevante de Menopur.

### Método de administración

Menopur 600 UI está diseñado para inyectarse por vía subcutánea (S.C.) luego de su reconstitución con el solvente provisto debido a que la jeringa provista únicamente es para administración S.C. El polvo debe reconstituirse previo a usarse. La solución reconstituida es para inyecciones múltiples y puede usarse hasta por 28 días.

### General

Evitar la agitación vigorosa. La solución no debe ser utilizada si tuviese partículas o si no fuera límpida.

### Nuevas Indicaciones:

- Menopur está indicado en el tratamiento de la infertilidad en las siguientes situaciones clínicas:
- Anovulación, incluyendo la enfermedad del ovario poliquístico (PCOD), en mujeres que no han respondido al tratamiento con citrato de clomifeno.
- Hiperestimulación ovárica controlada para inducir el desarrollo de folículos múltiples para técnicas de reproducción asistida (ART) (por ejemplo, fertilización in vitro/transferencia de embriones (IVF/ET), transferencia intratubárica de gametos (GIFT) e inyección intracitoplasmática de espermatozoides (ICSI)).
- Estimulación del desarrollo folicular en mujeres con hipogonadismo hipogonadotrópico.

### Nuevas Contraindicaciones:

- Menopur está contraindicado en mujeres que presentan:
  - Tumores hipofisarios o hipotalámicos
  - Carcinoma ovárico, uterino o mamario
  - Embarazo y lactancia
  - Hemorragia ginecológica de etiología desconocida
  - Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes listado en la sección 6.1.
  - Quistes ováricos o aumento del tamaño de los ovarios que no se deban a la enfermedad de ovario poliquístico.
- En las siguientes situaciones es improbable que el tratamiento tenga un resultado favorable y, por lo tanto, no debe administrarse Menopur:
  - Insuficiencia ovárica primaria
  - Malformación de los órganos sexuales incompatibles con el embarazo
  - Miomas uterinos incompatibles con el embarazo.

**CONCEPTO:** La Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora aplaza la evaluación de éste producto dado lo voluminoso del expediente, lo que dificultó el estudio para ésta sesión.

### 3.3. MODIFICACIÓN DE INDICACIONES

#### A) PRODUCTOS BIOLÓGICOS

##### 3.3.1. RHOPHYLAC® 300

Expediente : 19975089  
 Radicado : 2017026914  
 Fecha : 28/02/2017  
 Interesado : CSL Behring A.G.

Composición:

Cada 2mL de Jeringa prellenada contienen 300mcg de proteína de plasma humano menor o igual a 60 mg inmunoglobulina humana anti d mayor o menos a 1500 I.U., correspondiente a más o igual a 300mcg

Forma Farmacéutica: Solución Inyectable

Indicaciones:

Prevención de inmunización rh (d) en mujeres rh (d) (-) negativas en los siguientes casos: Embarazo/nacimiento de un bebe RH (d) (+) positivo, aborto/amenaza de aborto embarazo ectópico o mola hidatiforme, hemorragia transplacentaria resultante de una hemorragia ante parto, amniocentesis, biopsia corionica

Contraindicaciones:

- Hipersensibilidad a alguno de sus componentes.
- La vía intramuscular está contraindicada en personas con trombocitopenia severa y otros desordenes de la hemostasia.

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

- Modificación de Indicaciones
- Modificación de contraindicaciones, precauciones y advertencias
- Aprobación del Inserto Versión 01\_ Octubre 2015

#### Nuevas Indicaciones:

- Profilaxis de la inmunización Rh(D) en mujeres Rh(D) negativas
- Profilaxis preparto:
  - Profilaxis preparto prevista
  - Aborto o amenaza de aborto, embarazo ectópico o mola hidatídica
  - Hemorragia transplacentaria (HTP) como consecuencia de una hemorragia preparto (HPP), amniocentesis, toma de muestras de las vellosidades coriónicas o intervenciones ginecológicas, como versión cefálica externa o trauma abdominal.
- Profilaxis postparto:
  - Parto de bebés Rh(D) positivos (D, Ddébil, Dparcial)
- Se asume un embarazo Rh(D) incompatible si el feto/bebé es Rh(D) positivo o Rh(D) desconocido, o si el padre es Rh(D) positivo o Rh(D) desconocido.
- Tratamiento de personas Rh(D) negativas después de recibir transfusiones incompatibles de sangre Rh(D) positiva u otros productos que contengan eritrocitos

#### Nuevas contraindicaciones, Precauciones y Advertencias:

- Hipersensibilidad al principio activo o a cualquiera de los excipientes de Rhophylac.
- Hipersensibilidad a las inmunoglobulinas humanas
- La administración intramuscular está contraindicada en pacientes con trombocitopenia grave u otros trastornos de la hemostasia

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

- **Modificación de Indicaciones**
- **Modificación de contraindicaciones, precauciones y advertencias**
- **Aprobación del Inserto Versión 01\_ Octubre 2015**

#### Nuevas Indicaciones:

##### Profilaxis de la inmunización Rh(D) en mujeres Rh(D) negativas

##### Profilaxis preparto:

- **Profilaxis preparto prevista**
- **Aborto o amenaza de aborto, embarazo ectópico o mola hidatídica**
- **Hemorragia transplacentaria (HTP) como consecuencia de una hemorragia preparto (HPP), amniocentesis, toma de muestras de las vellosidades coriónicas**

**o intervenciones ginecológicas, como versión cefálica externa o trauma abdominal.**

**Profilaxis postparto:**

**- Parto de bebés Rh(D) positivos (D, Ddébil, Dparcial)**

**Se asume un embarazo Rh(D) incompatible si el feto/bebé es Rh(D) positivo o Rh(D) desconocido, o si el padre es Rh(D) positivo o Rh(D) desconocido.**

**Tratamiento de personas Rh(D) negativas después de recibir transfusiones incompatibles de sangre Rh(D) positiva u otros productos que contengan eritrocitos**

**Nuevas contraindicaciones, Precauciones y Advertencias:**

- **Hipersensibilidad al principio activo o a cualquiera de los excipientes de Rhophylac.**
- **Hipersensibilidad a las inmunoglobulinas humanas**
- **La administración intramuscular está contraindicada en pacientes con trombocitopenia grave u otros trastornos de la hemostasia**

**3.3.2. ILARIS ®**

Expediente : 20059178  
 Radicado : 2016095943/2017015075  
 Fecha : 07/02/2017  
 Interesado : Novartis de Colombia S.A.

Composición: Cada vial contiene 150mg de Canakinumab (acz885)

Forma Farmacéutica: Polvo liofilizado

Indicaciones: Artritis idiopática juvenil de inicio sistémico (AIJIS) ilaris está indicado para el tratamiento de la artritis idiopática juvenil de inicio sistémico (AIJIS) en pacientes mayores de 2 años de edad.

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

**Precauciones y advertencias:**

Infecciones: ilaris se asocia a una mayor incidencia de infecciones graves. Los médicos deben ser precavidos cuando administren ilaris a pacientes con infecciones,



antecedentes de infecciones recidivantes o enfermedades subyacentes que puedan predisponerlos a sufrir infecciones.

Tratamiento de la aijis: \* no se debe iniciar ni continuar el tratamiento con ilaris en pacientes con infecciones activas que necesiten intervención médica. Se han notificado casos aislados de infecciones inusuales u oportunistas durante el tratamiento con ilaris; no obstante, se desconoce la posible relación causal de ilaris con tales acontecimientos. No se recomienda la administración de ilaris junto con inhibidores del factor de necrosis tumoral (tnf) porque ello puede aumentar el riesgo de infecciones graves. Se desconoce si el uso de inhibidores de la il1, entre los que se encuentra ilaris, aumenta el riesgo de reactivación de la tuberculosis o de infecciones oportunistas. Antes de iniciar el tratamiento es indispensable examinar a todos los pacientes para determinar si padecen una infección tuberculosa, ya sea activa o latente. En particular en los pacientes adultos, esta evaluación incluirá una anamnesis detallada. También deberán realizarse en todos los pacientes las pruebas de cribado que correspondan, como la prueba cutánea de la tuberculina (PPD), la prueba de producción de interferón y (igra) o una radiografía de tórax (puede que rijan recomendaciones locales). Se debe observar estrechamente a los pacientes durante el tratamiento con ilaris y después de él para detectar posibles signos y síntomas de tuberculosis. A todos los pacientes se les indicará que acudan al médico si aparecen signos o síntomas indicativos de tuberculosis (como tos persistente, pérdida de peso o febrícula) durante el tratamiento con ilaris. Si la prueba cutánea de la tuberculina (PPD) pasa de negativa a positiva (conversión), sobre todo en el caso de pacientes de alto riesgo, debe pensarse en utilizar otros medios de cribado de la infección tuberculosa.-tumores malignos:se han comunicado tumores malignos en pacientes tratados con ilaris. No se sabe cuál es el riesgo de aparición de tumores malignos que se asocia a un tratamiento contra la interleucina-1 (il1). - reacciones de hipersensibilidad:se han comunicado reacciones de hipersensibilidad durante el tratamiento con ilaris. La mayoría de tales reacciones fueron leves. Aunque durante el desarrollo clínico de ilaris en más de 2300 pacientes no se notificaron reacciones anafilactoides o anafilácticas, no se puede descartar el riesgo de que se produzcan reacciones graves de hipersensibilidad, que no son infrecuentes tras la inyección de proteínas.

- Vacunas: Las vacunas elaboradas con microbios vivos (vacunas atenuadas) no deben administrarse simultáneamente con ilaris.

- Neutrocitopenia: Se ha observado neutrocitopenia con fármacos inhibidores de la il1, entre los que se encuentra ilaris. No debe iniciarse un tratamiento con ilaris en pacientes que presenten neutrocitopenia. Se recomienda determinar la cifra de neutrófilos antes de comenzar el tratamiento.

- Síndrome de activación macrofágica (pacientes con AIJIS): el síndrome de activación macrofágica (SAM) es un trastorno conocido y potencialmente mortal, que puede manifestarse en pacientes aquejados de afecciones reumáticas, especialmente en los

pacientes con AIJIS, y debe recibir un tratamiento radical. Los médicos han de estar atentos a los síntomas de infección o de agravamiento de la AIJIS, pues tales síntomas son desencadenantes conocidos del SAM. La experiencia de uso en los ensayos clínicos indica que ILARIS no aumenta la incidencia de SAM en los pacientes con AIJIS, si bien no se puede sacar ninguna conclusión definitiva al respecto.

El interesado presenta ante la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2016013940 emitido de acuerdo al Acta No. 22 de 2016 numeral 3.3.1., con el fin de continuar con la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- Modificación de dosificación.
- Modificación de grupo etario.
- Modificación de indicaciones.
- Modificación de contraindicaciones, precauciones y advertencias.
- Modificación de reacciones adversas.
- Inserto versión NPI, Julio de 2016
- Información para el prescriptor versión NPI, Julio de 2016.
- Declaración sucinta versión NPI, Julio de 2016

Nueva dosificación:

Posología en la SJIA

En los pacientes con SJIA que pesen  $\geq 7,5$  kg, la dosis recomendada de Ilaris es de 4 mg/kg (hasta 300 mg como máximo) administrada cada cuatro semanas por inyección subcutánea.

Posología en el TRAPS

En los pacientes con TRAPS, la dosis inicial recomendada de Ilaris es la que se indica a continuación.

Adultos y niños mayores de 2 años:

- 150 mg si el paciente pesa  $>40$  kg
- 2 mg/kg si el paciente pesa  $\leq 40$  kg

Esta dosis se administra cada cuatro semanas en forma de una única inyección por vía subcutánea.

Si 7 días después de la primera dosis no se ha obtenido una respuesta clínica satisfactoria, se puede administrar una segunda dosis de Ilaris de 150 mg o de 2 mg/kg. Si con ella se logra una respuesta completa al tratamiento, deberá mantenerse el régimen posológico intensificado de 300 mg o de 4 mg/kg cada 4 semanas.

### Posología en el HIDS/MKD

En los pacientes con HIDS/MKD, la dosis inicial recomendada de Ilaris es la que se indica a continuación.

Adultos y niños mayores de 2 años:

- 150 mg si el paciente pesa >40 kg
- 2 mg/kg si el paciente pesa ≤40 kg

Esta dosis se administra cada cuatro semanas en forma de una única inyección por vía subcutánea.

Si 7 días después de la primera dosis no se ha obtenido una respuesta clínica satisfactoria, se puede administrar una segunda dosis de Ilaris de 150 mg o de 2 mg/kg. Si con ella se logra una respuesta completa al tratamiento, deberá mantenerse el régimen posológico intensificado de 300 mg o de 4 mg/kg cada 4 semanas.

### Posología en la FMF

En los pacientes con FMF, la dosis inicial recomendada de Ilaris es la que se indica a continuación.

Adultos y niños mayores de 2 años:

- 150 mg si el paciente pesa >40 kg
- 2 mg/kg si el paciente pesa ≤40 kg

Esta dosis se administra cada cuatro semanas en forma de una única inyección por vía subcutánea.

Si 7 días después de la primera dosis no se ha obtenido una respuesta clínica satisfactoria, se puede administrar una segunda dosis de Ilaris de 150 mg o de 2 mg/kg. Si con ella se logra una respuesta completa al tratamiento, deberá mantenerse el régimen posológico intensificado de 300 mg o de 4 mg/kg cada 4 semanas.

### Poblaciones especiales

#### Disfunción renal

No es necesario ajustar la dosis en los pacientes con disfunción renal.

#### Disfunción hepática

No se ha estudiado específicamente el uso de Ilaris en pacientes con disfunción hepática. Dado que Ilaris es una inmunoglobulina G humana, no es previsible que la disfunción hepática modifique su farmacocinética.

### Pacientes pediátricos

TRAPS, HIDS/MKD y FMF

No se ha establecido la seguridad ni la eficacia de Ilaris en pacientes con TRAPS, HIDS/MKD y FMF menores de 2 años de edad. Se dispone de escasos datos en pacientes con HIDS/MKD menores de 2 años.

#### SJIA

No se ha establecido la seguridad ni la eficacia de Ilaris en pacientes con SJIA menores de 2 años de edad.

Pacientes geriátricos (mayores de 65 años)

No es necesario ajustar la dosis en los pacientes geriátricos.

Nuevas indicaciones:

ILARIS (canakinumab) es un inhibidor de la interleucina 1 beta indicado para el tratamiento de los siguientes síndromes de fiebre periódica autoinflamatorios:

Síndrome periódico asociado al receptor del factor de necrosis tumoral (TRAPS)

Ilaris está indicado para el tratamiento del síndrome periódico asociado al receptor del factor de necrosis tumoral (TRAPS) en adultos y en niños de 2 años en adelante.

Síndrome de hiperinmunoglobulinemia D (HIDS) o deficiencia de mevalonato cinasa (MKD)

Ilaris está indicado para el tratamiento del síndrome de hiperinmunoglobulinemia D (HIDS) o deficiencia de mevalonato cinasa (MKD) en adultos y en niños de 2 años en adelante.

Fiebre mediterránea familiar (FMF)

Ilaris está indicado para el tratamiento de la fiebre mediterránea familiar (FMF) en adultos y en niños de 2 años en adelante en los que la colquicina está contraindicada, no se tolera o no da lugar a una respuesta adecuada.

Ilaris también está indicado para el tratamiento de:

Artritis idiopática juvenil de inicio sistémico (SJIA)

Ilaris está indicado para el tratamiento de la artritis idiopática juvenil de inicio sistémico (SJIA) en pacientes mayores de 2 años de edad

Modificación de contraindicaciones, precauciones y advertencias:

Contraindicaciones

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

Advertencias y precauciones

Infecciones

llaris se asocia a una mayor incidencia de infecciones graves. Los médicos deben ser precavidos cuando administren llaris a pacientes con infecciones, antecedentes de infecciones recidivantes o enfermedades subyacentes que puedan predisponerlos a sufrir infecciones.

En pacientes con TRAPS, HIDS/MKD, FMF o SJIA no se debe iniciar ni continuar el tratamiento con llaris si presentan infecciones activas que necesiten intervención médica. Se han notificado casos aislados de infecciones inusuales u oportunistas (como aspergilosis, micobacteriosis atípicas, herpes zóster) durante el tratamiento con llaris. No se puede descartar que exista una relación causal entre llaris y tales acontecimientos.

No se recomienda la administración de llaris junto con inhibidores del factor de necrosis tumoral (TNF) porque ello puede aumentar el riesgo de infecciones graves.

Se desconoce si el uso de inhibidores de la IL1, entre los que se encuentra llaris, aumenta el riesgo de reactivación de la tuberculosis. Antes de iniciar el tratamiento es indispensable examinar a todos los pacientes para determinar si padecen una infección tuberculosa, ya sea activa o latente. En particular en los pacientes adultos, esta evaluación incluirá una anamnesis detallada. También deberán realizarse en todos los pacientes las pruebas de cribado que correspondan, como la prueba cutánea de la tuberculina (PPD), la prueba de producción de interferón  $\gamma$  (IGRA) o una radiografía de tórax (pueden existir recomendaciones locales al respecto). Se debe observar estrechamente a los pacientes durante el tratamiento con llaris y después de él para detectar posibles signos y síntomas de tuberculosis. A todos los pacientes se les indicará que acudan al médico si aparecen signos o síntomas indicativos de tuberculosis (como tos persistente, pérdida de peso o febrícula) durante el tratamiento con llaris. Si la prueba cutánea de la tuberculina (PPD) pasa de negativa a positiva (conversión), sobre todo en el caso de pacientes de alto riesgo, debe pensarse en utilizar otros medios de cribado de la infección tuberculosa.

#### Tumores malignos

Se han comunicado tumores malignos en pacientes tratados con llaris. No se sabe cuál es el riesgo de aparición de tumores malignos que se asocia a un tratamiento contra la interleucina-1 (IL-1).

#### Reacciones de hipersensibilidad

Se han comunicado reacciones de hipersensibilidad durante el tratamiento con llaris. La mayoría de tales reacciones fueron leves. Aunque durante el desarrollo clínico de llaris en más de 2500 pacientes no se notificaron reacciones anafilactoides o anafilácticas, no se puede descartar el riesgo de que se produzcan reacciones severas de hipersensibilidad, que no son infrecuentes tras la inyección de proteínas.

#### Vacunas

Las vacunas elaboradas con microbios vivos (vacunas atenuadas) no deben administrarse simultáneamente con Ilaris.

### Neutropenia

Se ha observado neutropenia con fármacos inhibidores de la IL1, entre los que se encuentra Ilaris. No debe iniciarse un tratamiento con Ilaris en pacientes que presenten neutropenia. Se recomienda determinar la cifra de neutrófilos antes de comenzar el tratamiento.

### Síndrome de activación macrofágica (pacientes con SJIA)

El síndrome de activación macrofágica (SAM) es un trastorno potencialmente mortal que puede manifestarse en pacientes aquejados de afecciones reumáticas, especialmente en los pacientes con SJIA, y debe recibir un tratamiento radical. Los médicos han de estar atentos a los síntomas de infección o de agravamiento de la SJIA, pues tales síntomas son desencadenantes conocidos del SAM. La experiencia de uso en los ensayos clínicos indica que Ilaris no aumenta la incidencia de SAM en los pacientes con SJIA, si bien no se puede sacar ninguna conclusión definitiva al respecto.

### Nuevas reacciones adversas:

#### Resumen del perfil toxicológico

Más de 2500 sujetos han recibido Ilaris, entre ellos aproximadamente 350 niños (de entre 2 y 17 años de edad), en estudios intervencionistas llevados a cabo en pacientes con TRAPS, HIDS/MKD, FMF, SJIA, artritis gotosa u otras enfermedades mediadas por la IL-1 $\beta$ , y en voluntarios sanos.

Las reacciones adversas que se notificaron con mayor frecuencia fueron las infecciones, especialmente las infecciones de las vías respiratorias altas. La mayor parte de los acontecimientos fueron entre leves y moderados, aunque se observaron infecciones graves. No se ha visto ningún efecto sobre la clase ni la frecuencia de las reacciones adversas con el tratamiento prolongado.

Se han registrado reacciones de hipersensibilidad en los pacientes tratados con Ilaris.

Se han comunicado infecciones oportunistas en pacientes tratados con Ilaris.

### TRAPS, HIDS/MKD y FMF

Un total de 169 pacientes adultos y pediátricos con TRAPS, HIDS/MKD y FMF recibieron Ilaris en un ensayo clínico pivotal de fase III que consistió en un período de selección de 12 semanas (Parte I) y un período de tratamiento aleatorizado con doble enmascaramiento y comparación con placebo de 16 semanas (Parte II). Los pacientes tratados con Ilaris recibieron 150 mg por vía subcutánea o 2 mg/kg si pesaban  $\leq$ 40 kg. En la Tabla 7-2 se muestran los datos de toxicidad de Ilaris comparándolos con los de

los pacientes que recibieron placebo desde el período de tratamiento de 16 semanas (Parte II). Las categorías de frecuencia se definen según la siguiente convención: muy frecuente ( $\geq 1/10$ ); frecuente ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); infrecuente ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ); rara ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1000$ ); muy rara ( $< 1/10\ 000$ ).

Tabla 1 Resumen tabulado de las reacciones adversas notificadas procedentes del ensayo clínico pivotal sobre síndromes de fiebre periódica (TRAPS, HIDS/MKD, FMF)

Reacciones adversas (COAS)	TRAPS, HIDS/MKD, FMF		Frecuencia combinada
	ILARIS N=169 n (%)	Placebo N=91 n (%)	
<b>Infecciones e infestaciones</b>			
Infecciones (p. ej., rinofaringitis, sinusitis, infección (vírica) de las vías respiratorias altas, amigdalitis, rinitis, bronquitis, infección de las vías urinarias, infección ótica, gastroenteritis, faringitis, neumonía, candidiasis vulvovaginal, etc.).	72 (42,6%)	14 (15,4%)	Muy frecuente
<b>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de la administración</b>			
Reacciones en el lugar de la inyección <sup>1</sup>	17 (10,1%)	2 (2,2%)	Muy frecuente
<b>Pruebas complementarias</b>			
Disminución del número de neutrófilos ( $\geq$ Grado 2) <sup>2</sup>	11 (6,5%)	3 (3,8%)	Frecuente
Disminución del número de plaquetas ( $\geq$ Grado 2) <sup>3</sup>	1 (0,6%)	0 (0,0%)	Infrecuente

1 Ninguna reacción en el lugar de la inyección condujo a la interrupción del estudio.

2 Basado en 168 pacientes tratados con ILARIS y 79 pacientes que recibían placebo. Un paciente tuvo una infección de las vías respiratorias altas leve.

3 Basado en 169 pacientes tratados con ILARIS y 80 pacientes que recibían placebo. No se asoció con hemorragia.

#### Infecciones e infestaciones

Las infecciones de las vías respiratorias altas (24,9%) supusieron más de la mitad de los eventos notificados, seguidas de las infecciones óticas y las infecciones pulmonares y de las vías respiratorias bajas (4,1% respectivamente).

#### Población pediátrica

Entre los pacientes tratados con Ilaris, había 102 pacientes pediátricos, de edades comprendidas entre los 2 y los 17 años. En general, no se observaron diferencias clínicamente significativas en la eficacia, la seguridad y la tolerabilidad de Ilaris entre los pacientes pediátricos y la población general.

## SJIA

En los ensayos clínicos, se administró Ilaris a un total de 201 pacientes con SJIA de entre 2 y <20 años de edad. La seguridad de Ilaris en comparación con el placebo se investigó en dos estudios pivotaes de fase III.

Las reacciones adversas se enumeran con arreglo a la clase de órgano, aparato o sistema del MedDRA. Dentro de cada clase de órgano, aparato o sistema, las reacciones adversas se clasifican por orden decreciente de frecuencia. Las categorías de frecuencia se definen según la siguiente convención: muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ); frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ); infrecuentes ( $\geq 1/1000$  a  $< 1/100$ ); raras ( $\geq 1/10\ 000$  a  $< 1/1000$ ); muy raras ( $< 1/10\ 000$ ); de frecuencia desconocida (no se puede calcular con los datos disponibles). En cada grupo de frecuencia las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad.

Tabla 2 Resumen tabulado de reacciones adversas registradas en los ensayos clínicos pivotaes de pacientes con SJIA.

	G2301			G2305		Categoría de frecuencia
	Parte I	Parte II		Ilaris	Placebo	
	Ilaris N=177 n (%)	Ilaris N=50 n (%)	Placebo N=50 n (%)	Ilaris N=43 n (%)	Placebo N=41 n (%)	
Infecciones e infestaciones						
Infección (p. ej., rinofaringitis, infección [vírica] de las vías respiratorias altas, neumonía, rinitis, faringitis, amigdalitis, sinusitis, infección de las vías urinarias, gastroenteritis, virosis)	97 (54,8%)	27 (54%)	19 (38%)	13 (30,2%)	5 (12,2%)	Muy frecuente
Trastorno gastrointestinal						
Dolor abdominal (parte superior del abdomen)	25 (14,1%)	8 (16%)	6 (12%)	3 (7%)	1 (2,4%)	Muy frecuente
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de la administración						
Reacciones en el lugar de la inyección*						
Leve	19 (10,7%)	6 (12,0%)	2 (4,0%)	0	3 (7,3%)	Muy frecuente
Moderada	2 (1,1%)	1 (2,0%)	0	0	0	Frecuente



\* Ninguna reacción en el lugar de la inyección condujo a la interrupción del estudio  
Anomalías de laboratorio (SJIA)

#### Hematología

Se notificaron cifras reducidas de leucocitos  $\leq 0,8 \times$  límite inferior del intervalo normal de valores (LIN) en 5 pacientes (el 10,4%) del grupo de Ilaris y en 2 (el 4,0%) del grupo del placebo.

Se notificaron disminuciones transitorias de la cifra absoluta de neutrófilos (CAN) de hasta por debajo de  $1 \times 10^9/l$  en 3 pacientes (el 6,0%) del grupo de Ilaris y en 1 paciente del grupo del placebo (el 2,0%). Se apreció un caso de CAN  $< 0,5 \times 10^9/l$  en el grupo de Ilaris, pero ningún caso similar en el del placebo.

Se observaron reducciones leves y pasajeras ( $< LIN$  y  $> 75 \times 10^9/l$ ) de la cifra de trombocitos en 3 (el 6,3%) pacientes tratados con Ilaris y en 1 (el 2,0%) paciente del grupo del placebo.

#### ALAT/ASAT

Se registraron elevaciones de alanina-aminotransferasa (ALAT) y aspartato-aminotransferasa (ASAT)  $> 3 \times$  límite superior del intervalo normal de valores (LSN) en 2 pacientes tratados con Ilaris (el 4,1%) y 1 paciente del grupo del placebo (el 2,0%). En la siguiente consulta, todos los pacientes tenían valores normales.

#### Población geriátrica

El perfil toxicológico observado en pacientes mayores de 65 años no presenta diferencias significativas con respecto al de los pacientes más jóvenes.

## 2. Farmacología clínica

### Modo de acción

El canakinumab es un anticuerpo monoclonal humano, de isotipo IgG1/k, dirigido contra la interleucina 1 beta (IL-1 $\beta$ ) humana. Se fija específicamente y con gran afinidad a la IL-1 $\beta$  humana y neutraliza su actividad biológica al bloquear su interacción con los receptores de las IL-1, con lo cual impide la activación génica inducida por la IL-1 $\beta$  y la producción de mediadores inflamatorios, como la interleucina-6 o la ciclooxygenasa-2. Por consiguiente, el canakinumab es un fármaco apto para tratar enfermedades caracterizadas por la sobreproducción local o general de IL-1 $\beta$ .

### Farmacodinamia

La producción excesiva de IL-1 $\beta$  en las enfermedades inflamatorias puede causar una inflamación local o general, un aumento de la producción de la proteína C-reactiva (PCR) o del amiloide A sérico (AAS) y fiebre.

## SJIA

La artritis idiopática juvenil de inicio sistémico (SJIA) es una enfermedad autoinflamatoria grave producida por el sistema inmunitario innato a través de citocinas proinflamatorias, entre las que destaca la interleucina 1 beta (IL-1 $\beta$ ).

Las manifestaciones características de la SJIA son fiebre, exantema, hepatoesplenomegalia, linfadenopatía, poliserositis y artritis. El tratamiento con canakinumab produce una mejora rápida y duradera de las manifestaciones articulares y sistémicas de la SJIA, acompañada de una reducción significativa del número de articulaciones inflamadas, la resolución rápida de la fiebre y una disminución de las proteínas de la fase aguda de la inflamación en la mayoría de los pacientes.

### Farmacocinética

#### Distribución

El canakinumab se fija a la IL-1 $\beta$  sérica. El volumen de distribución (V<sub>ss</sub>) del canakinumab depende del peso corporal. Se ha estimado en 5,0 litros en un paciente con síndrome de fiebre periódica (TRAPS, HIDS/MKD, FMF) que pesa 55 kg y en 3,2 litros en un paciente con SJIA de 33 kg. El cociente de acumulación previsto fue 1,3 y 1,6 veces mayor tras 6 meses de administración subcutánea de 150 mg de canakinumab cada 8 semanas y de 4 mg/kg cada 4 semanas, respectivamente.

#### Eliminación

La depuración (CL) del canakinumab depende del peso corporal. Se ha estimado en 0,14 litros/día en un paciente con síndrome de fiebre periódica (TRAPS, HIDS/MKD, FMF) que pesa 55 kg y en 0,11 litros/día en un paciente con SJIA de 33 kg. Tras tomar en consideración las diferencias de peso corporal, no se observaron diferencias clínicamente significativas en las propiedades farmacocinéticas del canakinumab entre los pacientes con TRAPS, HIDS/MKD, FMF y SJIA.

No hay indicios de que la administración repetida se asocie a una depuración acelerada ni a cambios dependientes del tiempo en las propiedades farmacocinéticas del canakinumab. No se observan diferencias farmacocinéticas vinculadas al sexo biológico o la edad tras corregir los datos en función del peso corporal.

#### Población pediátrica

En los pacientes pediátricos mayores de 4 años de edad, las concentraciones máximas de canakinumab se registran entre 2 y 7 días después de la administración subcutánea de una dosis única de 150 mg o 2 mg/kg de canakinumab. La vida media terminal oscila entre 22,9 y 25,7 días, de forma similar a lo observado en los adultos.

Las propiedades farmacocinéticas son similares en las poblaciones pediátricas con síndromes de fiebre periódica (TRAPS, HIDS/MKD, FMF) y SJIA.

En la SJIA, los parámetros de exposición (como el AUC y la  $C_{m\acute{a}x}$ ) entre los grupos de 2 a <20 años de edad son comparables tras la administración subcutánea de 4 mg/kg de canakinumab cada 4 semanas.

En los síndromes de fiebre periódica (TRAPS, HIDS/MKD, FMF), las concentraciones mínimas de los parámetros de exposición entre los grupos de 2 a <20 años de edad fueron comparables tras la administración subcutánea de 2 mg/kg de canakinumab cada 4 semanas.

Población geriátrica (mayores de 65 años)

No se observan variaciones en los parámetros farmacocinéticos, a juzgar por la depuración o los volúmenes de distribución, entre los pacientes geriátricos y los pacientes adultos menores de 65 años

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada y dado que el interesado presenta respuesta satisfactoria al requerimiento emitido en el Acta No. 22 de 2016, numeral 3.3.1., la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar los siguientes puntos para el producto de la referencia, únicamente con la siguiente información:

**Nueva dosificación:**

**Posología en la SJIA**

En los pacientes con SJIA que pesen  $\geq 7,5$  kg, la dosis recomendada de Ilaris es de 4 mg/kg (hasta 300 mg como máximo) administrada cada cuatro semanas por inyección subcutánea.

**Posología en el TRAPS**

En los pacientes con TRAPS, la dosis inicial recomendada de Ilaris es la que se indica a continuación.

**Adultos y niños mayores de 2 años:**

- 150 mg si el paciente pesa  $>40$  kg
- 2 mg/kg si el paciente pesa  $\leq 40$  kg

Esta dosis se administra cada cuatro semanas en forma de una única inyección por vía subcutánea.

Si 7 días después de la primera dosis no se ha obtenido una respuesta clínica satisfactoria, se puede administrar una segunda dosis de Ilaris de 150 mg o de 2 mg/kg. Si con ella se logra una respuesta completa al tratamiento, deberá mantenerse el régimen posológico intensificado de 300 mg o de 4 mg/kg cada 4 semanas.

### Posología en el HIDS/MKD

En los pacientes con HIDS/MKD, la dosis inicial recomendada de Ilaris es la que se indica a continuación.

#### Adultos y niños mayores de 2 años:

- 150 mg si el paciente pesa >40 kg
- 2 mg/kg si el paciente pesa ≤40 kg

Esta dosis se administra cada cuatro semanas en forma de una única inyección por vía subcutánea.

Si 7 días después de la primera dosis no se ha obtenido una respuesta clínica satisfactoria, se puede administrar una segunda dosis de Ilaris de 150 mg o de 2 mg/kg. Si con ella se logra una respuesta completa al tratamiento, deberá mantenerse el régimen posológico intensificado de 300 mg o de 4 mg/kg cada 4 semanas.

### Posología en la FMF

En los pacientes con FMF, la dosis inicial recomendada de Ilaris es la que se indica a continuación.

#### Adultos y niños mayores de 2 años:

- 150 mg si el paciente pesa >40 kg
- 2 mg/kg si el paciente pesa ≤40 kg

Esta dosis se administra cada cuatro semanas en forma de una única inyección por vía subcutánea.

Si 7 días después de la primera dosis no se ha obtenido una respuesta clínica satisfactoria, se puede administrar una segunda dosis de Ilaris de 150 mg o de 2 mg/kg. Si con ella se logra una respuesta completa al tratamiento, deberá mantenerse el régimen posológico intensificado de 300 mg o de 4 mg/kg cada 4 semanas.

### Poblaciones especiales

#### Disfunción renal

No es necesario ajustar la dosis en los pacientes con disfunción renal.

#### Disfunción hepática

No se ha estudiado específicamente el uso de Ilaris en pacientes con disfunción hepática. Dado que Ilaris es una inmunoglobulina G humana, no es previsible que la disfunción hepática modifique su farmacocinética.

### Pacientes pediátricos

#### TRAPS, HIDS/MKD y FMF

No se ha establecido la seguridad ni la eficacia de Ilaris en pacientes con TRAPS, HIDS/MKD y FMF menores de 2 años de edad. Se dispone de escasos datos en pacientes con HIDS/MKD menores de 2 años.

#### SJIA

No se ha establecido la seguridad ni la eficacia de Ilaris en pacientes con SJIA menores de 2 años de edad.

### Pacientes geriátricos (mayores de 65 años)

No es necesario ajustar la dosis en los pacientes geriátricos.

### Nuevas indicaciones:

**ILARIS (canakinumab) es un inhibidor de la interleucina 1 beta indicado para el tratamiento de los siguientes síndromes de fiebre periódica autoinflamatorios, cuando no hay respuesta adecuada al tratamiento con la terapia antiinflamatoria:**

#### Síndrome periódico asociado al receptor del factor de necrosis tumoral (TRAPS)

Ilaris está indicado para el tratamiento del síndrome periódico asociado al receptor del factor de necrosis tumoral (TRAPS) en adultos y en niños de 2 años en adelante.

#### Síndrome de hiperinmunoglobulinemia D (HIDS) o deficiencia de mevalonato cinasa (MKD)

Ilaris está indicado para el tratamiento del síndrome de hiperinmunoglobulinemia D (HIDS) o deficiencia de mevalonato cinasa (MKD) en adultos y en niños de 2 años en adelante.

#### Fiebre mediterránea familiar (FMF)

Ilaris está indicado para el tratamiento de la fiebre mediterránea familiar (FMF) en adultos y en niños de 2 años en adelante en los que la colchicina está contraindicada, no se tolera o no da lugar a una respuesta adecuada.

Ilaris también está indicado para el tratamiento de:

#### Artritis idiopática juvenil de inicio sistémico (SJIA)

Ilaris está indicado para el tratamiento de la artritis idiopática juvenil de inicio sistémico (SJIA) en pacientes mayores de 2 años de edad

### Modificación de contraindicaciones, precauciones y advertencias:

### Contraindicaciones

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

### Advertencias y precauciones

#### Infecciones

**Ilaris se asocia a una mayor incidencia de infecciones graves. Los médicos deben ser precavidos cuando administren Ilaris a pacientes con infecciones, antecedentes de infecciones recidivantes o enfermedades subyacentes que puedan predisponerlos a sufrir infecciones.**

**En pacientes con TRAPS, HIDS/MKD, FMF o SJIA no se debe iniciar ni continuar el tratamiento con Ilaris si presentan infecciones activas que necesiten intervención médica.**

**Se han notificado casos aislados de infecciones inusuales u oportunistas (como aspergilosis, micobacteriosis atípicas, herpes zóster) durante el tratamiento con Ilaris. No se puede descartar que exista una relación causal entre Ilaris y tales acontecimientos.**

**No se recomienda la administración de Ilaris junto con inhibidores del factor de necrosis tumoral (TNF) porque ello puede aumentar el riesgo de infecciones graves.**

**Se desconoce si el uso de inhibidores de la IL1, entre los que se encuentra Ilaris, aumenta el riesgo de reactivación de la tuberculosis. Antes de iniciar el tratamiento es indispensable examinar a todos los pacientes para determinar si padecen una infección tuberculosa, ya sea activa o latente. En particular en los pacientes adultos, esta evaluación incluirá una anamnesis detallada. También deberán realizarse en todos los pacientes las pruebas de cribado que correspondan, como la prueba cutánea de la tuberculina (PPD), la prueba de producción de interferón y (IGRA) o una radiografía de tórax (pueden existir recomendaciones locales al respecto). Se debe observar estrechamente a los pacientes durante el tratamiento con Ilaris y después de él para detectar posibles signos y síntomas de tuberculosis. A todos los pacientes se les indicará que acudan al médico si aparecen signos o síntomas indicativos de tuberculosis (como tos persistente, pérdida de peso o febrícula) durante el tratamiento con Ilaris. Si la prueba cutánea de la tuberculina (PPD) pasa de negativa a positiva (conversión), sobre todo en el caso de pacientes de alto riesgo, debe pensarse en utilizar otros medios de cribado de la infección tuberculosa.**

### Tumores malignos

Se han comunicado tumores malignos en pacientes tratados con Ilaris. No se sabe cuál es el riesgo de aparición de tumores malignos que se asocia a un tratamiento contra la interleucina-1 (IL-1).

#### Reacciones de hipersensibilidad

Se han comunicado reacciones de hipersensibilidad durante el tratamiento con Ilaris. La mayoría de tales reacciones fueron leves. Aunque durante el desarrollo clínico de Ilaris en más de 2500 pacientes no se notificaron reacciones anafilactoides o anafilácticas, no se puede descartar el riesgo de que se produzcan reacciones severas de hipersensibilidad, que no son infrecuentes tras la inyección de proteínas.

#### Vacunas

Las vacunas elaboradas con microbios vivos (vacunas atenuadas) no deben administrarse simultáneamente con Ilaris.

#### Neutropenia

Se ha observado neutropenia con fármacos inhibidores de la IL1, entre los que se encuentra Ilaris. No debe iniciarse un tratamiento con Ilaris en pacientes que presenten neutropenia. Se recomienda determinar la cifra de neutrófilos antes de comenzar el tratamiento.

#### Síndrome de activación macrofágica (pacientes con SJIA)

El síndrome de activación macrofágica (SAM) es un trastorno potencialmente mortal que puede manifestarse en pacientes aquejados de afecciones reumáticas, especialmente en los pacientes con SJIA, y debe recibir un tratamiento radical. Los médicos han de estar atentos a los síntomas de infección o de agravamiento de la SJIA, pues tales síntomas son desencadenantes conocidos del SAM. La experiencia de uso en los ensayos clínicos indica que Ilaris no aumenta la incidencia de SAM en los pacientes con SJIA, si bien no se puede sacar ninguna conclusión definitiva al respecto.

#### Nuevas reacciones adversas:

#### Resumen del perfil toxicológico

Más de 2500 sujetos han recibido Ilaris, entre ellos aproximadamente 350 niños (de entre 2 y 17 años de edad), en estudios intervencionistas llevados a cabo en pacientes con TRAPS, HIDS/MKD, FMF, SJIA, artritis gotosa u otras enfermedades mediadas por la IL-1 $\beta$ , y en voluntarios sanos.

Las reacciones adversas que se notificaron con mayor frecuencia fueron las infecciones, especialmente las infecciones de las vías respiratorias altas. La mayor parte de los acontecimientos fueron entre leves y moderados, aunque se

observaron infecciones graves. No se ha visto ningún efecto sobre la clase ni la frecuencia de las reacciones adversas con el tratamiento prolongado.

Se han registrado reacciones de hipersensibilidad en los pacientes tratados con Ilaris.

Se han comunicado infecciones oportunistas en pacientes tratados con Ilaris.

### TRAPS, HIDS/MKD y FMF

Un total de 169 pacientes adultos y pediátricos con TRAPS, HIDS/MKD y FMF recibieron Ilaris en un ensayo clínico pivotal de fase III que consistió en un período de selección de 12 semanas (Parte I) y un período de tratamiento aleatorizado con doble enmascaramiento y comparación con placebo de 16 semanas (Parte II). Los pacientes tratados con Ilaris recibieron 150 mg por vía subcutánea o 2 mg/kg si pesaban  $\leq 40$  kg. En la Tabla 7-2 se muestran los datos de toxicidad de Ilaris comparándolos con los de los pacientes que recibieron placebo desde el período de tratamiento de 16 semanas (Parte II). Las categorías de frecuencia se definen según la siguiente convención: muy frecuente ( $\geq 1/10$ ); frecuente ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); infrecuente ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ); rara ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1000$ ); muy rara ( $< 1/10\ 000$ ).

**Tabla 1** Resumen tabulado de las reacciones adversas notificadas procedentes del ensayo clínico pivotal sobre síndromes de fiebre periódica (TRAPS, HIDS/MKD, FMF)

Reacciones adversas (COAS)	TRAPS, HIDS/MKD, FMF		Frecuencia combinada
	ILARIS N=169 n (%)	Placebo N=91 n (%)	
<b>Infecciones e infestaciones</b>			
Infecciones (p. ej., rinofaringitis, sinusitis, infección (vírica) de las vías respiratorias altas, amigdalitis, rinitis, bronquitis, infección de las vías urinarias, infección ótica, gastroenteritis, faringitis, neumonía, candidiasis vulvovaginal, etc.).	72 (42,6%)	14 (15,4%)	Muy frecuente
<b>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de la administración</b>			
Reacciones en el lugar de la inyección <sup>1</sup>	17 (10,1%)	2 (2,2%)	Muy frecuente
<b>Pruebas complementarias</b>			
Disminución del número de neutrófilos ( $\geq$ Grado 2) <sup>2</sup>	11 (6,5%)	3 (3,8%)	Frecuente
Disminución del número de plaquetas ( $\geq$ Grado 2) <sup>3</sup>	1 (0,6%)	0 (0,0%)	Infrecuente



1 Ninguna reacción en el lugar de la inyección condujo a la interrupción del estudio.

2 Basado en 168 pacientes tratados con ILARIS y 79 pacientes que recibían placebo. Un paciente tuvo una infección de las vías respiratorias altas leve.

3 Basado en 169 pacientes tratados con ILARIS y 80 pacientes que recibían placebo. No se asoció con hemorragia.

#### Infecciones e infestaciones

Las infecciones de las vías respiratorias altas (24,9%) supusieron más de la mitad de los eventos notificados, seguidas de las infecciones óticas y las infecciones pulmonares y de las vías respiratorias bajas (4,1% respectivamente).

#### Población pediátrica

Entre los pacientes tratados con Ilaris, había 102 pacientes pediátricos, de edades comprendidas entre los 2 y los 17 años. En general, no se observaron diferencias clínicamente significativas en la eficacia, la seguridad y la tolerabilidad de Ilaris entre los pacientes pediátricos y la población general.

#### SJIA

En los ensayos clínicos, se administró Ilaris a un total de 201 pacientes con SJIA de entre 2 y <20 años de edad. La seguridad de Ilaris en comparación con el placebo se investigó en dos estudios pivotaes de fase III.

Las reacciones adversas se enumeran con arreglo a la clase de órgano, aparato o sistema del MedDRA. Dentro de cada clase de órgano, aparato o sistema, las reacciones adversas se clasifican por orden decreciente de frecuencia. Las categorías de frecuencia se definen según la siguiente convención: muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ); frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ); infrecuentes ( $\geq 1/1000$  a  $< 1/100$ ); raras ( $\geq 1/10000$  a  $< 1/1000$ ); muy raras ( $< 1/10000$ ); de frecuencia desconocida (no se puede calcular con los datos disponibles). En cada grupo de frecuencia las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad.

**Tabla 2** Resumen tabulado de reacciones adversas registradas en los ensayos clínicos pivotaes de pacientes con SJIA.

G2301			G2305		Categoría de frecuencia
Parte I	Parte II		Ilaris N=43 n (%)	Placebo N=41 n (%)	
Ilaris N=177 n (%)	Ilaris N=50 n (%)	Placebo N=50 n (%)			

#### Infecciones e infestaciones

Infección (p. ej., rinofaringitis, infección [vímica] de las vías respiratorias altas, neumonía, rinitis, faringitis, amigdalitis, sinusitis, infección de las vías urinarias, gastroenteritis, virosis)	97 (54,8%)	27 (54%)	19 (38%)	13 (30,2%)	5 (12,2%)	Muy frecuente
<b>Trastorno gastrointestinal</b>						
Dolor abdominal (parte superior del abdomen)	25 (14,1%)	8 (16%)	6 (12%)	3 (7%)	1 (2,4%)	Muy frecuente
<b>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de la administración</b>						
<b>Reacciones en el lugar de la inyección*</b>						
Leve	19 (10,7%)	6 (12,0%)	2 (4,0%)	0	3 (7,3%)	Muy frecuente
Moderada	2 (1,1%)	1 (2,0%)	0	0	0	Frecuente

\* Ninguna reacción en el lugar de la inyección condujo a la interrupción del estudio  
Anomalías de laboratorio (SJIA)

### Hematología

Se notificaron cifras reducidas de leucocitos  $\leq 0,8 \times$  límite inferior del intervalo normal de valores (LIN) en 5 pacientes (el 10,4%) del grupo de llaris y en 2 (el 4,0%) del grupo del placebo.

Se notificaron disminuciones transitorias de la cifra absoluta de neutrófilos (CAN) de hasta por debajo de  $1 \times 10^9/l$  en 3 pacientes (el 6,0%) del grupo de llaris y en 1 paciente del grupo del placebo (el 2,0%). Se apreció un caso de CAN  $< 0,5 \times 10^9/l$  en el grupo de llaris, pero ningún caso similar en el del placebo.

Se observaron reducciones leves y pasajeras ( $< LIN$  y  $> 75 \times 10^9/l$ ) de la cifra de trombocitos en 3 (el 6,3%) pacientes tratados con llaris y en 1 (el 2,0%) paciente del grupo del placebo.

### ALAT/ASAT

Se registraron elevaciones de alanina-aminotransferasa (ALAT) y aspartato-aminotransferasa (ASAT)  $> 3 \times$  límite superior del intervalo normal de valores (LSN) en 2 pacientes tratados con llaris (el 4,1%) y 1 paciente del grupo del placebo (el 2,0%). En la siguiente consulta, todos los pacientes tenían valores normales.

### Población geriátrica

El perfil toxicológico observado en pacientes mayores de 65 años no presenta diferencias significativas con respecto al de los pacientes más jóvenes.

## 2. Farmacología clínica

### Modo de acción

El canakinumab es un anticuerpo monoclonal humano, de isotipo IgG1/ $\kappa$ , dirigido contra la interleucina 1 beta (IL-1 $\beta$ ) humana. Se fija específicamente y con gran afinidad a la IL-1 $\beta$  humana y neutraliza su actividad biológica al bloquear su interacción con los receptores de las IL-1, con lo cual impide la activación génica inducida por la IL-1 $\beta$  y la producción de mediadores inflamatorios, como la interleucina-6 o la ciclooxygenasa-2. Por consiguiente, el canakinumab es un fármaco apto para tratar enfermedades caracterizadas por la sobreproducción local o general de IL-1 $\beta$ .

### Farmacodinamia

La producción excesiva de IL-1 $\beta$  en las enfermedades inflamatorias puede causar una inflamación local o general, un aumento de la producción de la proteína C-reactiva (PCR) o del amiloide A sérico (AAS) y fiebre.

### SJIA

La artritis idiopática juvenil de inicio sistémico (SJIA) es una enfermedad autoinflamatoria grave producida por el sistema inmunitario innato a través de citocinas proinflamatorias, entre las que destaca la interleucina 1 beta (IL-1 $\beta$ ).

Las manifestaciones características de la SJIA son fiebre, exantema, hepatoesplenomegalia, linfadenopatía, poliserositis y artritis. El tratamiento con canakinumab produce una mejora rápida y duradera de las manifestaciones articulares y sistémicas de la SJIA, acompañada de una reducción significativa del número de articulaciones inflamadas, la resolución rápida de la fiebre y una disminución de las proteínas de la fase aguda de la inflamación en la mayoría de los pacientes.

### Farmacocinética

#### Distribución

El canakinumab se fija a la IL-1 $\beta$  sérica. El volumen de distribución (Vss) del canakinumab depende del peso corporal. Se ha estimado en 5,0 litros en un paciente con síndrome de fiebre periódica (TRAPS, HIDS/MKD, FMF) que pesa 55 kg y en 3,2 litros en un paciente con SJIA de 33 kg. El cociente de acumulación previsto fue 1,3 y 1,6 veces mayor tras 6 meses de administración subcutánea de 150 mg de canakinumab cada 8 semanas y de 4 mg/kg cada 4 semanas, respectivamente.

### Eliminación

La depuración (CL) del canakinumab depende del peso corporal. Se ha estimado en 0,14 litros/día en un paciente con síndrome de fiebre periódica (TRAPS, HIDS/MKD, FMF) que pesa 55 kg y en 0,11 litros/día en un paciente con SJIA de 33 kg. Tras tomar en consideración las diferencias de peso corporal, no se observaron diferencias clínicamente significativas en las propiedades farmacocinéticas del canakinumab entre los pacientes con TRAPS, HIDS/MKD, FMF y SJIA.

No hay indicios de que la administración repetida se asocie a una depuración acelerada ni a cambios dependientes del tiempo en las propiedades farmacocinéticas del canakinumab. No se observan diferencias farmacocinéticas vinculadas al sexo biológico o la edad tras corregir los datos en función del peso corporal.

#### Población pediátrica

En los pacientes pediátricos mayores de 4 años de edad, las concentraciones máximas de canakinumab se registran entre 2 y 7 días después de la administración subcutánea de una dosis única de 150 mg o 2 mg/kg de canakinumab. La vida media terminal oscila entre 22,9 y 25,7 días, de forma similar a lo observado en los adultos.

Las propiedades farmacocinéticas son similares en las poblaciones pediátricas con síndromes de fiebre periódica (TRAPS, HIDS/MKD, FMF) y SJIA.

En la SJIA, los parámetros de exposición (como el AUC y la  $C_{máx}$ ) entre los grupos de 2 a <20 años de edad son comparables tras la administración subcutánea de 4 mg/kg de canakinumab cada 4 semanas.

En los síndromes de fiebre periódica (TRAPS, HIDS/MKD, FMF), las concentraciones mínimas de los parámetros de exposición entre los grupos de 2 a <20 años de edad fueron comparables tras la administración subcutánea de 2 mg/kg de canakinumab cada 4 semanas.

#### Población geriátrica (mayores de 65 años)

No se observan variaciones en los parámetros farmacocinéticos, a juzgar por la depuración o los volúmenes de distribución, entre los pacientes geriátricos y los pacientes adultos menores de 65 años

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

## B) SÍNTESIS QUÍMICA

### 3.3.3. CONTRACTUBEX® GEL

Expediente : 19924352  
 Radicado : 2016050783/2017027004  
 Fecha : 01/03/2017  
 Interesado : Laboratorios Biopas S.A.

Composición:  
 Cada 100g de gel contiene:  
 10g de Extracto Cepae  
 5000UI de Heparina Sódica  
 1g de Alantoína

Forma farmacéutica: Gel

Indicaciones: Tratamiento de las escaras hipertróficas y queloides ocasionadas por accidentes, quemaduras o intervenciones quirúrgicas.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a los ingredientes activos extracto cepae, heparina sódica, o alantoína, al ácido sórbico o al metil-4-hidroxibenzoato (parabenos) o a cualquiera de los otros ingredientes.

Precauciones y advertencias: contractubex contiene metil-4-hidroxibenzoato, que puede producir reacciones alérgicas (posiblemente tardías). Contractubex contiene ácido sórbico, que puede producir reacciones cutáneas locales, por ejemplo dermatitis de contacto.

El interesado presenta ante la Sala Especializada de medicamentos y Productos Biológicos respuesta al Auto No. 2017001409 emitido con base en el concepto del Acta No. 15 de 2016 numeral 3.3.3., con el fin de continuar con la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- Modificación de indicaciones.
- Inserto Version08/12/2016
- Información para prescribir Version08/12/2016

Nuevas indicaciones:

Cicatrices hipertróficas, queloides, que limitan la movilidad y estéticamente desfigurantes, luego de operaciones, amputaciones, quemaduras y accidentes; contracturas como la de

Dupuytren y contracturas tendinosas traumáticas, retracciones cicatrízales (cicatrices atróficas).

Contractubex se utiliza para tratar estos tipos de cicatrices, una vez que las lesiones hayan cicatrizado

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada y dado que el interesado no presenta respuesta satisfactoria al requerimiento emitido en el Acta No. 15 de 2016, numeral 3.3.3., la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda negar la ampliación de indicaciones por cuanto no hay estudios clínicos para contracturas como la de Dupuytren y contracturas tendinosas traumáticas, retracciones cicatrízales (cicatrices atróficas).

### 3.3.4. FIRMAGON® 80mg FIRMAGON® 120mg

Expediente : 20007778/ 20062725  
Radicado : 2017062512/2017062516  
Fecha : 05/05/2017  
Interesado : Laboratorios Biopas S.A.

Composición:

- Cada vial de polvo liofilizado contiene 80mg de Degarelix Acetato
- Cada vial de polvo liofilizado contiene 120mg de Degarelix Acetato

Forma farmacéutica: Polvo Liofilizado para reconstituir a solución inyectable

Indicaciones:

Antagonista de la hormona liberadora de gonadotropinas (gnrh) indicado para el tratamiento de pacientes varones adultos con cáncer de próstata avanzado hormona-dependiente

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al degarelix o cualquiera de sus excipientes. Firmagon no está indicado para mujeres ni pacientes pediátricos. Riesgo de enfermedad cardiovascular.

Advertencias y precauciones: efecto de intervalo qt/qt: el tratamiento a largo plazo por privación de andrógenos puede prolongar el intervalo qt (véase farmacología clínica, farmacodinámica). Los médicos deben considerar si los beneficios del tratamiento por privación de andrógenos superan el riesgo potencial en pacientes con valores de qtc > 450 msec como línea de base (por ejemplo, prolongación qt congénita) y en pacientes a los que se les suministra medicación antiarrítmica comprendida en la clase ia (por ejemplo, quinidina, procainamida) o en la clase iii (por ejemplo, amiodarona, sotalol).

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

- Modificación de Indicaciones
- Aprobación del Inserto: 10/2014 (20170203\_V2)
- Aprobación de la Información Para Prescribir Versión 10/2014 (20170308)

Nuevas Indicaciones:

Firmagon es un bloqueador del receptor de la GnRH indicado para el tratamiento de pacientes con cáncer de próstata, en quienes se justifica la privación de andrógenos. Esto incluye a los pacientes con PSA en aumento, después de haber sido sometidos a prostatectomía o radioterapia.

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe allegar información completa que de cuenta de la evidencia clínica tanto de su eficacia como de su seguridad en los pacientes con cáncer de próstata no avanzado incluidos aquellos con PSA en aumento, después de haber sido sometidos a prostatectomía o radioterapia.

### 3.3.5. VOLIBRIS® 5mg TABLETAS RECUBIERTAS VOLIBRIS® 10mg TABLETAS RECUBIERTAS

Expediente : 20001583/20001582  
 Radicado : 2016160204/2015160206/2016112365/2017036232  
 Fecha : 16/03/2017  
 Interesado : GlaxoSmithKline Colombia S.A.

Composición:

- Cada Tableta Recubierta contiene 5mg de Ambrisentan
- Cada Tableta Recubierta contiene 10mg de Ambrisentan

Forma Farmacéutica:  
Tableta Recubierta

Indicaciones:

Tratamiento de la hipertensión pulmonar (HTP) clasificada por la organización mundial de la salud como clase II y III para mejorar la capacidad del ejercicio, disminuir los síntomas HTTP y retrasar el empeoramiento clínico.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al medicamento o a cualquiera de sus componentes. No administrar a mujeres embarazadas porque puede causar daño fetal. Se ha observado disminución de hemoglobina en las primeras semanas. Se debe determinar valores de hemoglobina al inicio, al mes y después periódicamente. Se debe evaluar la función hepática antes de la iniciación de Ambrisentan. Se recomienda monitoreo mensual de las aminotransferasas. Moderado edema periférico. Menores de 18 años, lactancia y disfunción hepática.

El interesado presenta ante la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recurso de reposición en contra de la Resolución 2017006607 del 20 de Febrero de 2017 emitida de acuerdo al Acta No. 24 de 2016 primera parte numeral 3.10.2., en el que se solicita la revocación del Artículo Primero y segundo en donde se apruebe la siguiente indicación: “Ambrisentan está indicado para el tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar (PAH) clasificada por la Organización Mundial de la Salud como clase II y III: Para mejorar la habilidad del ejercicio, disminuir los síntomas de la PAH, y retrasar el empeoramiento clínico y en combinación con Tadalafilo para reducir el riesgo de falla clínica (un compuesto de muerte, hospitalización por PAH, progresión de la enfermedad y respuesta clínica no satisfactoria) y para aumentar la respuesta clínica satisfactoria y la habilidad para ejercitarse” y adicionalmente se apruebe el inserto e información para prescribir Versión 14.0 del 29 de Noviembre de 2015.

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora ratifica el concepto emitido mediante Acta No. 24 de 2016, numeral 3.10.2., ya que la información allegada no permite concluir favorablemente sobre el balance riesgo beneficio en la indicación solicitada dado que en la misma no hay una evidencia clara de la real utilidad de la adición de tadalafilo al ambrisentan para el tratamiento de la HAP, pues si bien en el estudio allegado la variable de desenlace combinada muestra un aparente beneficio en los primeros meses, este beneficio está dado por disminución en el número de hospitalizaciones y en la progresión de la enfermedad, pero genera dudas en cuanto a un posible aumento de mortalidad en el grupo de los pacientes que recibieron los dos medicamentos; tampoco se encuentra diferencia en la respuesta clínica a largo plazo, ni cambio en el estado funcional. Por lo tanto, se hace necesario una mayor información clínica con estudios de mayor casuística y tiempo de seguimiento que permita concluir sobre el balance riesgo beneficio de la adición de tadalafilo al tratamiento de pacientes con HAP grupo 1 de la OMS clases II y III que reciben ambrisentan.

### 3.3.6. OPSUMIT®

Expediente : 20073590

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA  
Carrera 10 N.º 64/28  
PBX: 2948700

Bogotá - Colombia  
[www.invima.gov.co](http://www.invima.gov.co)

Acta No. 17 de 2017 Primera Parte SEMPB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V0 01/04/2015



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



Radicado : 2016020007 / 2016142981  
 Fecha : 10/10/2016  
 Interesado : Biotoscana S.A.

Composición: Cada tableta recubierta contiene 10mg de Macitentan

Forma farmacéutica: Tableta recubierta

Indicaciones: Hipertensión arterial pulmonar (HAP) idiopática o hereditaria sintomática clase funcional II a III de la OMS.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a macitentan o a cualquiera de sus excipientes. Embarazo. Mujeres en edad potencial de embarazo que no estén usando un método eficaz de contracepción. Antes de iniciar el tratamiento, se debe observar la elevación de las aminotransferasas hepáticas, por ejemplo, aspartato amino-transferasa (AST) y/o alanina aminotransferasa (ALT) en más de tres veces el nivel superior normal. Precauciones y advertencias: función hepática: las elevaciones de las aminotransferasas hepáticas (AST, ALT) han sido asociadas con HAP y con otros antagonistas de los receptores de endotelina (eras). No se debe iniciar opsumit® en pacientes con transaminasas elevadas (> 3 x LSN) en la línea basal. Debido a la falta de datos, el tratamiento con opsumit® no puede ser recomendado en pacientes con insuficiencia hepática moderada y grave. Los valores de las enzimas hepáticas deben determinarse antes de iniciar el tratamiento y la prueba debe repetirse según criterio clínico. Si se producen, inexplicables elevaciones de aminotransferasas clínicamente relevantes y persistentes, o si las elevaciones van acompañadas de un aumento de la bilirrubina > 2 x LSN, o por síntomas clínicos de lesión hepática, se debe suspender opsumit®. El reinicio de tratamiento puede ser considerado después del regreso de los niveles de las enzimas hepáticas dentro del rango normal en pacientes que no han experimentado síntomas clínicos de daño hepático. Se recomienda consultar un hepatólogo. Concentración de hemoglobina: al igual que con otras eras, el tratamiento con opsumit® puede estar asociado con una disminución de la concentración de hemoglobina. En los estudios controlados con placebo, las disminuciones relacionadas con macitentan en la concentración de hemoglobina se produjeron temprano y los niveles se mantuvieron estables durante el tratamiento crónico. Se han reportado con opsumit® y otras eras casos de anemia que requerían transfusiones sanguíneas. No se recomienda el inicio de opsumit en pacientes con anemia severa antes del tratamiento. Se recomienda que las concentraciones de hemoglobina sean medidas antes de la iniciación del tratamiento y de las pruebas repetidas durante el tratamiento como se indica clínicamente. Enfermedad pulmonar veno- oclusiva (EPVO): se han reportado casos de edema pulmonar con vasodilatadores (principalmente prostaciclina) cuando se utilizan en pacientes con enfermedad pulmonar veno-oclusiva. En consecuencia, si se presentan signos de edema pulmonar cuando se administra opsumit® en pacientes con HAP, se debe considerar la posibilidad de enfermedad veno-oclusiva pulmonar asociada. Función renal: los

pacientes con insuficiencia renal moderada o severa pueden correr un mayor riesgo de sufrir una caída en la presión arterial y anemia durante el tratamiento con opsumit®. Por lo tanto, debe considerarse el control de la presión arterial y de la hemoglobina. No hay experiencia con el uso de opsumit® en pacientes con insuficiencia renal grave o aquellos sometidos a diálisis; por lo tanto, el uso de opsumit® no se recomienda en estos pacientes. Hipertensión arterial pulmonar en pacientes con infección por vih, drogas y toxinas: existe una experiencia limitada del uso de opsumit® en pacientes con HAP asociada a infección por el VIH, los medicamentos y toxinas. Fertilidad masculina: se observó el desarrollo de atrofia tubular testicular en los machos después del tratamiento de por vida con macitentan en ratas. La relevancia de este hallazgo para los humanos es desconocido. Uso concomitante con otros medicamentos -excipientes: opsumit® contiene lactosa monohidrato. Los pacientes con problemas hereditarios poco frecuentes de intolerancia a la galactosa, deficiencia de lapp-lactasa o mala absorción de glucosa-galactosa no deben tomar opsumit. Embarazo y período de lactancia: opsumit está contraindicado durante el embarazo. Hay datos muy limitados (casos únicos) relativos al uso de opsumit en embarazadas. El riesgo potencial en humanos aún se desconoce. Los estudios experimentales realizados en animales han mostrado teratogenicidad. Debe advertirse a las mujeres que reciben tratamiento con opsumit la existencia de riesgo de daño al feto.

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2016007647, emitido mediante Acta No. 10 de 2016, numeral 3.3.4, con el fin de continuar con el proceso de aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- Modificación de indicaciones.
- Inserto versión Enero 2016

Nuevas indicaciones:

Para el tratamiento a largo plazo de Hipertensión Arterial Pulmonar (HAP), como monoterapia o en combinación para reducir la progresión de la enfermedad en pacientes diagnosticados con HAP sintomática clase funcional II a III de la OMS, idiopática o hereditaria, y HAP asociada con enfermedad del tejido conectivo o enfermedad congénita cardiaca.

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada y dado que el interesado presenta respuesta satisfactoria al requerimiento emitido en el Acta No. 10 de 2016, numeral 3.3.4., la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- **Modificación de indicaciones.**
- **Inserto versión Enero 2016**

#### **Nuevas indicaciones:**

**Para el tratamiento a largo plazo de Hipertensión Arterial Pulmonar (HAP), como monoterapia o en combinación para reducir la progresión de la enfermedad en pacientes diagnosticados con HAP sintomática clase funcional II a III de la OMS, idiopática o hereditaria, y HAP asociada con enfermedad del tejido conectivo o enfermedad congénita cardíaca.**

#### **3.3.19. COMPLERA®**

Expediente : 20054501  
 Radicado : 2016171351  
 Fecha : 29/11/2016  
 Interesado : Stendhal Colombia S.A.S.

Composición: Cada tableta recubierta contiene 25mg de Rilpivirina + 300mg de Tenofovir Disoproxil Fumarato + 200mg de Emtricitabina

Forma farmacéutica: Tableta recubierta

Indicaciones: El uso de complera® (emtricitabina/rilpivirina/tenofovir disoproxil fumarato) está indicado como régimen completo para el tratamiento de la infección por el VIH-1 en adultos sin tratamiento antirretroviral previo.

Contraindicaciones: Complera® no debe coadministrarse con los fármacos mencionados a continuación, dado que pueden producirse disminuciones significativas en las concentraciones plasmáticas de rilpivirina a causa de la inducción de las enzimas cyp3a o el aumento del PH gástrico, lo que puede ocasionar pérdida de la respuesta virológica y posible resistencia a complera® o a la clase de antr.o los anticonvulsivos: carbamazepina, oxcarbazepina, fenobarbital, fenitoína;o los antimicrobianos: rifabutina, rifampicina, rifapentina;o los inhibidores de la bomba de protones, como esomeprazol, lansoprazol, omeprazol, pantoprazol, rabeprazol;o el glucocorticoide dexametasona sistémica (más de una dosis única);o la hierba de san juan (hypericum perforatum).precauciones y advertencias: acidosis láctica/hepatomegalia grave con esteatosis; pacientes coinfectados por el VIH-1 y el VHB; nueva aparición o empeoramiento de la disfunción renal; interacciones medicamentosas; trastornos depresivos; disminuciones en la densidad mineral ósea; coadministración con otros productos; redistribución de las grasas; síndrome de reconstitución inmunitaria.

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

- Modificación de dosificación.
- Modificación de indicaciones.
- Modificación de contraindicaciones, precauciones y advertencias.
- Modificación de reacciones adversas.
- Inserto versión CO-OCT16-US-FEB16, Núm. de revisión: 1, Fecha de la revisión: 21-Oct-2016
- Información para prescribir versión CO-OCT16-US-FEB16, Núm. de revisión: 1, Fecha de la revisión: 21-Oct-2016

Nueva dosificación:

Adultos: La dosis recomendada de Complera consiste en una tableta administrada por vía oral una vez por día con alimentos.

Disfunción renal: Dado que Complera es una combinación de dosis fijas, no debe recetarse a pacientes que requieran un ajuste de la dosis, como aquellos que tienen disfunción renal moderada o grave (depuración de creatinina estimada inferior a 50 mL por minuto).

Coadministración con rifabutina: Si se coadministra Complera con rifabutina, se recomienda tomar una tableta adicional de 25 mg de rilpivirina una vez por día de manera concomitante con Complera, junto con alimentos, durante todo el tiempo que se coadministre la rifabutina.

No se recomienda el uso de Complera en pacientes menores de 18 años.

Nuevas indicaciones:

Complera, una combinación de dos inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósidos del VIH-1 (emtricitabina y tenofovir disoproxil fumarato) y un inhibidor de la transcriptasa inversa no nucleósido (rilpivirina) está indicado como régimen completo para el tratamiento de la infección por el VIH-1 en pacientes adultos sin antecedentes de tratamiento antirretroviral y con un valor de ARN del VIH-1 inferior o igual a 100.000 copias/mL al comienzo del tratamiento, y en determinados pacientes adultos con supresión virológica (ARN del VIH-1 <50 copias/mL) que se encuentran recibiendo un régimen antirretroviral estable al comienzo del tratamiento, con el fin de reemplazar su actual régimen terapéutico antirretroviral.

Nuevas contraindicaciones, precauciones y advertencias:

#### Contraindicaciones:

Complera no debe coadministrarse con los fármacos mencionados a continuación, dado que pueden producirse disminuciones significativas en las concentraciones plasmáticas de Rilpivirina a causa de la inducción de las enzimas CYP3A o el aumento del pH gástrico, lo que puede ocasionar pérdida de la respuesta virológica y posible resistencia a Complera o a la clase de ITRNN:

- Los anticonvulsivos carbamazepina, oxcarbazepina, fenobarbital, fenitoína;
- Los antimicobacterianos rifampicina, rifapentina;
- Los inhibidores de la bomba de protones, como dexlansoprazol, esomeprazol, lansoprazol, omeprazol, pantoprazol, rabeprazol;
- El glucocorticoide dexametasona sistémica (más de una dosis única);
- La hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*).

#### Advertencias y Precauciones:

- Acidosis láctica/hepatomegalia grave con esteatosis.
- Pacientes coinfectados por el VIH-1 y el VHB.
- Reacciones cutáneas y de hipersensibilidad.
- Nueva aparición o empeoramiento de la disfunción renal.
- Interacciones medicamentosas.
- Trastornos depresivos.
- Hepatotoxicidad.
- Efectos óseos del tenofovir DF: Disminución de la densidad mineral ósea; y Defectos de mineralización.
- Coadministración con otros productos.
- Redistribución de las grasas.
- Síndrome de reconstitución inmunitaria.

#### Nuevas reacciones adversas:

- Acidosis láctica/hepatomegalia grave con esteatosis.
- Exacerbaciones agudas graves de la hepatitis B.
- Reacciones cutáneas y de hipersensibilidad.
- Nueva aparición o empeoramiento de la disfunción renal.
- Trastornos depresivos.
- Hepatotoxicidad.
- Efectos óseos del Tenofovir DF.
- Síndrome de reconstitución inmunitaria

#### Experiencia poscomercialización

Se han identificado las siguientes reacciones adversas durante la experiencia poscomercialización en pacientes que recibieron regímenes que contenían rilpivirina o tenofovir DF. Debido a que las reacciones que aparecen en el período poscomercialización son informadas voluntariamente por una población de tamaño

indeterminado, no siempre es posible calcular su frecuencia de manera confiable ni establecer una relación causal con la exposición al fármaco.

**Complera:**

Trastornos del metabolismo y de la nutrición

Aumento de peso

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Reacciones cutáneas y de hipersensibilidad graves, incluidos casos de reacción farmacológica con eosinofilia y síntomas sistémicos

**Rilpivirina:**

Trastornos renales y urinarios

Síndrome nefrótico

**Emtricitabina:**

No se han identificado reacciones adversas poscomercialización para incluir en esta sección.

**Tenofovir disoproxil fumarato:**

Trastornos del sistema inmunitario

Reacción alérgica, incluso angioedema

Trastornos del metabolismo y de la nutrición

Acidosis láctica, hipopotasemia, hipofosfatemia

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

**Disnea**

Trastornos gastrointestinales

Pancreatitis, aumento de la amilasa, dolor abdominal

Trastornos hepato biliarios

Esteatosis hepática, hepatitis, aumento de enzimas hepáticas (más comúnmente: AST, ALT, gamma GT)

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Erupción cutánea

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo

Rabdomiólisis, osteomalacia (que se manifiesta como dolor óseo y puede contribuir a las fracturas), debilidad muscular, miopatía

Trastornos renales y urinarios

Insuficiencia renal aguda, insuficiencia renal, necrosis tubular aguda, síndrome de Fanconi, tubulopatía renal proximal, nefritis intersticial (incluso casos agudos), diabetes insípida nefrótica, disfunción renal, aumento de la creatinina, proteinuria, poliuria

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración

**Astenia**

Las siguientes reacciones adversas, indicadas bajo los encabezados de los sistemas corporales anteriores, pueden producirse como consecuencia de una tubulopatía renal proximal: rabdomiólisis, osteomalacia, hipopotasemia, debilidad muscular, miopatía, hipofosfatemia.

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe aclarar la nueva indicación puesto que no son claras las circunstancias del cambio de la terapia. Adicionalmente la sala considera que el interesado debe explicar la razón para condicionar el uso del medicamento a los valores de ARN del VIH-1 inferior o igual a 100.000 copias/mL al comienzo del tratamiento.

### 3.3.20. ILEVRO® 0.3% SUSPENSIÓN OFTÁLMICA

Expediente : 20068507  
 Radicado : 2016103238  
 Fecha : 29/07/2016  
 Interesado : Laboratorios Alcon de Colombia S.A

Composición: Cada mL contiene 3mg de Nepafenaco

Forma farmacéutica: Suspensión oftálmica

Indicaciones: Indicado para el tratamiento del dolor y la inflamación asociados a la cirugía de cataratas.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a cualquiera de los ingredientes de la fórmula o a otros aines.

Advertencias y precauciones: aumento del tiempo de sangrado: con algunos fármacos antiinflamatorios no esteroides, incluido ilevro™ (suspensión oftálmica de nepafenaco) al 0,3 %, existe el potencial de aumento del tiempo de sangrado debido a interferencia con la agregación trombocítica. Ha habido informes que indican que los fármacos antiinflamatorios no esteroides aplicados en los ojos pueden causar un aumento del sangrado de los tejidos oculares (incluido hipema) junto con la cirugía ocular. Se recomienda usar ilevro™ (suspensión oftálmica de nepafenaco) al 0,3 % con precaución en pacientes con tendencias conocidas al sangrado o que están recibiendo otros medicamentos que puedan prolongar el tiempo de sangrado. Demora de la cicatrización: los fármacos antiinflamatorios no esteroides (Aine) tópicos, incluido ilevro™ (suspensión oftálmica de nepafenaco) al 0,3 %, pueden retardar o demorar la cicatrización. También se sabe que los corticosteroides tópicos retardan o demoran la cicatrización. El uso

concomitante de fármacos aine tópicos y corticosteroides tópicos puede aumentar el potencial de problemas de cicatrización. Efectos corneales: el uso de fármacos aine tópicos puede ocasionar queratitis. En algunos pacientes susceptibles, el uso continuado de fármacos aine tópicos puede ocasionar ruptura del epitelio, adelgazamiento corneal, erosión corneal, ulceración corneal o perforación corneal. Estos eventos pueden constituir una amenaza para la vista. Los pacientes con indicios de ruptura del epitelio corneal deben interrumpir inmediatamente el uso de fármacos aine tópicos, incluido ilevro™ (suspensión oftálmica de nepafenaco) al 0,3 %, y se debe hacer un control cuidadoso de la salud de la córnea. La experiencia posterior a la comercialización con fármacos aine tópicos indica que es posible que los pacientes con cirugías oculares complicadas, denervación corneal, defectos del epitelio corneal, diabetes mellitus, enfermedades de la superficie ocular (p. Ej., síndrome de ojo seco), artritis reumatoide o repetidas cirugías oculares en un período corto tengan un mayor riesgo de eventos adversos corneales que pueden llegar a constituir una amenaza para la vista. Los fármacos aine tópicos deben usarse con precaución en estos pacientes. La experiencia posterior a la comercialización con fármacos aine tópicos también indica que el uso más de 1 día antes de la cirugía o el uso posterior a los 14 días después de la cirugía puede aumentar el riesgo del paciente y la gravedad de los eventos adversos corneales. Uso de lentes de contacto: ilevro™ (suspensión oftálmica de nepafenaco) al 0,3 % no debe administrarse mientras se usan lentes de contacto. Uso en poblaciones específicas: embarazo: efectos teratógenos.

Categoría c para el embarazo: los estudios de reproducción realizados con nepafenaco en conejos y ratas en dosis orales de hasta 10 mg/kg/día no han revelado indicios de teratogenia debida a nepafenaco, pese a la inducción de toxicidad materna. En esta dosis, la exposición a nepafenaco y amfenaco en el plasma de los animales fue, en el caso de las ratas, de aproximadamente 70 y 630 veces la exposición en el plasma de los seres humanos en la dosis oftálmica tópica humana recomendada, y en el caso de los conejos, de 20 y 180 veces la exposición en el plasma de los seres humanos, respectivamente. En las ratas, las dosis tóxicas a nivel materno = 10 mg/kg se asociaron a distocia, aumento de las pérdidas posteriores a la implantación, menor peso y crecimiento fetal y menor supervivencia fetal. Se ha demostrado que nepafenaco atraviesa la barrera placentaria en las ratas. No hay estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas. Debido a que los estudios de reproducción realizados con animales no siempre predicen la respuesta humana, ilevro™ (Suspensión oftálmica de nepafenaco) al 0,3 % debe usarse durante el embarazo únicamente si el beneficio potencial justifica el riesgo potencial para el feto. Efectos no teratógenos. Debido a los efectos conocidos de los fármacos inhibidores de la biosíntesis de las prostaglandinas en el sistema cardiovascular fetal (cierre del conducto arterial), se debe evitar el uso de ilevro™ (suspensión oftálmica de nepafenaco) al 0,3 % durante las últimas etapas del embarazo. Madres en período de lactancia: nepafenaco se excreta en la leche de ratas en período de lactancia. Se desconoce si este fármaco se excreta en la



leche humana. Debido a que muchos fármacos se excretan en la leche humana, se debe proceder con precaución cuando se administre ilevro™ (suspensión oftálmica de nepafenaco) al 0,3 % a una mujer en período de lactancia. Uso pediátrico: no se han establecido la seguridad y eficacia de ilevro™ (suspensión oftálmica de nepafenaco) al 0,3 % en pacientes pediátricos menores de 10 años. Uso geriátrico: no se han observado diferencias generales de seguridad y eficacia entre los pacientes ancianos y más jóvenes.

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora la aprobación de la modificación de indicaciones, para el producto de la referencia.

Nuevas indicaciones:

Prevención y tratamiento del dolor y de la inflamación asociados a cirugía de catarata. Manejo del dolor e inflamación asociado con cirugía de catarata.

Reducción del riesgo del edema macular postoperatorio asociado a la cirugía de catarata en pacientes diabéticos.

**CONCEPTO: La Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora aplaza la evaluación de éste producto dado lo voluminoso del expediente, lo que dificultó el estudio para ésta sesión.**

### 3.17. AUDIENCIAS

#### 3.17.1. JARDIANCE 10 mg JARDIANCE 25 mg

Radicado: 17013405

Fecha : 07/02/2017

Interesado: Boehringer Ingelheim S.A.

La Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recibió en la sesiones de Julio de 2017 al interesado Boehringer Ingelheim S.A. con el fin de escuchar los argumentos en razón a los conceptos emitidos en Acta No. 30 de 2016, numeral 3.3.24. y Acta No. 27 de 2016, numerales 3.3.7., y 3.3.9.

#### 3.17.2. ONIVYDE (IRINOTECAN LIPOSOME INJECTION) SOLUCIÓN INYECCABLE 5mg/5mL

Radicado: 17015773

Fecha : 13/02/2017

Interesado: Baxalta Colombia S.A.S

La Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recibió en la sesiones de Julio de 2017 al interesado Boehringer Ingelheim S.A. con el fin de escuchar los argumentos en razón a los conceptos emitidos en Acta No. 24 Primera Parte de 2016, numeral 3.1.2.1.

Para dar cumplimiento al artículo 15 de la Resolución 2014033531 de 2014 se deja constancia en la presente acta que los asuntos relacionados con los numerales del 3.1.1., al 3.17, corresponden a casos relacionados con el otorgamiento, modificación, renovación, llamado revisión de oficio y o cualquier otro trámite asociado a registros sanitarios que requieren de la expedición del correspondiente acto administrativo por parte de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos, lo anterior sin perjuicio de la revisión integral de la presente acta, que deberá surtirse al interior de dicha Dependencia.

Siendo las 13:00 del día 13 de Julio de 2017, se da por terminada la sesión ordinaria – presencial.

Se firma por los que en ella intervinieron:

**JORGE OLARTE CARO**  
Miembro SEMPB Comisión Revisora

**JESUALDO FUENTES GONZÁLEZ**  
Miembro SEMPB Comisión Revisora

**MARIO FRANCISCO GUERRERO**  
Miembro SEMPB Comisión Revisora

**MANUEL JOSÉ MARTÍNEZ OROZCO**  
Miembro SEMPB Comisión Revisora

**FABIO ANCIZAR ARISTIZABAL GUTIERREZ**  
Miembro SEMPB Comisión Revisora

**JOSE GILBERTO OROZCO DÍAZ**  
Miembro SEMPB Comisión Revisora

**GICEL KARINA LÓPEZ GONZÁLEZ**  
Secretaria Ejecutiva SEMPB Comisión Revisora

**FRANCISCO JAVIER SIERRA ESTEBAN**  
Director Técnico de Medicamentos y Productos Biológicos  
Secretario Técnico de la Sala Especializada de Medicamentos  
y Productos Biológicos de la Comisión Revisora